

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES

NUMERO	476.196
FECHA DE PRESENTACION	20 DIC. 1978

A1

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

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 160339/77	32 FECHA 30 Diciembre 1977	33 PAIS Japón
---	-------------------------------	------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
------------------------	--	---

53 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para preparar solvatos cefalosporinicos"

71 SOLICITANTE (S)

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

Nasataka Fukuzura e Hisao Tobiki

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Sufiol

S-1-20690C(F-16686)
EX-JA-II

POOR QUALITY

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, de nacionalidad japonesa, domiciliada en No. 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, por
5. "Procedimiento para preparar solvatos cefalosporínicos", con prioridad de la solicitud japonesa 160339/77 de fecha 30 Diciembre 1977. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto solvato de (es decir, en) 1,2-propilenglicol de un ácido 7- \sqrt{D} -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico antibiótico. - - - - -

15. Más específicamente, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto solvato de 1,2-propilenglicol de ácido 7- \sqrt{D} -alfa-amino-alfa-(p-hidroxife-

- nil); amido-7-(1,2,3-triazol-5-iltionetil)-3-cefaem-4-carboxílico que comprende disolver ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1,2,3-triazol-5-iltionetil)-3-cefaem-4-carboxílico o un compuesto solvato del mismo en un
5. 1,2-propilenglicol ácido bajo condiciones substancialmente anhidras y neutralizar la disolución resultante para precipitar un compuesto solvato cristalino de 1,2-propilenglicol de ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1,2,3-triazol-5-iltionetil)-3-cefaem-4-carboxílico. - - - -
10. El ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1,2,3-triazol-5-iltionetil)-3-cefaem-4-carboxílico se denomina también cefatricina y un procedimiento para su preparación se revela en las publicaciones de patente japonesa (no examinadas) 31689/74 y 94696/74. El compuesto presente
15. revelado en las anteriores publicaciones se halla en una forma amorfa o en una forma de compuesto cristalino de solvato de metanol y, por ello, el compuesto no puede utilizarse como fármaco debido a la contaminación con las impurezas o a la toxicidad del metanol presente en el compuesto solvato. -
20. Además, la publicación de patente japonesa (no examinada) 105813/75 revela procedimientos para convertir el anterior compuesto amorfo o el compuesto cristalino de solvato de metanol en un compuesto solvato de 1,2-propilenglicol, no tóxico. Los procedimientos revelados allí son los dos procedimientos
25. alternativos siguientes que conducen a compuestos cristalinos solvato de 1,2-propilenglicol: - - - - -

5. 1) un procedimiento que comprende disolver ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefen-4-carboxílico o un compuesto solvato en 1,2-propilenglicol acuoso bajo condiciones ácidas y neutralizar la disolución resultante para obtener compuesto solvato cristalino de 1,2-propilenglicol y - - - - -

10. 2) un procedimiento que comprende disolver ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefen-4-carboxílico o un compuesto solvato del mismo en una disolución acuosa que contiene un compuesto orgánico soluble en agua que tiene un grupo funcional cetona y, después de neutralizar la disolución resultante, diluir la disolución con 1,2-propilenglicol para obtener un compuesto solvato cristalino de 1,2-propilenglicol. - - - - -

15. Sin embargo, ninguno de estos procedimientos convencionales es satisfactorio por lo que se refiere a realizar el procedimiento a escala industrial dado que requieren complicadas operaciones dentro de un período de tiempo relativamente corto en un disolvente acuoso bajo condiciones fuertemente ácidas pero la preparación de una disolución uniforme, requerida en estos procedimientos convencionales, toma en general mucho tiempo y por lo tanto el material de partida tiende a descomponerse durante la preparación de la disolución. - - - - -

25. Como resultado de extensos estudios para resolver

los anteriores problemas, los inventores de la presente han hallado un procedimiento que puede proporcionar fácilmente el deseado compuesto solvato de 1,2-propilenglicol de ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefen-4-carboxílico, con alto rendimiento y con alta pureza. - - - - -

5.

Más específicamente, los inventores de la presente han hallado que el ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefen-4-carboxílico o un compuesto solvato par na son escasamente solubles en 1,2-propilenglicol pero pueden disolverse fácilmente en 1,2-propilenglicol por conversión del compuesto cefen o de su solvato descrito anteriormente en una sal ácida del mismo y han hallado además que un compuesto solvato de 1,2-propilenglicol de ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefen-4-carboxílico puede precipitarse con alto rendimiento realizando la anterior disolución de la sal de ácido en 1,2-propilenglicol neutro. - - - - -

10.

15.

Dado que los anteriores procesos se realizan bajo condiciones substancialmente anhidras, pueden impedirse las indeseables reacciones secundarias, tales como la reacción de hidrólisis del anillo de beta-lactama y puede obtenerse, con alto rendimiento, un producto cristalino puro. - - - - -

20.

Como se ha descrito anteriormente, el ácido 7- β -

25.

5. alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1,2,3-triazol-5-iltionetil)-3-cefam-4-carboxílico o un compuesto solvato del mismo es, por se, escasamente soluble en 1,2-propilenglicol substancialmente anhidro pero, cuando se añade un ácido a la anterior mezcla, puede obtenerse fácilmente una disolución límpida. - - - - -

10. De manera general, en el procedimiento de esta invención, no es necesario aislar la sal ácida de ácido 7- α -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1,2,3-triazol-5-iltionetil)-3-cefam-4-carboxílico pero, si se desea, pueda aislarse la sal ácida y después puede disolverse en 1,2-propilenglicol. Son ejemplos de ácidos que pueden utilizarse para formar 1,2-propilenglicol ácido el cloruro de hidrógeno gaseoso, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y los compuestos que son capaces de generar los anteriores ácidos durante los procesos según el procedimiento de esta invención, por ejemplo cloruro de trimetilsililo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo y similares, pero el cloruro de hidrógeno gaseoso es particularmente preferido por la facilidad de trabajo. - - - - -

15.

20.

25. La expresión "compuesto solvato de ácido 7- α -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1,2,3-triazol-5-iltionetil)-3-cefam-4-carboxílico" utilizada en la presente invención designa un hidrato o un compuesto solvato con un disolvente orgánico. El hidrato puede ser de forma amorfa como se revela en las publicaciones de patente japonesa (no exami

- nadas) 31689/74 y 94696/74 o un sesquihidrato o un monohidrato. Además, el compuesto solvato con un disolvente orgánico puede ser en general un compuesto solvato con metanol. La disolución lípida así obtenida se neutraliza entonces con una base orgánica por lo que puede precipitarse, como cristales, el deseado compuesto solvato de 1,2-propilenglicol de ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-ilmetilto)-3-cefa-4-carboxílico. De manera general, los cristales precipitan lentamente y, por ello, puede añadirse a la disolución una pequeña cantidad de compuesto solvato de 1,2-propilenglicol auténtico para fomentar la cristalización, si así se desea. - - - - -
- 5.
- 10.

- Son ejemplos de bases orgánicas que pueden utilizarse para la neutralización la trietilamina, la piridina, la dimetilaminina, la dietilamina, el amoníaco y similares. Las sales formadas con estas bases orgánicas son en general fácilmente solubles en 1,2-propilenglicol y por ello puede evitarse la contaminación de la sal descrita anteriormente en los cristales deseados. - - - - -
- 15.

- La separación de los cristales deseados respecto a la disolución de 1,2-propilenglicol puede realizarse, de manera general, por filtración pero, dado que el 1,2-propilenglicol es, per se, altamente viscoso, es ventajoso diluir la mezcla de reacción con un disolvente que sea soluble en 1,2-propilenglicol, antes de la operación de filtración, por lo que puede realizarse más fácilmente la separación. Además,
- 20.
- 25.

5. el contenido de 1,2-propilenglicol en el compuesto solvato cristalino deseado puede controlarse en el grado deseado mediante el control de la cantidad del disolvente anteriormente descrito. Son ejemplos de disolventes que pueden utilizarse para este fin el etanol, el acetonitrilo, la acetona, el agua y similares. - - - - -

10. El compuesto cristalino solvato de 1,2-propilenglicol obtenido según el procedimiento de esta invención es altamente estable y, cuando los cristales se dispersan en agua, no tiene lugar deterioro de las actividades fisiológicas del compuesto que cause efecto adverso alguno sobre la cristalinidad y la uniforme dispersabilidad de los cristales o la formación de materiales aceitosos, grumosos y viscosos. - -

15. La invención de esta solicitud se describirá en detalle con referencia a los siguientes Ejemplos, pero estos Ejemplos se dan sólo a título de ilustración y no deben considerarse limitativos de la presente invención. A menos que se indique de otra forma, todas las partes, porcentajes y relaciones lo son en peso. - - - - -

20. Ejemplo 1

Se disolvió monometanolato de ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-iltio-metil)-3-cefam-4-carboxílico (1,0 g), a temperatura ambiente, en una disolución seca y al 1% de ácido clorhídrico-1,2-

- propilenglicol (8 ml). Después de adición de piridina (0,32 ml) a la mezcla resultante mientras se agitaba, desapareció el color amarillo claro de la mezcla de reacción e inmediatamente después empezaron a precipitar cristales incoloros.
5. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente se añadió acetonitrilo (100 ml) a la mezcla y los cristales precipitados se separaron por filtración. Los cristales se sequearon entonces al vacío a 40-50°C para obtener un compuesto solvato de 1,2-propilenglicol (1,02 g). Los cristales así obtenidos resultaron ser un complejo combinado con 1 mol de 1,2-propilenglicol, por análisis espectral de RMN. - - - - -
- 10.

Ejemplo 2

- Se disolvió monohidrato de ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cafeol-4-carboxílico (1,0 g), a temperatura ambiente, en una disolución seca y al 0,5% de ácido clorhídrico-1,2-propilenglicol (14 ml). Después de la adición de piridina (0,3 ml) a la mezcla resultante mientras se agitaba, desapareció el color amarillo pálido de la mezcla de reacción y, aproximadamente 1 minuto después, empezaron a precipitar cristales incoloros. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente se añadieron 100 ml de acetonitrilo a la mezcla y los cristales precipitados se separaron por filtración. Los cristales se secaron entonces al vacío a 40-50°C para obtener un compuesto solvato de 1,2-propilenglicol (0,98 g). Los cristales así obtenidos resultaron ser un com-
- 15.
- 20.
- 25.

plejo combinado con 1 mol de 1,2-propilenglicol, por análisis espectral de RMN. - - - - -

Ejemplo 3

5. Se disolvió monometanolato de ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1,2,3-triazol-5-iltio-
10. metil)-3-oxen-4-carboxílico (1,0 g) a temperatura ambiente en una disolución seca y al 0,5% de ácido clorhídrico-1,2-propilenglicol (15 ml). Después de añadir gota a gota trietilamina (0,25 ml) a la mezcla resultante mientras se agitaba, desapareció el color amarillo pálido de la mezcla de
15. reacción y, aproximadamente 1 minuto después, empezaron a precipitar cristales incoloros. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió acetonitrilo (100 ml) a la mezcla a lo que siguió un tratamiento realizado de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 2 para obtener un compuesto solvato de 1,2-propilenglicol (0,89 g). Los cristales así obtenidos resultaron ser un complejo combinado con 1 mol de 1,2-propilenglicol, por análisis espectral de RMN. - - - - -

20.

Ejemplo 4

La reacción se realizó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 3, pero utilizando etanol (100 ml) en vez de acetonitrilo, después de precipitados los cristales. Los cristales así obtenidos se separaron por filtración

para obtener un compuesto solvato de 1,2-propilenglicol (0,77 g). Los cristales así obtenidos resultaron ser un complejo combinado con 1 mol de 1,2-propilenglicol, por análisis espectral de RMN. - - - - -

5.

Ejemplo 5

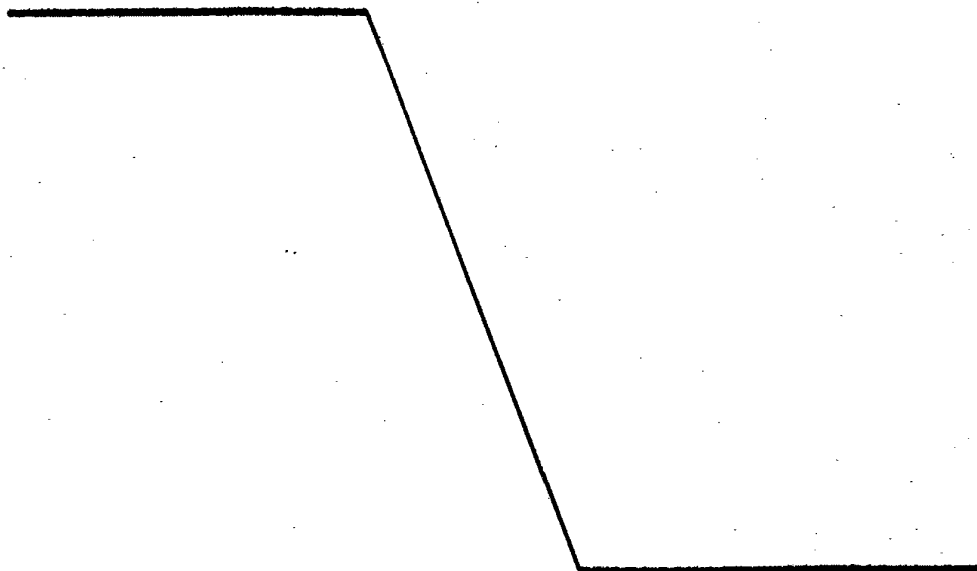
Se disolvió monacetato de ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-oxo-4-carboxílico (0,50 g) a temperatura ambiente en una disolución al 1% de ácido sulfúrico-1,2-propilenglicol (4 ml). Con la adición gota a gota de piridina (0,35 ml) a la mezcla resultante mientras se agitaba, el color amarillo pálido de la mezcla de reacción desapareció y, aproximadamente un minuto después, empezaron a precipitar cristales incoloros. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, se añadió acetonitrilo (50 ml) a la mezcla y los cristales precipitados se separaron por filtración. Los cristales se secaron entonces al vacío a 40-50°C para obtener un compuesto solvato de 1,2-propilenglicol (0,52 g). Los cristales así obtenidos resultaron ser un complejo combinado con 1 mol de 1,2-propilenglicol, por análisis espectral de RMN.

Ejemplo 6

Se suspendió ácido 7- β -alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-oxo-4-carboxílico (1,0 g) en 1,2-propilenglicol (20 ml) a tempera-

- tura ambiente. Se añadió, con agitación, cloruro de trimetil sililo (0,66 g) cuando se obtuvo una disolución límpida. Con la adición, gota a gota, de piridina (0,82 ml) a la mezcla resultante mientras se agitaba, empezaron a precipitar cristales incoloros. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, se añadió acetonitrilo (50 ml) a la mezcla y los cristales precipitados se separaron por filtración. En tonces los cristales se secaron al vacío a 40-50°C para obtener un compuesto solvato de 1,2-propilenglicol (0,88 g). Los cristales así obtenidos resultaron ser un complejo combinado con 1,3 mol de 1,2-propilenglicol, por análisis espectral de RMN. - - - - -
- 5.
- 10.

15. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar solvatos cefalosporínicos de 1,2-propilenglicol de ácido 7- α -D-alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado porque comprende disolver

5. ácido 7- α -D-alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico o un compuesto solvato del mismo en un 1,2-propilenglicol ácido bajo condiciones substancialmente anhidras y neutralizar la disolución resultante para precipitar un compuesto solvato cristalino de 1,2-propilenglicol de ácido 7- α -D-alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. - - - - -

10.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SOLVATOS CEFALOSPORINICOS". - - - - -

15.

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 20 DIC. 1978
P.A.M. CURELL SUÑOL

