P.I. 4086.653

RIFAR S.R.L.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS DE CEFADROXIL CRISTALINO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção refere-se a novos compostos de cefadroxil cristalino e a um processo para a sua preparação.

O cefadroxil é uma substância antibiótica bem conhecida que possui actividade antibacteriana: encontra-se descrito e reivindicado na patente de invenção norte-americana nº 3.489.752 de acordo com a qual é obtido por acilação de 7-ADCA com um derivado amino-protegido de D(-)-alfa-p-hidroxi-fenil-glicina. A patente de invenção norte-americana nº 3.985.741 descreve a preparação de cefadroxil por acilação de 7-ADCA com um anidrido misto de D-(-)-alfa-p-hidroxi-fenil-glicina quando o último grupo alfa-amino é bloqueado com um composto beta-ceto tal como aceto-acetato de metilo: à mistura reaccional adiciona-se em primeiro lugar água e depois dimetilformamida para precipitar um solvato cristalizado de cefadroxil que possui um conteúdo de água superior a 3% que, após filtração, é transformado em pasta fluida em metanol a 90%.

A patente de invenção norte-americana nº 4.504.657 descreve e reivindica uma forma diferente de cefadroxil, que é o mono-hidrato de cefadroxil cristalino possuindo um padrão de difracção de raios X bem definido caracterizando o referido composto: este mono-hidrato de cefadroxil cristalino é obtido (ver também

a patente de invenção norte-americana RE 31.730) por acilação de 7-ADCA sililado com cloridrato de cloreto de D(-)-alfa-p--hidroxi-fenil-glicina. À mistura reaccional adiciona-se primeiro água e depois dimetilformamida para precipitar o solvato de dimetilformamida que, após filtração, é tratado com água ou com uma mistura de água/dissolvente para cindir o solvato e precipitar o composto final desejado.

A presente invenção refere-se a um novo cefadroxil cristalino que possui um teor de água de cerca de 3% e é caracterizado pelas seguintes propriedades de difracção de raios X:

Distância	Intensidade relativa
10,59	30
8,68	100
8,03	43
7,14	39
6,72	41
6,18	40
5,67	11
5,49	23
4,83	69
4,71	52
4,65	25
4,23	57
4,13	55
3,98	74
3,87	33
3,80	36
3,31	30
3,02	15

2,95	18
2,88	25
2,64	25
2,55	19
2,52	17
2,48	14
2,43	15
2,31	16
2,14	13
2,04	9

Este novo composto de cefadroxil que no seguimento é chamado "hemihidrato de cefadroxil" tem-se apresentado mais estável do que o mono-hidrato de cefadroxil cristalino conhecido.

O hemihidrato de cefadroxil é obtido mediante adição a uma solução aquosa contendo cefadroxil, acabada de ser preparada a partir de 7-ADCA, de um dissolvente escolhido entre dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona ou monometilformamida, enquanto se controla o pH da solução dentro da gama de 5,5-6, para produzir o solvato de cefadroxil correspondente que precipita e se elimina mediante filtração.

Após secagem, o precipitado filtrado é transformado em pasta fluida com uma mistura de de metanol-álcool isopropílico na proporção compreendida entre 30:70 e 70:30 em volume contendo entre 5% e 12% de água, a uma temperatura compreendida entre cerca de + 45°C e +55°C e depois isola-se o hemihidrato de cefadroxil cristalino assim obtido.

Podem utilizar-se todos os métodos conhecidos para transformar o 7-ADCA na solução aquosa mencionada contendo cefadroxil. Por exemplo, é possível seguir os processos descritos no Exemplo XVI do pedido de patente de invenção europeia nº 001.133

ou no Exemplo 1 e 2 do pedido de patente de invenção britânica nº 2.064.511 ou nos Exemplos 1 a 4 da patente de invenção norte-americana nº 4.234.721.

Têm sido feitas tentativas para utilizar também o solvato de dimetilformamida-cefadroxil conhecido (ver as patentes de invenção norte-americanas nºs 3.985.741, 4.504.657 e RE 31.730) mas foi impossível obter o hemi-hidrato de cefadroxil final desejado (foi sempre isolado o mono-hidrato de cefadroxil cristalino conhecido) : isto parece ser devido ao facto de o solvato cefadroxil - DMF ter um valor de K.F. de 1,8% ou superior, tal como está descrito também no Exemplo 6A da patente de invenção norte-americana nº 3.985.741 e no Exemplo 2A da patente de invenção norte-americana nº 4.234.721.

A utilização dos solvatos de cefadroxil de dimetilacetamida, de N-metil-2-pirrolidona e de monometilformamida é portanto crítica, o que pode ser devido ao seu teor de água muito baixo ($< 1,0\%$); esses solvatos são compostos intermediários novos e essenciais para a produção do hemi-hidrato de cefadroxil e fazem portanto parte da presente invenção e são aqui reivindicados per se.

A utilização da mistura metanol/álcool isopropílico também tem provado ser essencial: na verdade, se se utilizar álcool etílico, a molécula de cefadroxil decompõe-se; se se utilizar metanol isoladamente, a molécula do cefadroxil final retém uma quantidade excessivamente elevada do mesmo metanol (superior a 0,4%), o que é inaceitável como consequência da sua toxicidade. Verificou-se que isto também é verdadeiro quando se utiliza metanol na mistura com outros álcoois em que o teor de metanol é demasiadamente elevado.

O álcool isopropílico não decompõe a molécula de cefa-

droxil e a sua toxicidade é muito mais baixa do que a do metanol, mas verificou-se que não pode ser utilizado isoladamente porque é impossível obter hemi-hidrato de cefadroxil cristalino puro.

Verificou-se, surpreendentemente, que se se adicionar metanol ao álcool isopropílico em uma quantidade compreendida entre 30 e 70% de álcool isopropílico e 70 a 30% de metanol, obtém-se o hemi-hidrato de cefadroxil cristalino novo com um teor de metanol inferior a 0,010% (correspondendo a 100 ppm).

A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos em que os espectros de RMN foram registados numa solução de D_2O (15 mg/ml) num espectómetro variam XL-300.

Exemplo I Solvato de dimetilacetamida-cefadroxil

Adicionou-se 7-ADCA (45g) a cloreto de metileno (700 ml) à temperatura ambiente. Adicionou-se trietilamina (35,5g) durante 15 minutos, com agitação, a uma temperatura inferior a 25°C. O trimetil-cloro-silano (43,2g) foi depois adicionado, gota a gota, durante 30 minutos. A mistura foi agitada a 30°C durante 90 minutos e depois arrefecida até -10°C.

Adicionaram-se dimetilanilina (31g) e solvato hemidioxano de cloridrato de cloreto de D(-)-p-hidroxi-fenil-glicilo (63g) e agitou-se a mistura a -5°C / 0°C durante cerca de 90 minutos. Adicionou-se água (170 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos. A fase aquosa foi diluída com dimetilacetamida (350ml) e o pH ajustado até 6,0 mediante adição lenta de dietilamina a 25°C. A mistura foi agitada a 20°C durante 120 minutos. O solvato de dimetilacetamida-cefadroxil

foi recolhido por filtração, lavado com dimetilacetamida/água a 2 : 1 e depois com acetona para produzir, após secagem a 40°C, 81,3g do composto do título.

K.F. : 0,51%

ENSAIO DE HPLC : 69,3% na base seca

RMP : 6,9 - 7,35 δ(m,C_6H_4-); 5,59 δ[d, C(7)-H]; 5,15 δ(s,C<u>H</u>-CO); 4,98 δ[d, C<u>H</u>-<u>S</u>];3,02-3,42 δ(m, S-C<u>H</u>$_2$); 1,8 δ(s, CH_3) característico da porção de cefadroxil e os picos seguintes devidos ao dissolvente:

2,83-3,01 δ[s,s, $N(CH_3)_2$]; 2,04 δ(d,$COCH_3$)

^{13}C-RMN: 21,07 δ[<u>C</u>H$_3$-C=]; 30,93 δ[<u>C</u>H$_2$-S]; 58,78 δ[<u>C</u>H-NH$_2$]; 59,51 δ [<u>C</u>H-S]; 61,16 δ [NH-<u>C</u>H-CO] ; 124,60 δ[<u>C</u>''-CH$_3$]; 126,11 δ[<u>C</u>'-COOH]; 166,21 δ[<u>C</u>O, β-lactama] ; 172,37 δ[<u>C</u>OOH]; 172,58 δ[<u>C</u>O-NH];129,05 δ, 132,7 δ, 118,99 δ, 160,45 δ[átomos de carbono aromáticos] característico da porção de cefadroxil e os picos seguintes devidos ao dissolvente:

23,15 δ[CO-<u>C</u>H$_3$]; 37,93 δ[N-<u>C</u>H$_3$]; 40,85 δ[N-<u>C</u>H$_3$]; 176,74 δ[<u>C</u>O].

<u>Exemplo 2</u> <u>Hemi-hidrato de cefadroxil cristalino</u>

Transformou-se em pasta fluida solvato de dimetilacetamida-cefadroxil (50g) preparado de acordo com o Exemplo 1 em uma mistura de álcool isopropílico (250ml) e metanol (120ml) na presença de 24ml de água a 48°-50°C.

Decorridos 120 minutos a mistura foi arrefecida até 10°C, filtrada e lavada com acetona para produzir 34,5g de hemi-hidrato de cefadroxil cristalino.

K.F. : 2,8%

Metanol : 0,009%

Álcool isopropílico : 0,17%

Ensaio de HPLC : 99,1% na base seca

O pó exibe as seguintes propriedades de difracção de raios X determinadas com a radiação (comprimento de onda : lambda 1,54051 Angstrom) produzida com um tubo de raios X Cu/Ni :

Distância	Intensidade relativa
10,59	30
8,68	100
8,03	43
7,14	39
6,72	41
6,18	40
5,67	11
5,49	23
4,83	69
4,71	52
4,65	25
4,23	57
4,13	55
3,98	74
3,87	33
3,80	36
3,31	30
3,02	15
2,95	18
2,88	25
2,64	25
2,55	19
2,52	17
2,48	14

2,43	15
2,31	16
2,14	13
2,04	9

Exemplo 3 Solvato de monometilformamida-cefadroxil

Adicionou-se 7-ADCA (30g) a cloreto de metileno (450ml), a seguir adicionou-se trimetil-cloro-silano (28,8g) e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A trietilamina (23,7g) foi depois adicionada, gota a gota, durante um período de 30 minutos enquanto se deixou a temperatura atingir 30°C. A mistura foi depois agitada duas horas a 30°C e arrefecida a seguir até -10°C.

Adicionaram-se bis-trimetil-silil-ureia (21g) e solvato hemidioxano de cloridrato de cloreto de D(-)-p-hidroxi-fenil-glicilo (45g) e deixou-se a mistura reagir a -5°C durante 90 minutos. Após agitação adicional durante 30 minutos a 0°C, adicionou-se água (115ml).

A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos, a camada aquosa arrefecida até 5°C e diluída com monometilformamida (240ml). A trietilamina foi adicionada lentamente no decurso de 60 minutos e o pH foi ajustado até 5,7 a 20°C. Após agitação durante 2 horas a pasta fluida foi filtrada, o bolo do filtro lavado com monometilformamida/água a 2 : 1 e depois com acetona para produzir, após secagem a 40°C, 49g do composto do título:

K.F. : 0,9%

Ensaio de HPLC : 79,8% na base seca

RMP : além dos picos característicos da porção de cefadroxil apresentada no exemplo 1, os picos seguintes são devidos ao dis-

solvente 7,98δ[s, HCO]; 2,71δ cis [s,$NHCH_3$].

^{13}C-RMN : além dos picos característicos da porção de cefadroxil apresentada no exemplo 1, os picos seguintes são devidos ao dissolvente:

27,07δ[$\underline{C}H_3$]; 167,6 δ[H-$\underline{C}O$].

Exemplo 4 Hemi-hidrato de cefadroxil cristalino

Transformou-se em pasta fluida o solvato de monometil-formamida-cefadroxil (30g) preparado de acordo com o Exemplo 3 em 150ml de uma mistura a 1 : 1 de metanol e álcool isopropílico na presença de 16ml de água a 52°C. Após 70 minutos a 52°C a mistura foi arrefecida até 10°C, filtrada e lavada com acetona para produzir 23,2g de hemi-hidrato de cefadroxil cristalino.

K.F. : 2,9%

Ensaio de HPLC : 99,6% na base seca

Metanol : 0,008% álcool isopropílico : 0,15%

O pó exibe as mesmas propriedades de difracção de raios X do produto obtido no Exemplo 2.

Exemplo 5 Solvato de dimetilacetamida-cefadroxil

Adicionou-se a acetona (170ml) um sal de Dane de metil-potássio de D(-)-p-hidroxi-fenil-glicina (30,3g) e arrefeceu-se a mistura até -40°C.

Adicionaram-se clorocarbonato de etilo (11,15g) e N-metilmorfolina (0,25ml) a -40°C. Manteve-se a temperatura a -35°C durante 120 minutos e arrefeceu-se depois a mistura até -55°C.

Adicionou-se 7-ADCA (21,5g) a +5°C à água (50ml) e dimetil-sulfóxido (90ml) e adicionou-se trietilamina (11,3g). A solução obtida foi arrefecida até 0°C e a suspensão do anidrido misto (a -55°C) foi adicionada à solução de 7-ADCA.

A mistura foi agitada a -25°C durante 60 minutos; elevou-se a temperatura até 0°C e adicionou-se lentamente HCl a 37% durante 60 minutos para um pH constante de 1,8. Adicionou-se cloreto de metileno (175ml) e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A camada superior foi diluída em dimetilacetamida (170ml) e acetona (70ml), o pH foi ajustado para 6,5 a 0°C com trietilamina e a mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas. O solvato foi lavado com dimetilacetamida/água a 2 : 1 e depois com acetona para produzir 40,5g do composto do título após secagem a 40°C.

K.F. : 0,63%

Ensaio de HPLC : 69,1% na base seca.

Exemplo 6 Solvato de 1-metil-2-pirrolidona-cefadroxil

Fez-se reagir 7-ADCA (30g) de acordo com o processo descrito no Exemplo 1 utilizando 1-metil-2-pirrolidona em vez de dimetilacetamida. Rendimento : 52g

K.F. : 0,85%

Ensaio de HPLC : 68,7% na base seca

RMP : além dos picos característicos da porção de cefadroxil apresentada no Exemplo 1, os picos seguintes são devidos ao dissolvente 3,45δ[t, CH_2(5)]; 2,36δ[t, CH_2(3)]; 1,98δ[q, CH_2(4)]; 2,84δ[s, (N-CH_3)].

^{13}C-RMN : além dos picos característicos da porção de cefadro-

xil apresentada no Exemplo 1, os picos seguintes são devidos ao dissolvente:

19,71δ[$\underline{C}H_2(4)$]; 32,27δ[N,$\underline{C}H_3$]; 33,45δ[$\underline{C}H_2(3)$]; 52,97δ[$\underline{C}H_2(5)$]; 180,84δ[$\underline{C}O$ (2)].

Exemplo 7 Hemi-hidrato de cefadroxil cristalino

Transformou-se em pasta fluida solvato de 1-metil-2-pirrolidona-cefadroxil (30g) numa mistura de 100ml de álcool isopropílico e 50ml de metanol mantida a uma temperatura compreendida entre 45°C e 48°C na presença de 19ml de água durante 100 minutos. Após arrefecimento até 10°C a mistura foi filtrada, o produto lavado com acetona e seco a 40°C.

Rendimento : 19,5g de hemi-hidrato

K.F. : 2,5%

Ensaio de HPLC : 98,2% na base seca

Metanol : 0,009%

Álcool isopropílico : 0,18%

Exemplo 8 Hemi-hidrato de cefadroxil cristalino

Transformou-se em pasta fluida solvato de dimetilacetamida-cefadroxil (40g) em uma mistura de álcool isopropílico (100ml), metanol (200ml) e água (30ml) a 18°C-50°C.

Decorridos 120 minutos a mistura foi arrefecida até 10°C, filtrada e lavada com acetona para produzir 26,8g de hemi-hidrato de cefadroxil cristalino.

K.F. : 3,1%

Ensaio de HPLC : 98,7% na base seca

Metanol : 0,008% Álcool isopropílico : 0,02%

Exemplo 9 Hemi-hidrato de cefadroxil cristalino

Transformou-se em pasta fluida solvato de monometil-formamida-cefadroxil (30g) em uma mistura de metanol (100ml), álcool isopropílico (47ml) e água (13ml) a 50°C. Após 90 minutos a 50°C arrefeceu-se a mistura até 10°C, filtrou-se e lavou-se com acetona para produzir 22,9g de hemi-hidrato de cefadroxil cristalino.

K.F. : 3,0%

Ensaio de HPLC : 99,1% na base seca

Metanol : 0,008% Álcool isopropílico : 0,010%

Exemplo 10 Hemi-hidrato de cefadroxil cristalino

Transformou-se em pasta fluida solvato de 1-metil-2-pirrolidona-cefadroxil em uma mistura de metanol (80ml), álcool isopropílico (60ml) e água (10ml) a 50°C durante 90 minutos. Após arrefecimento até 10°C a mistura foi filtrada, o produto lavado com acetona e seco a 40°C para produzir 19,1g de hemi-hidrato de cefadroxil cristalino.

K.F. : 2,9%

Ensaio de HPLC : 98,9% na base seca

Metanol : 0,009%

Álcool isopropílico : 0,16%

Reivindicações

1.- Processo para a prepararação de hermihidrato de cefadroxil cristalino, caracterizado pelo facto de se adicionar, a uma solução aquosa de cefadroxil acabada de ser preparada a partir de 7-ADCA, um dissolvente escolhido entre dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, monometil-formamida, enquanto se controla o pH da solução dentro da gama de 5,5 a 6, para se obter o produto de solvatação de cefadroxil correspondente que precipita e é filtrado e que, após secagem, é transformado em pasta fluida com uma mistura de metanol: álcool isopropílico desde 30:70 até 70:30 em volume, contendo entre 5 e 12 % de água, a uma temperatura compreendida entre cerca de + 45° e +55°C, sendo o hemihidrato de cefadroxil cristalino assim obtido isolado da mistura reaccional.

2.- Processo para a preparação de hemihidrato de cefadroxil cristalino, caracterizado pelo facto de se promover a suspensão, a uma temperatura compreendida entre 45° e 55°C, de um produto de solvatação de cefadroxil de dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona ou monometilformamida com uma mistura de metanol: isopropanol a 30:70 até 70:30, em volume, contendo desde 5% até 12% de água e de se isolar o hemihidroto de cefadroxil cristalino assim obtido.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o conteúdo de água estar compreendido entre 3,5 % e cerca de 2,0 %

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar solvatos de cefadroxil de dimetilacetamida, de

N-metil-2-pirrolidona e de monometilformamida.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar hemidrato de cefadroxil cristalino exibindo as seguintes propriedades de difracção de raios X

Distância d(Å)	Intensidade Relativa
10,59	30
8,68	100
8,03	43
7,14	39
6,72	41
6,18	40
5,67	11
5,49	23
4,83	69
4,71	52
4,65	25
4,23	57
4,13	55
3,98	74
3,87	33

3,80	36
3,31	30
3,02	15
2,95	18
2,88	25
2,64	25
2,55	19
2,52	17
2,48	14
2,43	15
2,31	16
2,14	13
2,04	9

6.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade efectiva de um hemihidrato de cefadroxil cristalino, preparado pelo processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, com um veículo ou diluente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Lisboa, 28 de Janeiro de 1988

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

R E S U M O

"Processo para a preparação de novos compostos de cefadroxil cristalino e de composições farmacêuticas que os contêm"

A invenção refere-se a um novo hemihidrato de cefadroxil cristalino possuindo um K.F. compreendido entre cerca de 3,5 e 2,0 %: este composto é mais estável do que outras moléculas de cefadroxil.

O novo cefadroxil é obtido preparando e isolando um solvato de cefadroxil novo de dimetilacetamida, ou de N-metil-2-pirrolidona, ou de monometilformamida, transformando o referido solvato em pasta fluida com uma mistura de metanol/álcool isopropílico a 30:70 até 70:30 em volume, na presença de um conteúdo de água compreendido entre 5% e 12% , a uma temperatura compreendida entre cerca de +45° e + 55°C e filtrando a seguir o composto assim obtido.

Lisboa, 28 de Janeiro de 1988

O Agente Oficial da Propriedade Industrial