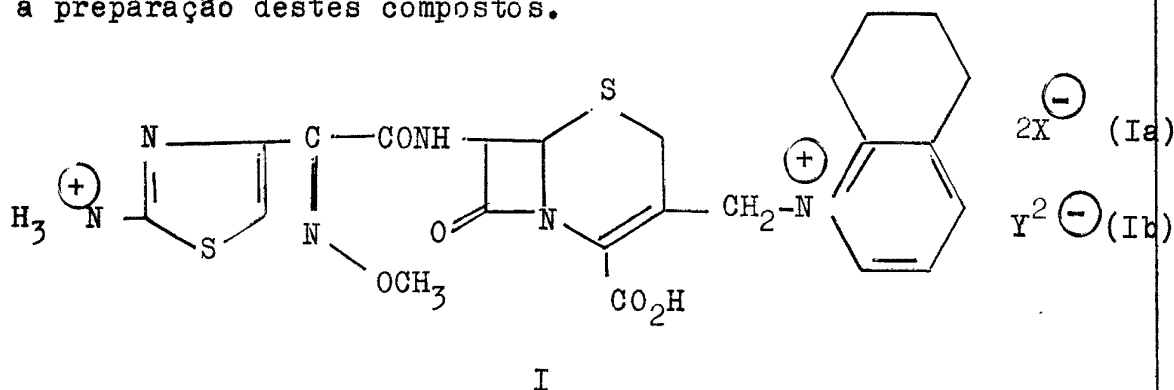


80-226

Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Rudolf Lattrell, Dr. Walter Dürckheimer e Dr. Reiner Kirrstetter, residentes na Alemanha Ocidental), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SAIS DE ADIÇÃO DE ÁCIDO CRISTALINOS DE CEFEME E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

Memória Descritiva

O objectivo da presente invenção são sais de adição de ácido cristalizados de um antibiótico de fórmula Ia ou Ib e os seus hidratos, bem como o processo para a preparação destes compostos.



Na fórmula geral I

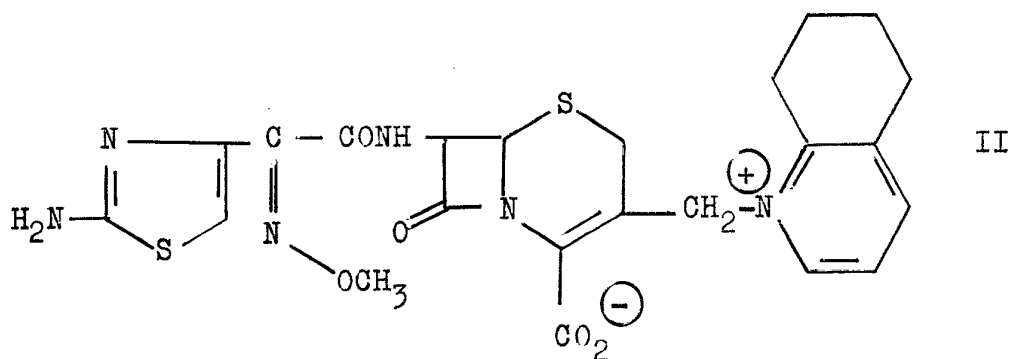
X^- representa um anião de um ácido monobásico

Y^{2-} representa um anião de um ácido dibásico, podendo X e Y ser um anião orgânico ou inorgânico.

Como anião inorgânico X^- ou Y^{2-} representam por exemplo Cl^- , Br^- , I^- , F^- , NO_3^- , ClO_4^- , SCN^- , HSO_4^- , especialmente aniões fisiologicamente compatíveis como por exemplo Cl^- , Br^- , HSO_4^- e SO_4^{2-} . Como anião orgânico X^- representa o anião de um ácido alifático monocarboxílico, dicarboxílico ou tricarboxílico, por exemplo $CH_2CO_2^-$, $CF_3CO_2^-$, $CCl_3CO_2^-$, especialmente o anião de um ácido fisiologicamente aceitável, como por exemplo o anião monomaleato $HOOCCH = CHCO_2^-$.

Para a aplicação parentérica é bastante apropriado o sulfato, que se distingue por uma tendência muito fraca de incorporação do dissolvente orgânico na rede cristalina. O diiodidrato é bastante apropriado para isolamento da betaina de fórmula II a partir dos preparados reativos.

Os processos para a preparação dos sais de adição de ácido de fórmula Ia e Ib são caracterizados pelo facto de 1) se fazer reagir uma cefeme-betaina de fórmula II

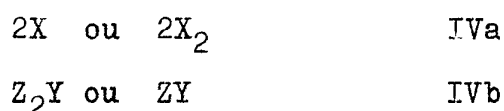


com um ácido monobásico de fórmula IIIa ou um ácido dibásico de fórmula IIIb



em que

X e Y possuem os significados anteriormente indicados, ou
2) se fazer reagir uma cefeme-betaina de fórmula II com ácidos de fórmula IIIa ou IIIb produzidos in situ, sendo estes ácidos produzidos a partir dos correspondentes sais de fórmula IVa e IVb

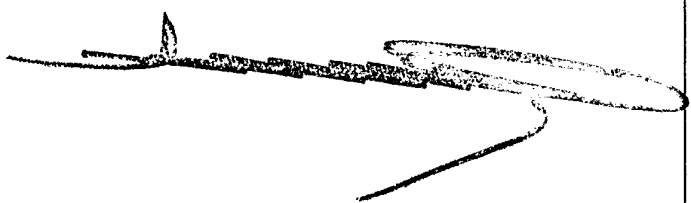


nas quais Z representa um catião de um metal monovalente ou bivalente, por exemplo Na^+ , K^+ , Ag^+ , Mg^{2+} , ou um ião amônio, por adição de um ácido forte, como por exemplo os ácidos minerais HCl , H_2SO_4 , ou

3) se preparar um sal de fórmula I solúvel em água, por exemplo um dicloridrato ou sulfato, segundo o processo 1, e se fazer reagir este com sais de fórmula IVa ou IVb nas quais X^- e Y^{2-} representam o anião de um sal dificilmente solúvel em água, por exemplo I^- .

A preparação da betaina de fórmula II, que serve de base aos sais de fórmula geral I de acordo com a invenção, é descrita na patente europeia nº 0064740 (exemplo 51).

De acordo com o processo 1 mistura-se uma solução do composto II em água ou numa mistura formada por água e um dissolvente orgânico miscível com água, como por exemplo metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano ou acetonitrilo, com um ácido monobásico ou dibásico de fórmulas IIIa ou IIIb. Os ácidos H^+X^- e $2H^+Y^{2-}$ podem



ser adicionados em substância ou em solução, por exemplo em solução em água ou em dissolventes orgânicos miscíveis com água anteriormente citados, ou numa mistura formada por água e destes dissolventes.

A formação dos sais de fórmula Ia e Ib é realizada a temperaturas compreendidas entre -20 e $+80^{\circ}\text{C}$, de preferência entre -5 e $+30^{\circ}\text{C}$. A cristalização dos sais é realizada espontaneamente por repouso, mediante agitação ou depois de inoculação ou por precipitação com um dissolvente, como acetona ou etanol.

Os ácidos de fórmula III tem que ser utilizados em quantidade pelo menos dupla da equimolecular, mas pode-se também utilizar um excesso.

Depois da adição do ácido III forma-se primeiro uma solução que pode ser filtrada, podendo em muitos casos ser vantajoso clarificar a solução com carvão ativado antes da filtração.

O processo pode também ser realizado dissolvendo em primeiro lugar o ácido III e adicionando-lhe directamente ou dissolvida em água o cefeme base II.

O composto de partida de fórmula II pode também ser libertado em solução aquosa a partir de um seu sal, por tratamento com um permutador iónico básico, por exemplo o permutador sólido Amberlite IRA 93, ou o permutador líquido Amberlite LA-2, e ser em seguida transformado num sal de adição de ácido como anteriormente.

De acordo com o processo 2 adiciona-se à solução do composto II o sal de fórmula IVa ou IVb numa quantidade pelo menos dupla da equimolecular até um excesso de 10 vezes, e põe-se na forma livre o ácido H^+X^- ou $2\text{H}^+\text{Y}^{2-}$ original por adição de um ácido mineral forte, como por exemplo



HCl ou H_2SO_4 .

Deste modo preparam-se os correspondentes sais dificilmente solúveis com ácidos, por exemplo com HI ou HSCN, produzidos in situ.

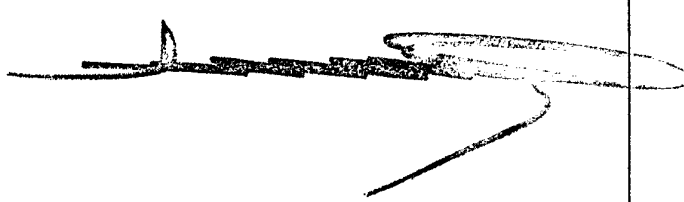
De acordo com o processo 3 adiciona-se à solução de um sal Ia ou Ib em água um sal de fórmula IVa ou IVb cujo anião de origem forma com o composto II um sal de adição de ácido dificilmente solúvel, por exemplo o diiodidrato ou dihidroperclorato do composto II. A marcha da reacção e a cristalização são realizados como foi descrito para o processo 1.

Os compostos de fórmulas Ia e Ib obtidos de acordo com os processos anteriores são isolados por exemplo por filtração ou centrifugação, e são secos preferivelmente com auxílio de um agente desidratante, como por exemplo ácido sulfúrico concentrado ou pentóxido de fósforo, à pressão normal ou em vácuo. Neste caso o composto de fórmula I precipita com hidrato ou anidro, consoante as condições da secagem.

Os compostos de fórmula geral I obtidos de acordo com a invenção revelam uma boa eficácia antibacteriana que é de salientar, tanto contra gérmes bacterianos gram-positivos como também gram-negativos.

Inesperadamente os compostos de fórmula I são também bastante eficazes contra bactérias que formam penicilinase e cefalosporinase. Como adicionalmente exibem ainda propriedades farmacológicas e toxicológicas favoráveis, representam importantes produtos quimioterapêuticos.

A invenção refere-se também, por conseguinte, a composições farmacêuticas para o tratamento de infecções microbianas em mamíferos (tanto no homem como tam-



bem nos animais) que são caracterizados pelo facto de conterem um ou mais compostos de acordo com a invenção, especialmente os sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis.

Os produtos de acordo com a invenção podem também ser aplicados em combinação com outras substâncias activas, por exemplo da série das penicilinas, cefalosporinas ou aminoglicósidos.

Os compostos de fórmula geral I podem ser administrados pelas vias subcutânea, intramuscular, intraarterial ou intravenosa, e nos animais também por via intratraqueal ou local, como por exemplo no úbere de animais produtores de leite.

As composições farmacêuticas que contêm como substância activa um ou mais compostos de fórmula geral I podem ser preparadas misturando-se os compostos de fórmula I com uma ou mais substâncias veiculares ou diluentes farmacologicamente compatíveis, como por exemplo substâncias tampão, e dando às misturas uma forma de composição apropriada para aplicação parentérica.

Como diluentes indicam-se por exemplo poliglicóis, etanol e água. As substâncias tampão são por exemplo compostos orgânicos como por exemplo N',N'-dibenziletilenodiamina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilglucimina, N-benzilfenetilamina, dietilamina, tris-(hidroximetil)-aminometano, ou compostos inorgânicos, como por exemplo também de fosfato, bicarbonato de sódio, ou carbonato de sódio. Para a aplicação parentérica interessam de preferência suspensões ou soluções em água, com ou sem substâncias tampão.

As doses apropriadas de compostos de fórmula geral I, no caso da administração ao homem, situam-se a cerca de 0,4 até 20 g/dia, de preferência de 0,5 até 4 g/dia para um adulto com cerca de 60 kg de peso corporal.

Podem ser administradas uma só dose ou em geral doses múltiplas, podendo a dose individual da substância activa conter uma quantidade de cerca de 50 até 1000 mg, de preferência de cerca de 1200 a 500 mg.

No caso de uma administração a animais interessam em principio todos os mamíferos, tendo em vista a sua importancia principalmente como animais domésticos e animais úteis. As doses variam para as espécies particulares de animais e podem, por exemplo, estar compreendidas entre cerca de 2,5 e 150 mg, de preferência entre cerca de 5 e 50 mg / kg de peso corporal do animal.

Era surpreendente o facto de os produtos de adição de ácido cristalinos obtidos de acordo com a invenção, exibirem um aumento inesperadamente forte da estabilidade tanto relativamente à betaina como também aos correspondentes sais amorfos. Assim, por exemplo, no sulfato cristalino sujeito a uma carga térmica durante várias semanas a actividade permanece quase inalterável, enquanto que nas outras formas de produtos anteriormente referidos a apresenta um forte declínio. Devido a estas propriedades inesperadamente boas dos produtos finais as composições preparadas com os mesmos possuem, em aplicação terapeutica, uma pureza e segurança muito superiores.

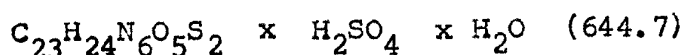
Os seguintes exemplos de realização para os compostos de adição de ácido preparados de acordo com a invenção do composto II. Sal interno do hidróxido de 1- $\angle\angle$ (6R, 7R)(Z)-7- $\angle\angle$ -2-(2-amino-4-tiazolil)-(metoxiimino)-acetil-7-amino-7-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo $\angle$ 4,2,0 $\angle$ octa-2-eno-3-il-7-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolínio, servem para uma melhor elucidação da invenção, mas não devem ser tomados como limitativos da mesma,

Exemplo 1:

Sulfato do composto II (processo 1)

Uma mistura de 8,2 g (0,01 moles) do sal diiodidrato do composto II (exemplo 2a), 15 ml de Amberlite LA-2 (serva 40610) 30 ml de água e 50 ml de acetato de etilo é agitada durante 30 minutos a 20°C. Passados 15 minutos tinha-se dissolvido o sal diiodidrato. Separara-se as fases e a fase aquosa foi lavada com 50 ml de tolueno. A fase aquosa que contém a betaina II, após adição de 0,6 g de carvão activado, é agitada 15 minutos, é filtrada, é arrefecida a 10°C e acidificada com ácido sulfúrico 6N até pH 1,3. Adicionam-se de imediato, mediante agitação, 60 ml de etanol frio. Depois de um curto tempo começa a cristalização do sulfato. A suspensão é agitada durante 4 horas a 5°C, filtra-se, lava-se o sedimento por duas vezes utilizando de cada vez 15 ml de etanol e seca-se em vácuo com P₂O₅ até peso constante.

Rendimento: 5,2 g (80,7%) de cristais incolores, decomposição a 182°C



calculado: C 42,8 H 4,4 N 13,1 S 14,9 H₂O 2,8 %

obtido: C 42,6 H 4,2 N 13,0 S 14,7 H₂O 3,1 %

Exemplo 2:

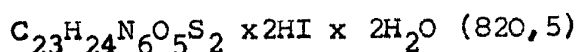
Diiodidrato do composto

a) Isolamento do composto II do preparado reactivo

22,6 g (0,17 moles) de 5,6,7,8-tetrahidroquinolina são adicionados gota a gota, mediante agitação a uma solução convenientemente arrefecida a 5°C de 28 g (0,14 moles) de trimetiliodosilano em 200 ml de diclorometano. Incorporam-se imediatamente na solução, sob agitação, 9,1 g (0,02 moles) de ácido 7- $\left[2-(2\text{-aminotiazol-4-il})-2-(2\text{-metoximinoacetamido})\right]$

cefalosporânico. A mistura é aquecida ao refluxo durante 2 horas, é imediatamente arrefecida a 5°C e hidrolizada por adição gota a gota de 60 ml de uma mistura de ácido iodídrico a 57%, água:etanol (1:4.%). O sal diisodidrato precipita na forma de um sedimento amarelo claro. Passadas 4 horas a 0°C filtra-se, lava-se com 100 ml de cloreto de metileno e 100 ml de acetona e seca-se ao ar.

Rendimento: 13 g (79,2%) cristais amarelo claro, decomposição > 200°C.



calculado: C 33,7 H 3,7 N 10,2 S 7,8 I 30,9 H₂O 4,3%

obtido: C 32,5 H 3,6 N 9,8 S 7,3 I 30,5 H₂O 3,8%

b) Diiodidrato do composto II (processo 1)

A uma solução de 0,01 moles do composto II preparado de acordo com o exemplo 1 adicionam-se 25 ml de ácido iodídrico 1N em solução aquosa. Forma-se imediatamente um sedimento amarelo que é removido por filtração, lavado com água e seco. O composto em todas as suas propriedades, é idêntico ao anteriormente descrito.

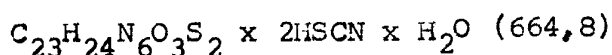
c) Diiodidrato do composto II (processo 3)

6,45 g (0,01 moles) do sulfato (exemplo 1) são dissolvidos em 200 ml de água e adiciona-se imediatamente uma solução de 5,5 g (0,035 moles) de iodeto de potássio em 5 ml de água. Depois de um curto período de tempo começa a cristalização do sal diiodidrato amarelo claro. Ao fim de duas horas filtra-se, lava-se o sedimento com água e seca-se. O composto, em todas as suas propriedades é idêntico ao anteriormente descrito.

Exemplo 3

Dihidrotiocianato do composto II (processo 2)

A uma solução de 1,06 g (2 milimoles) do composto II e 0,58 g (6 milimoles) de rodaneto de potássio em 6 ml de água adicionam-se sob agitação 6 ml de HCl. A suspensão cristalina formada é agitada duas horas a 10°C, o sedimento é removido por filtração e lavado duas vezes com água utilizando de cada vez 5 ml. Depois da secagem com P₂O₅ em vácuo obtém-se 0,78 g (59% do rendimento teórico) de cristais incolores que se decompõem a 166°C.



calculado: C 45,2 H 4,3 N 16,9 S 19,3 H₂O 2,7 %

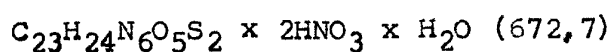
obtido: C 45,0 H 4,4 N 16,5 S 18,3 H₂O 1,5 %

Exemplo 4

Dihidronitrato do composto II (processo 1)

À solução de 1,06 g (2 milimoles) do composto II em 6 ml de água adicionam-se sob agitação 5 ml de ácido azótico 1N. O sedimento cristalino formado é isolado por filtração, lavado duas vezes com água gelada, utilizando de cada vez 3 ml e é seco com P₂O₅.

Rendimento: 0,92 g (67% do valor teórico) de cristais incolores, decomposição > 140°C



calculado: C 41,1 H 4,2 N 16,7 S 9,5 H₂O 2,7 %

obtido: C 40,9 H 4,1 N 16,6 S 9,3 H₂O 2,7 %

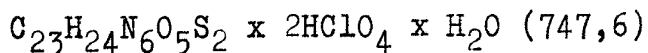
Exemplo 5

Dihidroperclorato do composto II (processo 1)

À solução de 1,06 g (2 milimoles) do composto II em 6 ml de água adicionam-se 5 ml de ácido perclórico 1N. O sedimento formado é isolado por filtração, é lavado 3 vezes com água utilizando 3 ml de cada vez, e é seco em vácuo com P₂O₅.



Rendimento: 1,2 g (80%) de cristais incolores, decomposição > 160°C



calculado: C 37,0 H 3,8 Cl 9,5 N 11,2 S 8,6 H₂O 2,4 %

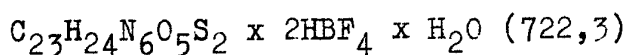
obtido: C 36,8 H 3,8 Cl 10,1 N 11,8 S 8,6 H₂O 2,8 %

Exemplo 6

Dihidrotetrafluorborato do composto II (processo 1)

A solução de 1,06 g (2 milimoles) do composto II em 6 ml de água adicionam-se 5 ml de ácido tetrafluorbórico 1N. O sedimento formado é isolado por filtração depois de uma hora de repouso em banho de gelo, é lavado com 2 ml de água gelada e seco com P₂O₅.

Rendimento: 0,85 g (59%) de cristais incolores, decomposição a 178°C



calculado: C 38,3 H 3,9 F 21,0 N 11,6 S 8,9 H₂O 2,5 %

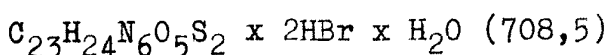
obtido: C 38,5 H 4,1 F 20,3 N 11,4 S 8,6 H₂O 2,8 %

Exemplo 7

Dibromidrato do composto II (processo 1)

A solução de 1,06 g (2 milimoles) do composto II em 6 ml de água adiciona-se 1 ml de ácido bromídrico 4N. O sedimento formado é isolado por filtração depois de 4 horas de repouso em banho de gelo, lavado com 1 ml de água gelada e seco com P₂O₅.

Rendimento: 0,11 g (75%) de cristais incolores que se decompõem a 188°C



calculado: C 39,0 H 4,0 Br 22,6 N 11,9 S 9,1 H₂O 2,6 %

obtido: C 38,5 H 3,8 Br 21,8 N 11,6 S 8,9 H₂O 2,9 %

Exemplo 8

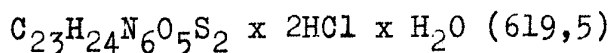
Dicloridrato do composto II (processo 1)

Uma solução de 1,06 g (2 milimoles) do composto II em 6 ml de água é acidificada com ácido clorídrico concentrado até pH 1,3. Desta solução separa-se depois de algum tempo um sedimento. Passadas 24 horas de repouso a 0°C filtra-se para remover o sedimento que se seca com P₂O₅.

Rendimento: 0,2 g (16%) de cristais incolores que se decompõem a 190°C.

Adicionam-se às águas mães 20 ml de etanol, concentra-se em vácuo e adicionam-se mais 6 ml de etanol à solução concentrada (3 ml). Decanta-se para remover um pouco de resina. A partir da solução separa-se, após repouso prolongado uma segunda fração cristalina que é removida por filtração e seca também com P₂O₅.

Rendimento: 0,3 g (24%), cristais incolores, decomposição > 180°C



calculado: C 44,6 H 4,6 Cl 11,4 N 13,6 S 10,3 H₂O 2,9 %

obtido: C 44,1 H 4,7 Cl 11,6 N 13,4 S 10,0 H₂O 3,3 %

Exemplo 9

Dihidrogenomaleato do composto II (Processo 1)

A uma solução de 1,006 g (2 mmole) do composto II e 0,58 g (5 mmole) de ácido maleico em 6 ml de água adicionam-se 18 ml de acetona. Filtra-se para remoção de uma ligeira turvação. Desta solução separa-se por cristalização, depois de repousar por uma noite a 0°C, um produto cristalino. Este é removido por filtração, lavado 3 vezes com acetona utilizando 10 ml de cada vez, e seco com

P_2O_5 .

Rendimento: 1,0 g (63%) cristais incolores, decomposição 135-140°C

$C_{23}H_{24}N_6O_5S_2 \times C_8H_8O_8 \times H_2O$ (796,8)

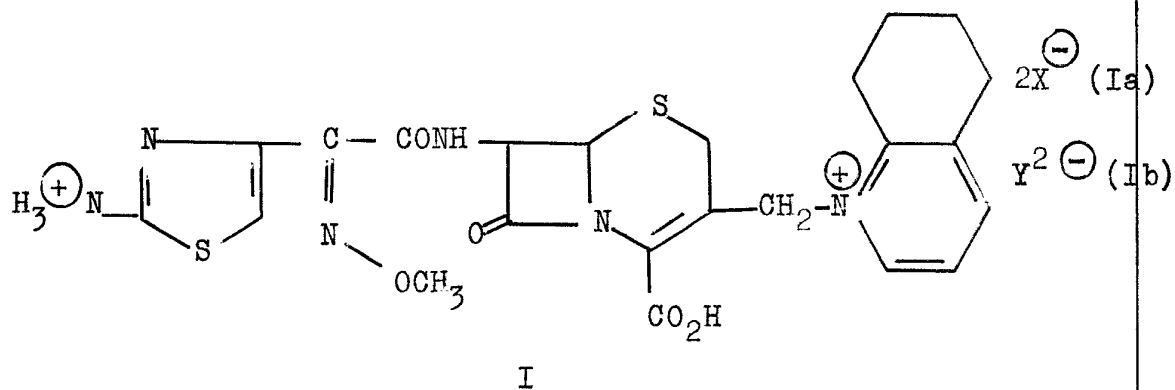
calculado: C 46,7 H 4,3 N 10,5 S 8,0 H_2O 2,3 %

obtido: C 46,9 H 4,5 N 10,8 S 8,2 H_2O 2,2 %

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de sais de adição de ácido cristalizados de cefeme, de fórmula geral I, e dos seus hidratos

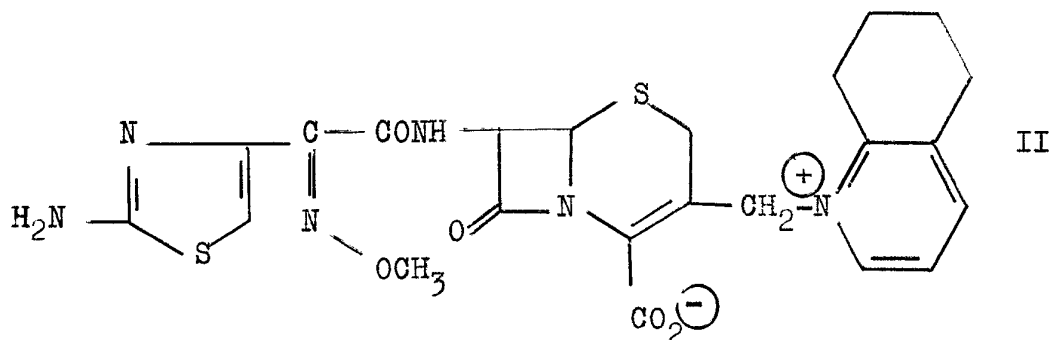


em que

X^- representa um anião de um ácido monobásico, orgânico ou inorgânico (fórmula Ia) e

Y^{2-} representa um anião de um ácido dibásico, orgânico ou inorgânico (fórmula Ib),
caracterizado pelo facto de se fazerem reagir

a) uma cefeme-betaina de fórmula II



com um ácido monobásico, orgânico ou inorgânico de fórmula IIIa ou com um ácido dibásico, orgânico ou inorgânico, de fórmula IIIb



em que

X e Y representam os aniões destes ácidos, ou

- b) uma cefeme-betaina de fórmula II com ácidos de fórmula IIIa e IIIb produzidos in situ, sendo estes ácidos obtidos a partir dos sais correspondentes de fórmulas IVa e IVb



nas quais Z representa um catião metálico monovalente ou bivalente, por adição de um ácido forte, ou

- c) um sal de fórmula I solúvel em água, obtido de acordo com a), com um sal de fórmula IVa ou IVb, nos quais X^- e Y^{2-} representam o anião de um sal dificilmente solúvel em água de um ácido orgânico ou inorgânico, monobásico ou dibásico.

Processo para a preparação de composições farmacêuticas eficazes contra infecções bacterianas em mamíferos, caracterizado pelo facto de se incorporar como ingrediente activo um derivado de cefeme de fórmula geral I, quando preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, eventualmente em mistura com substâncias de suporte, diluentes ou tampões farmacêuticamente correntes, e de se conferir à mistura obtida uma forma apropriada para administração farmacêutica.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 25 de Fevereiro de 1987, sob o nº P 37 06 020.1.

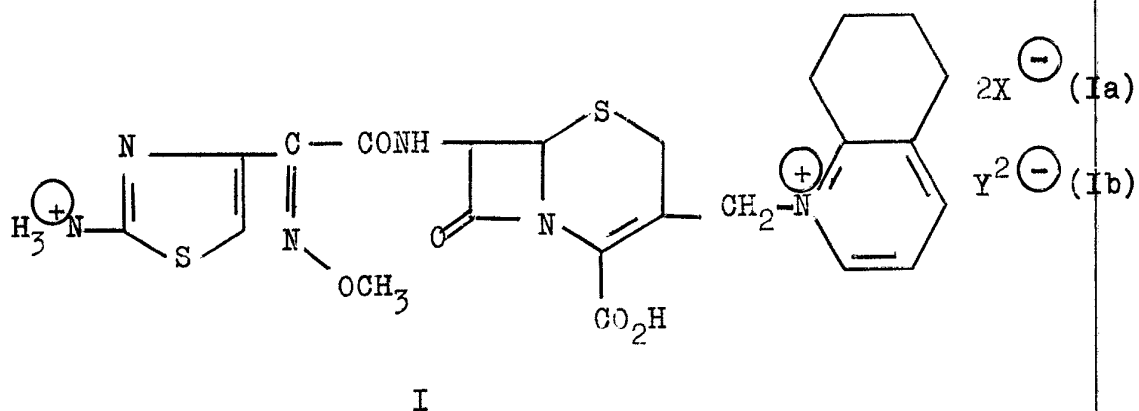
Lisboa, 24 de Fevereiro de 1988

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

RESUMO

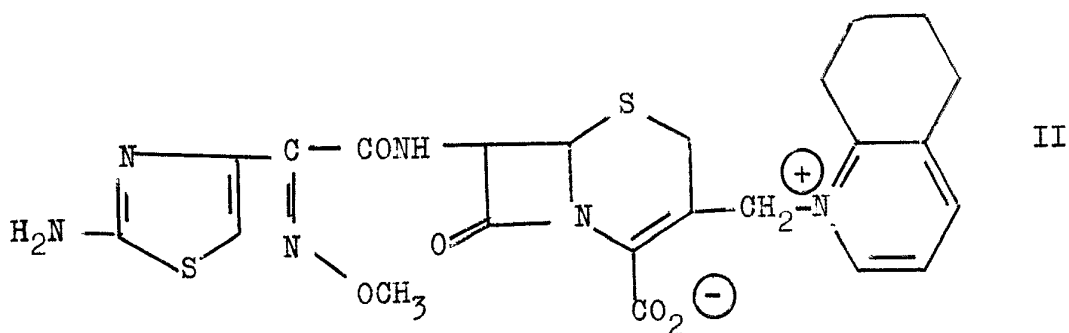
"PROCESSO PARA A PREFARAÇÃO DE SAIS DE ADIÇÃO DE ÁCIDO CRISTALIZADOS DE CEFEME E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de sais de adição de ácido cristalizados de cefeme, de fórmula geral I, e dos seus hidratos.



que compreende

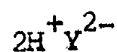
a) fazer-se reagir uma cefeme-betaina de fórmula II



com um ácido monobásico, orgânico ou inorgânico, de fórmula IIIa ou com um ácido dibásico, orgânico ou inorgânico, de fórmula IIIb



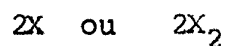
IIIa



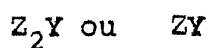
IIIb

em que X e Y representam os aniões destes ácidos, ou

- b) uma cefeme-betaina de fórmula II com ácidos de fórmulas IIIa e IIIb produzidos in situ, sendo estes ácidos obtidos a partir dos sais correspondentes de fórmulas IVa e IVb



IVa



IVb

nas quais Z representa um catião metálico monovalente ou bivalente, por adição de um ácido forte, ou

- c) um sal de fórmula I solúvel em água, obtido de acordo com a), com um sal de fórmula IVa ou IVb, nos quais X^- e Y^{2-} representam o anião de um sal dificilmente solúvel em água de um ácido orgânico ou inorgânico, monobásico ou dibásico.