



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207647
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/34//
A 61 K 31/545

(22) Přihlášeno 08 08 78
(21) [PV 4439-79]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 08 77
(77 25142) Francie

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 02 84

(72)
Autor vynálezu

AMIARD GASTON, NOISY-LE-SEC (Francie), BORMANN DIETER,
KELKHEIM (NSR), DUERCKHEIMER WALTER, HATTERSHEIM (NSR) a
JOLLY JEAN, FONTENAY-SOUS-BOIS (Francie)

(73)
Majitel patentu

ROUSSEL UCLAF, ROMAINVILLE (Francie)

(54) Způsob výroby krystalické hydratované formy sodné soli oximinového derivátu kyseliny 7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové

1

Vynález se týká způsobu výroby krystalické formy sodné soli oximinového derivátu kyseliny 7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové.

V dřívějších přihláškách vynálezů přihlašující společnosti byl popsán způsob výroby kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn a její sodné soli a byla požadována ochrana tohoto způsobu výroby.

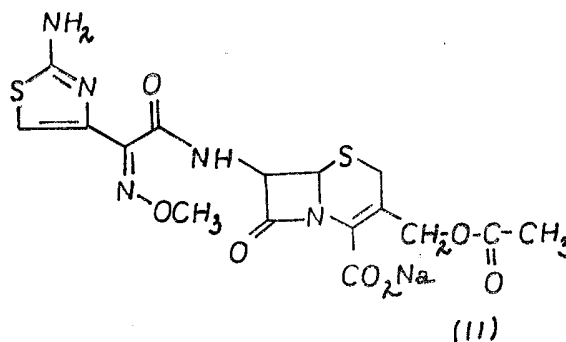
Tyto látky mají pozoruhodné antibiotic-

2

ké účinky na bakterie gram pozitivní a ještě více na bakterie gram negativní.

Předkládaný vynález se týká zvláštní krystalické formy výše popsané sloučeniny. Tato krystalická forma vykazuje výtečnou stabilitu, obzvláště výhodnou při farmaceutickém použití.

Předkládaný vynález má tedy jako předmět způsob výroby hydratované formy (krystalické) nazývané forma D sloučeniny obecného vzorce II



isomer syn,

která při zkoumání difrakce paprsků X na

práškovém vzorku, když bylo použito záření K_{α} mědi s vlnovou délkou $\lambda = 1,54 \cdot 10^{-10}$ m dává výsledky, shrnuté v následu-

její tabulce, ve které d představuje interretikulární rozestup a I/I_1 relativní intenzitu

d	I/I_1
9,3	0,95
8,8	0,09
6,5	0,07
6,46	0,06
6,10	0,13
5,30	0,25
5,12	0,05
5,03	0,04
4,57	0,04
4,40	0,17
4,20	0,29
3,96	0,70
3,88	0,18
3,76	0,34
3,6	1,00
3,41	0,15
3,27	0,09
3,19	0,11
3,13	0,13
3,10	0,13
3,03	0,15
2,97	0,06
2,78	0,07
2,72	0,04
2,69	0,04

d	I/I_1
2,60	0,19
2,50	0,11
2,44	0,05
2,40	0,08
2,32	0,09
2,25	0,05

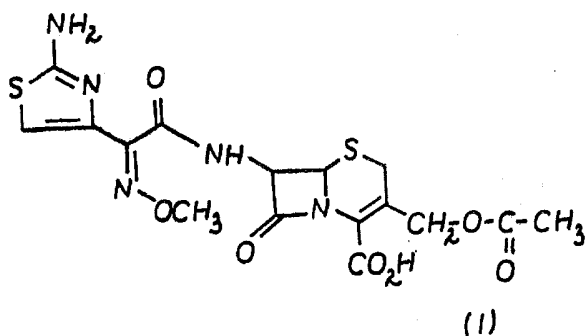
a která má infračervené spektrum znázorněné na obrázku v příloze.

Krystalisovaná sodná sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxylimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, byla již dříve získána v jiných krystalických formách. Nicméně forma nazývaná „D“ se ukázala jako stabilnější než dříve získané krystalické formy.

Nová krystalická forma nazývaná „D“ byla získána ve formě bílé pevné krystalické látky bez barevných odstínů.

Tato forma má slabou afinitu vzhledem k atmosférické vlhkosti a z tohoto důvodu má pozoruhodnou stabilitu.

Způsob výroby hydratované krystalické formy, nazývané D a definované výše se vyznačuje tím, že se nechá reagovat kyselina obecného vzorce I



její hydrát, její solvát v ethanolu nebo v kyselině mravenčí nebo směs jejího hydrátu a jejího solvátu v ethanolu nebo v kyselině mravenčí se sodnou solí organické kyseliny v methanolu, izoluje se sodná sůl vzorce II krystalisovaná ve formě methanolickeho solvátu a jestliže je to požadováno, transformuje se tento methanolickeý solvát na látku vzorce II neobsahující methanol a hydrát látky vzorce II nebo její methanolickeý solvát.

Způsob výroby kyseliny vzorce I, solvátu této kyseliny s kyselinou mravenčí a směs tohoto solvátu s hydrátem této kyseliny je popsán v belgickém patentu číslo 850 662. Ethanolickeý solvát této kyseliny je možno získat tak, že se na mravenčan této kyseliny působí ethanolom a hydrát této kyseliny vzorce I a směs jejího hydrátu a ethanolickeho solvátu je možno získat tak, že se buď kyselina vzorce I nebo její ethanolickeý solvát ponechá v kontaktu s atmosférickou vlhkostí.

Jako soli organických kyselin je možno uvést například sodné soli alifatických lineárních nebo rozvětvených karboxylových kyselin nasycených nebo nenasycených, obsahujících 1 až 18 atomů uhlíku a s výhodou 2 až 10 atomů uhlíku. Příslušné alifatické zbytky mohou být přerušeny jedním nebo více heteroatomy jako je například kyslík nebo síra a nebo mohou být substituovány arylovými zbytky jako je například fenyl, thienyl, furyl, nebo jedním nebo více hydroxylovými zbytky a nebo jedním nebo více atomy halogenu, jako je fluor, chlor, nebo brom, s výhodou chlor, jedním nebo více karboxylovými nebo alkoxykarbonylovými zbytky obsahujícími menší počet uhlíkových atomů, s výhodou methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl nebo propoxykarbonyl, jedním nebo více aryloxy zbytky, s výhodou fenoxý.

Navíc je možno jako organické kyseliny používat aromatické kyseliny dostatečně rozpustné, jako jsou například substituova-

né kyseliny benzoové, přičemž s výhodou se použije kyselin substituovaných nižšími alkylovými zbytky.

Jako příklad takovýchto kyselin je možno uvést následující kyseliny:

mravenčí,
octová,
akrylová,
máselná,
adipová,
isomáselná,
n-kapronová,
isokapronová,
chlorpropionová,
krotonová,
fenyloctová,
2-thienyloctová,
3-thienyloctová,
4-ethylfenyloctová,
glutarová,
monoethylester kyseliny adipové
kyselina hexanová,
heptanová,
dekanová,
olejová,
stearová,
palmitová,
3-hydroxypropionová,
3-methoxypropionová,
3-methylthiomáselná,
4-chlormáselná,
4-fenylmáselná,
3-fenoxymáselná,
4-ethylbenzoová a
1-propylbenzoová.

S výhodou je však používána některá ze solí následujících kyselin kyselina octová, kyselina 2-ethylhexanová a kyselina diethyloctová a mezi nimi s výhodou kyselina octová.

Výše uvedené sodné soli organických kyselin mohou být použity buď přímo, nebo připraveny in situ v závislosti na jejich rozpustnosti.

Výroba solí obecného vzorce II může být prováděna tak, že se kyselina cefalosporanová vzorce I v nerozpustné formě nebo ve formě hydrátu, ethanolického solvátu, solvátu v kyselině mravenčí nebo směsi hydrátu a solvátu v alkoholu nebo v kyselině mravenčí přemění v sodnou sůl v methanolu za pomoci sodné soli organické alifatické nebo aromatické kyseliny, uvedené výše.

S výhodou se používá sodných solí kyseliny octové, 2-ethylhexanové nebo diethyloctové.

Podle tohoto způsobu výroby se krystalická sloučenina získá ve formě methanolického solvátu. Tento solvát může být transformován na produkt, který již neobsahuje methanol intenzivním sušením například při teplotě 30 až 50 °C za vakua. Takto získané krystaly jsou hygroskopické.

Methanolický solvát, stejně tak jako produkt neobsahující methanol, se transformu-

jí hydratací na látku ve stabilní krystalické formě D.

Tato hydratace může být prováděna nejrozličnějšími způsoby, například:

— buď se látka udržuje ve velmi vlhkém prostředí, kterým je vzduch nebo například dusík,

— nebo se methanolický solvát nebo produkt neobsahující methanol suspendují v organickém rozpouštědle, mísitelném s vodou, obsahujícím 1 až 10 % vody. Tímto rozpouštědlem může být keton, jako je například aceton nebo alkohol, například ethanol, n-propanol, isopropanol nebo terc.butanol.

Varianta, která se s výhodou používá, spočívá v tom, že se sodná sůl suspenduje v ethanolu, obsahujícím 1 až 10 % vody a suspenze se míchá při teplotě okolí po zhruba 10 až 30 hodin.

Tímto způsobem se methanolický solvát nebo sloučenina neobsahující methanol transformuje tak, že se získá stabilní krystalická forma nazývaná „D“.

Obsah vody v krystalické formě D závisí na vlhkosti okolí a může dosahovat až 15 proc. bez modifikace krystalické struktury.

Sušením, s výhodou za vakua a při teplotě místnosti je možno snížit obsah vody na vhodnou hodnotu od 3 do 6 %.

Předmětem vynálezu je způsob výroby hydratované krystalické formy popsané výše, vyznačující se tím, že se působí na kyselinu vzorce I nerozpuštěnou hydratovanou, solvatovanou ethanolem nebo kyselinou mravenčí nebo na směs jejího hydrátu a jejího solvátu v ethanolu nebo kyselině mravenčí sodnou solí organické kyseliny v methanolu, izoluje se krystalický methanolický solvát získané sodné soli, vytvoří se jeho suspenze v rozpouštědle mísitelném s vodou a obsahujícím malé množství vody, ponechá se v suspenzi a pak se izoluje hledaná krystalická forma D.

Výhodný způsob provádění výše popsaného způsobu výroby je ten, že se jako sodná sůl organické kyseliny použije sodná sůl některé z následujících kyselin: octová, diethyloctová a ethylhexanová.

Jako rozpouštědlo, obsahující malé množství vody se při provádění právě popsaného způsobu výroby použije ethanol, obsahující 1 až 10 % vody.

Podmínky, při nichž se provádí popsané způsoby umožňují provádět tyto operace sterilně.

Jako ostatní krystalické formy sodné soli kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové, má i forma nazývaná „D“ velmi dobrou antibiotickou účinnost na jedné straně na bakterie gram pozitivní, jako jsou stafylokoky, streptokoky a obzvláště streptokoky resistantní vůči penicilinu a na druhé straně na bakterie gram-

negativní, jmenovitě na koliformní bakterie *Klebsiella*, *Proteus* a *Salmonella*.

Tyto vlastnosti umožňují využití popsané látky jako léčiva při léčení chorob způsobovaných choroboplodnými zárodky a obzvláště při léčení stafylokoků, jako jsou stafylokokové septikémie, maligní stafylokokie kůže, pyodermitidy, infikované a hnisající rány, anthrax, flegmona, erysipel, stafylokokie pochřipkové, bronchopneumonie a plicní záněty.

Tato látka může být také použita jako lék při léčení kolibacilos a příbuzných infekcí, při infekcích způsobovaných bakteriemi *Proteus*, *Klebsiella*, *Salmonella* a i při jiných onemocněních způsobovaných bakteriemi gramnegativními.

Tyto vlastnosti dávají možnost terapeutického použití jako léku, jmenovitě antibiotika, sodné soli kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn v hydratované krystalické formě, která je nazývána forma D.

Tato sodná sůl může být použita pro přípravu farmaceutických směsí obsahujících jako účinnou látku produkt popsaný výše.

Tyto sloučeniny mohou být podávány formou parenterální, orální nebo lokální aplikace na pokožku nebo mokvavá místa.

Tyto farmaceutické směsi mohou být připraveny ve stavu pevném nebo tekutém a mohou být podávány formami běžně užívanými v humánní medicíně, jako jsou například tablety, želé, granule, čípky, injekční přípravky, krémy připravené běžně užívanými metodami.

Aktivní látka může být v těchto farmaceutických směsích obsažena ve vehikulu běžně používaném, jako je například talek, arabská guma, laktosa, škrob, stearan hořečnatý, kakaové máslo, vodné i bezvodé nosiče, rostlinné i živočišné tuky, parafinové deriváty, glykoly, smáčedla, dispersní a emulgační činidla a konzervační činidla.

Podávaná dávka závisí na léčené chorobě a pacientovi, způsobu podávání a uvažovaném produktu. Může být například mezi 0,250 g až 4 g denně při podávání cestou orální a mezi 0,500 g až 1 g třikrát denně při podávání nitrosvalově.

Následující příklady ilustrují předmět vynálezu, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Příklad 1

Sodná sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-5-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, krystalizovaná ve formě nazývané forma D.

Etapa A:

Krystalizovaný methanolicový solvát sodné soli kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-

-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn.

Do 12 l čistého bezvodého methanolu se přidá 432 g bezvodého octanu sodného. Po rozpuštění se najednou přidá 3000 g kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, obsahující 5 % ethanolu a 0,9 % vody.

Míchá se při 18 až 20 °C v dusíkové atmosféře a po pěti minutách se dosáhne téměř úplného rozpuštění. Tento roztok se vpustí do reaktoru pod dusíkem o tlaku 0,15 až 0,2 MPa.

Do roztoku udržovaného při teplotě 15 až 20 °C se přidá pod dusíkovou atmosférou a za **velmi silného** míchání najednou při teplotě 18 až 20 °C 864 g bezvodého octanu sodného v 4,5 l methanolu. Získá se čirý roztok, který se udržuje pod dusíkovou atmosférou a za stálého míchání při teplotě 18 až 20 °C. Okamžitě se odebere 10 ml reakčního roztoku, škrábáním se vyvolá krystalizace a takto získaná suspenze se znovu vpustí do reakčního prostředí. Po zhruba 5 minutách započne krystalizace. Směs se udržuje po 4 hodiny při teplotě 18 až 20 °C v dusíkové atmosféře a za rychlého míchání. Krystalizace postupně narůstá. Suspenze se potom ochladí na 0 až +2 °C a potom se míchá 2 hodiny, pak se přelije a odstředí, vystírá se třikrát jedním litrem čistého bezvodého methanolu při 0 až +2 °C a potom jedenkrát 1,5 l. Suší se zhruba 48 hodin při 20–22 °C za vakua a získá se 2360 g očekávaného produktu.

H₂O (podle Fischera) = 1 %

methanol pomocí chromatografie = 8 %
Získaný produkt se homogenizuje prosíváním.

Etapa B:

Sodná sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, krystalizované ve formě nazývané forma D.

100 g prosáté látky, získané v předchozí etapě se umístí do 800 ml ethanolu, obsahujícího 5 % vody. Míchá se 15 až 20 hodin při 20 °C ± 2 °C. Odstředí se, promývá 100 ml ethanolu obsahujícího 5 % vody, suší se za vakua při 20 až 25 °C a získá se 99 g očekávané látky.

H₂O = 5,3 %

ethanol = méně než 0,2 %

methanol = méně než 0,2 %

Tato látka poskytuje infračervené spektrum a difrakci uvedenou v popisu.

Kyselina 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn, použitá jako výchozí látka je popsána v belgickém patentu číslo 850 662.

Příklad 2

Sodná sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, krystalizovaná ve formě nazývané forma D.

15 g kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn se rozpustí při -15°C v roztoku 5 g octanu sodného v 100 ml methanolu. Přidá se 3 g aktivního uhlí, roztok se filtruje a potom se zahřívá na 20°C .

Krystaly methanolickeho solvátu sodné soli kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, které jsou totožné s krystaly, získanými v etapě A příkladu 1 se získají tímto způsobem, popsaným výše.

A) Část takto získaných krystalů se suší za udržovaného vakua, methanol se eliminuje a krystaly, které jež neobsahují methanol se udržují po jednu noc v atmosféře nasycené vodní páry.

Získané bezbarvé krystaly se suší za vakua při teplotě okolí.

Takto získané krystaly obsahují 5,2 % vody (podle Fischera).

Infračervené spektrum a difrakce X potvrzují, že se jedná o látku identickou s látkou získanou v příkladě 1, tedy o krystalickou formu D příslušné sloučeniny.

B) Druhá část získaných krystalů se udržuje bez jiného předchozího zpracování jednu noc v nasycené atmosféře vodní páry. Krystaly se suší dvě hodiny za vakua při teplotě okolí.

Metoda podle Fischera udává přítomnost 4,9 % vody. Infračervené spektrum a difrakce X dokazují, že se jedná o tutéž látku jako v příkladě 1, tedy o sloučeninu krystalizovanou ve formě D.

Příklad 3

Sodná sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, krystalizovaná ve formě D

Smíchá se 175 ml čistého bezvodého methanolu, 25 ml demineralizované vody a 21,6 g bezvodého octanu sodného. Roztok se ochladí na 0 až $+2^{\circ}\text{C}$ za míchání a v dusíkové atmosféře.

Zmíněná teplota se stále udržuje a přidá se 108,7 g kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, obsahující zhruba 8 % ethanolu a okolo 0,5 % vody. Po rozpuštění kyseliny se míchá při 0 až $+2^{\circ}\text{C}$ v dusíkové atmosféře, pak se roztok nechá projít sterilizačním tepelně izolovaným filtrem za téže teploty se shromáždí ve sterilní nádobě.

Proplachuje se dvakrát 25 ml čistého bezvodého methanolu. Sterilní roztok udržovaný pod dusíkem při teplotě 0 až $+2^{\circ}\text{C}$ pravidelně precipituje během jedné hodiny míchání pod dusíkovou atmosférou v 500 ml ethanolu a 2 % vody a při teplotě 18 až 20°C .

Získaná suspence se nechá za stálého míchání pod dusíkovou atmosférou po několik hodin.

Po odstředění se produkt vystírá postupně 100 ml a potom 200 ml ethanolu s 5 % vody. Získá se vlhká látka, která se suší za vakua při teplotě 20 až 25°C . Takto se získá 96,5 g očekávané látky.

$\text{H}_2\text{O} = 4 \%$

ethanol = přibližně 0,4 %

Tato látka má infračervené spektrum krystalické formy D.

Příklad 4

Byl připraven injekční přípravek obsahující:

— sodnou sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, která krystalizovala ve formě D	500 mg
— sterilní vodný excipient	do 5 ml

Příklad 5

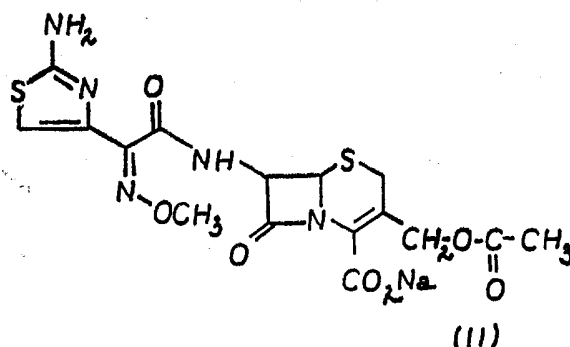
Byly připraveny želatinové tablety obsahující:

— sodnou sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, která krystalizovala ve formě D	250 mg
— excipient až do hmotnosti tablety	400 mg

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby krystalické hydratované formy sodné soli oximinového derivátu

kyseliny 7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové vzorce II

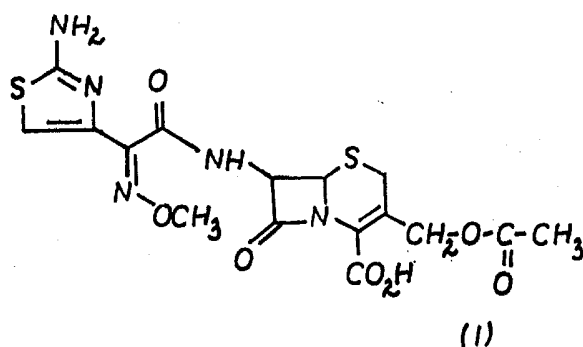


isomer syn, nazývané forma D, která při zkoumání difrakce paprsků X na práškovém vzorku při použití záření $K\alpha$ mědi s vlnovou délkou $\lambda = 1,54 \cdot 10^{-10}$ m dává výsledky, shrnuté v následující tabulce, ve které d představuje interretikulární rozestup a I/I_1 relativní intenzitu:

d	I/I_1
9,3	0,95
8,8	0,09
6,5	0,07
6,46	0,06
6,10	0,13
5,30	0,25
5,12	0,05
5,03	0,04
4,57	0,04
4,40	0,17
4,20	0,29
3,96	0,70
3,88	0,18
3,76	0,34

d	I/I_1
3,6	1,00
3,41	0,15
3,27	0,09
3,19	0,11
3,13	0,13
3,10	0,13
3,03	0,15
2,97	0,06
2,78	0,07
2,72	0,04
2,69	0,04
2,60	0,19
2,50	0,11
2,44	0,05
2,40	0,08
2,32	0,09
2,25	0,05

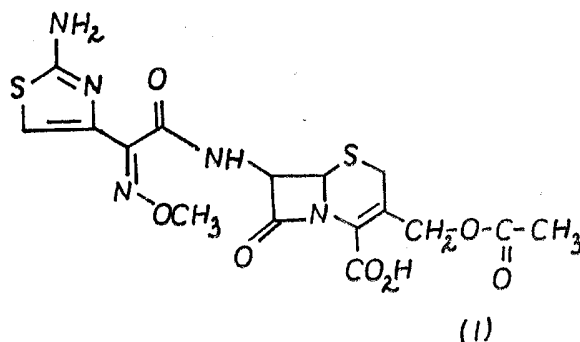
a která má infračervené spektrum znázorněné na obrázku v příloze, vyznačující se tím, že se nechá reagovat kyselina vzorce I



isomer syn, její hydrát, její solvát s ethanolem nebo s kyselinou mravenčí, anebo směs jejího hydrátu a jejího solvátu s ethanolem nebo s kyselinou mravenčí se sodnou solí organické kyseliny v methanolu, izoluje se sodná sůl vzorce II krystalizovaná ve formě methanolického solvátu a tento solvát se

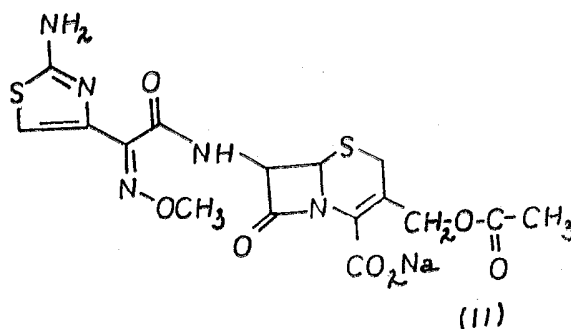
transformuje, je-li to požadováno, na látku vzorce II neobsahující již methanol a na hydrát látky vzorce II nebo jeho methanolický solvát.

2. Způsob výroby podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat kyselina vzorce I



její hydrát, její ethanolický solvát nebo směs jejího hydrátu a jejího ethanolického solvátu se sodnou solí organické kyseliny

v methanolu, izoluje se sodná sůl vzorce II



krystalizovaná ve formě svého methanolickeho solvátu a tento solvát se v případě potřeby transformuje na látku vzorce II, neobsahující již methanol a hydrát látky vzorce II nebo její methanolický solvát.

3. Způsob výroby podle bodu 2 pro výrobu krystalické hydratované soli, která byla definována v bodě 1, vyznačující se tím, že se působí na kyselinu vzorce I nebo na její hydrát nebo na její ethanolický solvát anebo na směs jejího hydrátu a ethanolického solvátu sodnou solí organické kyseliny v methanolu, izoluje se krystalický methanolický solvát získané sodné soli, vytvoří se suspence tohoto methanolickeho solvátu v rozpouštědle, které je mísitelné s vodou a obsahující malé množství vody,

potom se ponechá v suspensi a nakonec se izoluje hledaná krystalická forma D.

4. Způsob výroby podle kteréhokoliv z bodů 1, 2, 3 vyznačující se tím, že sodná sůl organické kyseliny, která je použita, je sodná sůl kyseliny octové, ethylhexanové nebo diethyloctové.

5. Způsob výroby podle kteréhokoliv z bodů 2 nebo 3, vyznačující se tím, že použita sodná sůl organické kyseliny je octan sodný.

6. Způsob výroby podle bodu 3 vyznačující se tím, že rozpouštědlo, obsahující malé množství vody, v němž se vytváří suspenze methanolickeho solvátu pro získání krystalické formy D, je ethanol obsahující 1 až 10 procent vody.

1 list výkresů

207647

