



ESPAÑA

ES

11

456689

10 A 1

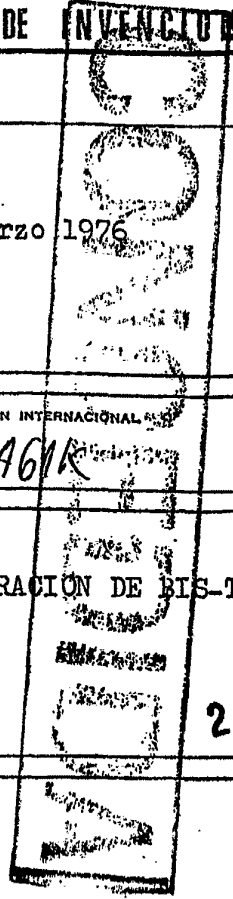
21

FECHA DE PRESENTACION

9-3-1977

PATENTE DE INVENCION

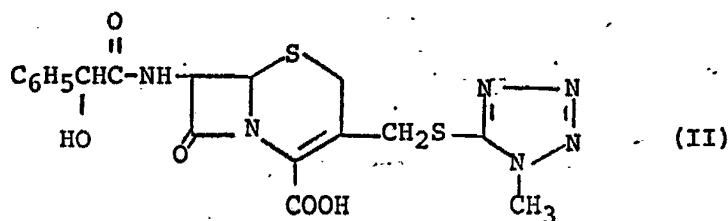
30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 667,753		32 FECHA 17 marzo 1976	33 PAIS Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
64 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BIS-TRIMETILSILILCEFAMANDOL.			
71 SOLICITANTE (S) ELI LILLY AND COMPANY			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street Indianapolis, Indiana - Estados Unidos			
72 INVENTOR (ES) William Joe Wheeler, de nacionalidad estadounidense			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU			



23 NOV. 1977

1 Se prepara cefamandol de excepcional pureza mediante un procedimiento caracterizado por la preparación de un derivado sililado de aquél, que es fácilmente purificado y después desililado para obtener cefamandol de gran pureza.

5 El cefamandol es un antibiótico cefalosporínico útil para combatir las enfermedades infecciosas tales como las infecciones enterobacterianas, como se indica en la patente estadounidense nº 3.903.278. El cefamandol es el ácido 7-(D-mandelamido)-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y fué descrito primero por Ryan en la patente estadounidense 3.641.021, Ejemplo 5; su fórmula es la siguiente:



20 El procedimiento de preparación de cefamandol por acilación de ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (núcleo del cefamandol) con ácido D-anhidro-O-carboximandélico ha sido descrito por Greene en la patente estadounidense 3.840.531. La sililación de un núcleo de cefalosporina ha sido descrita por Jackson en la patente estadounidense 3.671.449. Jackson también describe la acilación de un núcleo de cefalosporina sililado en la patente estadounidense 3.694.437. La patente alemana publicada 2.522.997 (Derwent 81950W/50) describe los compuestos de ácido 7-(D- $\alpha$ -hidroxifenilacetamido)-3-(6-hidroxipiridazin-3-il o tetrazolo(4,5-b)piridazin-6-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico que están protegidos en las funciones  $\alpha$ -hidro-

25

30

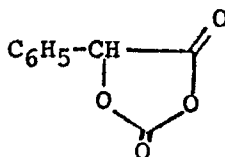
1 xilo y ácido carboxílico.

5 El cefamandol o su sal sódica en forma cruda es extraordinariamente difícil de purificar por recristalización. Por lo tanto, es necesario un método práctico de purificación para obtener la pureza requerida para los preparados farmacéuticos. El cefamandol sódico cristalino puede obtenerse a partir del cefamandol ácido siempre que el ácido se encuentre en estado puro.

10 El uso de grupos sililo como grupos protectores que pueden ser separados fácilmente es muy conocido en la técnica. Sin embargo, los compuestos de cefalosporina sililados son generalmente tan inestables que relativamente pocos de ellos han sido caracterizados como tales.

15 Esta invención proporciona un derivado silílico cristalino y estable de cefamandol, que se convierte fácilmente en cefamandol ácido de excelente pureza. Por el procedimiento de esta invención puede prepararse el derivado silílico por sililación del núcleo de cefamandol, seguida de acilación con ácido D-anhidro-O-carboximandélico.

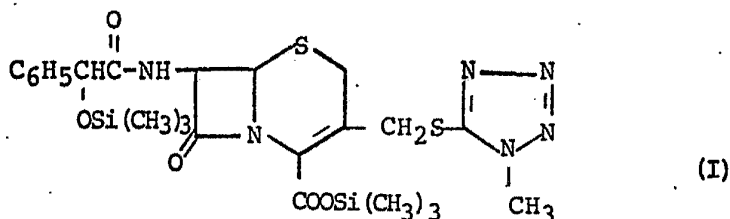
20 Los reactivos utilizados en el procedimiento de esta invención son productos comerciales que están descritos en la bibliografía. Tanto la N-trimetilsililacetamida (MSA) como la N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) son productos comerciales. La preparación del agente acilante ha sido  
25 D-anhidro-O-carboximandélico,



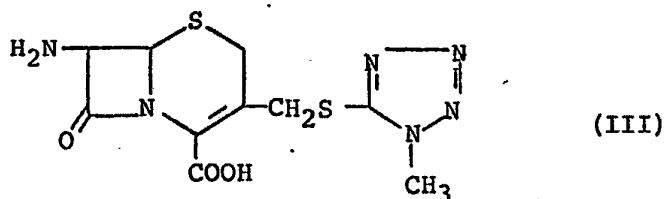
30 ha sido descrita por Greene en la patente estadounidense n°

3.840.531, Ejemplo 5.

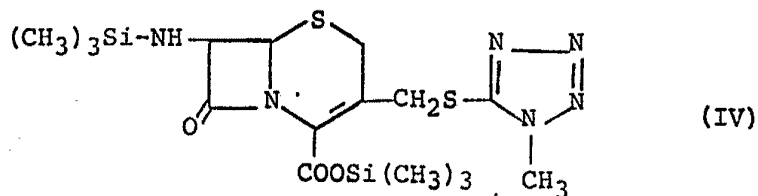
Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación del nuevo compuesto bis-trimetilsililcefamandol,



10 que se caracteriza por hacer reaccionar el núcleo de cefamandol de fórmula



20 con un agente sililante seleccionado entre N-trimetilsililacetamida, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, N-trimetilsilil-N-metiltrifluoroacetamida y N-trimetilsililimidazol, en acetato de etilo esencialmente anhidro, para preparar el núcleo de cefamandol sililado de fórmula



30 y acilar el producto de fórmula IV con ácido D-anhidro-O-carboximandélico en acetato de etilo esencialmente anhidro, para preparar el compuesto de fórmula I.

1 De acuerdo con el procedimiento de esta invención, el núcleo de cefamandol puede ser sililado por reacción con agentes sililantes seleccionados entre el grupo siguiente:

5 N-trimetilsililacetamida (MSA),

N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA),

N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida (BSTA),

N-trimetilsilil-N-metiltrifluoracetamida o

N-trimetilsililimidazol (TMSI).

Se prefieren los reactivos de acetamida sililada.

10 Son especialmente preferidas para la sililación en el procedimiento de esta invención la MSA y la BSA. Se requieren dos equivalentes de trimetilsililo. Por lo tanto, son suficientes dos equivalentes molares de MSA o un equivalente molar de BSA para completar la sililación cuando los reactivos se encuentran en estado puro. Sin embargo, se ha encontrado que es preferible emplear un exceso del agente sililante cuando los reactivos son de calidad comercial.

15 La sililación puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente en un disolvente inerte esencialmente anhidro, preferiblemente acetato de etilo. Por esencialmente anhidro se entiende que solamente se permiten cantidades traza de agua que no afecten materialmente a la reacción fundamental.

20 La reacción de sililación es exotérmica y cuando se lleva a cabo a la temperatura ambiente, la temperatura de la mezcla de reacción asciende hasta unos 40°C. Aunque la reacción puede efectuarse a temperaturas comprendidas entre 0 y 80°C, se prefiere la temperatura ambiente.

25 La formación del compuesto de fórmula IV es rápida a la temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se completa dentro de 2 horas pero pueden utilizarse tiempos de

1 reacción más largos.

5 Después de disolverse las sustancias reaccionantes primarias, el núcleo sililado de fórmula IV es acilado preferiblemente con un equivalente molar o un ligero exceso del ácido D-anhidro-O-carboximandélico. La acilación puede llevarse a cabo por adición del núcleo sililado al agente acilante o por adición del agente acilante al núcleo sililado. A medida que transcurre la acilación, precipita el compuesto de fórmula I de la solución y puede ser recuperado por filtración.

10

Un resultado único del procedimiento es que el producto sililado se obtiene como material cristalino que es estable a la humedad y que puede ser almacenado para su posterior conversión en hidrato de cefamandol.

15

Las condiciones de acilación son análogas a las de la sililación del núcleo de cefamandol como se ha descrito anteriormente. Las relaciones de sustancias reaccionantes pueden modificarse convenientemente de acuerdo con el objetivo, la pureza y el precio de coste de los reactivos.

20

El bis-trimetilsililcefamandol de fórmula I obtenido por el método antes descrito puede ser convertido en cefamandol por hidrólisis o por solvólisis en un solvato isopropílico que a su vez puede ser hidrolizado a cefamandol en condiciones muy suaves. En cualquier caso, se recupera pentahidrato de cefamandol como producto primario de la hidrólisis. Sin embargo, el pentahidrato de cefamandol es un material metaestable que puede ser fácilmente convertido en la forma trihidratada más estable mediante calefacción o secado prolongado.

25

30

Los siguientes ejemplos ilustran mejor los produc-

1           tos intermedios, los compuestos y los procedimientos de esta invención.

EJEMPLO 1

Bis-trimetilsililcefamandol a través del núcleo de cefamandol

5           Se agitan a la temperatura ambiente, hasta que se han disuelto las sustancias reaccionantes, 8 g (24,4 milimoles) de ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)tio-  
10           metil-3-cefem-4-carboxílico de fórmula III, 12,8 g (97,6 milimoles) de N-trimetilsililacetamida y 100 ml de acetato de etilo. Se añaden a la mezcla de reacción agitada 4,77 g  
15           (26,8 milimoles) de ácido D-anhidro-O-carboximandélico en forma de solución en acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y después se siembra con bis-trime-  
20           tilsililcefamandol auténtico. El producto precipita de la solución y se filtra. El producto crudo se lava con agua para separar la acetamida y se seca. El producto se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y n-hexano para dar bis-trimetilsililcefamandol con un rendimiento del 30 %.  
          RMN(CDCl<sub>3</sub>): δ 0,12 y 0,37 (18, s, TMS), 3,80 (2, s, metileno C-2), 3,91 (3, s, NCH<sub>3</sub>), 4,48 (2, d, metileno C-3), 5,05 (1, d, J = 5 Hz, C-6), 5,16 (1, s, αH), 5,81 (1, q, J = 5 y 10 Hz; C-7), 7,37 (s, m, aromático) y 7,67 ppm (1, d, J = 10 Hz, 7-NH).

EJEMPLO 2

25           Bis-trimetilsililcefamandol a través del núcleo de cefamandol sililado

30           Se hacen reaccionar 8 g (24,4 milimoles) del núcleo de cefamandol de fórmula III con 12,8 g (97,6 milimoles) de N-trimetilsililacetamida en 45 ml de acetato de etilo a 60°C hasta que se produce la disolución. La mezcla se deja enfriar

1 a la temperatura ambiente. La solución del núcleo sililado  
se agrega a 2,82 g (15,8 milimoles) de ácido D-anhidro-O-car-  
boximandélico en 35 ml de acetato de etilo a la temperatura  
5 ambiente y se agita durante 2 horas. Se filtra el producto  
insoluble y se seca a vacío. El producto sililado se lava  
en 300 ml de agua para separar la acetamida. Se seca el mate-  
rial para dar 7,4 g de bis-trimetilsililcefamandol con un  
espectro RMN idéntico al del producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Solvato isopropílico de cefamandol

10 Se disuelven 23,2 g de bis-trimetilsililcefamandol  
en 75 ml de etanol por ebullición. La solución homogénea se  
diluye con 500 ml de isopropanol y se deja enfriar. La solu-  
ción se concentra a vacío. El residuo se disuelve en 250 ml  
15 de isopropanol, se filtra y se enfría para dar 14,85 g del  
solvato isopropílico de cefamandol después de filtrar. RMN  
(acetona/d<sub>6</sub>): δ 1,22 (6, d, J = 6 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> del solvato),  
3,85 (2, s, metileno C-2), 4,07 (4, s y m, N-CH<sub>3</sub> y CH del sol-  
vato), 4,51 (2, s, metileno C-3), 5,27 (1, d, J = 5 Hz, C-6),  
20 5,37 (1, s, αH), 5,95 (1, q, J = 5 y 10 Hz, C-7), 7,37 (2, s,  
OH del solvato y -OH), 7,5 (5, m, aromáticos) y 8,23 ppm  
(1, d, J = 10 Hz, 7-NH).

EJEMPLO 4

Conversión del solvato isopropílico de cefamandol en trihidra-  
25 to de cefamandol

Se agitan durante una hora 3,85 g del solvato isopro-  
pílico de cefamandol del Ejemplo 3 con una mezcla de agua  
(300 ml) y hielo. Se filtra el producto insoluble y se seca a  
vacío para dar 3,1 g de material. Una muestra del producto se  
30 somete a análisis de rayos X en polvo. El diagrama de rayos X

1 es idéntico al de una muestra auténtica de trihidrato de cefamandol. El espectro RMN es similar al del pentahidrato del Ejemplo 5.

5 EJEMPLO 5

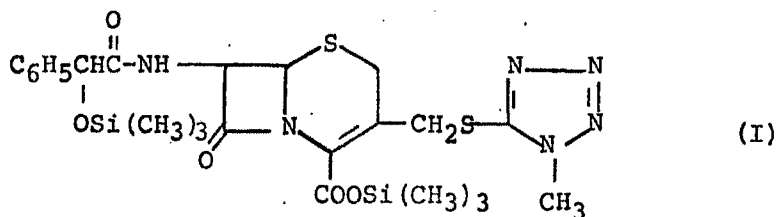
Pentahidrato de cefamandol

Se disuelve 1 g de bis-trimetilsililcefamandol en etanol acuoso (2 ml de agua, 25 ml de etanol) por ebullición y calentamiento durante 10 minutos. La solución se diluye con 50 ml de agua y se enfría. Cristaliza el producto para dar, 10 0,9 g de pentahidrato de cefamandol. RMN (acetona/ $d_6$ ):  $\delta$  3,76 (2, s, metileno C-2), 4,0 (3, s, N-CH<sub>3</sub>), 4,35 (13, s, 5H<sub>2</sub>O + metileno C-3 + -OH), 5,11 (1, d, J = 5 Hz, C-6), 5,22 (1, s,  $\alpha$ H), 5,80 (1, q, J = 5 y 10 Hz, C-7), 7,42 (5, m, aromático) y 8,17 ppm (1, d, J = 10 Hz, 7-NH).

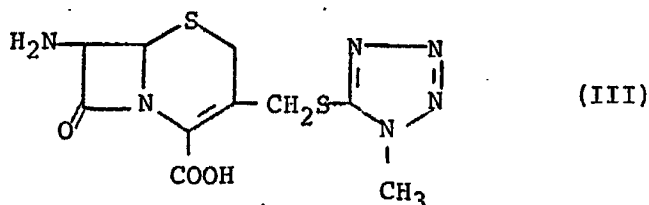
15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

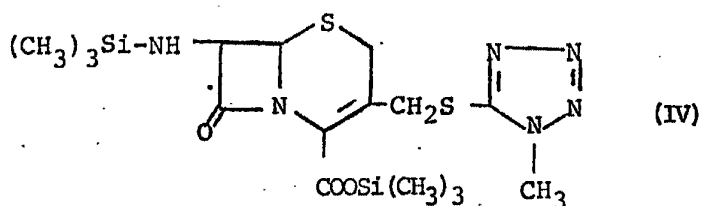
1. Un procedimiento para la preparación de bis-trimetilsililcefamandol de fórmula:



25 caracterizado por hacer reaccionar el núcleo de cefamandol de fórmula:



1 con un agente sililante seleccionado entre N-trimetilsilil-  
acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida, N-trimetilsilil-N-metiltrifluoracetamida y N-trimetilsililimidazol, en acetato de etilo  
5 esencialmente anhidro, para preparar el núcleo de cefamandol sililado de fórmula:



y acilar el compuesto de fórmula IV con ácido D-anhidro-O-carboximandélico en acetato de etilo esencialmente anhidro.

15 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el agente sililante está seleccionado entre N-trimetilsililacetamida, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida y N-trimetilsilil-N-metiltrifluoracetamida.

20 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque el agente sililante es N-trimetilsililacetamida o N,O-bis(trimetilsilil)acetamida.

25 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se hace reaccionar con el agente sililante a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se hace reaccionar con el agente sililante a la temperatura ambiente.

30 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto de fórmula

1 la IV es acilado a una temperatura de 0°C a 80°C.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula IV es acilado a la temperatura ambiente.

5 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el agente sililante es N-trimetilsililacetamida.

10 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se hace reaccionar con el agente sililante a la temperatura ambiente.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se hace reaccionar con el agente sililante a 60°C.

15 11. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 9 o 10, caracterizado porque el compuesto de fórmula IV es acilado a la temperatura ambiente.

20 12. 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 BIS-TRIMETILSILILCE-  
FAMANDOL.

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

Madrid 9 marzo 1977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30