



ESPAÑA

|    |    |    |                       |    |         |    |    |
|----|----|----|-----------------------|----|---------|----|----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO                | 12 | 450823  | 13 | AI |
| 21 |    | 22 | FECHA DE PRESENTACION |    | 14.3.77 |    |    |

PATENTE DE INVENCION

|    |              |    |         |    |                |
|----|--------------|----|---------|----|----------------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA   | 33 | PAIS           |
| 31 | NUMERO       |    |         |    |                |
|    | 667.753      |    | 17.3.76 |    | estadounidense |

|    |                     |    |                             |    |                                   |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|    |                     |    | C07D; A61K                  |    |                                   |

|    |   |
|----|---|
| 64 | TITULO DE LA INVENCION                                |
|    | UN PROCEDIMIENTO DE PURIFICACION DE CEFAMANDOL CRUDO. |

|    |                        |
|----|------------------------|
| 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)         |
|    | El mismo solicitante |

|    |                              |
|----|------------------------------|
| 74 | REPRESENTANTE                |
|    | DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU. |



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

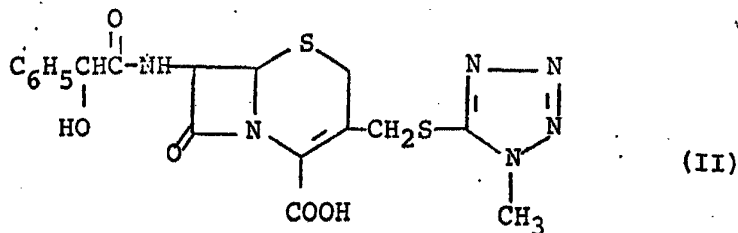
10 El uso de grupos sililo como grupos protectores que pue-  
den ser separados fácilmente es muy conocido en la técnica.  
Sin embargo, los compuestos de cefalosporina sililados son  
generalmente tan inestables que relativamente pocos de ellos  
han sido caracterizados como tales.

15 Esta invención proporciona un derivado silílico cristali-  
no y estable del cefamandol, que se convierte fácilmente en  
cefamandol ácido de excelente pureza.

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 co-  
merciales.

Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para la  
purificación de cefamandol crudo que se caracteriza por las  
siguientes etapas:

25 A) hacer reaccionar el cefamandol crudo de fórmula:

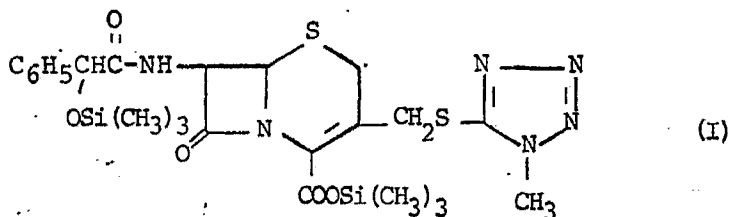


30 con un agente sililante seleccionado entre N-trimetilsililáce-

1

tamida, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida, N-trimetilsilil-N-metiltrifluoracetamida y N-trimetilsililimidazol, en acetato de etilo esencialmente anhidro, para formar bis-trimetilsililcefamandol de fórmula:

5



10

y

B) hacer reaccionar dicho compuesto con

a) agua mezclada con etanol o isopropanol o con

15

b) isopropanol mezclado con un alcohol primario seleccionado entre metanol, etanol, propanol o butanol, para preparar el solvato isopropílico de cefamandol y hacer reaccionar este solvato isopropílico con agua;

y recuperar el cefamandol de fórmula II en forma de hidrato.

20

El producto de la hidrólisis primaria del bis-trimetilsililcefamandol es un pentahidrato metaestable que se convierte fácilmente en el trihidrato más estable.

El hidrato de cefamandol puede ser fácilmente convertido en cefamandol sódico de excelente pureza por reacción con 2-etilhexanoato sódico o con acetato sódico.

25

De acuerdo con el procedimiento de purificación de esta invención, el cefamandol crudo puede ser sililado para formar bis-trimetilsililcefamandol de fórmula I por reacción con agentes sililantes seleccionados entre el grupo siguiente:

30

N-trimetilsililacetamida (MSA),

1 N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA),  
N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida (BSTA),  
N-trimetilsilil-N-metiltrifluoracetamida o  
5 N-trimetilsililimidazol (TMSI).

5 Se prefieren como reactivos las acetamidas sililadas.  
Son especialmente preferidas para sililar el cefamandol en  
el procedimiento de esta invención la MSA y la BSA. Se re-  
quieren dos equivalentes de trimetilsililo para sililar las  
funciones hidroxilo y carboxilo del cefamandol. Por lo tan-  
10 to, son suficientes dos equivalentes molares de MSA o un  
equivalente molar de BSA para completar la sililación del  
cefamandol cuando los reactivos se encuentran en estado puro.  
Sin embargo, se ha encontrado que es preferible un exceso  
de agente sililante cuando los reactivos son de calidad co-  
15 mercial.

La sililación puede llevarse a cabo a la temperatura  
ambiente, en un disolvente inerte esencialmente anhidro, pre-  
feriblemente acetato de etilo. Por esencialmente anhidro se  
entiende que solamente se permiten cantidades traza de agua  
20 que no afectan materialmente a la reacción fundamental. Se  
prefiere el acetato de etilo como disolvente debido a que el  
compuesto de fórmula I sólo es ligeramente soluble en dicho  
disolvente, precipita como producto cristalino de la mezcla  
de reacción y es fácilmente recuperado por filtración. Las  
25 materias que no han reaccionado y las impurezas sililadas  
permanecen en la solución de disolvente. Debido al carácter  
hidrófobo único del compuesto de fórmula I que lo hace esta-  
ble en agua, el subproducto acetamida que frecuentemente co-  
precipita con el producto es convenientemente separado por  
30 lavado con agua.

1            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 entre 0 y 80°C, se  
5            prefiere la temperatura ambiente.

            La formación del compuesto de fórmula I es rápida a  
la temperatura ambiente y habitualmente el producto comien-  
za a precipitar dentro de algunos minutos después de la  
adición de los reactivos. Preferiblemente la reacción es  
10           completa dentro de 2 horas pero pueden utilizarse tiempos  
de reacción más largos.

            La calidad del compuesto obtenido por el procedimien-  
to antes descrito es de pureza suficiente para su conver-  
sión en cefamandol cristalino pero puede ser recristalizado  
15           en acetato de etilo o en cloroformo o cloruro de metileno  
por precipitación con n-hexano si se desea o si es neces-  
ario separar otras impurezas orgánicas.

            Un resultado único del procedimiento es que el pro-  
ducto sililado se obtiene como material cristalino que es  
20           estable a la humedad y que puede ser almacenado para su pos-  
terior conversión en hidrato de cefamandol.

            El bis-trimetilsililcefamandol de fórmula I obtenido  
por el método antes descrito puede ser convertido en cefa-  
mandol por hidrólisis. Alternativamente, el compuesto de  
25           fórmula I puede ser convertido 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 hi-  
drólisis. Sin embargo, el pentahidrato de cefamandol es un  
30           material metaestable que puede ser fácilmente convertido en

1

el trihidrato más estable por calefacción o secado prolongado. Por lo tanto, es más conveniente convertir simplemente el producto de hidrólisis en trihidrato de cefamandol por secado.

5

Como el bis-trimetilsililcefamandol es prácticamente insoluble en agua, se prefieren las mezclas disolventes acuosas para la hidrólisis. El compuesto silílico puede hacerse reaccionar con agua mezclada con etanol o isopropanol. La mejor forma de realizar la hidrólisis es calentando el compuesto silílico en dichas mezclas disolventes a la temperatura de ebullición. Una vez que se ha conseguido la disolución del compuesto silílico por calentamiento, la hidrólisis se produce a gran velocidad y es completa en corto tiempo, habitualmente del orden de minutos. El pentahidrato puede ser recuperado por evaporación de los disolventes a vacío o por cristalización de la solución mediante enfriamiento. Al secar el pentahidrato se convierte en el trihidrato de cefamandol más estable.

10

15

20

25

El bis-trimetilsililcefamandol también puede reaccionar con isopropanol mezclado con un alcohol primario seleccionado entre metanol, etanol, propanol o butanol para formar un solvato isopropílico. El solvato isopropílico de cefamandol es rápidamente hidrolizado a cefamandol por reacción con agua fría. De nuevo el producto de hidrólisis puede ser recuperado como pentahidrato de cefamandol que por secado se convierte en el trihidrato.

30

Los siguientes ejemplos ilustran los intermediarios, los compuestos y los procedimientos de esta invención.

EJEMPLO 1

Bis-Trimetilsililcefamandol a través del cefamandol

Se agitan durante 2 horas a la temperatura ambiente 4 g (8,6 milimoles) de cefamandol, 5,4 g (34,4 milimoles) de N-trimetilsililacetamida y 50 ml de acetato de etilo. El producto precipitado se filtra y se seca a vacío. El producto crudo se lava con agua, se seca y se recristaliza en una mezcla de cloroformo y n-hexano para dar 3,3 g (63,5 %) de bis-trimetilsililcefamandol de fórmula I que tiene el siguiente espectro RMN.

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

Bis-Trimetilsililcefamandol a través de BSA

Se añaden 454 g (0,98 moles) de cefamandol a una solución de 219,79 g (1,08 moles) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida en 2300 ml de acetato de etilo. Al cabo de algunos minutos comienza a cristalizar el derivado silílico de la solución. La mezcla se agita durante unas 2 horas. Se filtra el producto insoluble para dar 412,2 g (69,4 %) de bis-trimetilsililcefamandol, identificado y caracterizado como idéntico al producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Bis-Trimetilsililcefamandol a través de N-trimetilsililimidazol

Se agregan 10 milimoles (4,62 g) de cefamandol a una solución de 25 ml de acetato de etilo y 4 ml (3,0 milimoles)

1 de N-trimetilsililimidazol. Una vez disueltas las sustancias  
reaccionantes, comienza a precipitar el producto. La mezcla  
se agita durante una hora. El producto insoluble se filtra y  
5 lava con acetato de etilo y éter. El producto se seca a va-  
cío para dar 6,06 g (45 %) de bis-trimetilsililcefamandol,  
identificado y caracterizado como idéntico al producto del  
Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

Bis-Trimetilsililcefamandol a través de N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida

10 Se añaden 2,5 g (5,4 milimoles) de cefamandol a una  
mezcla de 15 ml de acetato de etilo y 3,5 ml de N,O-bis(tri-  
metilsilil)trifluoracetamida. La mezcla se agita durante 2  
horas. Se filtra el producto precipitado y se seca a vacío  
15 para dar 2,0 g (61 %) de bis-trimetilsililcefamandol. Una  
muestra del producto da un espectro RMN idéntico al espectro  
del producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

Solvato isopropílico de cefamandol

20 Se disuelven 23,2 g de bis-trimetilsililcefamandol  
en 75 ml de etanol a ebullición. La solución homogénea se di-  
luye con 500 ml de isopropanol y se deja enfriar. Se concen-  
tra la solución a vacío. El residuo se disuelve en 250 ml de  
isopropanol, se filtra y se enfría para dar 14,85 g del solvato  
25 isopropílico de cefamandol después de filtrar. RMN (aceto-  
na/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 solvato),  
4,51 (2, s, metileno C-3), 5,27 (1, d, J = 5 Hz, C-6), 5,37  
(1, s, αH), 5,95 (1, q, J = 5 y 10 Hz, C-7), 7,37 (2, s, OH  
30 del solvato y α-OH), 7,5 (5, m, aromático) y 8,23 ppm (1, d,

1 J = 10 Hz, 7-NH).

EJEMPLO 6

Conversión del solvato isopropílico de cefamandol en trihidrato de cefamandol

5 Se agitan durante una hora 3,85 g de solvato isopropílico de cefamandol del Ejemplo 3 con una mezcla de 300 ml de agua y hielo. Se filtra el producto insoluble y se seca a vacío para dar 3,1 g de material. Una muestra del producto se somete a análisis de rayos X en polvo. El diagrama de rayos X es idéntico al de una muestra auténtica de trihidrato de cefamandol. El espectro RMN es similar al del pentahidrato del Ejemplo 5.

EJEMPLO 7

Pentahidrato de cefamandol

15 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. El producto cristaliza para dar 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 +  $\alpha$ -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).

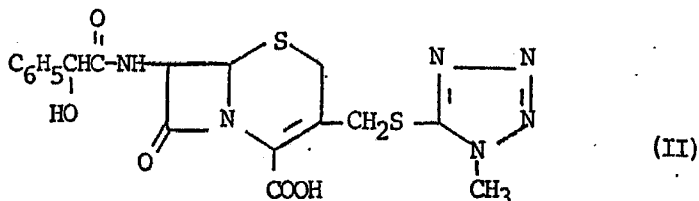
25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de purificación de cefamandol crudo, caracterizado por las siguientes operaciones:

A) reacción de cefamandol crudo de fórmula:

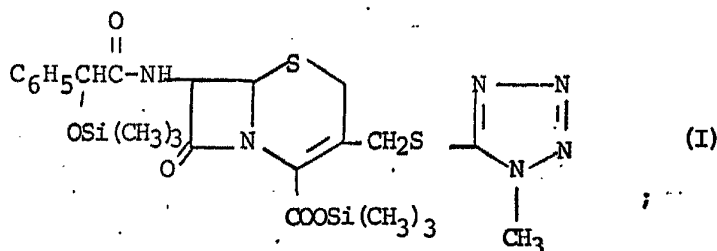
1



5

con un agente sililante seleccionado entre N-trimetilsililacetamida, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida, N-trimetilsilil-N-metiltrifluoracetamida y N-trimetilsililimidazol en acetato de etilo esencialmente anhidro, para dar bis-trimetilsililcefamandol de fórmula:

10



15

Y

B) reacción del compuesto de fórmula I con:

- a) agua mezclada con etanol o isopropanol o
- b) isopropanol mezclada con un alcohol primario seleccionado entre metanol, etanol, propanol o butanol, para preparar el solvato isopropílico de cefamandol y reacción del solvato isopropílico con agua;

20

y recuperación del cefamandol de fórmula II en forma de hidrato.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el cefamandol se hace reaccionar con el agente sililante a una temperatura comprendida entre 0 y 80°C.

30

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque el cefamandol se hace reaccionar con el agente

1 te sililante a la temperatura ambiente.

5 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el agente sililante está seleccionado entre N-trimetilsililacetamida, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida y N-trimetilsililimidazol.

10 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente sililante está seleccionado entre N-trimetilsililacetamida, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida.

15 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con agua mezclada con etanol o isopropanol.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con agua mezclada con etanol o isopropanol a la temperatura de ebullición.

20 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con isopropanol mezclado con un alcohol primario y el solvato isopropílico resultante se hace reaccionar con agua.

25 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con isopropanol mezclado con un alcohol primario, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la temperatura de ebullición.

30 10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 8 o 9, caracterizado porque el solvato isopropílico

1 co se hace reaccionar con agua a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

5 11. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el agente sililante es N-trimetilsililacetamida.

12. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el agente sililante es N,O-bis(trimetilsilil)acetamida.

10 13. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 o 6 a 10, caracterizado porque el agente sililante es N-trimetilsililimidazol.

14. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el agente sililante es N,O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida.

15 15. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 14, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con el agente sililante a la temperatura ambiente.

20 16. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 15, caracterizado porque el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con isopropanol mezclado con etanol.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 16, caracterizado porque el solvato isopropílico se hace reaccionar con agua a 0°C.

25 18. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 15, caracterizado porque el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con agua mezclada con etanol.

30 19. Un procedimiento según la Reivindicación 18, caracterizado porque el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con agua mezclada con etanol a la temperatura de ebullición.

1

20. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO DE PURIFICACION DE CEFAMANDOL CRUDO.

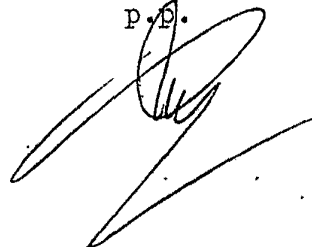
5

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

Madrid, 14 Marzo 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30