



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 281 685**

51 Int. Cl.:  
**C07D 501/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03789109 .0**

86 Fecha de presentación : **01.12.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1572699**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54 Título: **Sales de cefdinir cristalinas.**

30 Prioridad: **20.12.2002 IT MI02A2724**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.10.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.10.2007**

73 Titular/es: **Antibioticos S.p.A.**  
**Strada Rivoltana Km. 6/7**  
**20090 Rodano, IT**

72 Inventor/es: **Pozzi, Giovanni;**  
**Martín, Gómez, Patricio;**  
**Alpegiani, Marco y**  
**Cabré, Walter**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 281 685 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

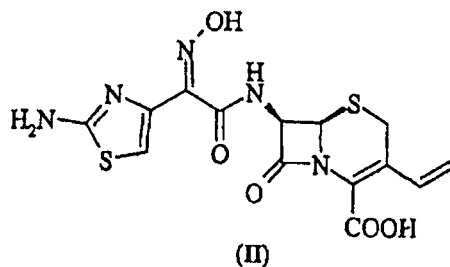
Sales de cefdinir cristalinas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a sales de cefdinir cristalinas y al procedimiento para la preparación de las mismas. Estas sales son intermedios útiles en la síntesis y purificación de cefdinir.

10 **Antecedentes de la invención**

Cefdinir (II),



25 cuyo nombre químico es ácido [(-)-(6*R*, 7*R*)]-7-[[*(Z)*]-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-8-oxo-3-vinil-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-oct-2-en-carboxílico, es una cefalosporina semisintética de tercera generación para uso oral, caracterizado por un espectro de actividad antibacteriana amplio y por actividad antibiótica contra bacterias gram-positivas y gran-negativas mayor que aquella de otros antibióticos para la administración oral. En particular, cefdinir muestra una actividad antibacteriana excelente contra estafilococos y estreptococos.

Cefdinir se prepara usualmente a través de procedimientos los cuales prevén la protección de una o más de las funciones amino, hidroximino, o carboxi. Los grupos protectores se eliminan al final de la síntesis por medio de hidrólisis ácida.

35 El documento US 4.559.334 describe un procedimiento para la preparación de éster benzhidrido de cefdinir, el cual se hidroliza con TFA en anisol o con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .

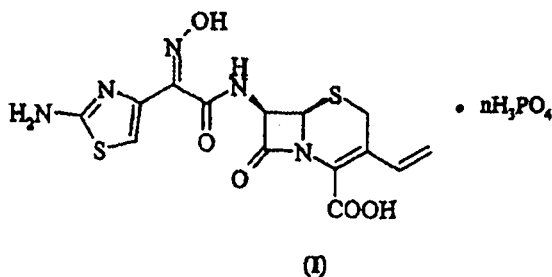
40 El documento WO 01/79211 enseña a preparar cefdinir por medio de protección de de las funciones hidroximino y carboxi con un grupo benzhidrido y un grupo p-metoxibenzilo respectivamente, los cuales se eliminan subsiguientemente con ácido perclórico en un disolvente aprótico y en presencia de un ácido orgánico.

El documento WO 97/24358 describe la preparación de una sal de cefdinir con ácido p-toluensulfónico en el que la función hidroximino está protegida con un grupo tritilo.

45 Dado que cefdinir es poco estable frente a ácidos, los procedimientos mencionados dan algunas veces rendimientos insatisfactorios y la pureza no cumple con los estándares de la farmacopea. El producto resultante debe por lo tanto someterse a purificación adicional, por ejemplo a recrystalización (de acuerdo con el documento US 4.935.507) o a formación de sales (de acuerdo con el documento US 6.350.869).

50 **Descripción detallada de la invención**

Se ha encontrado que sales de cefdinir cristalinas de fórmula (I)



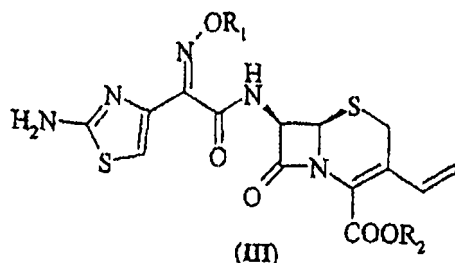
en la que n varía de 1 a 3,

## ES 2 281 685 T3

así como hidratos y solvatos de las mismas, permiten superar los inconvenientes mencionados y son intermedios particularmente útiles en la preparación y purificación de cefdinir.

Se prefiere particularmente la sal de fórmula (I) en la cual n es 2.

Las sales de fórmula (I) se obtienen tratando con formas protegidas de cefdinir de ácido fosfórico de fórmula (III)



en la que

R<sub>1</sub> es un grupo benzhidrilo, tritilo o p-metoxibencilo, y

R<sub>2</sub> es grupo benzhidrilo, t-butilo o p-metoxibencilo.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente prótico o aprótico, polar o apolar, o en una mezcla de los mismos. En más detalle, el disolvente se selecciona de nitrilos, preferiblemente acetonitrilo o propionitrilo; ésteres, preferiblemente acetato de etilo, acetato de butilo, formiato de etilo y acetato de metilo; amidas, preferiblemente N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP); cetonas, preferiblemente acetona y metiletilcetona; éteres, preferiblemente tetrahidrofurano (THF) o dioxano; sulfóxidos o sulfonas, preferiblemente dimetilsulfóxido (DMSO) y sulfolano; ácidos carboxílicos, preferiblemente ácido fórmico y ácido acético; disolventes clorados, preferiblemente cloruro de metileno; y alcoholes, preferiblemente metanol, etanol e isopropanol.

De acuerdo con una realización particular de la invención, el disolvente es acetonitrilo.

Se añade ácido fosfórico, en forma sólida o como una disolución acuosa, en cantidades que varían de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes.

La temperatura de reacción oscila de -10°C a 60°C, más preferiblemente de 0°C a 45°C.

Las sales (I) usualmente cristalizan en la mezcla de reacción y se recuperan mediante filtración. Para lograr precipitación completa, se puede añadir un disolvente orgánico seleccionado de los siguientes: nitrilos, preferiblemente acetonitrilo o propionitrilo; ésteres, preferiblemente acetato de etilo, acetato de butilo, formiato de etilo y acetato de metilo; cetonas, preferiblemente acetona y metiletilcetona; éteres, preferiblemente éter dietílico, éter diisopropílico y éter terc-butilmetílico.

La preparación de las sales (I) permite hidrolizar simultáneamente los grupos protectores y obtener intermediarios de cefdinir los cuales son fácilmente recuperables en la forma cristalina, estables y altamente puros (la pureza es generalmente mayor del 98%).

Las sales (I) se pueden convertir fácilmente a cefdinir, o a una forma hidratada o solvatada del mismo, por medio de procedimientos convencionales, por ejemplo mediante tratamiento con una base orgánica, preferiblemente una amina terciaria, más preferiblemente trietilamina, o con una base inorgánica, preferiblemente amoníaco, o carbonatos, bicarbonatos, hidróxidos o fosfatos de metales alcalinos, preferiblemente sodio o potasio, y tratamiento opcional de las sales resultantes con ácidos convencionales. El disolvente de reacción puede ser agua, o una mezcla de agua y alcoholes, preferiblemente metanol, etanol, propanol o butanol; cetonas, preferiblemente acetona o metiletilcetona, tetrahidrofurano o acetonitrilo. Las disoluciones resultantes se tratan con ácidos convencionales; usualmente precipitados de cefdinir como el solvato.

Las sales de fórmula (I) son además particularmente útiles para la purificación de cefdinir en bruto obtenido mediante cualquier otro procedimiento sintético. Para este propósito, el cefdinir en bruto se disuelve en agua o en un disolvente orgánico polar, prótico o aprótico, o mezclas de los mismos, mediante adición de ácido fosfórico, en forma sólida o como una disolución acuosa, en cantidades que varían de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, a una temperatura que varía de -10°C a 60°C, preferiblemente de 0 a 30°C. El disolvente orgánico se selecciona de nitrilos, preferiblemente acetonitrilo y propionitrilo; amidas, preferiblemente N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA) y N-metilpirrolidona (NMP); cetonas, preferiblemente acetona; éteres, preferiblemente tetrahidrofurano (THF); alcoholes, preferiblemente alcohol metílico, etílico, propílico, isopropílico, o n-butílico.

## ES 2 281 685 T3

Usualmente, las sales (I) cristalizan espontáneamente a partir de la mezcla de reacción, pero la cristalización se puede activar y completar mediante adición de un disolvente orgánico seleccionado de aquellos indicados previamente para este propósito.

- 5 Una vez que la precipitación se completa, las sales (I) se recuperaron y convirtieron a cefdinir como se describe anteriormente.

La invención se ilustra ahora por medio de los siguientes ejemplos.

### 10 Ejemplos

#### Ejemplo 1

- 15 *Fosfato de ácido 7-(Z)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamidol]-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico*

Se disolvieron 100 gramos de sal dicitclohexilamina del ácido 7-(Z)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico en una disolución de 67 ml de ácido fosfórico al 85% en 1000 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 45°C durante 2 horas, hasta conversión completa del producto de partida (HPLC). Después de enfriar a 20°C, el precipitado se filtró y lavó con acetonitrilo. Después de secar, se obtuvieron 61 gramos de fosfato de cefdinir.

La pureza de HPLC = 98% (de acuerdo con el procedimiento de la farmacopea japonesa XIV).

- 25 El análisis de NMR-<sup>1</sup>H confirmó la estructura del producto, mientras que el análisis de RMN-<sup>31</sup>P confirmó la presencia de ácido fosfórico, la cual también fue evidente a partir del espectro de IR, que mostraba bandas características a aproximadamente 1115 y 970 cm<sup>-1</sup>.

30 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 11,27 (1H, s ancho), 9,47 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,13 (2H, s amplio), 6,93 (1H, dd, *J* = 17,5 Hz y 11 Hz), 6,68 (1H, s), 5,80 (1H, dd, *J* = 8,3 Hz y 5 Hz), 5,60 (1H, d, *J* = 17,5 Hz), 5,33 (1H, d, *J* = 11,5 Hz), 5,20 (1H, d, *J* = 5 Hz); 3,80 y 3,57 (2H, sistema AB, *J* = 17,9 Hz).

#### Ejemplo 2

- 35 *Fosfato de ácido 7-(Z)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico*

Se disolvieron 80 gramos de ácido 7-(Z)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-tritiloximinoacetamido]-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico en una disolución de 60 ml de ácido fosfórico al 85% en 1000 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 45°C durante 2 horas hasta conversión completa del producto de partida (HPLC). Después de enfriar a 20°C, el producto se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó. Se obtuvieron 61 gramos de fosfato de cefdinir.

#### Ejemplo 3

- 45 *Fosfato de ácido 7-(Z)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico*

Se añadieron 10 gramos de éster benzhidrido de ácido 7-(Z)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-tritiloximinoacetamido]-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico (preparados como se reportó en la preparación A) a una disolución de 21 ml de ácido fosfórico al 85% en 106 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 45°C durante 6 horas, hasta conversión completa del producto de partida (HPLC). Después de enfriarse a 20°C, el precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó. Se obtuvieron 2,8 gramos de fosfato de cefdinir.

Pureza de HPLC = 99% (de acuerdo con el procedimiento de la farmacopea japonesa XIV).

55

#### Ejemplo 4

- 60 *Fosfato de ácido 7-(Z)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico*

Se disolvieron 10 gramos de cefdinir en bruto (pureza del 94% de HPLC) (preparado de acuerdo con el documento WO 98/45299) en 15 ml de ácido fosfórico al 85% y 15 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se calentó a 30°C y se cristalizó fosfato de cefdinir mediante adición de 230 ml de acetonitrilo. Después de enfriar a 20°C, el precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó. Se obtuvieron 14 gramos de fosfato de cefdinir.

65

Pureza de HPLC ~ 99% (de acuerdo con el procedimiento de la farmacopea japonesa XIV).

## ES 2 281 685 T3

### Ejemplo 5

#### *Ácido 7-(Z)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico (cefdinir)*

5 Se disolvieron 10 gramos de fosfato de cefdinir en 200 ml de agua, ajustando el pH a 6 mediante adición de amoníaco diluido a 5°C y la disolución se trató con carbón activo. Después de eliminación del carbón activo, el pH se ajustó a 2,5 mediante adición de ácido clorhídrico diluido a 35°C. Después de 15 minutos la disolución se enfrió a 5°C y el producto cristalizado se filtró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 6 gramos de cefdinir.

10 Pureza de HPLC = 99,5% (de acuerdo con el procedimiento de la farmacopea japonesa XIV).

$T_{(1\%, 510 \text{ nm})} = 99,0\%$  (prueba comunicada en el documento de los Estados Unidos 4.935.507).

### 15 Preparación A

#### *Éster benzhidrílico del ácido 7-(Z)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-tritiloximinoacetamido]-3-vinil-3-cefem-4-carboxílico*

20 Se trató una suspensión de 75 gramos de clorhidrato de benzhidrilo 7-amino-3-vinil-3-cefem-4-carboxilato en cloruro de metileno bajo agitación con bis-trimetilsililacetamida (90 ml) para obtener una disolución transparente. Se añadieron 60 gramos de éster S-mercaptobenzotiazolílico del ácido 2-(Z)-(2-aminotiazol-4-il)-2-tritiloximinoacético y la agitación se continuó hasta la completación de la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua (1 litro) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se tomó con  
25 cloruro de metileno y metanol (1:1) bajo agitación. El sólido se filtró y se secó para obtener aproximadamente 105 gramos de producto.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7,2-7,5 (26H, m), 7,05 (1H, dd,  $J = 17,6 \text{ Hz}$  y  $11,3 \text{ Hz}$ ), 6,99 (1H, s), 6,74 (1H, d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$ ), 6,67 (2H), 5,95 (1H, dd,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  e  $5,0 \text{ Hz}$ ), 5,44 (1H, d,  $J = 17,9 \text{ Hz}$ ), 5,30 (1H, d,  $J = 11,6 \text{ Hz}$ ), 5,07 (1H, d,  $J = 5,0 \text{ Hz}$ ), 3,41 e 3,42 (2H, sistema AB,  $J_{AB} = 17,6 \text{ Hz}$ ).

35

40

45

50

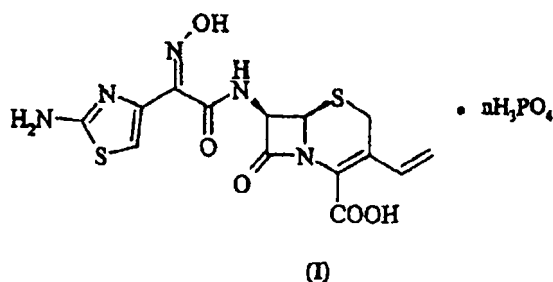
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Sales de cefdinir cristalinas de fórmula (I)

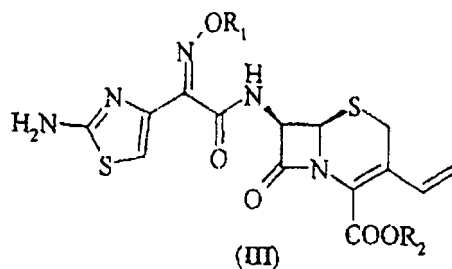


en la que n varía de 1 a 3,

los hidratos y solvatos de las mismas.

2. Sal de cefdinir cristalina como se reivindica en la reivindicación 1 en la que n es 2.

3. Un procedimiento para la preparación de sales de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 que comprende el tratamiento con ácido fosfórico de un compuesto de fórmula (III)



en la que

R<sub>1</sub> es un grupo benzhidrilo, tritilo o p-metoxibencilo, y

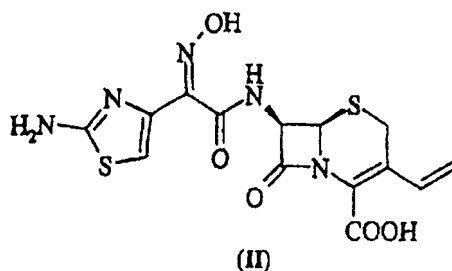
R<sub>2</sub> es benzhidrilo, t-butilo o p-metoxibencilo.

4. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 3 **caracterizado** en que se hace uso de un disolvente orgánico seleccionado de: acetonitrilo, propionitrilo, acetato de etilo, acetato de butilo, formiato de etilo, acetato de metilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), acetona, metiletilcetona, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, ácido fórmico, ácido acético, cloruro de metileno, metanol, etanol e isopropanol.

5. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 4 **caracterizado** en que el disolvente es acetonitrilo.

6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-5 **caracterizado** en que se hace uso de 1 a 20 equivalentes de ácido fosfórico.

7. Un procedimiento para la preparación de cefdinir (II)



## ES 2 281 685 T3

que comprende el tratamiento de sales de fórmula (I) con una base orgánica o inorgánica, en la cual la base orgánica es trietilamina y la base inorgánica se selecciona de amoníaco, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio o fosfato de sodio o potasio, seguido por tratamiento de la disolución resultante con ácidos convencionales.

- 5        8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que la sal de fórmula (I) se obtiene haciendo reaccionar cefdinir en bruto con ácido fosfórico.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65