



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 547**

51 Int. Cl.:
C07D 501/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02808277 .4**

86 Fecha de presentación : **20.12.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1590353**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2005**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación de cefpodoxima proxetil.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Lupin Limited**
159 C.S.T. Road, Kalina, Santacruz (East)
Mumbai, Maharashtra 400 098, IN

72 Inventor/es: **Gharpure, Milind, M.;**
Deshmukh, Sanjay, S.;
Saha, Asok, K. y
Mahale, Rajendra, D.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

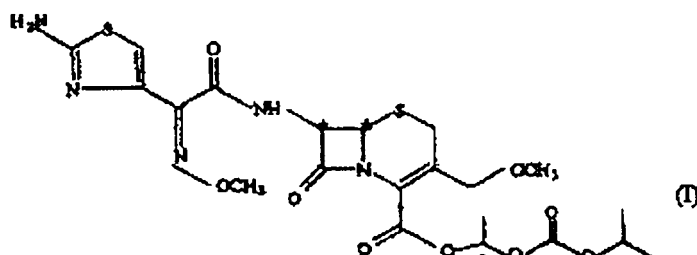
Un procedimiento para la preparación de cefpodoxima proxetil.

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona un método industrial simple para obtener cefpodoxima proxetilo de alta pureza conforme a especificaciones farmacéuticas.

10 **Fundamento de la invención**

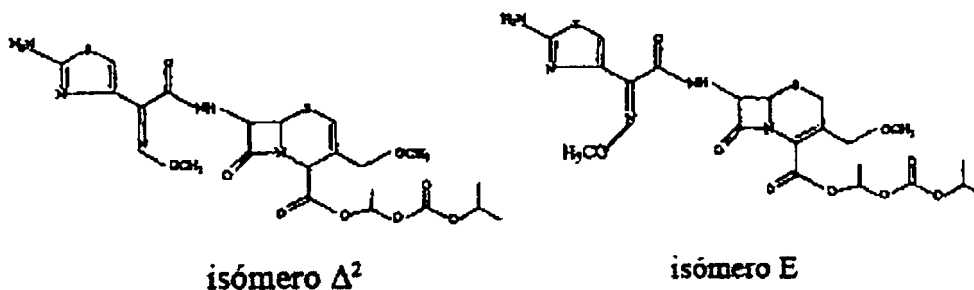
El cefpodoxima proxetilo de fórmula (I), conocida químicamente como 1-isopropoxycarboniloxietil(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2(Z)-(metoxiimino)acetamido]-3-(metoximetil)-3-cefem-4-carboxilato, pertenece a la tercera generación de antibióticos de cefalosporina, que se administran oralmente.



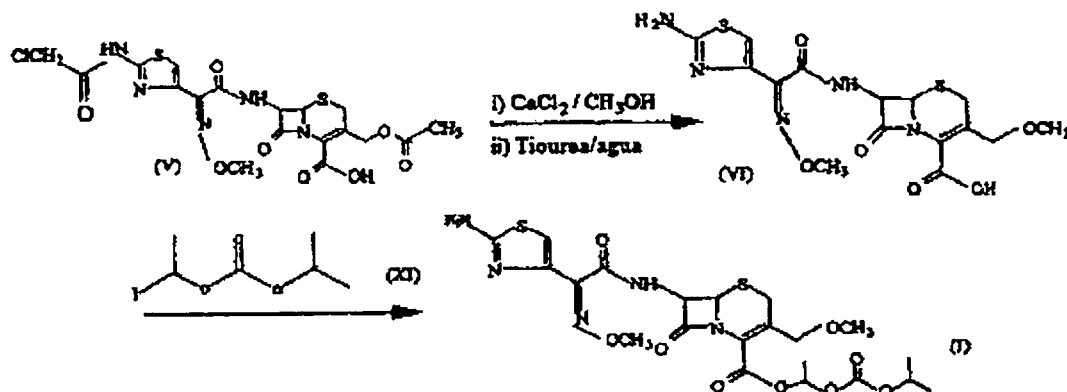
El cefpodoxima proxetilo de fórmula (I) tiene dos centros asimétricos en posición 6 y 7 del núcleo cefem y otro en el carbono α del grupo 1-isopropoxycarboniloxietilo incorporado al grupo 4-carboxilo como se muestra en la estructura anterior. El centro asimétrico del carbono α del grupo 1-isopropoxycarboniloxietilo incorporado al grupo 4-carboxilo del cefpodoxima proxetilo de fórmula (I) existe como un par de diastereoisómeros conocidos como isómeros R y S. El Pharmacopoeial Forum Vol. 28, págs. 44-52, (2002) menciona que la relación diastereómera (R/R + S) de cefpodoxima proxetilo debe estar entre 0,5 y 0,6, en la que el isómero R es menos polar entre los dos estereoisómeros.

La Patente de los EE.UU. N° 4.486.425 (Nakao *et al.*) describe varios métodos de preparación de cefpodoxima proxetilo de fórmula (I). Sin embargo, todos los métodos están asociados con formación de cantidades variables de impurezas. Las impurezas asociadas se han separado recurriendo a técnicas de separación cromatográfica, que, aunque proporcionan el compuesto de fórmula (I) de calidad deseada, son no obstante incómodas y no prácticas a escala industrial.

Las impurezas que están asociadas normalmente con procedimientos de fabricación de cefpodoxima proxetilo, por nombrar unas pocas, son el isómero Δ^2 y el isómero E de cefpodoxima proxetilo, que tienen las estructuras químicas mostradas a continuación:



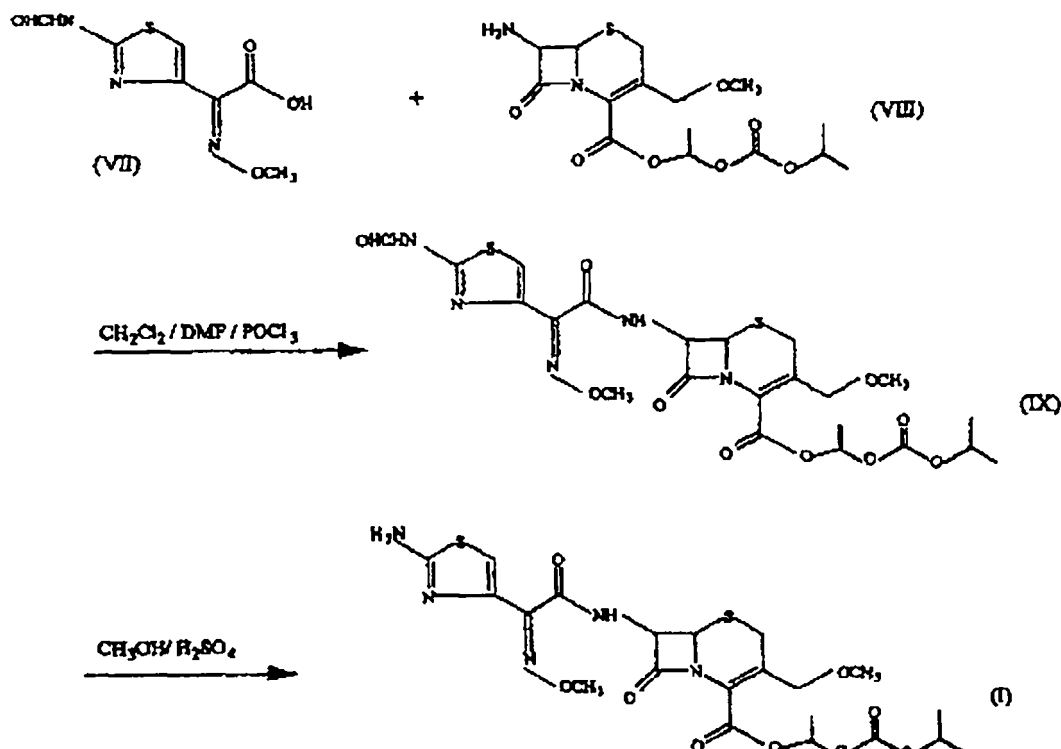
El Journal of Antibiotics (Vol. 40, 370, 1987; Fujimoto, K. *et al.*) describe otro método para preparar cefpodoxima proxetilo que consiste en la conversión de ácido 7-[2-(2-cloroacetilaminotiazol-4-il)-2-(2-metoxiiminoacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (V) en el correspondiente derivado de 3-metoximetilo, por reacción con metanol y $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que, por desprotección del grupo protector de amino en el anillo 2-aminotiazolilo, da ácido cefpodoxima (VI).



La esterificación del ácido carboxílico con carbonato de 1-yodoetilisopropilo da el compuesto de fórmula (I).

Sin embargo, este método recurre también a métodos cromatográficos para obtener el producto en forma pura. Además, este método implica también etapas adicionales de protección y desprotección del grupo amino, produciendo una eficacia total más baja.

La Solicitud PCT WO 99/35149,A1 (Greil *et al.*) describe otro método todavía para preparar cefpodoxima proxetilo de fórmula (I) en el que ácido Z-2-(metoxiimino)-2-(2-formilaminotiazol-4-il)acético (VII) activado como el hidrocloreto de cloruro de ácido en reacción con un compuesto de fórmula (VIII), da N-formilcefepodoxima proxetilo de fórmula (IX).

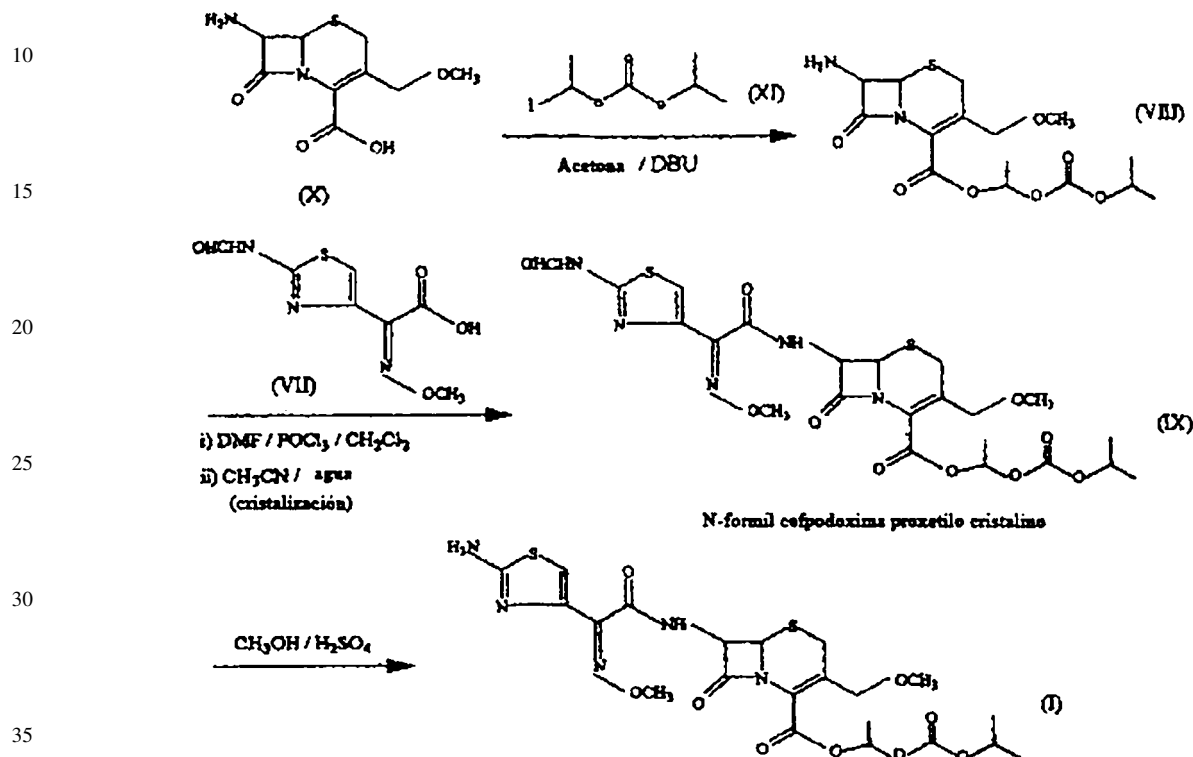


En este método, el compuesto intermedio de fórmula (IX) se purifica tratándolo con una mezcla agua/alcohol que contiene un aditivo, tal como una amida orgánica, urea, una imidazolidinona o una pirimidinona. El compuesto purificado (IX) obtenido así por tratamiento con ácido da cefpodoxima proxetilo de fórmula (I).

Incluso aunque este método no implica purificación, utilizando cromatografía de columna en la etapa final, se requieren etapas adicionales de protección del grupo amino como derivado de formilo y su desprotección subsiguiente.

La Solicitud de Patente de los EE.UU. N° 2002/0065262 A1 (Greil, J. *et al.*) describe un método para preparar cefpodoxima proxetilo que tiene la relación diastereómera correcta y pureza química por intermediación de una forma cristalina de éster de 1-(isopropoxycarbonilo)etilo de ácido 7-[2-(2-formilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-(metoxiimino)acetamido]-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (IX).

La preparación de la forma cristalina de n-formil cefpodoxima proxetilo de fórmula (IX) comprende la reacción de ácido 7-amino-3-metoximetil-3-cephem-4-carboxílico (X) con carbonato de 1-yodoetilisopropilo (XI) para dar el compuesto (VIII), que por condensación con ácido Z-(2-formilamnotiazol-4-il)metoxiiminoacético activado como un éster o un halogenuro da N-formil cefpodoxima proxetilo, que se cristaliza después en una mezcla de un nitrilo o una cetona con agua para obtener N-formil cefpodoxima cristalino de fórmula (IX) que tiene una relación diastereómera entre 0,5 y 0,6.



El compuesto (IX) se trata después con H₂SO₄/metanol para obtener cefpodoxima proxetilo que tiene una relación isómera entre 0,5 y 0,6.

Este método requiere también una etapa de protección y una de desprotección, además de una etapa de cristalización, para dar cefpodoxima proxetilo, lo que disminuye el rendimiento total.

La Solicitud PCT WO 02068429 A1 (Yatendra Kumar *et al.*) describe un método para purificar y aislar cefpodoxima proxetilo, obtenido haciendo reaccionar ácido cefpodoxima de fórmula (VI) con isopropilcarbonato de 1-yodoetilo de fórmula (XI) en presencia de una base.

La purificación del cefpodoxima proxetilo impuro obtenido así se realiza en dos fases que comprenden:

- i) disolver cefpodoxima proxetilo impuro o añadir una solución que contiene cefpodoxima proxetilo a un disolvente orgánico polar o mezcla(s) de ellos, opcionalmente reducir el disolvente por concentración y añadir a un disolvente orgánico no polar o mezcla(s) de ellos para precipitar el sólido; y
- ii) disolver el sólido obtenido de la etapa anterior en un disolvente orgánico polar miscible con agua, opcionalmente reducir el disolvente por concentración y añadir a agua para obtener el cefpodoxima proxetilo puro.

Sin embargo, este método implica un aislamiento y purificación de dos etapas, que implica además el uso de una combinación de disolventes para cristalización, haciendo al método tedioso y no atractivo comercialmente.

Para resumir, el cefpodoxima proxetilo preparado por diversos métodos como se han mencionado antes aquí, está invariablemente contaminado con cantidades variables de impurezas asociadas con el método respectivo de preparación.

Los métodos empleados para purificar cefpodoxima proxetilo utilizan

- i) técnicas de separación como cromatografía,

ii) protección, desprotección de grupos funcionales reactivos,

iii) cristalización de etapas múltiples,

iv) uso de una combinación de disolventes para cristalización,

lo que hace a tales métodos menos adecuados para aplicación industrial.

Por tanto, existe necesidad de un método simple, eficaz en coste, para obtener cefpodoxima proxetilo de alta pureza, que supere los inconvenientes de los métodos de la técnica anterior. Tal necesidad se ha satisfecho por la presente invención, que se describe aquí con detalle a continuación.

Objetos de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar cefpodoxima proxetilo de alta pureza.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar cefpodoxima proxetilo de alta pureza, que es simple y eficaz en coste.

Otro objeto aún de la presente invención es obtener cefpodoxima proxetilo de alta pureza, comprendiendo la formación de una sal de adición de ácido de cefpodoxima proxetilo impuro y su cristalización en un disolvente orgánico.

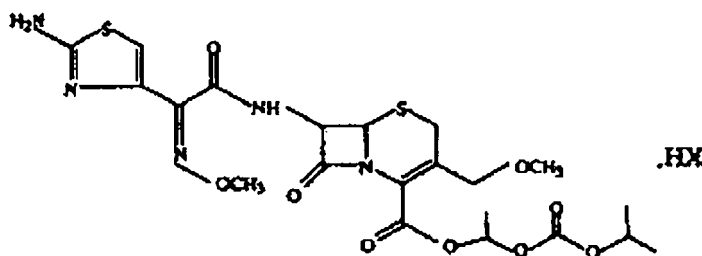
Todavía, un objeto adicional se refiere a la preparación de una sal de adición de ácido, que está exenta de impurezas.

Un objeto adicional se refiere a la preparación de cefpodoxima proxetilo de alta pureza y conforme a la especificación de farmacopea a partir de sal de adición de ácido de cefpodoxima proxetilo que comprende neutralizar la sal de adición de ácido por métodos convencionales.

Sumario de la invención

Los anteriores y otros objetos de la presente invención se consiguen por el procedimiento de la presente invención, que comprende:

- a) añadir haluro de hidrógeno a una solución de cefpodoxima proxetilo impuro en metilisobutilcetona, y aislar la sal hidrohaluro de cefpodoxima proxetilo formada así, y



Sal hidrohaluro de cefpodoxima

- b) disolver la sal hidrohaluro de cefpodoxima proxetilo obtenida en la etapa anterior en un disolvente orgánico miscible con agua o inmisible con agua y neutralizar la sal formada así con una base, seguido por aislamiento del cefpodoxima proxetilo en forma pura.

En una realización de la invención, dicho disolvente orgánico miscible con agua de la etapa b) se selecciona entre un alcohol, tetrahidrofurano y acetonitrilo.

El alcohol se selecciona preferiblemente entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol isobutílico y butanol terciario.

En una realización preferida, dicho disolvente inmisible con agua de la etapa b) se selecciona entre un disolvente cetónico, acetato de etilo, metilisobutilcetona, cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano.

En una realización de la invención, la metilisobutilcetona se emplea en un volumen de 2,0 a 7,0 veces el peso del cefpodoxima proxetilo impuro.

El hidrohaluro se selecciona preferiblemente entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico.

En una realización preferida, la relación molar del haluro de hidrógeno usado es de 1,0 a 1,5 veces el de cefpodoxima proxetilo.

En una realización de la invención, dicha sal hidroháluro se aísla por filtración.

En una realización preferida, dicho cefpodoxima proxetilo puro tiene una relación diastereómera entre 0,50 y 0,60.

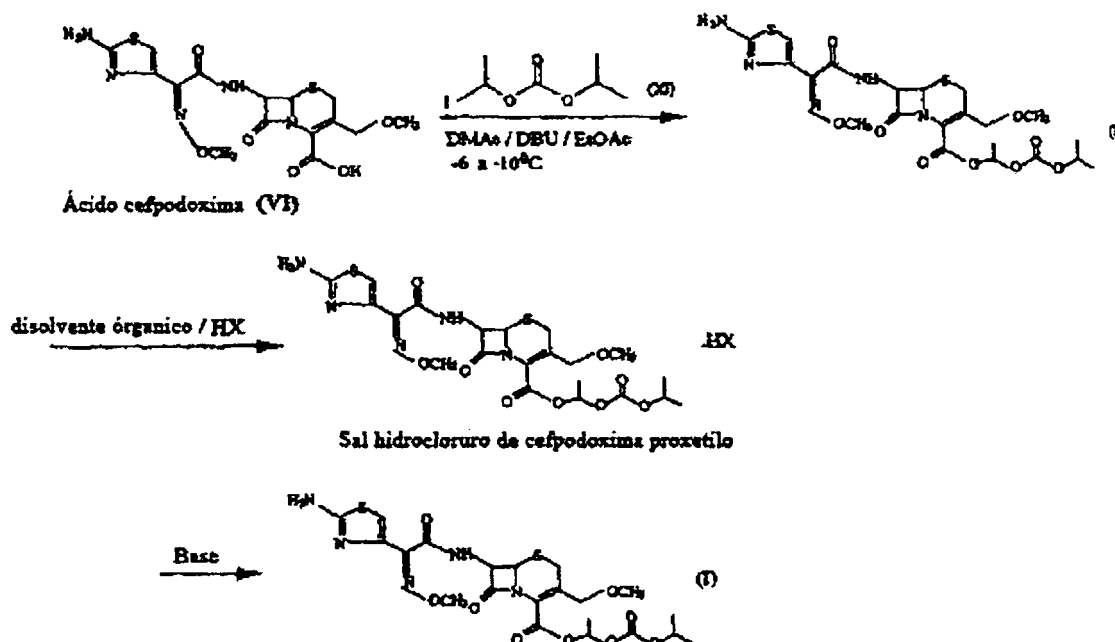
Descripción detallada de la invención

El método para preparar cefpodoxima proxetilo de alta pureza según la presente invención comprende las siguientes etapas, como se resumen en el esquema 1.

La primera etapa consiste en la reacción de ácido cefpodoxima de fórmula (VI) con isopropilcarbonato de 1-yodoetil de fórmula (XI) para dar cefpodoxima proxetilo de fórmula (I).

Síntesis de cefpodoxima proxetilo de fórmula (I)

Típicamente, el ácido cefpodoxima de fórmula (VI) (preparado por alguno de los métodos generales indicados en la Patente de los EE.UU. N° 4.486.425) se disuelve en alguno de los disolventes como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, pero preferiblemente N,N-dimetilacetamida que está en una relación de 5-10 veces en volumen por gramo de ácido cefpodoxima tomado.



Esquema I: Preparación de cefpodoxima proxetilo según la presente invención

El ácido se convierte en su sal usando una base seleccionada de un grupo de bases inorgánicas tales como carbonato potásico, carbonato sódico y bicarbonato sódico, preferiblemente carbonato sódico, o de un grupo de bases orgánicas consistente en dicitohexilamina, y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), preferiblemente esta última, o una mezcla de ellas.

La relación molar de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o carbonato sódico usados está en el intervalo de 0,95 a 1,02 equivalentes en moles, pero preferiblemente de 0,96 a 0,98 equivalentes en moles con respecto al ácido usado.

La temperatura de reacción empleada durante la formación de sal debe estar entre -20°C y 0°C , pero preferiblemente entre -5°C y -10°C .

Se añade después a la sal del ácido carboxílico carbonato de 1-yodoetilisopropilo de fórmula (XI) a una temperatura variable entre -20°C y 0°C, pero preferiblemente entre -5°C y -10°C. La relación molar de carbonato de 1-yodoetilisopropilo usado está en el intervalo de 0,96 a 1,20 moles.

La duración de la adición de carbonato de 1-yodoetilisopropilo de fórmula (XI) puede estar entre 5 y 30 minutos, pero preferiblemente entre 5 y 15 minutos.

ES 2 291 547 T3

La temperatura de reacción empleada puede estar entre -20°C y 0°C, pero preferiblemente entre -5°C y -10°C, y el tiempo de reacción entre 10 y 60 minutos, pero preferiblemente entre 20 y 30 minutos.

5 La mezcla de reacción se apaga con un ácido inorgánico diluido como ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, pero preferiblemente ácido clorhídrico diluido.

La mezcla de reacción apagada se extrae después con un disolvente orgánico como acetatos de alquilo, que incluye acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo, pero preferiblemente acetato de etilo.

10 La capa orgánica se lava con solución diluida de carbonato de alquilo de carbonatos de alquilo como carbonato sódico, bicarbonato sódico y carbonato potásico, pero preferiblemente una solución diluida de carbonato sódico. La temperatura durante el lavado con álcali debe estar en el intervalo de -5°C a +5°C, pero preferiblemente entre 0°C y 5°C.

15 La capa orgánica se lava a continuación con solución de tiosulfato sódico al 5%.

La capa orgánica se trata opcionalmente con carbono y se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida para dar un residuo aceitoso.

20 La temperatura durante la evaporación del disolvente orgánico puede estar en el intervalo de 15-35°C, porque una temperatura superior es perjudicial para la pureza del compuesto.

25 En una realización específica, una solución clara de ácido cefpodoxima (VI) en dimetilacetamida se enfría a -5°C y se añade en 10 minutos a la misma temperatura 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) en cantidades estequiométricas. La mezcla de reacción se agita durante 5-10 minutos tras la adición para una formación de sal completa, tras lo que se añade carbonato de 1-yodoetilisopropilo (XI) entre -6°C y -10°C en 10 minutos.

30 La mezcla de reacción se agita durante 20 a 30 minutos entre -6°C y -8°C, se apaga con ácido clorhídrico del 10% y la capa acuosa se extrae sucesivamente con acetato de etilo.

La capa orgánica se agita con solución de carbonato sódico al 2%, a 0-5°C durante 30 minutos, y se lava después con solución de tiosulfato sódico al 5%.

35 La capa orgánica se trata opcionalmente con carbono activado y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y a una temperatura no superior a 35°C para dar un residuo aceitoso pardusco.

Purificación de cefpodoxima proxetilo (I): Formación de sal de adición de ácido

40 La siguiente etapa comprende la preparación de la sal de adición de ácido de cefpodoxima proxetilo por tratamiento de cefpodoxima proxetilo disuelto en un disolvente orgánico adecuado con un ácido inorgánico.

45 La formación de la sal de adición de ácido se realiza en un disolvente orgánico inmiscible con agua, a saber, metilisobutilcetona. Ésta se usa porque la sal de adición de ácido cristaliza fácilmente y además la relación diastereómera de los isómeros R y S se mantiene dentro de límites permisibles y se reducen también las impurezas asociadas.

El volumen de la metilisobutilcetona usada está entre 2,0 y 7,0 veces el peso de cefpodoxima proxetilo impuro obtenido.

50 Para la formación de la sal de adición de ácido, se usan ácidos hidrohálidos porque tales sales cristalizan fácilmente. Los ácidos hidrohálidos que pueden usarse incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico, pero se prefiere ácido clorhídrico.

55 Las sales hidrohálidos pueden prepararse añadiendo una solución acuosa del ácido hidrohálico correspondiente a una solución de cefpodoxima proxetilo impuro en el disolvente orgánico inmiscible. Las sales pueden prepararse también burbujeando el gas hidrohálico correspondiente en una solución de cefpodoxima proxetilo impuro en el disolvente cetónico.

El intervalo molar del ácido usado está en el intervalo de 1,0 a 1,2 moles por mol de cefpodoxima proxetilo.

60 La formación de la sal de adición de ácido puede realizarse en el intervalo de temperatura de 0 a 40°C, pero preferiblemente de 25°C a 30°C.

65 El tiempo requerido para la formación de la sal de adición de ácido puede estar en el intervalo de 1 a 6 horas, pero preferiblemente de 2 a 5 horas.

En una realización específica, el cefpodoxima proxetilo impuro de fórmula (I), obtenido en la primera parte de la síntesis, se diluye con metilisobutilcetona y se agita a 25°C para disolver completamente el residuo.

ES 2 291 547 T3

Se añade ácido clorhídrico concentrado en 5-10 minutos y la mezcla resultante se agita durante 2,0 horas para precipitación completa de la sal hidrocloreto de cefpodoxima proxetilo. La filtración de la sal hidrocloreto de cefpodoxima proxetilo, que puede secarse o usarse tal cual sin secado, para la siguiente etapa.

5 Alternativamente, la mezcla de reacción de la primera etapa puede extraerse con metilisobutilcetona y, después de lavar con agua y solución de tiosulfato sódico, la capa orgánica puede usarse tal cual para formación de sal hidrohaleto, con ácido hidrohálico. El volumen del disolvente cetónico en el extracto se lleva al intervalo de 2,0 a 7,0 veces el peso del cefpodoxima proxetilo impuro por evaporación parcial del disolvente.

10 La relación diastereómera de los isómeros R & S presentes en la sal hidrohaleto está en el intervalo de 0,50 a 0,60, que se ajusta al intervalo especificado de 0,5 a 0,6 mencionado en el Pharmacopoeial Forum Vol. 28 (1), págs. 44-52 (2002).

15 Se encuentra que la sal hidrocloreto está relativamente exenta de todas las impurezas asociadas y, más importante, se encuentra que la relación de los isómeros R y S permanece intacta.

Neutralización de la sal hidrohaleto de cefpodoxima proxetilo

20 La siguiente etapa comprende neutralizar hidrocloreto de cefpodoxima proxetilo con una base en un disolvente miscible con agua o inmiscible con agua y aislar cefpodoxima proxetilo de alta pureza, que se ajusta a la especificación de farmacopea.

25 La sal hidrohaleto de cefpodoxima proxetilo seca o mojada como se ha obtenido en la segunda etapa puede disolverse en un disolvente miscible con agua y mezclarse con una solución acuosa de una base. El cefpodoxima proxetilo puro se aísla por adición de agua. Los disolventes miscibles con agua incluyen disolventes alcohólicos, tetrahidrofurano y nitrilos. Los disolventes alcohólicos incluyen etanol y metanol, aunque preferiblemente metanol, y los nitrilos incluyen acetonitrilo.

30 Alternativamente, el compuesto se disuelve en un disolvente inmiscible con agua como acetato de etilo, metilisobutilcetona, cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano, pero preferiblemente acetato de etilo, y se agita con la solución de una base suave, para neutralización completa de la sal hidrohaleto. Se separa la capa orgánica y el disolvente puede concentrarse para dar cefpodoxima proxetilo puro.

35 La base usada para liberar la base libre, a saber, cefpodoxima proxetilo, de su sal hidrocloreto puede ser una base inorgánica. Las bases inorgánicas usadas incluyen hidróxido sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico; se prefieren bases suaves y, entre ellas, se prefieren los bicarbonatos de alquilo, que incluyen bicarbonato sódico y bicarbonato potásico, porque se minimiza la formación de impurezas. Entre ellas, se prefiere el bicarbonato sódico, porque es más suave en comparación con el bicarbonato potásico.

40 El tiempo requerido para la adición de la mezcla que contiene sal hidrohaleto de cefpodoxima proxetilo a la solución alcalina varía entre 15 y 45 minutos, pero preferiblemente 30 minutos.

El intervalo de temperatura está entre 15°C y 40°C, pero el intervalo preferido es 25°C a 30°C.

45 En una realización específica, se disuelve en metanol hidrocloreto de cefpodoxima proxetilo, entre 25°C y 30°C, y se añade a una solución del 1% de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se agita durante 60 minutos. El cefpodoxima proxetilo que se separa se filtra y seca.

50 La relación diastereómera de los isómeros R y S está entre 0,50 y 0,60, que se ajusta a la especificación de farmacopea.

La invención puede ilustrarse adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que, no obstante, no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

55 Ejemplo 1

Preparación de cefpodoxima proxetilo (I)

60 Se añadió ácido cefpodoxima de fórmula (VI) (50 g, 0,117 moles) a dimetilacetamida (350 ml) y se agitó para conseguir una mezcla clara. La mezcla se enfrió entre -6 y -10°C. Se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (17,4 g, 0,114 moles) y se añadió después lentamente a la mezcla de reacción carbonato de isopropilo (30,18 g, 0,117 moles) en un período de 10 a 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante un período de 20 a 30 minutos a la misma temperatura. Se apagó la mezcla de reacción por adición de ácido clorhídrico del 13%. La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa acuosa separada se re-extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y agitaron con solución de carbonato sódico del 2% (500 ml) entre 0 y 5°C durante 30 minutos. La capa orgánica se lavó con solución de tiosulfato sódico del 5% (500 ml). La capa orgánica se trató con carbón vegetal (7,5 g) a 25°C durante 60 minutos y se filtró a través de un

ES 2 291 547 T3

lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y a una temperatura por debajo de 35°C. El residuo se pasó tal cual a la siguiente etapa.

Relación de isómeros (R/R + S): 0,51.

Ejemplo 2

a) *Preparación de hidrocloreuro de cefpodoxima proxetilo usando como disolvente metilisobutilcetona*

Se disolvió cefpodoxima proxetilo impuro (10 g, 0,018 moles) como se obtuvo en el ejemplo 1 en metilisobutilcetona (30 ml) y se agitó a 25°C. Se añadió a la mezcla en 5 minutos ácido clorhídrico concentrado (1,8 g, 0,021 moles) y se agitó durante 120 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se filtró para dar hidrocloreuro de cefpodoxima proxetilo (9,6 g, rendimiento 90%).

Relación de isómeros (R/R + S): 0,52.

b) *(Ejemplo comparativo) Preparación de hidrocloreuro de cefpodoxima proxetilo usando como disolvente acetona*

Se disolvió cefpodoxima proxetilo impuro (16,0 g, 0,029 moles) como se obtuvo en el ejemplo 1 en acetona (32 ml) y se agitó a 25°C. Se añadió a la mezcla en 5 minutos ácido clorhídrico concentrado (3,6 g, 0,034 moles) y se agitó durante 120 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se filtró para dar hidrocloreuro de cefpodoxima proxetilo (11,2 g, rendimiento 66%).

Relación de isómeros (R/R + S): 0,54.

Ejemplo 3

Preparación de hidrobromuro de cefpodoxima proxetilo usando como disolvente metilisobutilcetona

Se disolvió cefpodoxima proxetilo (5 g, 0,00897 moles) en metilisobutilcetona (15 ml) y se agitó a 25°C. Se añadió a la mezcla en 5 minutos una solución al 49% de ácido bromhídrico (1,7 g, 0,011 moles) y se agitó durante 300 minutos a la misma temperatura. Se enfrió a -10°C y se agitó durante 1,0 h. La mezcla de reacción se filtró para dar hidrobromuro de cefpodoxima proxetilo (4,5 g, rendimiento 79%).

Relación de isómeros (R/R + S): 0,586.

Ejemplo 4

a) *Preparación de cefpodoxima proxetilo puro a partir de sal hidrocloreuro de cefpodoxima proxetilo usando metanol como disolvente*

Se disolvió en metanol (38 ml) a 25-30°C hidrocloreuro de cefpodoxima proxetilo (9,6 g, 0,016 moles) obtenido en el ejemplo 2a o 2b o 2c y se añadió a una solución de bicarbonato sódico (1,5 g, 0,016 moles) en agua (160 ml) en 30 minutos entre 25 y 28°C. La mezcla se agitó durante 60 minutos. El producto que se separó se filtró y lavó con agua 2 x 25 ml y se secó para dar cefpodoxima proxetilo puro (rendimiento: 7 g, % de rendimiento: 77,7%, relación diastereómera (R/R + S): 0,54).

Pureza: $\geq 95\%$.

b) *Preparación de cefpodoxima proxetilo puro a partir de sal hidrobromuro de cefpodoxima proxetilo usando metanol como disolvente*

Se disolvió en metanol (228 ml) a 25-30°C hidrobromuro de cefpodoxima proxetilo (10 g, 0,016 moles) obtenido en el ejemplo 3 y se añadió a una solución de bicarbonato sódico (1,55 g, 0,018 moles) en agua (160 ml) en 30 minutos entre 25 y 28°C. La mezcla se agitó durante 60 minutos. El producto que se separó se filtró y lavó con agua 2 x 25 ml y se secó para proporcionar cefpodoxima proxetilo puro (6,50 g, 75,1% de rendimiento, relación diastereómera (R/R + S): 0,59).

Pureza: $\geq 95\%$.

c) *Preparación de cefpodoxima proxetilo puro a partir de sal hidrocloreuro de cefpodoxima usando acetonitrilo como disolvente*

Se disolvió en acetonitrilo (21 ml) a 25-30°C hidrocloreuro de cefpodoxima proxetilo (3,0 g, 0,00538 moles) obtenido en el ejemplo 2a o 2b o 2c y se añadió a una solución de bicarbonato sódico (0,55 g, 0,00654 moles) en agua (375 ml) en 30 minutos entre 25 y 28°C. La mezcla se agitó durante 60 minutos. El producto que se separó se filtró y lavó con agua 2 x 25 ml y se secó para proporcionar cefpodoxima proxetilo puro (1,8 g, 63,9% de rendimiento, relación diastereómera (R/R + S): 0,54).

ES 2 291 547 T3

Pureza: 92,6%.

d) *Preparación de cefpodoxima proxetilo puro a partir de hidrocloreto de cefpodoxima usando tetrahidrofurano como disolvente*

5

Se disolvió en tetrahidrofurano (24 ml) a 25-30°C hidrocloreto de cefpodoxima proxetilo (3,0 g, 0,0054 moles) obtenido en el ejemplo 2a o 2b o 2c y se añadió a una solución de bicarbonato sódico (0,55 g, 0,0065 moles) en agua (375 ml) en 30 minutos entre 25 y 28°C. La mezcla se agitó durante 60 minutos. El producto que se separó se filtró y lavó con agua 2 x 25 ml y se secó para proporcionar cefpodoxima proxetilo puro (1,2 g, 42,6% de rendimiento, relación diastereómera (R/R + S): 0,54).

10

Pureza: $\geq 92\%$.

15

20

25

30

35

40

45

50

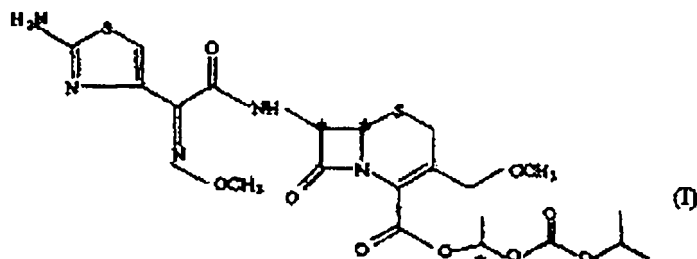
55

60

65

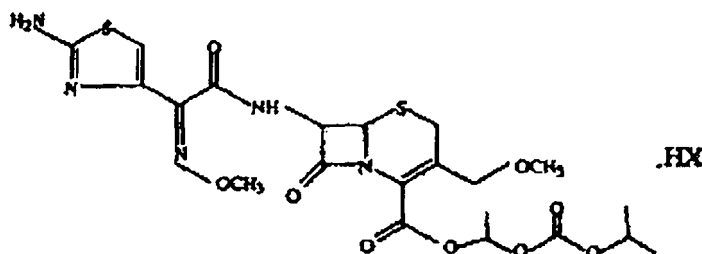
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar cefpodoxima proxetilo de fórmula (I), de alta pureza conforme a las especificaciones de farmacopea,



que comprende:

- a) añadir haluro de hidrógeno a una solución de cefpodoxima proxetilo impuro en metilisobutilcetona, y aislar la sal hidroháluro de cefpodoxima proxetilo formada así, y



Sal hidroháluro de cefpodoxima

- b) disolver la sal hidroháluro de cefpodoxima proxetilo obtenida en la etapa anterior (a) en un disolvente orgánico miscible con agua o inmiscible con agua y neutralizar la sal formada así con una base, seguido por aislamiento del cefpodoxima proxetilo en forma pura.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho disolvente orgánico miscible con agua de la etapa (b) se selecciona entre un alcohol, tetrahidrofurano y acetonitrilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que dicho alcohol se selecciona entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol isobutílico y butanol terciario.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicho disolvente inmiscible con agua de la etapa (b) se selecciona entre acetato de etilo, metilisobutilcetona, cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano.

5. Un procedimiento según alguna reivindicación precedente, en el que la metilisobutilcetona se emplea en un volumen de 2,0 a 7,0 veces el peso del cefpodoxima proxetilo impuro.

6. Un procedimiento según alguna reivindicación precedente, en el que dicho hidroháluro se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6ª, en el que la relación molar del haluro de hidrógeno usado es de 1,0 a 1,5 veces el de cefpodoxima proxetilo.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la sal hidroháluro se aísla por filtración.

9. Un procedimiento según alguna reivindicación precedente, en el que dicha base es una base inorgánica.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9ª, en el que dicha base inorgánica se selecciona entre bicarbonato sódico, hidróxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y bicarbonato potásico.

11. Un procedimiento según alguna reivindicación precedente, en el que el cefpodoxima proxetilo puro se aísla por filtración.

ES 2 291 547 T3

12. Un procedimiento según alguna reivindicación precedente, en el que dicho cefpodoxima proxetilo puro tiene una relación diastereómera entre 0,50 y 0,60.

5 13. Un procedimiento según alguna reivindicación precedente, en el que dicho tratamiento de sal hidrohaluro de cefpodoxima con dicha base se realiza en 15 a 45 minutos, preferiblemente 30 minutos.

14. Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 13ª, en el que dicho tratamiento con dicha base se realiza a una temperatura de 15 a 40°C, preferiblemente 25 a 30°C.

10 15. Un procedimiento según alguna reivindicación precedente, en el que tras dicho tratamiento con dicha base, dicha mezcla de reacción se agita durante 60 minutos.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65