



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 367**

51 Int. Cl.:
C07D 501/00 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06113916 .8**
96 Fecha de presentación : **15.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1734043**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de cefotetán.**

30 Prioridad: **14.06.2005 IT MI05A1115**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2011

73 Titular/es: **ACS Dobfar S.p.A.**
Viale Addetta 6/8/10
20067 Tribiano, Milano, IT

72 Inventor/es: **Zenoni, Maurizio;**
Manca, Antonio y
Monguzzi, Riccardo

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

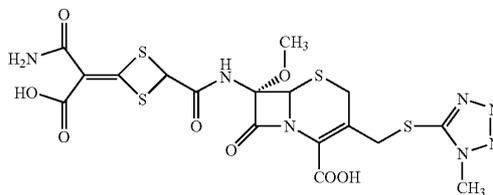
ES 2 367 367 T3

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

Procedimiento para la preparación de cefotetán.

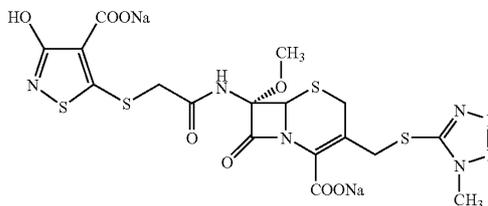
- 5 La patente europea EP 1734042 del presente solicitante se refiere a un procedimiento para la obtención de cefotetán, de fórmula



(I)

10

eliminando la sal disódica tautomérica (como impureza característica) de fórmula



(II)

15

Dicho procedimiento hace posible la obtención de un cefotetán ácido purificado, pero que presenta el inconveniente de ser bastante largo y poco productivo: en otras palabras, no es particularmente adecuado para la aplicación industrial con la producción de grandes lotes.

- 20 En CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol 28, nº 9, 1980, páginas 2629-36, se da a conocer un procedimiento para la síntesis de cefotetán, en el que el 4-carboxi-3-hidroxi-5-mercaptoisotiazol trisódico reacciona con el ácido 7β-bromoacetamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ³-cefem-4-carboxílico, en presencia de NaHCO₃. El pH de la mezcla reactiva se lleva a 8,0 añadiendo HCl diluido, controlándose la conversión mediante HPLC. A pH 8,0, el cefotetán (I) se encuentra en equilibrio con el tautómero (II) en la proporción de 95:5, y una vez la reacción se ha completado, la solución que contiene cefotetán se separa mediante filtración a partir de un material insoluble, acidificándose con HCl concentrado. El cefotetán en bruto se recupera y precipita en su forma ácida. En dicho documento, no se hace referencia a la utilización de cationes tales como Al³⁺, Fe³⁺, Cr³⁺ en la precipitación del tautómero de fórmula (II), cuando el pH de la solución es de 7,0 a 7,2.

30

En el contexto de la presente memoria se ha intentado, por lo tanto, idear un procedimiento sencillo que sea fácil de llevar a cabo y también, altamente productivo. Como resultado de dichos intentos, se ha descubierto sorprendentemente que el cefotetán puede recrystalizarse en forma pura, después de la eliminación de dicho tautómero (inferior al 0,2% como materia residual), mediante un procedimiento fácilmente aplicable.

35

Este procedimiento se basa en la capacidad del tautómero del cefotetán de unirse a cationes Al³⁺ que pueden proporcionarse en forma de cloruro de aluminio o como óxido de aluminio neutro, o incluso a cationes tales como Fe³⁺ o Cr³⁺ (formando probablemente complejos estables con los átomos de oxígeno que se encuentran en la parte isotiazólica de la molécula del tautómero de fórmula (II), a un pH de aproximadamente 7,0, para formar un precipitado que se elimina mediante filtración, mientras que el cefotetán permanece en solución acuosa como carboxilato alcalino.

40

Otra ventaja de este procedimiento consiste en la facilidad de recuperación del óxido de aluminio neutro que se utiliza en el mismo, de forma que puede reciclarse con un considerable ahorro del coste.

45

El procedimiento de la invención permite obtener cefotetán de la fórmula (I) purificado que contiene hasta un 0,2% del tautómero de fórmula (II) en su forma ácida y con un K.F. de hasta 2,5%, concentración en base seca y por lo menos del 99,0%, estando caracterizado este procedimiento porque una solución acuosa del cefotetán en bruto, enfriada entre 0° y + 4°C, se pone en contacto con cationes Al³⁺ que se originan a partir de un reactivo seleccionado entre óxido de aluminio neutro, tricloruro de aluminio anhidro y tricloruro de aluminio hexahidratado, o con cationes Fe³⁺ o Cr³⁺, para provocar la formación de un precipitado con el compuesto tautomérico mencionado anteriormente, a un pH en el intervalo de 7,0 a 7,2, siendo eliminado este precipitado mediante filtración, para proporcionar una

50

solución purificada conteniendo cefotetán, a partir de la cual se precipita el cefotetán purificado mediante acidificación del pH en el intervalo de 1,3 a 1,5, y se aísla mediante filtración entre 0°C y + 4°C.

5 La puesta en práctica del procedimiento se pondrá más claramente de manifiesto a partir de la descripción detallada a continuación, de su forma de realización práctica proporcionada a título de ejemplo no limitativo.

Ejemplo 1- Utilización del óxido de aluminio neutro

10 Se suspenden 300 g de cefotetán húmedo en bruto proveniente de síntesis y equivalente a aproximadamente 80 g de cefotetán puro, en 800 ml de agua osmotizada. Se enfría la suspensión entre 0° y + 4°C, añadiéndose en porciones 35 g de bicarbonato sódico, sin exceder un pH de 6,8.

15 El pH se corrige entre 7,0 y 7,2 con una solución de 8 g de bicarbonato sódico en 100 ml de agua osmotizada. Se añaden 120 g de óxido de aluminio neutro, manteniéndose el pH a 7,1-7,2 entre 0° y +4 °C, añadiéndose dióxido de carbono o una solución al 8% de bicarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 60 minutos, se corrige el pH a 6,4 con dióxido de carbono, y el óxido de aluminio se filtra y se lava tres veces con 100 ml de agua osmotizada.

20 El pH se corrige entre 5,3 y 5,5 con HCl al 5% otra vez, entre 0 y +4°C. Se aplica otra vez agitación y el cefotetán precipitado inicialmente vuelve a la solución. Se añaden 1,5 g de carbono decolorante, agitando la mezcla entre 0° y 4°C durante 20 minutos. Se filtra otra vez, lavándose el filtro 3 veces con 100 ml de agua osmotizada.

25 El pH de la solución acuosa rica disminuye entre 1,3 y 1,5 añadiendo HCl al 15% entre 0° y + 4°C durante 60 minutos aproximadamente. La mezcla se agita entre 0° y + 4°C durante 40 minutos, filtrándose entonces al vacío, lavando el filtro 3 veces con 100 ml de agua osmotizada, acidificándose con HCl hasta obtener un contenido de aproximadamente 0,1%, enfriándose entre 0° y + 4°C, lavando entonces dos veces con 100 ml de sólo agua osmotizada, y preenfriando entre 0° y + 4°C. Se obtienen aproximadamente 200 g de cefotetán húmedo, que se secan al vacío a 24°-27°C, bajo una ligera corriente de nitrógeno.

30 Rendimiento: 65-70 g de cefotetán puro, K.F ≤ 2,5%, concentración sobre base seca ≥ 99,0%, tautómero ≤ 0,2%, libre de disolvente.

Ejemplo 2: Utilización del tricloruro de aluminio anhidro

35 Se dispusieron 60,72 g de cefotetán húmedo en bruto, a una concentración de 24,7% y conteniendo entre 2,5% y 3,0% del tautómero, en 270 ml de agua desmineralizada entre 0° y + 5°C. Después de 20 minutos de agitación, se añadieron 12,0 g de bicarbonato potásico en 15 minutos, todavía a 0°C y + 5°C. La mezcla se agitó durante media hora a 0°C y + 5°C, obteniéndose la solubilización completa y la estabilización del pH a 7,0.

40 La solución se mantuvo al vacío entre 0° y + 5°C para eliminar el dióxido de carbono disuelto, elevándose el pH a 7,3-7,4. Añadiendo 1N HCl, continuó la extracción del dióxido de carbono al vacío, mientras se mantenía el pH entre 7,3 y 7,4. Después de aproximadamente 30 minutos, la solución apareció perfectamente clara. En este momento, se añadieron 2,0 g de AlCl₃ anhidro en pequeñas porciones de aproximadamente 0,16 g cada una, durante aproximadamente media hora, mientras se mantenía la temperatura entre 0° y + 5°C, y el pH entre 7,3 y 6,6. Las adiciones de AlCl₃ anhidro y la aspiración para eliminar el dióxido de carbono se alternaron, con el fin de mantener el pH en el intervalo de 6,6 a 7,3. Al finalizar la adición del AlCl₃ anhidro, la mezcla se mantuvo bajo agitación y a presión reducida durante 45-50 minutos a una temperatura entre 0° y + 5°C y a un pH de 6,9-7,1, mediante pequeñas adiciones de 1N HCl. La presión volvió a ser la atmosférica, el pH se fijó a 6,9 y la solución se filtró entre 0° y + 5°C a través de un tabique poroso cubierto con las capas siguientes que partían del fondo: tejido, algodón, filtro de celita. La solución reactiva, que se mantuvo entre 0° y + 5°C, se filtró a un vacío mínimo, controlando que el pH permaneciera constante entre 6,9 y 7,1. La solución filtrada no era clara, y se volvió a filtrar con el mismo filtro otras tres veces, sin obtener, sin embargo, una solución perfectamente clara. Finalmente, se lavó el filtro con porciones de 4 x 80 ml de agua desmineralizada enfriada. El pH se corrigió a 4,5-4,7 con HCl al 15%, a una temperatura de entre 0° a + 5°C. Se añadieron 1,5 g de carbono decolorante y 0,15 g de EDTA. La mezcla se filtró y el filtro se lavó con porciones de 4 x 40 ml de agua desmineralizada fría. Se añadieron 300 ml de metiletilcetona seguidos por 50 g de NaCl. Se agitó la mezcla durante 15 minutos para disolver completamente la sal, disminuyendo entonces el pH a 1,5 con HCl al 15%, a una temperatura de entre 0° y + 5°C. Las fases se separaron después de por lo menos 20 minutos a una temperatura de entre 0° y + 5°C, añadiéndose entonces 150 ml de metiletilcetona y 50 g de cloruro sódico a la fase acuosa. Al disolverse la sal, se controló que el pH fuera ≤ 1,5, que la temperatura alcanzara 20°C y que las fases permitieran la separación, por lo menos, durante 30 minutos. Las dos fases orgánicas se juntaron, se decoloraron con 1,5 g de carbono durante 15 minutos, se filtraron, lavando el filtro 3 veces con 25 ml de metiletilcetona. La solución orgánica decolorada se concentró a 260-280 ml, destilando la metiletilcetona bajo presión reducida a 30°-31°C. Se añadieron 320 ml de agua desmineralizada, se enfrió la mezcla entre 0° y + 5°C y se añadieron 4,4 g de bicarbonato potásico bajo agitación, mientras se mantenía el pH entre 6,0 y 6,5, y en cualquier caso, ≤ 6,5. Las fases se separaron y la fase orgánica se descartó, mientras que la fase acuosa se corrigió a un pH de 4,5 a 4,7 con HCl al 5%. La fase acuosa se decoloró con 1,0 g de carbono a una temperatura

de entre 0° y + 5°C y se mantuvo bajo presión reducida durante 20 minutos. La mezcla se filtró, el filtro se lavó dos veces con 40 ml de agua desmineralizada, el sistema se volvió a la presión atmosférica y el pH se corrigió a 3,6-3,7 con HCl al 5% a una temperatura entre 0° y + 5°C. La temperatura se elevó a 20°C, la metiletilcetona que ha permanecido disuelta se destiló bajo presión reducida, se añadió un cristal de cefotetán puro, y se dejó cristalizar durante 45 minutos a pH 3,6-3,7, mientras se mantenía la presión reducida para eliminar cualquier otra metiletilcetona que pudiera estar presente. La presión atmosférica se restauró y HCl al 5% se hizo gotear durante 15 minutos hasta conseguir un pH de 3,0.

Se aplicó otra vez la presión reducida y la mezcla se calentó a 30°C, disminuyendo entonces el pH a 2,5 con HCl al 5% durante 15 minutos. La operación se repitió para reducir el pH, en primer lugar a 2,0 y entonces, a 1,5 con HCl al 5%, volviendo cada vez a la presión reducida a 30°C, hasta que el pH 1,5 permaneció constante durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a una temperatura entre 0° y + 5°C y se agitó durante 60 minutos bajo presión reducida. La presión atmosférica se restauró, la mezcla se filtró, el filtro se lavó con 61 ml de HCl al 1%, a una temperatura de entre 0° y + 5°C, y entonces con 61 ml de agua desmineralizada a la misma temperatura.

En el secado, se obtuvieron 11,0 g de cefotetán con una concentración, sobre base seca, de $\geq 99,0\%$, y con el tautómero $\leq 0,2\%$, K.F. $< 2,5\%$.

Se obtuvieron idénticos resultados utilizando tricloruro de aluminio hexahidrato en una cantidad equivalente al tricloruro de aluminio anhidro del ejemplo anteriormente descrito.

Ejemplo 3 - Recuperación del óxido de aluminio utilizado

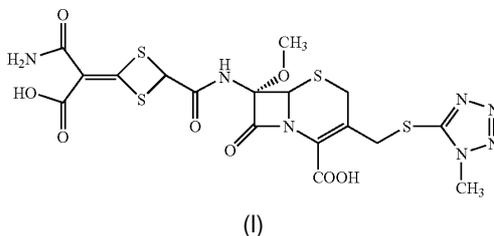
Para recuperar el óxido de aluminio neutro utilizado, el óxido de aluminio que se originó a partir de 240 kg del óxido de aluminio neutro virgen, se cargó en un filtro tipo peine. Una solución de 40 kg de carbonato sódico al 30% en 1.000 l de agua desmineralizada, se eluyó a $\leq 20^\circ\text{C}$. Con la finalidad del secado, se hizo burbujear nitrógeno en el filtro, repitiéndose la elución con otros 40 kg de hidróxido sódico al 30% en 1.000 l de agua desmineralizada. Cuando la última fracción no se coloreó, se llevó a cabo la elución con, por lo menos, 10.000 l de agua desmineralizada a un pH de entre 8 y 9.

El óxido de aluminio regenerado se suspendió en 1.000 l de agua desmineralizada a una temperatura de $\leq 20^\circ\text{C}$. Se aplicó agitación y se corrigió el pH a 6,7-7,3 con HCl al 5% hasta que el pH se mostró constante en este intervalo. Se filtró la mezcla, y se lavó con, por lo menos, 1.000 l de agua desmineralizada en porciones, hasta que el último lavado presentó una conductividad < 500 micro-Siemens (μS).

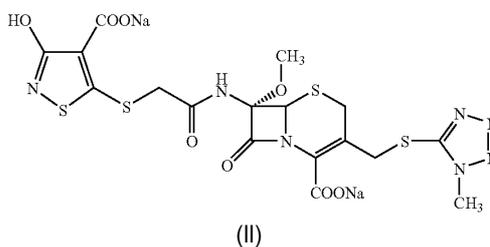
Se recuperaron 310-320 kg del producto húmedo, que corresponden a 220-230 kg de óxido de aluminio neutro seco.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de cefotetán purificado, de fórmula



que contiene no más del 0,2% del tautómero de fórmula



15 en su forma ácida con K.F hasta 2,5%, y una concentración sobre una base seca de por lo menos 99,0%, caracterizado porque una solución acuosa de cefotetán en bruto enfriada a entre 0° y + 4°C se pone en contacto con cationes Al^{+3} que se originan de un reactivo seleccionado de entre el grupo constituido por óxido de aluminio neutro, tricloruro de aluminio anhidro y tricloruro de aluminio hexahidratado, o con cationes Fe^{3+} o Cr^{3+} , para provocar la formación de un precipitado con el compuesto tautomérico mencionado anteriormente, a un pH en el intervalo de 7,0 a 7,2, siendo eliminado este precipitado mediante filtración para proporcionar una solución purificada que contiene cefotetán, a partir de la cual se precipita el cefotetán purificado mediante acidificación a un pH en el intervalo de 1,3 a 1,5, y se aísla mediante filtración entre 0° y + 4°C, y libre de disolventes.

20