

339028

P.- 34.836

Cephalosporin 89 3.83-086



339028

339,028

C07D 99/24 , 501/46 , 501/04

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED, entidad británica,  
establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra, por:  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN N-(7-ACILA-  
MIDOCET-3-EM-3-ILMETIL) PIRIDINO-4-CARBOXILATO"

---



P-34.836

Cephalosporin 89

3.83-086

Esta invención se refiere a perfeccionamientos en antibióticos, o que se refieren a antibióticos. En particular, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de antibióticos del tipo de la cefalosporina C<sub>A</sub>.

En las patentes británicas Nos. 912.541 y 966.221 se describen y reivindican compuestos de cefalosporina C<sub>A</sub>, y su preparación por condensación de un ácido 7-acilamidocefalosporánico con piridina, o una base orgánica terciaria similar, en un medio polar, por ej. agua. Un compuesto de cefalosporina C<sub>A</sub> de gran importancia como antibiótico de amplio espectro es la cefoloridina, es decir el N-(7-2'-tienilacetamidocef-3-em-3-ilmetil)-piridinio-4-carboxilato, que constituye el objeto de nuestra patente británica Nº 1.028.563. Los compuestos de cefalosporina C<sub>A</sub>, incluyendo la cefaloridina, son difíciles de producir en alto rendimiento y/o elevada pureza por simple condensación de ácido 7-acilamidocefalosporánico con piridina en un medio acuoso.

En la Patente Belga Nº. 655.273 hemos descrito un método para purificar compuestos de cefalosporina C<sub>A</sub> por conversión de la betaina impura en una sal de adición de ácidos de la misma, y por regeneración posterior de la betaina a partir de la sal por medio de

339028



una base. La presente invención se refiere a un desarrollo del procedimiento de dicha Patente Belga Nº. 655.273.

5 En la Patente Belga Nº. 652.148 se expone la producción de cefaloridina por condensación de ácido 7-2'-tienilacetamidocefalosporánico con piridina en un medio acuoso ácido que contiene tiocianato de potasio. La cefaloridina se recupera de la mezcla de reacción por tratamiento con un cambiador líquido de aniones en la forma de acetato. Este procedimiento, y variaciones sobre el mismo, tal como se explican en la Patente Belga Nº 675.299, puede conducir a un mayor rendimiento del compuesto de cefalosporina  $C_A$ , pero la pureza de éste último deja mucho que desear.

10 Hemos comprobado ahora que pueden prepararse N-(7-acilamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxilatos, en un elevado estado de pureza y con buen rendimiento, por medio de un procedimiento que comprende las operaciones siguientes:

20 (A) hacer reaccionar un ácido 7-acilamidocefalosporánico o una sal del mismo con una piridina en disolución en un medio de reacción, en presencia de una proporción al menos equimolar, calculada con respecto al ácido 7-acilamidocefalosporánico, de iones de tiocianato o yoduro, y recuperar el N-(7-acilamidocef-3-em-3-ilme-  
25 30.3.67.



til)piridinio-4-carboxilato, en forma de su sal de adición de ácido de hidrotiocianato o yodhidrato cruda;

(B) convertir la sal de adición de ácido de hidrotiocianato o yodhidrato cruda procedente de (A) en la forma de betaina haciendo reaccionar dicha sal con una base, recuperándose la betaina en una fase acuosa, y siendo separadas preferiblemente las impurezas de tiocianato o yoduro en una fase orgánica;

(C) hacer pasar, si se desea, la fase acuosa procedente de (B) a través de uno o más cambiadores de iones, y, si se desea, decolorar el absorbente para separar impurezas adicionales, por ej. impurezas ácidas y básicas, así como colorantes;

(D) hacer reaccionar la fase acuosa procedente de (B) o (C) con un ácido, particularmente ácido nítrico, para formar una sal insoluble de adición de ácido;

(E) separar la sal de adición de ácido procedente de (D) de las aguas madres, y convertir la sal en la forma de betaina por reacción con una base.

El grupo acílico situado sobre el grupo 7-amino del producto deseado, y el sustituyente de piridinio situado sobre el grupo 3-metilo, pueden ser cualquiera de los descritos en dicha Patente Belga Nº 655.273.

No obstante, y aunque no se limita a ella,



la invención es explicada con referencia particular a la producción de cefaloridina.

La betaina resultante de la operación (B), es decir, de la reacción de la sal de adición de ácido de hidrotiocianato o yodhidrato con una base, es considerablemente menos pura que la obtenida tratando la sal de adición de ácido de la operación (D) con una base como en la operación (E). Las betainas procedentes de la operación (B) son perfectamente insatisfactorias para su empleo más o menos directo como compuestos de cefalosporina C<sub>A</sub> de pureza farmacéutica, a causa de las impurezas residuales, tales como los iones de tiocianato o yoduro, y las trazas del isómero  $\Delta^2$  correspondiente y otras impurezas que están presentes al final de la operación (B). Las sales de adición de la operación (D), y en particular la sal de hidronitrato, por el contrario, son compuestos intermedios cristalinos que están relativamente desprovistos de sustancias contaminantes, y que dan productos notablemente puros por tratamiento con una base.

#### Operación (A)

La reacción se lleva a cabo deseablemente en presencia de una gran proporción de iones de tiocianato o yoduro, de modo que no sólo hay una alta relación de dichos iones a material de partida de ácido

25  
30.3.67.



7-acilamidocefalosporánico, y preferiblemente en una relación de al menos 2:1 y a ser posible hasta 25:1, sino también, y preferiblemente, una elevada concentración de dichos iones en el medio de reacción. Con los tiocianatos son posibles, a elevada concentración, relaciones molares más altas que con los yoduros. Así, con tiocianatos de metales alcalinos, pueden utilizarse, a elevada concentración, relaciones molares de hasta 25:1. El tiocianato o yoduro se utiliza, convenientemente, en forma de sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, y particularmente en forma de la sal de potasio. La piridina se emplea, preferiblemente, en 1,3 equivalentes, o más, basados en el material de partida de cefalosporina. Esta última puede utilizarse en forma de ácido libre, pero convenientemente se utiliza en forma de una sal de metal alcalino, por ejemplo de sodio. La reacción de la operación (A) puede ser llevada a cabo a desde 40°C hasta 60°C, o incluso a temperaturas superiores.

La operación (A) puede llevarse a cabo en disolución en un medio de reacción acuoso, o en disolución en un medio de reacción orgánico. El número de disolventes orgánicos que pueden emplearse es limitado, habida cuenta de las diversas características de solubilidad de los distintos reactivos. No es necesario

25  
30.3.67.



que los reaccionantes se disuelvan en el medio elegido a temperatura ambiente, pero han de ser solubles a la temperatura de reacción seleccionada. Los disolventes orgánicos que pueden utilizarse son necesariamente altamente polares, pero la polaridad no es, por sí misma, un factor regulador o dominante. Los disolventes orgánicos que pueden ser empleados incluyen la formamida, la N-metilformamida, N,N-dimetilformamida y el dimetil sulfóxido.

10 Al final de la operación (A), es obtenida convenientemente la sal de hidrotiocianato o yodhidrato a partir de la mezcla de reacción, o de una fase acuosa derivada de la misma, acidulando y enfriando para precipitar la sal deseada.

15 Operación (B)

La conversión del hidrotiocianato o yodhidrato procedente de (A) en la betaína se lleva a cabo convenientemente por medio de un sistema de dos fases, una fase acuosa para la recuperación de la betaína, y una fase orgánica no miscible con el agua, que contiene un cambiador de iones para la separación de los iones de tiocianato o yoduro. Esto puede realizarse convenientemente poniendo en contacto la sal de adición de ácido recuperada de (A) con agua y con un cambiador de iones básico inmisible con el agua. La mezcla re-

25  
30.3.67.



sultante se agita después hasta que la sal de adición de ácido entra en disolución, después se agita la mezcla resultante con un disolvente orgánico inmiscible con el agua, se separan las fases, y, si es necesario, la fase acuosa que contiene betaina se somete además a extracción con una fase orgánica inmiscible con el agua que contiene un cambiador de iones básico, para eliminar además los iones de tiocianato o yoduro, y también, si se desea, se somete a extracción además con un disolvente orgánico inmiscible con el agua. Un cambiador de iones básico adecuado para esta operación es la Amberlite LA-1 o la Amberlite LA-2. Estas son aminas secundarias resinosas de elevado peso molecular, débilmente básicas y casi insolubles en agua. Son líquidas en la forma de base libre. ("Amberlite" es un nombre de fábrica registrado). Los disolventes orgánicos adecuados incluyen los hidrocarburos alifáticos halogenados, por ej, el tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, dicloroetano o cloroformo.

La betaina así obtenida es impura, y contiene como impurezas iones de tiocianato o de yoduro, y trazas del ácido 7-acilamidocefalosporánico correspondiente, de las cefalosporinas  $\Delta^2$ , y otras impurezas menos importantes.

25  
30.3.67.

339028

Operación (C)



Si en la operación (D) se forma el hidroni-  
trato, puede omitirse esta operación, pero aun traba-  
jando vía el hidronitarato es ventajoso utilizar esta  
5 operación para separar más impurezas, y particularmente  
impurezas ácidas, por ej. ácido 7-acilamidocefalosporá-  
nico, impurezas básicas, por ej. cefalosporina C<sub>A</sub> des-  
carboxilada, y colorantes. Esta operación de purifica-  
ción se lleva a cabo de modo conveniente haciendo pa-  
10 sar la fase acuosa procedente de la operación (B) a  
través de una columna que contiene, en cualquier orden  
que se desee, un absorbente mineral, por ej. alúmina,  
para separar los colorantes; un cambiador de cationes,  
por ejemplo Zeo-Karb 226 (una resina débil de cambio de  
15 cationes preparada por polimerización directa de ácido  
metacrílico y divinilbenceno. "Zeo-Karb" es una marca  
de fábrica registrada), para eliminar las impurezas  
básicas, y un cambiador de aniones, por ej. Deacidite  
FF o Dowex 1 x 8 (resinas fuertes cambiadoras de anio-  
20 nes, preparadas a partir de glóbulos de resina de po-  
liestireno reticulado, tratándolo con éter clorometil  
metílico, y por tratamiento posterior con una amina  
terciaria; "Deacidite" y "Dowex" son marcas de fábrica  
registradas) para separar las impurezas ácidas.

30.3.67.



### Operación (D) y operación (E)

La producción de hidronitrato u otras sales de adición de ácido, por ej. hidroperclorato, hidrotetrafluoroborato, yodhidrato, hidrot tricloroacetato o hidrotiocianato, de un compuesto de cefalosporina  $C_A$ , y la subsiguiente regeneración a partir de la misma de la betaína original en forma cristalina sustancialmente pura, se explica con detalle en la Patente Belga Nº 655.273, y para las operaciones (D) y (E) del procedimiento de la presente invención pueden aplicarse esencialmente los mismos detalles de tratamiento.

Particularmente preferimos formar el hidronitrato, ya que forma un material cristalino bien definido, que permite regenerar la betaína a partir del mismo en un estado de elevada pureza.

La conversión del hidronitrato en la betaína de la que se deriva puede llevarse a cabo en disolución o suspensión en un disolvente orgánico, por ej. una amida de ácido N,N-disustituída, tal como la dimetilacetamida o dimetilformamida, por reacción en la misma con una base, y preferiblemente una base orgánica fuerte, por ej. trietilamina, para formar una sal soluble de adición de ácido de dicha base, y recuperar la betaína a partir de la mezcla de reacción, como se explica en la Patente Belga Nº 655.273.

25  
30.3.67.



La invención es ilustrada, pero no limitada, por los siguientes Ejemplos, haciendo referencia particular a la producción de cefaloridina.

Las rotaciones específicas del hidronitrato, hidrotiocianato y yodhitrato de cefaloridina fueron determinadas en una disolución 0,1M de fosfato de hidrógeno y dipotasio, a un pH ajustado a 7 por adición de ácido ortofosfórico.

Las disoluciones anteriores fueron diluídas con agua para la determinación de la absorción ultravioleta en un Unicam SP800.

Ejemplo 1

Una mezcla de 7-2'-tienilacetamidocefalosporanato de sodio (100 g., pureza de 94%), tiocianato de potasio (450 g.), agua (100 ml.) piridina (25 ml.) y ácido fosfórico del 85% (5 ml.) fue agitada a 60°C durante 5 horas.

La mezcla fué diluída con agua (3,9 litros) y sometida a extracción 3 veces con dicloroetano (cada porción, de 100 ml.). Los extractos fueron lavados en contracorriente sucesivamente con agua (100 ml.). La disolución combinada y los lavados en contracorriente fueron desgasificados bajo presión reducida para separar el dicloroetano, enfriados a 0°C, y ajustados a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6N (85 ml.). La suspensión

30.3.67.



fue agitada a 0°C durante una hora, y el hidrotiociana-  
to de cefaloridina crudo fue recogido por filtración,  
y lavado con agua enfriada con hielo (500 ml.).

La torta húmeda de filtro (270 g.) fue agi-  
5 tada con agua (170 ml.), acetona (180 ml.) y Amberlite  
IA-2 (90 ml.) hasta que todo el sólido se hubo disuel-  
to. La mezcla fué diluída con agua (325 ml.) y sometida  
a extracción con tetracloruro de carbono (450 ml.).  
La capa acuosa separada fué sometida a extracción dos  
10 veces con Amberlite IA-2 (9 ml.) en tetracloruro de  
carbono (90 ml.), y dos veces con tetracloruro de car-  
bono (90 ml.). Los extractos fueron lavados en contra-  
corriente sucesivamente con agua (75 ml.). Las disolu-  
ciones acuosas combinadas fueron desgasificadas bajo  
15 condiciones de presión reducida, se completó el conte-  
nido de piridina hasta el 1% (v/v), y se hizo descen-  
der a través de una columna de alúmina (50 g., ácido  
de Woelm) sobre Zeo-Karb 226 (50 ml., forma de piridi-  
na) y Dowex 1 x 8 (50 ml., forma de acetato), prepara-  
20 da en 1% (vol/vol) de piridina, y eluída con 1% (vol/  
vol) de piridina. La disolución fue recogida hasta que  
 $\alpha_D$  (1 dm.) fue  $\leq 0,05^\circ$ , y se añadió ácido nítrico  
4N (180 ml.). La suspensión resultante fue enfriada a  
0°C durante 2 horas, y el hidronitrato de cefaloridina  
25 fue recogido por filtración, lavado con acetona (300

30.3.67.

339028



ml.) y secado a 40°C en vacío, para dar un producto cristalino blanco (68,35 g., 64% del rendimiento teórico).  $\alpha \int_D + 41,3^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 238 milimicras  $E_1^{1\%}$  cm. 331;  $\lambda$ , infl. 255 milimicras  $E_1^{1\%}$  cm 303. Color Lovibond (1 g., + 4 ml. de disolución N de acetato de sodio; célula de 1 cm.) 0,4 amarillo, 0,1 rojo. La electroforesis mostró que el producto contenía trazas de impureza (el compuesto  $\triangle^2$  correspondiente) que aparecía ligeramente más rápidamente que la cefaloridina.

10 Se disolvió hidronitrato de cefaloridina (60 g.) procedente del experimento anterior, en N,N-dimetilacetamida (D.M.A.) (300 ml.), y la disolución fue agitada rápidamente, añadiendo mientras tanto trietilamina (26,25 ml., 1,5 equivalentes molares), y después  
15 lentamente durante una hora, tiempo durante el cual se formó un precipitado cristalino. La mezcla de reacción permaneció de color pálido, y el precipitado fue recogido por filtración, lavado por desplazamiento con D.M.A. (150 ml.), y después con acetona (720 ml.) y se  
20 cada en vacío a 40°C. El producto blanco (41,35 g. 80% del rendimiento teórico) tenía  $\alpha \int_D + 48,1^\circ$  (c, 1 en agua); pH 4,7 en disolución al 1% en agua;  $\lambda$  máx. (H<sub>2</sub>O) 240 milimicras,  $E_1^{1\%}$  cm 387; inflexión a 255 milimicras,  $E_1^{1\%}$  cm 355.

25  
30.3.67.

Color Lovibond (1 g. + 4,4 ml. de agua;

339028

7 ABR.



célula de 1 cm.), 0,6 amarillo, 0,1 rojo. La electroforesis mostró que el producto contenía solamente trazas de impurezas (el compuesto  $\Delta^2$  correspondiente) que aparecía ligeramente más rápidamente que la cefaloridina.

Se añadió acetona (5 volúmenes) a las aguas madres, que fueron enfriadas a 0°C para obtener cefaloridina de pero calidad (8,85 g., 17,1% del rendimiento teórico).

10 Ejemplo 2

(a) Preparación de hidronitrato de cefaloridina a partir de 7-2'-tienilacetamidocefalosporanato, a través del yodhidrato.

Una mezcla de 7-2'-tienilacetamidocefalosporanato de sodio (20 g., pureza de 94%), yoduro de potasio (30 g.), agua destilada (20 ml.), piridina (5 ml.) y ácido ortofosfórico (0,5 ml., 88%) fue agitada a 60°C durante 5 horas. La disolución siruposa resultante fue diluída con agua destilada (380 ml.) y sometida a extracción con 1,2-dicloroetano (3 x 20 ml.), y los extractos fueron lavados en contracorriente con agua (20 ml.). Las capas acuosas fueron desgasificadas bajo presión reducida a 25-30°C, y aciduladas hasta el punto de enturbiamiento con ácido clorhídrico 6N. La disolución turbia fue enfriada a < 5°C y acidulada lentamente.

30.3.67.



te hasta pH inferior a 2 con ácido clorhídrico 6N (volumen total, 20 ml.). Después de 2 horas a 2°C, el precipitado fué recogido por filtración, lavado por desplazamiento con agua destilada enfriada con hielo (100 ml.) y secado por succión utilizando un vacío de bomba de agua. La torta húmeda del filtro fue guardada en la oscuridad durante toda la noche, y después agitada con Amberlite LA-2 (20 ml.), acetona (40 ml.), hasta que se hubo disuelto todo el sólido. Se añadieron agua destilada (100 ml.) y tetracloruro de carbono (100 ml.) a la mezcla, que fué agitada vigorosamente, y después se dejó sedimentar. La capa acuosa fue separada por decantación, sometida a extracción dos veces con Amberlite LA-2 (2 ml.) en tetracloruro de carbono (20 ml.), y después con tetracloruro de carbono (2 x 20 ml.). Los extractos fueron sometidos sucesivamente a extracción en contracorriente con agua (30 ml.). Las capas acuosas combinadas fueron desgasificadas bajo presión reducida, a 25-30°C, y después agitada con turbulencia durante diez minutos con alúmina (ácido de Woelm; 4 g.). A la suspensión se añadió piridina (1 ml. por cada 100 ml. de disolución) y la mezcla se hizo pasar a través de una columna de alúmina (20 g., ácido de Woelm), Zeo-Karb 226 (20 ml, forma de piridina), Deacidite FF (20 ml., forma de acetato), completada hasta 30.3.67.



ta un 1% (vol/vol) de piridina, y eluída con 1% (vol. por vol) de piridina. El eluído que contenía el producto (averiguado por el  $\alpha_D$ ) fue recogido, y se añadió ácido nítrico 4N (40 ml.). La suspensión resultante fue guardada a 20°C durante varias horas, el precipitado fue recogido por filtración, y lavado por desplazamiento con acetona. El producto cristalino blanco fue secado en vacío a 40°C, para dar hidronitrato de cefaloridina (10,6 g.), con un rendimiento del 49%, con  $\alpha_D +41,3^\circ$  y  $\lambda$  máx. (pH 7) de 238 milimicras  $E_{1cm}^{1\%}$  329; inflexión,  $\lambda$  255 milimicras  $E_{1cm}^{1\%}$  298.

(b) Preparación de cefaloridina a partir de hidronitrato de cefaloridina

Fue llevada a cabo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

(a) Preparación de hidronitrato de cefaloridina en N-metilformamida

Yoduro de sodio (25 g.), N-metilformamida (20 ml.) y piridina (5 ml.) fueron agitados juntamente a 80°C, y se añadió a la mezcla 7-2'-tienilacetamidocefalosporanato de sodio (10 g., pureza de 97%). Después de tres horas a 80°C, la disolución de reacción fue diluída con agua (300 ml.) y el pH de la disolución resultante fue ajustado a 3,5 con ácido clorhídrico 6N.

30.3.67.



Se añadió tierra de diatomeas (1 g.), la suspensión se agitó a 25°C durante 30 minutos, y después fue filtrada. El filtrado transparente fue enfriado a 0°C, acidu-  
lado hasta pH inferior a 2 con ácido clorhídrico 6N  
5 (unos 10 ml.) y la suspensión fue agitada a 0°C duran-  
te 30 minutos. El precipitado fue recogido por filtra-  
ción, lavado por desplazamiento con agua enfriada por  
hielo (50 ml.), y secado por succión todo cuanto fué po-  
sible sobre el filtro. Se utilizó el método explicado  
10 en el Ejemplo 4, para el tratamiento del hidrotiociana-  
to, para convertir el yodhidrato de cefaloridina crudo  
en hidronitrato de cefaloridina purificado (7,045 g.),  
con un rendimiento global del 63,2%.

15 (b) Preparación de cefaloridina a partir de hidronitra-  
to de cefaloridina

Fue llevado a cabo por el procedimiento  
del Ejemplo 12 de la Patente Belga Nº 655.273.

Ejemplo 4

20 a) Preparación de hidronitrato de cefaloridina en for-  
maida

Tiocianato de potasio (90 g.), formamida  
(40 ml.) y piridina (7 ml., 87 mmoles) fueron agitados  
conjuntamente a 80°C, y se añadió a la suspensión  
7-2'-tienilacetamidocefalosporanato de sodio (20 g.,  
25 pureza del 97%). Después de 1,75 horas a 80°C, la sus-  
30.3.67.



pensión de reacción fue diluída con agua (600 ml.), y el pH de la disolución resultante fue ajustado a 3,5 con ácido clorhídrico 6N (15 ml.), y se añadió tierra de diatomeas (1 g.) a la suspensión agitada. La suspensión fue clarificada por filtración, y el filtrado agitado fue enfriado a 0°C, acidulado hasta pH inferior a 2 con ácido clorhídrico 6N (15 ml.), y agitado a 0°C durante 3 minutos. El precipitado fue recogido por filtración, y lavado por desplazamiento con agua enfriada con hielo (100 ml.), y secado por succión todo lo posible en la bomba. El hidrotiocianato de cefaloridina crudo (80 g.) fue disuelto en acetona (50 ml.), resina líquida cambiadora de aniones IA 2 (10 ml.) a 40°C, y después se añadieron IA 2 (10 ml.), tetracloruro de carbono (50 ml.) y agua (70 ml.), y la mezcla fue agitada en toda su masa y se dejó que separase. La capa de IA 2/tetracloruro de carbono fue separada por vertido, y la capa acuosa fue lavada dos veces con IA 2 en tetracloruro de carbono (3,5 ml. en 20 ml.), y finalmente con tetracloruro de carbono (20 ml.). Los líquidos de lavados fueron sometidos a extracción en contracorriente con agua (20 ml.), y las capas acuosas combinadas fueron desgasificadas a 30°C durante 30 minutos bajo presión reducida, habiendo alúmina (4 g., ácido de Woelm) presente. Se añadió pi-

25  
30.3.67.



: 7 APR

ridina (1,0 ml.) a la suspensión desgásificada, que fue añadida a la parte superior de una columna de ácido de Woelm de alúmina (10 g.), Zeokarb 225 (forma de piridina; 10 ml.) y Deacidite FF (forma de acetato; 10 ml.), completada a 1% de piridina en agua, y eluída con piridina al 1% como en el Ejemplo 1. Al eluído, que contenía cefaloridina (300 ml.) mezclada con acetato de etilo (60 ml.), se añadió ácido nítrico 4N (40 ml.), y la suspensión fue guardada a 0°C durante 30 minutos. El precipitado fue recogido por filtración, lavado en toda su masa con acetona, y secado en vacío a 40°C durante 16 horas, para dar hidronitrato de cefaloridina sustancialmente puro (14,67 g) con un rendimiento de 66%.

15 b) Preparación de cefaloridina a partir de hidronitrato de cefaloridina

Fue llevado a cabo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5.

20 a) Preparación de hidronitrato de cefaloridina en dimetil sulfóxido

Tiocianato de potasio (30 g.), dimetil sulfóxido (20 ml.) y piridina (4,5 ml.) fueron agitados a 80°C, y se añadió mientras tanto 7-2'-tienilacetamidocefalosporanato de sodio (10 g., 97%). La mezcla de reac

30.3.67.

339028



ción fue agitada a 80°C durante dos horas, y después fue enfriada a 20°C. La disolución roja resultante fue diluída con agua (300 ml.) y acidulada hasta pH 3,5 con ácido clorhídrico 6N (unos 8 ml.). Se añadió tierra de diatomeas (2 g.) a la disolución turbia, y diez minutos después la disolución fue clarificada por filtración. El filtrado transparente de color amarillo fue enfriado a 0°C, acidulado con ácido clorhídrico 6N (8 ml.), y, después 30 minutos a 0°C, el hidrotiocianato de cefaloridina precipitado fue recogido por filtración, y lavado bien con agua fría. Se utilizó el método explicado en el Ejemplo 1 para convertir el hidrotiocianato crudo en hidronitrato de cefaloridina purificado (5,6 g., 50,4% del rendimiento teórico, con  $[\alpha]_D^{25} +39,8^\circ$  (c 0,5; tampón 0,1M, de pH 7);  $\lambda$  máx. 238 milimicras  $E_{1cm}^{1\%}$  312;  $\lambda$  de infl. 255 milimicras  $E_{1cm}^{1\%}$  290.

b) Preparación de cefaloridina a partir de hidronitrato de cefaloridina.

Se llevó a cabo como en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6

Procedimiento en líneas generales como se explica en el Ejemplo 5, pero utilizando N,N-dimetilformamida en lugar de dimetilsulfóxido, se obtuvieron en a) rendimientos de 51,9% y 57,9% de hidronitrato de

30.3.67.

7 ABR 1966



cefaloridina, utilizando tiocianato de potasio y yoduro de sodio, respectivamente. El hidronitrato fue después convertido en cefaloridina como se explica en el Ejemplo 1.

- 5            Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 7 de abril de 1.966, bajo el número 15719/prov. y 22 de marzo de 1.967 completa, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30.3.67.

339028



REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la producción de un N-(7-acilamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxilato, que incluye las siguientes operaciones:

- 5 (A) hacer reaccionar un ácido 7-acilamidocefalosporánico, o una sal del mismo, con una piridina en disolución en un medio de reacción, en presencia de al menos una proporción equimolar, calculada con respecto a ácido 7-acilamidocefalosporánico, de iones de tiocianato o yoduro, y recuperar el N-(7-acilamidocef-3-em-3-ilme  
10 til)piridinio-4-carboxilato resultante en forma de su sal de adición de ácido de hidrotiocianato o yodhidrato cruda;
- (B) convertir la sal de adición de ácido de hidrotiocianato o yodhidrato cruda procedente de (A) en la forma de betaína haciendo reaccionar dicha sal con una base, recuperándose la betaína en una fase acuosa;
- 15 (C) si se desea, hacer pasar la fase acuosa procedente de (B) a través de uno o más cambiadores de iones, y, si se desea, decolorar el absorbente para separar impu  
20 rezas adicionales, por ej. impurezas ácidas y básicas,

30.3.67.



así como colorantes;

(D) hacer reaccionar la fase acuosa procedente de (B) o (C) con un ácido, para formar una sal insoluble de adición de ácido;

5 (E) separar la sal de adición de (D) de las aguas madres, y convertir la sal en la forma de betaina por reacción con una base.

2.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 1, en el que en la operación (A),  
10 la reacción se lleva a cabo en un medio acuoso.

3.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 1, en el que en la operación (A), la reacción se lleva a cabo en un medio orgánico.

4.- Un procedimiento según se reivindica  
15 en la reivindicación 3, en el que el medio orgánico es formamida, N-metilformamida, o dimetilsulfóxido.

5.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación entre dichos iones y el material de  
20 partida de ácido 7-acilamidocefalosporánico es de al menos 2:1.

6.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 5, en el que el medio de reacción contiene una elevada concentración de dichos iones.

25  
30.3.67.

7.- Un procedimiento según se reivindica en



cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tiocianato o yoduro se emplea en forma de sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

5 8.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que el tiocianato se utiliza en forma de una sal de metal alcalino, en una relación molar de hasta 25:1, calculada con respecto al material de partida de ácido 7-acilamidocefalosporánico.

10 9.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que el tiocianato se emplea en forma de sal de potasio.

15 10.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la operación (A), la sal de hidrotiocianato o yodhidrato del N-(7-acilamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxilato resultante, es formada acidulando una fase acuosa que contiene el producto de reacción de la operación (A), y la sal resultante es separada de dicha fase acuosa.

20 11.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 10, en el que la acificación se lleva a cabo con ácido clorhídrico.

25 12.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en 30.3.67.



el que en la operación (B) las impurezas de tiocianato o yoduro son separadas en una fase orgánica.

5 13.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la operación (B) la base es un cambiador de iones básico.

10 14.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 13, en el que el cambiador de iones básico es una amina secundaria de alto peso molecular.

15 15.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14, en el que el cambiador de iones es utilizado en disolución en un disolvente orgánico inmiscible con el agua.

16.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 15, en el que el disolvente orgánico inmiscible con el agua es tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, dicloroetano o cloroformo.

20 17.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cuando se emplea la operación (C), la fase acuosa procedente de la operación (B) es hecha pasar a través de una columna que contiene, en cualquier orden que se desee, un absorbente mineral, un cambiador de cationes y un cambiador de aniones.

25  
30.3.67.



18.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la operación (D) se forma el hidronitrato.

5 19.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la operación (E), la sal de adición de ácido procedente de (D) es disuelta en una amida de ácido N,N-disustituída, y hecha reaccionar en ella con una base orgánica fuerte, para formar el N-(7-acilamidocef-3-em-3-  
10 ilmetil)piridinio-4-carboxilato deseado.

20.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 19, en el que dicha amida es N,N-dimetilformamida ó N,N-dimetilacetamida.

15 21.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la base de la operación (E) es trietilamina.

22.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el N-(7-acilamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxilato es cefaloridina.  
20

23.- Un procedimiento para la producción de un N-(7-acilamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxilato, que incluye las operaciones siguientes: (A) hacer reaccionar un ácido 7-acilamidocefalosporánico, o una sal del mismo, con una piridina en un medio acuoso, en  
25

45 E.E.



5 presencia de al menos una proporción equimolar, calculada con respecto al ácido 7-acilamidocefalosporánico, de iones de tiocianato o yoduro, y recuperar el N-(7-acilamidocef-3-em-3-imetil)piridinio-4-carboxilato re-

10 sultante en forma de su sal de adición de ácido de hidrotiocianato o yodhidrato cruda; (B) convertir la sal de adición de ácido de hidrotiocianato o yodhidrato cruda procedente de (A) en la forma de betaína haciendo reaccionar dicha sal con una base, recuperándose la betaína en una fase acuosa, y separándose las impurezas de tiocianato o yoduro en una fase orgánica; (C) si se desea, hacer pasar la fase acuosa procedente de (B) a través de uno o más cambiadores de iones, y, si se desea, decolorar el absorbente para separar impurezas adicionales, por ej. impurezas ácidas y básicas, así como colorantes; (D) hacer reaccionar la fase acuosa procedente de (B) o (C) con un ácido, para formar una sal insoluble de adición de ácido; (E) separar la sal de adición de ácido procedente de (D) de las aguas madres y convertir en la forma de betaína por reacción con una base.

15

20

24.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 23, en el que la sal de adición de ácido en la operación (D) es el hidronitrato.

25 25.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 23 o en la reivindicación 24, en el -

25



que el N-(7-acilamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4- -  
carboxilato es cefaloridina.

26.- Un procedimiento para la producción de  
un N-(7-acilamidocef-3-em-3-ilmetil)piridinio-4-carboxi  
lato.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede, y con los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de veintiocho ho-  
jas escritas a máquina por una sola de sus caras.

25

Madrid,

Alberto de Elzaburo  
Por Fianza

339028