

406022

406022<sup>21</sup>



Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D//A61K

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un<sup>a</sup>

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,

Indiana, USA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE UN COMPUESTO DE CEFALOSPORINA C<sub>A</sub>

SOLUBLE EN AGUA".

Prioridad: Patente Estadounidense n.º 174.213 del 23-8-71

MP



1           Esta invención se refiere a procedimientos para pu-  
rificar y recuperar compuestos antibióticos de cefalospori-  
na  $C_A$  de la mezcla de reacción en la que son preparados.  
Más especialmente, esta invención proporciona mejoras eco-  
5           nómicas y de rendimiento en un procedimiento en el que un  
antibiótico de cefalosporina  $C_A$  soluble en agua, v.g. cefa-  
loridina, es precipitado como la sal hidrotiocianato de ce-  
faloridina insoluble de sus mezclas de reacción.

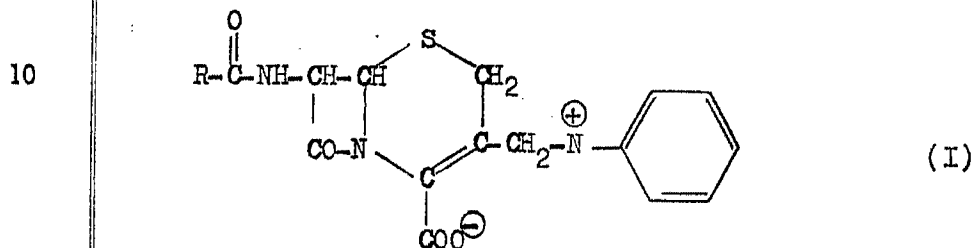
10           Esta invención proporciona un procedimiento para la  
preparación de un compuesto de cefalosporina  $C_A$  soluble en  
agua, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de ce-  
falosporina  $C_A$  con una amina terciaria en presencia de io-  
nes tiocianato, en un medio acuoso a un pH de 7,5 a 55-70°C,  
15           durante 4 a 6 horas aproximadamente, añadir un ácido mine-  
ral no oxidante a la mezcla de reacción que contiene el com-  
puesto de cefalosporina  $C_A$  para disminuir el pH a un inter-  
valo comprendido entre 2,8 y 3,5 aproximadamente, agitar la  
mezcla durante 0,25 a 0,75 horas aproximadamente, separar el  
20           material filtrable que se forma y después continuar la adi-  
ción de ácido hasta pH 1-1,5 para precipitar la sal hidro-  
tiocianato de cefalosporina  $C_A$ .

25           La mejora de procedimiento de esta invención puede  
ser puesta en práctica en los procedimientos de obtención  
de una amplia variedad de compuestos del tipo de cefalospori-  
na  $C_A$ , solubles en agua, a partir de los correspondientes  
compuestos del tipo de cefalosporina C. Son ejemplos de com-  
puestos de cefalosporina  $C_A$  que pueden ser preparados me-  
diante esta invención los descritos en la patente estadouni-  
30           dense nº 3.449.338. Los compuestos del tipo de cefalospori-  
na C que pueden ser utilizados como materiales de partida



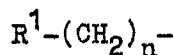
1 para la preparación de los compuestos de cefalosporina C<sub>A</sub>  
 también están descritos en numerosas patentes de la técnica anterior, entre las que se encuentran las patentes estado-  
 unidenses núms. 3.218.318 y 3.225.038.

5 Los compuestos finalmente obtenidos mediante esta invención son las sales internas del ácido 7-acilamido-3-piridinometil-3-cefem-4-carboxílico, representadas por la siguiente fórmula:



15 donde R-C(=O)-NH- es acilamido, siendo R un radical orgánico. También están incluidos dentro de esta invención las sales de adición con ácido hidrotiocianico de las bases amínicas anteriores.

20 La técnica conoce ahora una amplia variedad de grupos acilamido, R-CO-NH-, en la posición 7 de la molécula de ácido cefalosporánico y esta parte de la molécula no está directamente implicada en el procedimiento de esta invención, que se refiere a la preparación de los llamados compuestos de cefalosporina C<sub>A</sub>, que contienen un sustituyente piridinometilo en la posición 3 en lugar del sustituyente acetoximetilo de los compuestos de cefalosporina C. Ilustrativamente, sin embargo, el nuevo procedimiento proporciona compues-  
 25 tos de cefalosporina C<sub>A</sub> donde R tiene la estructura:

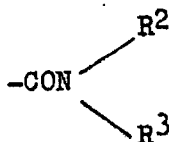


30 donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alquil-



1 mercapto C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo, fenoxi, fenilmercapto, tienilo, fu-  
rilo, benzotienilo o benzofurilo y n es 0 ó 1.

5 Además, la técnica también conoce una amplia varie-  
dad de compuestos de cefalosporina C<sub>A</sub> con un sustituyente  
piridinometilo en la posición 3, cuyo anillo piridínico no  
contiene sustituyentes o contiene uno o más de una variedad  
de sustituyentes. Estos sustituyentes sobre el anillo de pi-  
ridina no ejercen ninguna influencia sobre el procedimiento  
10 de esta invención y, por lo tanto, su naturaleza puede variar  
ampliamente. Un grupo preferido de compuestos, desde el pun-  
to de vista farmacéutico, contiene un anillo de piridina  
no sustituido o un anillo de piridina en cuyas posiciones 3  
ó 4 se encuentra un sustituyente seleccionado entre el grupo  
15 formado por metilo, etilo, hidróxi, hidroximetilo, trifluor-  
metilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alca-  
noilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcanciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y



20 siendo R<sup>2</sup> hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo y R<sup>3</sup> hi-  
drógeno, metilo o etilo.

Los radicales citados anteriormente son ilustrados  
por los siguientes:

25 Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> se refiere en términos amplios a los  
radicales alquilo primarios, secundarios y terciarios, de  
configuración en cadena lineal o ramificada, como metilo,  
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-  
butilo, n-amilo, isoamilo, 2-amilo, 3-amilo, neopentilo,  
n-hexilo, n-heptilo, isoheptilo, 3-heptilo, 2-metilhexilo  
30 y similares.



1 Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> se refiere a los grupos alquil-O- C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, donde alquilo es el definido anteriormente.

Alquilmercapto C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> se refiere a los grupos alquil-S- C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, donde alquilo es el definido anteriormente.

5 Los grupos tienilo, benzotienilo, furilo y benzofurilo pueden estar unidos en la posición α o β.

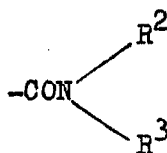
Carboalcoxi se refiere a los grupos carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carbo-m-butoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-terc-butoxi y similares.

10 Alcanoilo se refiere a acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y similares.

Alcanoiloxi se refiere a acetoxi, propionoxi, n-butiroxi, isobutiroxi y similares.

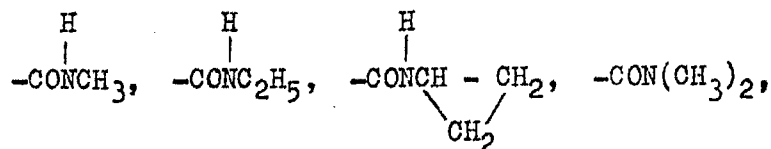
El grupo carbamilo

15

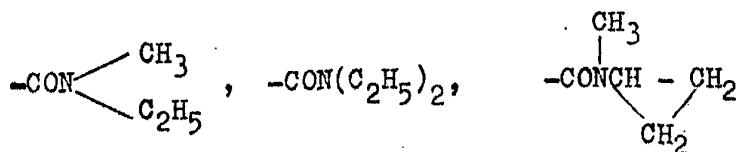


puede estar no sustituido, monosustituido o disustituido, tal como se define y en las realizaciones disustituídas, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Así, ilustrativamente, el grupo carbamilo puede ser -CONH<sub>2</sub>,

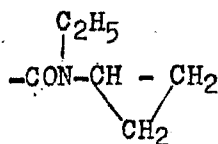
20



25



30





1 y similares.

5 Aunque los compuestos preparados por el procedimiento mejorado de esta invención han sido definidos teniendo en cuenta una fórmula estructural que describe las características estructurales de los compuestos y que indica la presencia en los mismos de ciertos radicales orgánicos muy conocidos, como alquilo, cicloalquilo, fenilo, tienilo, benzotienilo, furilo y benzofurilo, los expertos en la técnica observarán que estos radicales pueden contener uno o más sustituyentes sin apartarse en modo alguno del espíritu de la invención y sin alterar las propiedades de los compuestos de manera que eviten su preparación por el nuevo procedimiento aquí descrito. Los compuestos con la estructura representada por la Fórmula I, supra y conteniendo estos sustituyentes, 10 por consiguiente, deben ser considerados como equivalentes a los compuestos no sustituidos y preparables por el nuevo procedimiento de esta invención. Entre estos sustituyentes, átomos y radicales se encuentran los grupos halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo inferior, trifluormetilo, metoxi, metilmercapto, ciano, hidroximetilo,  $\beta$ -hidroxietilo, acetilo, acetamido y similares. 20

25 Los compuestos producidos mediante esta invención son sustancias antibióticas altamente eficaces contra organismos tales como Staphylococcus aureus resistente a la penicilina, el estreptococo hemolítico y una variedad de bacterias patógenas gram-negativas como Shigella sonnei, Klebsiella pneumoniae, Aerobacter aerogenes y similares.

30 El procedimiento mejorado de esta invención será descrito además refiriéndonos a la producción de cefaloridina, aunque debe entenderse que el procedimiento mejorado puede



1 ser aplicado a la purificación de cualquier compuesto de  
cefalosporina  $C_A$  que se obtenga por procedimientos que im-  
pliquen el uso de iones tiocianato:

5 Con fines comparativos, incluimos una breve descrip-  
ción en forma de diagrama de flujo de las etapas implicadas  
en la producción de cefaloridina por los métodos actualmen-  
te conocidos, así como un diagrama de flujo similar que des-  
cribe la etapa implicada en el procedimiento mejorado de es-  
ta invención.

10 El procedimiento conocido transcurre de la siguiente  
manera:

Mezcla de reacción de cefaloridina

- enfriar a  $0-5^{\circ}\text{C}$
- acidular a pH 1-1,5 (HCl)
- filtrar
- lavar los cristales

Cristales impuros de hidrotiocianato de cefalo-  
ridina

- añadir una resina líquida cambiadora de anión  
amínica (-OH) (-OAc) (pH 7,0-7,5) y un di-  
solvente no miscible con agua, v.g. MIBC.
- añadir agua a la mezcla para dar 450 mg/ml de  
actividad de cefaloridina.

Resina consumida  
(-OH) (-OAc) ( $\text{SCN}^-$ )

Cefaloridina en fase acuosa  $\bar{c}$

- añadir resina líquida cambiadora  
de anión amínica (forma -OAc)  
(equivalente al contenido en ce-  
faloridina) en MIBC.

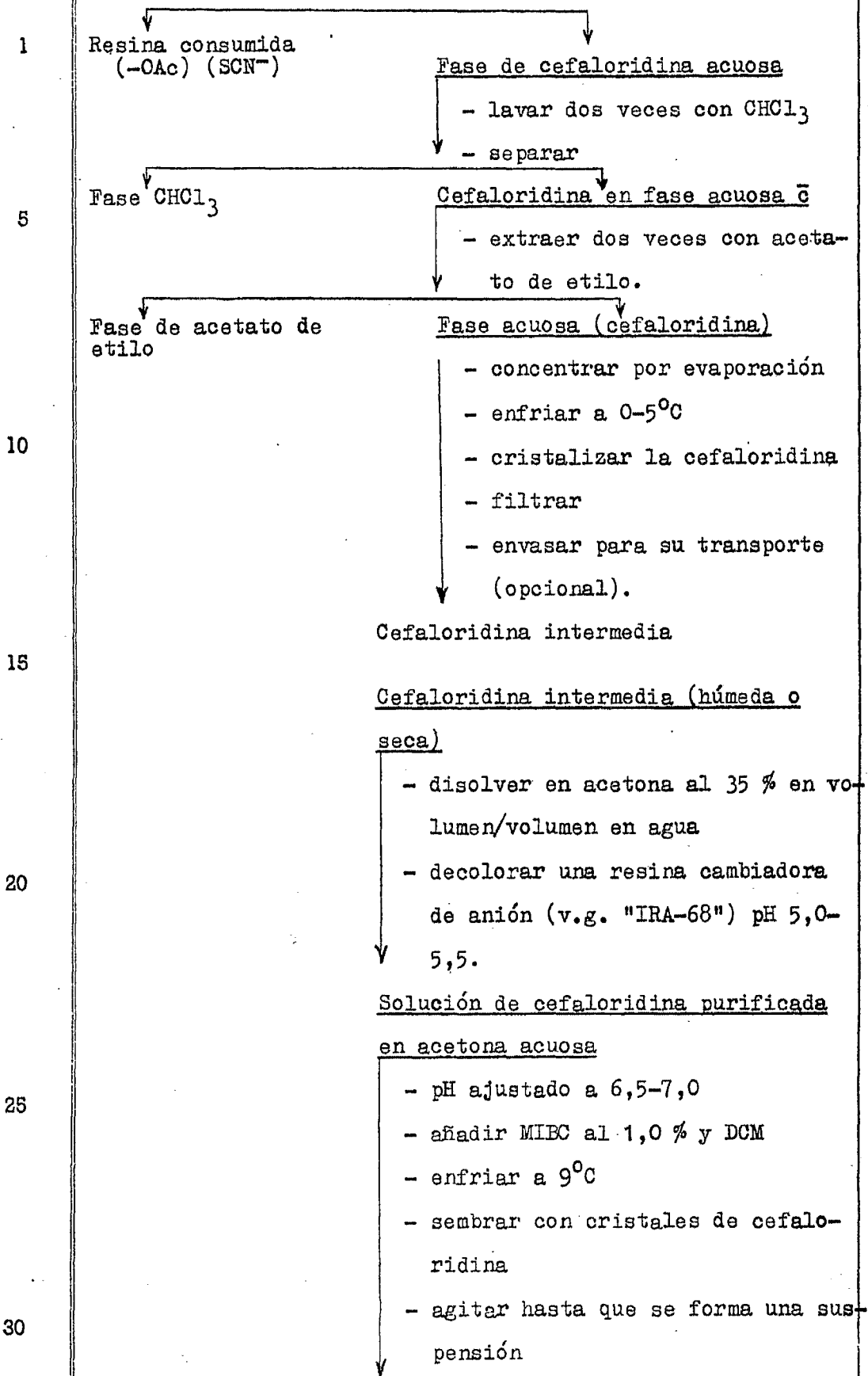
25

30

406022

- 8 -

21



406022

- 9 -



21

1

- añadir 3,5-4,5 volúmenes de acetona a lo largo de 2 horas
- separar los cristales de cefaloridina y secar a vacío a 40-45°C hasta el 2,5 % o menos de H<sub>2</sub>O, durante 36 horas, o hasta peso constante

5

Producto cristalino de cefaloridina pura

10

MIBC es metil-isobutil-cetona

DCM es diclorometileno (dicloruro de metileno)

"IRA-68" es una de las resinas cambiadoras de anión Amberlite, vendida por la Rohm and Haas Company.

15

El procedimiento mejorado de esta invención diferiría del procedimiento antes indicado en el siguiente aspecto:

Mezcla de reacción de cefaloridina

(cifras basadas sobre 100 g (alrededor de 400 ml) de la escala de actividades de cefaloridina)

20

- diluir con agua hasta 3500 ml
- añadir 25 g de auxiliar de filtración
- ajustar el pH a 3,0-3,1 con HCl 6 N
- separar

25

Impurezas separadas

Filtrado de cefaloridina SCN

- enfriar a 0-5°C
- ajustar el pH a 3,0
- sembrar con cristales de hidrotiocianato de cefaloridina

30



1

- ajustar el pH a 1-1,5 durante 2 horas

5

- separar los cristales
- lavar los cristales con 500 ml de agua fría
- secar al aire en un embudo Buchner o equivalente

Cristales de hidrotiocianato de cefaloridina

10

- añadir resina líquida cambiadora de anión amínica (equivalente al contenido de cefaloridina) en un disolvente no miscible con agua, v.g. MIBC
- añadir H<sub>2</sub>O a la mezcla para dar 375-450 mg/ml de actividad de cefaloridina.
- agitar durante media hora y separar

15

Fase de resina consumida (-OH) (-OAc) (SCN<sup>-</sup>)

Cefaloridina en fase acuosa  $\bar{c}$

20

- resina amínica líquida en forma -OAc (equivalente al contenido en cefaloridina) en un disolvente no miscible con agua
- agitar media hora y separar

25

Fase de resina consumida (-OAc) (SCN<sup>-</sup>)

Cefaloridina en fase acuosa  $\bar{c}$

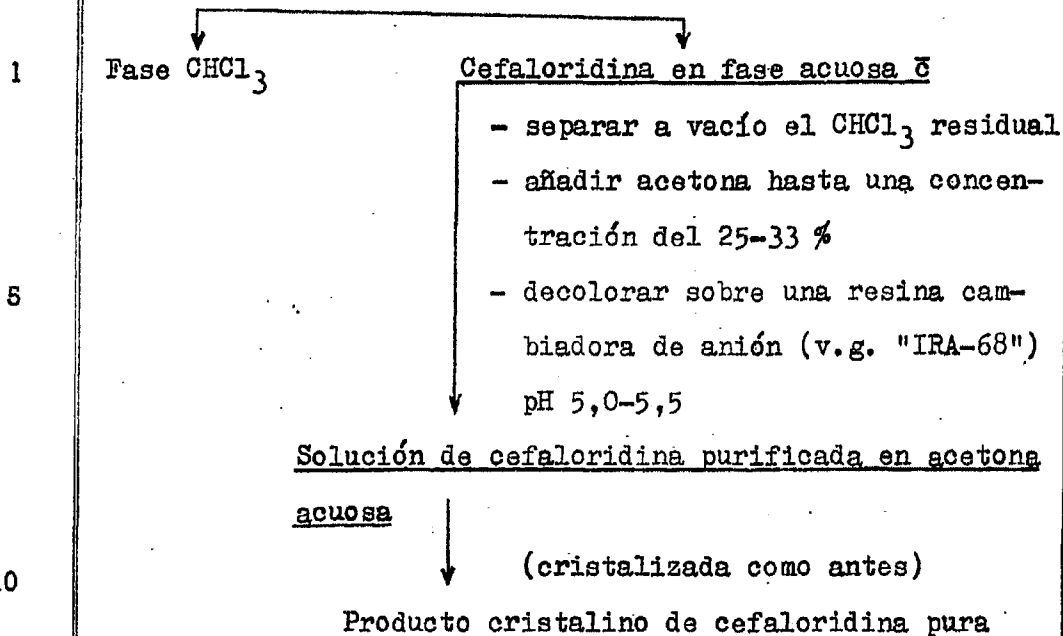
- lavar con CHCl<sub>3</sub> (dos veces con 200 ml)
- separar

30

406022

- 11 -

2



15 En conclusión, en el procedimiento de la técnica anterior se precipita y se tratan los cristales de hidrotiocianato de cefaloridina impuro e implica la formación y uso de una etapa de cristalización de cefaloridina intermedia. De acuerdo con esta invención, las impurezas precipitables con ácido en la mezcla de reacción de hidrotiocianato de cefaloridina se separan en primer lugar, dejando en solución el hidrotiocianato de cefaloridina por el momento.

20 Después la sal hidrotiocianato de cefaloridina es precipitada en estado de pureza que elimina la etapa intermedia de cristalización acuosa utilizada antes de ahora por los procedimientos de purificación de la técnica anterior.

25 Para favorecer la separación de las impurezas del producto hidrotiocianato de cefaloridina en la mezcla de reacción, es conveniente utilizar un auxiliar de filtración para adsorber y absorber o acelerar de otro modo la separación de las impurezas indeseables, frecuentemente en forma de goma, de la actividad de cefaloridina en solución, aunque no es esencial el uso de un auxiliar de filtración en

30



1 este proceso. Son ejemplos de auxiliares de filtración que  
pueden ser utilizados la tierra de diatomeas, los copolíme-  
ros de anhídrido maleico/etileno modificados por amidación  
5 comerciales como "Celite 545", que es el nombre comercial de  
la Johns-Manville Co. para los auxiliares de filtración de  
sílice y tierra de diatomeas clasificadas. Si se utiliza,  
el auxiliar de filtración se agrega en una cantidad equiva-  
lente en peso a alrededor del 20 al 30 % de la actividad del  
10 compuesto de cefalosporina C<sub>A</sub> en la mezcla de reacción.

Las resinas líquidas cambiadoras de anión amínicas  
que pueden ser utilizadas en el procedimiento mejorado de  
esta invención son conocidas en la técnica. Como ejemplo de  
15 algunas de estas resinas citaremos los descritos, por ejem-  
plo, en la patente estadounidense nº 3.577.412 de Jackson  
y colaboradores. Las resinas "IRA-68" e "IRA-124" citadas  
en los ejemplos son ilustrativas de las resinas existentes  
para tratar las soluciones y separar o cambiar los aniones  
y cationes respectivamente. La resina "Amberlite IRA-68"  
20 es un cambiador de anión amínico polifuncional, débilmente  
básico, fabricada por la Rohm and Haas, con una matriz de  
copolímero gelificado de gran porosidad de ácido acrílico y  
divinilbenceno. Las resinas de este tipo están descritas,  
por ejemplo, en la patente nº 3.352.859 de Higgins, Jr.  
25 La resina "Amberlite IRA-124" aquí mencionada es un cambia-  
dor de catión con una función ácido sulfónico, fuertemente  
ácida, fabricada por Rohm and Haas Company, con una matriz  
de copolímero gelificado de estireno y divinilbenceno.

También se considera que esta invención pueda ser  
30 utilizada en combinación con la producción de compuestos de



1 cefalosporina C<sub>A</sub> tales como cefaloridina, en las mezclas de  
reacción donde una parte del contenido en ión tiocianato de  
la mezcla de reacción ha sido sustituida por iones halóge-  
no como cloruro, bromuro o yoduro, proporcionados a la mez-  
5 cla de reacción en forma de sales de metales alcalinos o  
alcalino-térreos como los cloruros, bromuros o yoduros de  
potasio, sodio, litio, calcio y magnesio. Sin embargo, en  
estos procedimientos, se encuentra presente en la mezcla  
tiocianato suficiente para precipitar la cefaloridina u  
10 otro compuesto de cefalosporina C<sub>A</sub> sustancialmente en forma  
de sal hidrotiocianato.

La invención es ilustrada además mediante el siguien-  
te ejemplo detallado, que no debe ser considerado como limi-  
tativo del alcance de la invención.

#### 15 EJEMPLO

Este ejemplo ilustra el procedimiento mejorado de  
esta invención aplicado a un proceso para la preparación de  
cefaloridina. Todas las cifras están reducidas a escala pa-  
ra comenzar con 1 kg de cefalotina sódica.

#### 20 Preparación de la columna de resina ("IRA-68")

La resina cambiadora de anión (nueva o regenerada)  
se suspende en agua y se ajusta lentamente a pH 7,0-7,5 con  
ácido acético glacial. Después la resina se vierte en una  
vasija o columna apropiada, que dé una profundidad del le-  
cho de 4 pies (120 cm) como mínimo (suponiendo un diámetro  
25 de 1 pulgada, 2,5 cm) y se lava con 2 litros de acetona al  
35 % en agua, en volumen, después de lo cual la columna es-  
tá preparada para uso.

#### Preparación de la resina líquida (forma acetato)

30 A 822 ml de resina cambiadora de anión líquida nue-



1 va (Rohm and Haas, "Amberlite LA-1") se añaden 106 ml de  
ácido acético glacial, 2450 ml de cloroformo y 445 ml de  
agua. La mezcla se agita durante 10 minutos y después las  
5 fases acuosa y orgánica se separan durante varias horas. La  
fase inferior que contiene la resina líquida en la forma  
de acetato (acetato LA-1) se separa y se deja aparte hasta  
que es requerida.

#### Preparación de cefaloridina

10 En una vasija provista de agitador adecuada (v.g.  
de vidrio, esmalte no saltado o polietileno), con una capa-  
cidad de 6 a 7 litros, se introduce un peso de cefalotina  
sódica intermedia (habitualmente con una pureza UV del 90-  
92 %) igual a 1,0 kg de cefalotina sódica pura, junto con  
1 litro de agua, 4 kg de tiocianato potásico, 250 ml de pi-  
15 ridina y 25 ml de ácido fosfórico concentrado. La mezcla re-  
sultante se calienta rápidamente y con agitación a 60°C y  
se mantiene a 58-62°C durante 5 horas.

20 La mezcla de reacción resultante se transfiere a una  
vasija mayor resistente a la corrosión y se diluye hasta  
35 litros con agua. Después se añaden 350 ml de metil-iso-  
butil-cetona y 250 g de un auxiliar de filtración como  
"Celite 545". El pH de la mezcla resultante se ajusta a  
3,0-3,1 con ácido clorhídrico 6 N. La mezcla se enfría a  
10°C mientras se agita durante unos 30 minutos y después se  
25 filtra para separar el precipitado y el auxiliar de filtra-  
ción.

30 El filtrado se enfría a 5-10°C con agitación. El pH  
se ajusta lentamente a 2,5 con ácido clorhídrico 6 N. Cuan-  
do es seguro que ha comenzado la cristalización de la sal  
hidrotiocianato de cefaloridina, el pH se ajusta finalmente

406022

- 15 -

2



1 con ácido clorhídrico 6 N a 1,5. Se continúa enfriando a  
0°C. La sal hidrotiocianato de cefaloridina insoluble se  
filtra y lava con 8 litros de agua enfriada (0-5°C). La tor-  
ta salina puede ser después secada, si así se desea. Se to-  
5 man muestras para determinar la pureza y el color.

La sal hidrotiocianato de cefaloridina se introduce  
en una vasija adecuada, preferiblemente de vidrio, de 6 li-  
tros de capacidad. Se añaden a la vasija alrededor de 1,5  
litros de agua por cada kilogramo de actividad de cefalori-  
10 dina y después, mientras se agita, se añade una mezcla de  
1,1 litros de resina cambiadora de anión líquida (resina  
LA-1 de Rohm and Haas) en 3 litros de cloroformo por cada  
kilogramo de actividad de cefaloridina. La mezcla se agita  
durante 20 minutos aproximadamente, después de lo cual se  
15 dejan separar las fases durante otros 20 minutos. La fase  
inferior de cloroformo/resina líquida cambiadora de anión  
(LA-1) se separa y se conserva para su regeneración. La fa-  
se acuosa superior que contiene la cefaloridina es opcio-  
nalmente tratada de nuevo con una solución de cloroformo  
que contiene alrededor de 0,5 litros de resina líquida cam-  
20 biadora de anión (forma OH<sup>-</sup>) para purificar otra vez la so-  
lución acuosa de cefaloridina. La solución concentrada de  
cefaloridina se lava por lo menos dos veces con medio volu-  
men de cloroformo y el cloroformo residual se separa por  
concentración a vacío.

25 El concentrado de cefaloridina acuosa se diluye con  
aproximadamente 0,4 volúmenes de acetona hasta una concen-  
tración deseada de 400-425 mg/ml. Después este concentrado  
se pone en contacto con 100 ml de resina cambiadora de ca-  
30 tión "Amberlite IR-124" (forma H<sup>+</sup>), en forma discontinua,



1 durante 20-30 minutos. Se filtra la resina y la solución re-  
sultante se pasa por una columna de resina cambiadora de  
anión "IRA-68" que contiene 1,40 litros de resina por cada  
5 kilogramo de actividad de cefaloridina en la solución, a  
lo largo de 1 a 1,5 horas. Después de haber agregado a la  
columna la totalidad de la solución de cefaloridina, se pa-  
sa por la columna acetona al 50 % en agua y se recoge con  
la solución de cefaloridina hasta que se obtiene un volumen  
10 total de 1830 ml. Para la siguiente etapa aséptica de cris-  
talización en acetona, el efluente combinado de la columna  
de resina cambiadora de anión "IRA-68" se transfiere a tra-  
vés de un filtro esterilizante a una vasija estéril de cris-  
talización adecuada (con una capacidad de alrededor de 13  
litros). Si el pH de la solución resultante es superior a  
15 7,0, se ajusta a 7,0 con ácido acético. Si el pH es infe-  
rior a 6,5, se ajusta a 6,5-7,0 con tristilamina. Después  
se añade 1 % en volumen de cada uno de los disolventes me-  
til-isobutil-cetona y metileno. La mezcla se agita y enfría  
a unos 9°C. Se añaden unos cristales de siembra de cefalo-  
20 ridina, procedentes de lotes anteriores, y la mezcla se  
agita hasta que se forma una suspensión cristalina. Después  
se añaden lentamente de 3,5 a 4,5 volúmenes de acetona por  
volumen de suspensión de cefaloridina, a lo largo de un pe-  
riodo de 1,5 a 2 horas. La mezcla se enfría a 0-5°C y se  
25 filtra. Las aguas madres se reciclan para recuperar el di-  
solvente y para obtener cefaloridina adicional. La torta  
del filtro de cefaloridina se lava con 1800 ml de una mez-  
cla fría al 90 % de acetona en agua y después con acetona  
fría al 100 %. La torta de cefaloridina se seca después a  
30 vacío a 40°C.



1 Las cifras siguientes resumen el pH, O.D. (color)  
 y los rendimientos de la cefaloridina obtenida por el proce-  
 dimiento de esta invención en dos de estas operaciones, par-  
 tiendo de la sal hidrotiocianato de cefaloridina, donde el  
 5 rendimiento medio es del 64 %. Las cifras que siguen deri-  
 van de 100 g de actividad de cefaloridina en la sal hidro-  
 tiocianato de cefaloridina.

TABLA

10 Rendi- miento Op.	Post "IA-I" Rendimiento % (etapa/cum.)	Post IR-124 "IRA- 68". Rendimiento % (etapa / cum.)	Cristales fina- les. Rendimien- to % (etapa/cum.)
1	93,8/60,1	93,8/56,3	94,6/53,2
2	93,4/59,8	93,2/55,7	91,0/50,7

Valores del pH, O.D.

15	pH a "IRA-68" Col. Pre/post	OD a 410 mμ, Pre "IRA-68"	Conc. 10% a Post-"IRA-68"	Cristales finales
1	4,1/6,3	0,50	0,19	0,12
2	4,1/6,6	0,41	0,14	0,09

20 "IA-I" es una resina líquida cambiadora de anión, solu-  
 ble en disolventes orgánicos como cloroformo,  
 cloruro de metileno, tetracloruro de carbono,  
 vendida por Rohm and Haas Company bajo el nom-  
 bre comercial de "Amberlite IA-I".

IR-124, IR-68 son las descritas anteriormente.

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

25

30



21 AGO. 1972

REIVINDICACIONES

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de cefalosporina C<sub>A</sub> soluble en agua, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de cefalosporina C cruda con una amina terciaria en presencia de iones tiocianato en un medio acuoso, a un pH de 6 a 7,5 a 55-70°C, durante 4 a 6 horas aproximadamente, añadir un ácido mineral no oxidante a la mezcla de reacción que contiene el compuesto de cefalosporina C<sub>A</sub> para reducir el pH al intervalo comprendido entre 2,8 y 3,5 aproximadamente, agitar la mezcla durante unas 0,25 a 0,75 horas, separar el material filtrable que se forma y después continuar la adición de ácido hasta pH 1-1,5 para precipitar la sal hidrotiocianato de cefalosporina C<sub>A</sub>.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se hace reaccionar una sal cruda de cefalotina de metal alcalino con piridina en un medio acuoso a pH 6,5-7,2, que contiene un tiocianato metálico alcalino, durante unas 5 horas a 58-62°C, para formar cefaloridina y se trata la mezcla de reacción que contiene la cefaloridina con un ácido mineral no oxidante para ajustar el pH a 2,8-3,5, se agita la mezcla y filtra para separar el material filtrable y después se agrega ácido adicional para ajustar el pH a 1-1,5 y precipitar el hidrotiocianato de cefaloridina.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se agrega un auxiliar de filtración a la mezcla de reacción antes de añadir el ácido a la misma para precipitar las impurezas.

4. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

406022

- 19 -



2

1 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE  
CEFALOSPORINA C<sub>A</sub> SOLUBLE EN AGUA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva, que consta de diecinueve pá-  
ginas mecanografiadas.

Madrid, 21 de Agosto de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30