



Int. Cl.: C07D//A61K

**421732**

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de LABORATORIOS HERMES, S.A.

de nacionalidad española

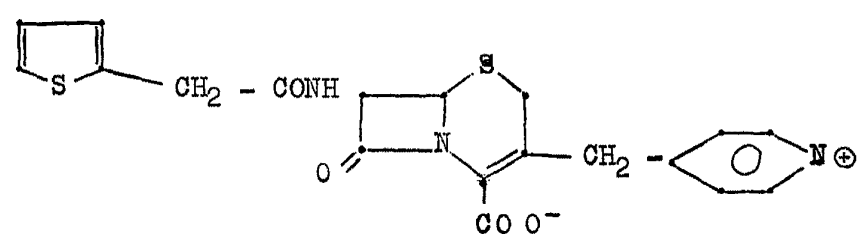
residente en Barcelona, Plaza Duque de Medinaceli, 4

por:

"UN PROCEDIMIENTO DE SEMISINTESIS DE UNA  
SUSTANCIA ANTIBIOTICA".

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención lo constituye la semi-síntesis de una sustancia antibiótica, concretamente la del compuesto llamado : 1- (( 2-carboxi-8-oxo-7-(2-(tienil) acetamido)-5-tia-1-azabiziclo (4.2.0) oct-2-en-3-il) metil) piridinio hidróxido) sal inerte, de fórmula:



10. cuyo nombre genérico (INN, International Non proprietary name) es cefaloridina

421732

- 2 -



Los procedimientos conocidos hasta la fecha se caracterizan por obtener la cefaloridina a través de un intermedio sulfurado, cuya descomposición se cataliza por sales de mercurio. Ello determina la presencia de trazas de mercurio ionizado en los crudos de cefaloridina obtenidos y obliga a costosos y, a menudo, incompletos procesos de purificación para eliminar tales trazas, dado el carácter altamente tóxico del mercurio y sus sales. El problema se agrava al considerar que la administración de la cefaloridina se hace comúnmente por inyección, bien intramuscular o endovenosa.

10.

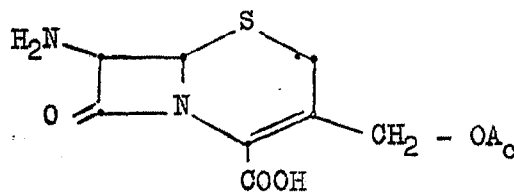
Otros procedimientos que no utilizan intermedios sulfurados ni iones mercurio en la síntesis de la cefaloridina presentan el inconveniente del bajo rendimiento en la fabricación.

El método de la demanda representa un avance de la técnica en cuanto consigue la síntesis de la cefaloridina de forma directa, sin intervención de iones metálicos ni compuestos sulfurados, con un elevado rendimiento gracias al descubrimiento de un catalizador que permite mejorar de forma notable el rendimiento del proceso.

20.

El procedimiento se caracteriza por partirse del ácido 7-amino cefalosporánico ó 7-aminocef-3-en-3-acetoximetil-4-carboxílico de fórmula:

25.



sobre el que se llevan a cabo dos modificaciones de estructura química que conducen a la cefaloridina:

30.

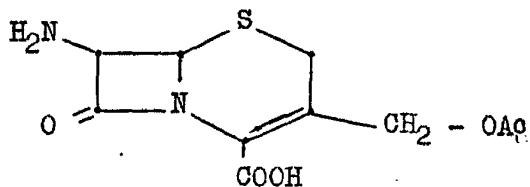
- 1.- Acilación del grupo 7-amino para introducir el grupo 2'-tienil metil carbonilo con un apropiado agente acilante: y
- 1.- Sustitución del grupo acetoxi por un ion pirindonio,

421732 - 3 -

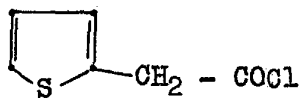


aprovechando la polarización que le es propia al metileno exocíclico, de forma directa.

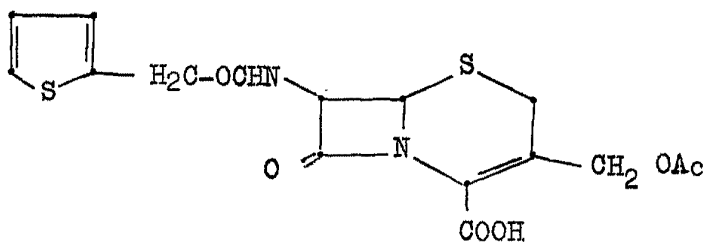
El proceso se describe en las siguientes fórmulas:



7 amino cefalosporánico

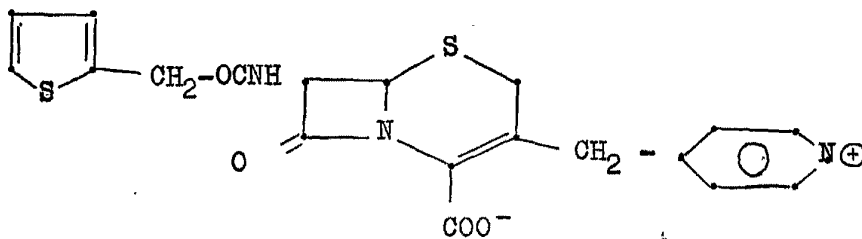
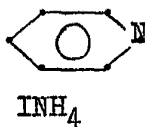


cloruro del ácido tienil acético



ácido tienil acetamido

cefalosporánico



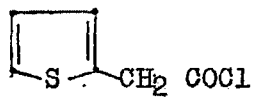
cefaloridina



421732

La acilación del ácido 7-amino cefalosporánico se lleva a cabo con el cloruro del ácido alfa-tienil acético, de fórmula:

5.



en las condiciones de una reacción Schotten-Baumann modificadas.

10.

El ácido 7-amino cefalosporánico se disuelve en solución de carbonato sódico en agua y se ajusta el pH a 8. Se añade un 3% de etilen-glicol. Se enfría entonces a -10°, y se añade, agitando, el cloruro del ácido tienil acético. En estas condiciones, el grupo amino en posición 7 del ácido 7-amino cefalosporánico se acila de forma muy preferente a otras reacciones en competencia

15.

como puedan ser la hidrólisis del cloruro del ácido o la esterificación del etilen-glicol. Lo delicado de las condiciones (temperatura y pH) hace que permanezca inalterado el anillo cefalosporánico. La neutralización cuidadosa de la solución, su liofilización y el lavado con acetona (sólido-líquido) permiten obtener el ácido tienilacetamidocefalosporánico crudo que se recrystaliza.

20.

El ácido tienilacetamido-cefalosporánico así obtenido se disuelve en una mezcla de agua y piridina y se mantiene a 70° durante 8 horas. Se lleva a sequedad a presión reducida y se lava el producto con acetona. El residuo sólido se recrystaliza en agua. Se obtiene un polvo blanco microcristalino que se identifica como cefaloridina.

25.

Se ha encontrado que el rendimiento de la reacción aumenta si se cataliza la reacción mediante dispersiones de ioduros alcalinos y alcalinotérreos en piridina, conseguidas sometiendo ambos reactivos a vibración ultrasónica a baja temperatura. Entre todas las dispersiones estudiadas, se ha presentado como más efectiva

30.

la conseguida con ioduro amónico y piridina al 8% sometida



421732 - 5 -

durante 20 minutos a una vibración ultrasónica de 20.000 c.p.s. y conservada a menos de 10°.

El proceso hasta ahora expuesto se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos, que, en modo alguno, pueden considerarse de carácter limitativo.

5.

EJEMPLO 1º:

Obtención del ácido alfa tienil acetamido cefalosporánico por acilación del ácido 7-amino-cefalosporánico.

40grs. (0,18 mols) de ácido 7-amino-cefalosporánico se disuelven en solución diluída (200ml. , 5%) de carbonato sódico. Se ajusta el pH a 8. Se añaden 6 ml de etilen-glicol y se enfría a -2° durante 1 hora. Se adicionan 32 grs. de cloruro del ácido tienil-acético. Se agita durante 10 horas manteniendo la temperatura a -10°. Se neutraliza cuidadosamente y se liofiliza la muestra. El sólido resultante se extrae con acetona (sólido/líquido) El residuo no extraído se recristaliza de agua.

15.

Analisis elemental

Calculado para  $C_{19}H_{17}N_3O_4S_2$

Hallado C 54.89 H4.10 N. 10.24 S 15.60

20.

Calculado 54.92 H4.13 N 10.11 S 15.43

EJEMPLO 2º:

Obtención de cefaloridina sal inerte a partir del ácido alfa-tienil acetamido cefalosporánico.

25 grs. del ácido alfa-tienil acetamido cefalosporánico se disuelven en 500 ml. de agua y 40 ml. de piridina. Esta solución se calienta a 50-70° y cada hora se añade 1 ml. de la dispersión preparada de la forma siguiente:

25.

"1 gr. de ioduro amónico y 8 ml. de piridina se someten 20 minutos a vibración ultrasónica a 20.000 c.p.s. Se conserva en nevera hasta el momento de la adición."

30.

421732 - 6 -



Acabada la calefacción del producto, se lleva a sequedad a vacío, utilizando una bomba y procurando que la temperatura del calderín no sobrepase los 50°. El producto se extrae con acetona (sólido/líquido) y se disuelve la mínima cantidad de agua.

5. Se ajusta el pH a 6 con trietilamina y se añaden 10 partes de metanol. Precipita la cefaloridina sale inerte.

Análisis elemental

Calculado para  $C_{16} S_2 N_3 O_6 H_{15}$

Hallado C 46.82 S 15.80 N 10.41 H 3.80

10. Calculado C 46.94 S 15.66 N 10.26 H 3.69

Serán independientes del objeto de la invención todas las proporciones, temperaturas, dispositivos para la preparación y demás detalles que no afecten a su esencialidad.

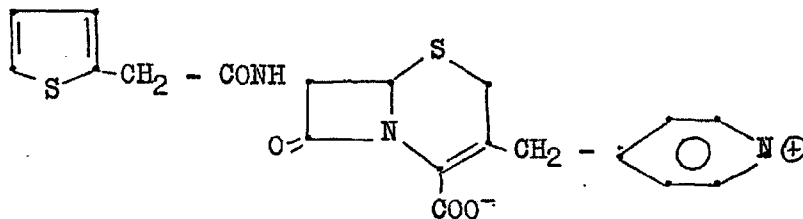
N O T A

15. REIVINDICACIONES

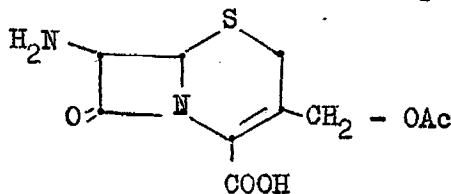
Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

1ª.-Un procedimiento de semisíntesis de una sustancia antibiótica, concretamente de la llamada cefaloridina, de fórmula:

- 20.



25. partiendo del ácido 7-amino cefalosporánico, de fórmula:



*mg*



421732 - 7 -

que se caracteriza esencialmente por el hecho de obtenerse la aludida sustancia introduciendo, en primer lugar, el grupo alfa tienil metil carbonilo en la ~~amra~~ en 7 del ácido 7-aminocefalospo-  
ránico e introduciendo luego, de forma directa, el anillo piridí  
5. nico con ayuda del efecto catalítico de las dispersiones de iodu-  
ros alcalinos y alcalinotérreos en piridina sometidas a vibracio-  
nes ultrasónicas.

2ª.-Un procedimiento de semisíntesis de una sustancia  
antibiotica, según la reivindicación anterior, que se caracteri-  
10. za por el hecho de efectuarse la acilación del ácido 7-aminocefa-  
losporánico en medio acuoso a baja temperatura y por incorporar-  
se un glicol como el etilen-glicol, el propilenglicol u otro si-  
milar.

3ª.-Un procedimiento de semisíntesis de una sustancia  
15. antibiotica, según la reivindicación 1, caracterizado por el  
hecho de llevarse a cabo la sustitución del grupo acetoxi del áci-  
do alfa-tienil acetamido cefalosporánico, por un anillo piridíni-  
co en forma directa, con la ayuda de la catálisis proporcionada  
por las dispersiones de ioduros en piridina sometidas a vibración  
20. ultrasónica.

4ª.-Un procedimiento de semisíntesis de una sustancia  
antibiotica, según las reivindicaciones 1 y 3, que se caracteri-  
za por el hecho de utilizarse como ioduros los de los metales lla-  
mados alcalinos y alcalinotérreos, incluyendo en la denominación  
25. alcalino el ión amonio, cuyo ioduro es el más eficaz en lo que se  
refiere a la catálisis de la sustitución del grupo acetoxi por el  
anillo piridínico.

5ª.-UN PROCEDIMIENTO DE SEMISINTESIS DE UNA SUSTANCIA  
ANTIBIOTICA.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren

me

421732

- 8 -



con la esencialidad propia de la misma.

Consta la presente Memoria descriptiva de ocho páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Barcelona, 14 de Diciembre 1973

P. A.

J. COMAS

p. p.

*me*