

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	NUMERO	455673	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
C07D		
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO NUEVO de transformación de cefalotina sódica en hidrotiocianato 7-(2-tienilacetamida)-3-(1-piridilmetil)-3-cefen-4-carboxilico-betaina acida.		
71 SOLICITANTE (S)		
ESTERQUIMICA S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Paraje de la Cruz-VALDEOLMOS (Madrid)		
72 INVENTOR (ES)		
D. José Luis Dominguez-de la Torre Benedo Lda. Farmacia D. Agustín Fernandez Sanchez Lda. Químicas D. Felipe Aladueña Sacristán Lda. Farmacia		
73 TITULAR (ES)		
ESTERQUIMICA S.A.		
74 REPRESENTANTE		
D. José Miguel Obradors del Amo. Secretario Consejo.		

RECEIVED  
1 NOV. 1977

1 Se refiere ésta invención a un nuevo procedimiento  
to para la transformación de la cefalotina sódica en hidrotiocianato 7-(2-tienilacetamido)-3-cefén-4-carboxílico beta-  
tina ácida, en condiciones más ventajosas de rendimiento  
5 y tiempos.

1ª.- A temperatura de 70° C; pH 6,9 y en una hora, la reacción de desplazamiento del grupo acetoxi en un ácido cefalosporánico por un nitrógeno nucleofílico, comporta dichas ventajas de rendimiento y tiempo.

10 2ª.- La precipitación del Hidrotiocianato de cefaloridina 7-(2-tienilacetamido)-3-cefén-4-carboxílico beta-tina ácida a pH = 0,6, se realiza como destacada novedad de éste procedimiento en medio metanólico en lugar de acuoso, apreciándose las siguientes ventajas:

15 a) Todos los contaminantes coloreados permanecen en disolución, obteniéndose en consecuencia un producto de alta calidad. b) Se puede partir de una cefalotina sódica no purificada por lavados, con la presencia de ciertos contaminantes, los cuales si la fase fuese acuosa precipitarían en la zona de pH correspondiente a la cefaloridina 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-pirimidilmetil)-3-cefén-4-carboxílico beta-tina ácida hidrotiocianato, acompañándola como impureza en el mejor de los casos, e incluso impidiendo su precipitación por la formación de solvatos. c) Mientras la separación de impurezas por barrido de pH en la fase acuosa  
20 corresponde a un margen muy estrecho, es decir, existe un pH crítico de 3,5 justamente por encima del cual precipitan las impurezas y a partir del mismo hacia abajo, es decir en sentido descendente precipita el hidrotiocianato 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-piridilmetil)-3-cefén-4-carboxílico beta-tina ácida. Ventajosamente, en el caso de la fase metanólica el pH crítico se transforma de un punto en una  
25  
30

1 zona que vá de 3,5 a 2,5 dentro de la cual no existe precipitación, siendo la zona óptima de precipitación del citado hidrotiocianato de cefaloridina de 2,5 a 0,6.

Al transformarse en la fase metánolica el punto crítico del pH en la zona indicada de 3,5 a 2,5, fundadas en el cambio de polaridad del disolvente se obtienen todavía las siguientes ventajas: 1- Las impurezas coloreadas permanecen en disolución y en consecuencia el producto es blanco, sin necesitar por consiguiente ningún tratamiento posterior. -  
10 2- Las impurezas coloreadas que se separan por precipitación a pH igual o mayor a 3,5 no perturban la precipitación del producto, eliminándose así el grave inconveniente que presenta el proceso en medio acuoso que éste nuevo procedimiento resuelve y que consiste en que a pH 3,5 hay presencia de impurezas y a pH menor de 3,5 se eliminan las impurezas, a  
15 costa del rendimiento. 3- Se eliminan los errores provenientes de la necesidad de un calibrado muy exacto de electrodos, sustituyéndose por un margen muy amplio, precisamente una unidad de pH, para tal medida.

20 Este invento, al comportar tan singulares ventajas como las que se dejan sucintamente enunciadas en la fabricación del hidrotiocianato 7-(2-tienilacetamido)3-(1-pirimidilmetil)3-cefón-4-carboxílico- betaina ácida a partir de la cefalotina sódica, cuya transformación se opera en las condiciones de temperatura, pH y tiempo anteriormente indicados y  
25 realizándose la precipitación del producto a pH 0,6 en medio metabólico en lugar de acuoso, entraña singular mejoramiento de lo conocido y destacado mejoramiento industrial.

Confirmándose cuanto se deja expuesto en orden a las ventajas que la técnica nueva para la obtención del producto implica, en cuanto a la novedad de las condiciones esenciales de procedimiento de fabricación en que consiste, con el si-

1 siguiente ejemplo ó caso práctico:

En un reactor de capacidad adecuada se ponen 50 ml de agua desionizada y 100 g de sulfocianuro potásico - (1,029 moles); se agita hasta formar una pasta homogénea.

5 A continuación se añaden 50 g de cefalotina sódica (0,1195 moles) y 12,5 g de piridina anhidra (0,158 moles). Se agita durante media hora, comprobándose que se ha disuelto - la cefalotina sódica. Seguidamente se comprueba el pH, que deberá estar comprendido entre 8 y 9. Con ácido fosfórico  
10 del 85%, se lleva el pH a 6,99 y se calienta la solución a 70° C a B.M., por espacio de una hora, que con las con - diciones esenciales del procedimiento, junto con la precipitación del producto en medio metanólico en lugar de acuo - so.

15 Transcurrida la hora, se enfría la solución a temperatura ambiente y se añade en agitación 1.500 ml de metanol. Se enfría la solución a 0° C y con ácido clorhídrico 6 N se baja el pH hasta 3. Las impurezas precipitadas se retiran por filtración y se continua añadiendo ácido clorhídrico  
20 6N hasta pH=0,6, formándose el precipitado del hidotioce nato 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-pirimidilmetil)-3-efón - carboxílico betaina ácida, que se recoge por filtración. Se seca en estufa de vacío a la temperatura de 30° C 1 10 mm de Hg.

25 Cantidad obtenida de producto, 40 g. Rendimiento 80%. Acusando el análisis una humedad menor del 0,5% y un I.R. correcto.

En resumen, la nota reivindicatoria que pone fin a la memoria descriptiva que antecede, recae sobre las si -  
30 guientes

. . . . .

1

REIVINDICACIONES

PRIMERA.- Un procedimiento nuevo de transformación de cefalotina sódica en hidrotiocianato 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-piridilmetil)-3-cefén-4-carboxílico-betaína ácida, conforme al cual la reacción de desplazamiento del grupo acetoxien un ácido cefalosporánico por un nitrógeno nucleofílico, se realiza a temperatura de 70° C, a pH 6,9 y en tiempo de una hora, disolviéndose la cefalotina sódica en agua desionizada con sulfocianato potásico y piridina anhidra, en dichas condiciones de temperatura, pH y tiempo.

SEGUNDA.- Un procedimiento nuevo de transformación de cefalotina sódica en hidrotiocianato 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-piridilmetil)-3-cefén-4-carboxílico-betaína ácida, según la reivindicación anterior, en que la precipitación del producto se realiza a pH=0,6 en medio metanólico.

20

TERCERA.- Un procedimiento nuevo de transformación de cefalotina sódica en hidrotiocianato 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-piridilmetil)-3-cefén-4-carboxílico-betaína ácida, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque al hacerse la precipitación del producto en medio metanólico y no acuoso, se logra una alta calidad del mismo por permanecer en la disolución todos los contaminantes coloreados, pudiéndose partir de una cefalotina sódica no purificada por lavados y transformando el pH crítico de 3,5 de separación de impurezas por barrido de pH en fase acuosa, por una zona de pH 3,5 a 2,5, en la cual no hay precipitación.


30

1 CUARTA.- Un procedimiento nuevo de transformación de ca-  
falotina sódica en hidrotiocianato 7-(2-tienila-  
cetamida)-3-(1-piridilmetil)-3-esfón-4-carboxí-  
lico-betaina ácida, según las reivindicaciones an-  
5 teriores,

Todo ello, conforme queda descrito en  
la presente memoria descriptiva, que consta de seis pá-  
ginas mecanografiadas.

Madrid a 26 de Enero de 1.977

Por ESTERQUIMICA S.A.



Secretario-Representante