

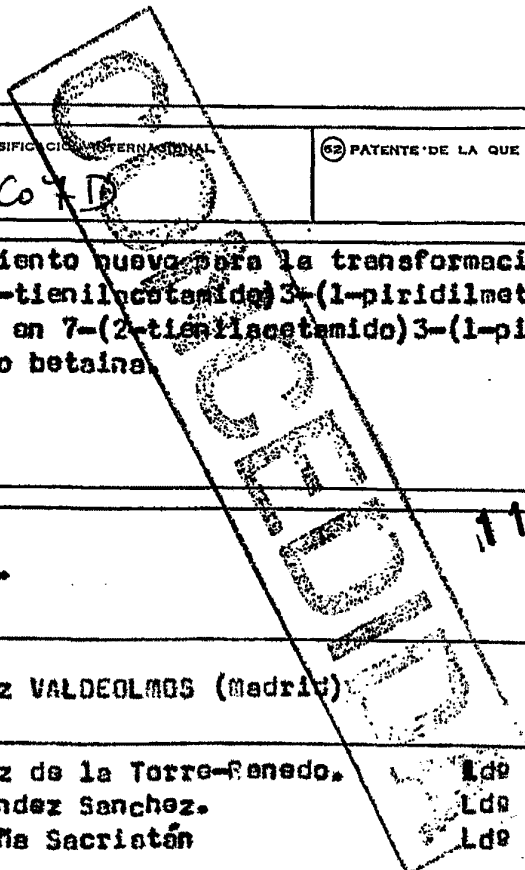


ESPAÑA

10	ES	11	455675	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 Co 7 D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION Un procedimiento nuevo para la transformación del hidrotiocianato de 7-(2-tienilacetamido)3-(1-piridilmetil)3- <del>cefén</del> -4-carboxílico betaina, en 7-(2-tienilacetamido)3-(1-piridilmetil)3- <del>cefén</del> -4-carboxílico betaina.		
71 SOLICITANTE (ES) ESTERQUIMICA S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Paseo de la Cruz VALDEOLMOS (Madrid)		
72 INVENTOR (ES) D. Luis Dominguez de la Torre-Renedo. D. Agustín Fernandez Sanchez. D. Felipe Aladueña Sacristán		
73 TITULAR (ES) ESTERQUIMICA S.A.		
74 REPRESENTANTE O. José Miguel Obradors del Amo. Secretario Consejo.		



1           La presente invención se refiere a un nuevo pro-  
cedimiento para la transformación del hidrotiocianato de -  
7-(2-tienilacetamido)3-(1-piridilmetil)3-cefen-4-carboxi -  
lico betaina, en 7-(2-tienilacetamido)3-(1-piridilmetil)3-  
5   cefén-4-carboxílico betaina, con esenciales ventajas y me-  
joras que se obtienen en la novedad que implica la utili-  
zación de un proceso-puente de agua-metanol-isopropanol,  
conforme a continuación se pasa a exponer:

          El isopropanol es uno de los disolventes en que  
10   la cefalosporina 7-(2-tienilacetamido)3-(1-piridilmetil)  
3-cefén-4-carboxílico betaina, presenta la máxima insolu-  
bilidad. Su utilización para la precipitación de dicho pro-  
ducto a partir directamente de soluciones acuosas concentra-  
das de dicha cefalosporina, presenta inconvenientes de in-  
15   miscibilidad por fenómenos de "salting out". El uso del me-  
tanol como puente entre la fase acuosa y la fase isopropa-  
nolica comporta, <sup>al</sup> salvar tan grave inconveniente, señalada no-  
vedad y esencial ventaja.

          Cómo lo es también la utilización del metanol en  
20   en momento adecuado, para la filtración esteril. Ello de-  
bido a que mientras que la solución acuosa del producto, -  
para ser saturada debe ser forzosamente concentrada, median-  
te el sistema agua-metanol se pasa a una solución acuosa-  
metanólica, que tiene la propiedad de ser saturada y dilui-  
25   da a la vez y permitiendo la filtración en condiciones op-  
timas.

          Siendo otra mejora fundamental respecto de otras  
cristalizaciones la de que, en el proceso agua-metanol-iso-  
propanol en que la invención consiste permite un margen muy  
30   superior de dilución acuosa, compensada posteriormente por  
la insolubilidad del isopropanol, con lo cual el tratamien-  
to con Amberlita LA-2 que convierte la cefalosporina 7-(2

1 tierilacetamido) 3-(*-I*-piridilmetil) 3-*cefén-4*-carboxílico  
betaina hidrotiocianato en "zwitterion", se realiza a tem-  
peratura ambiente en lugar de los 30° C que requieren las  
5 disoluciones acuosas saturadas, lo que a su vez redundo con  
ventaja en la estabilidad del producto en solución.

Destacan por último la ventaja de unas mejores  
condiciones para la extracción del producto de la fase re-  
sina-cloroformo que permite éste margen en el uso del agua  
5 ml/g. frente a 1 ml/g. de las soluciones acuosas satura-  
10 das.

Pasándose a la descripción del siguiente ejemplo  
de cuanto se deja consignado:

En un reactor de capacidad adecuada se ponen 120  
ml de cloroformo y 40 ml de resina Amberlita LA-2, agitón-  
15 dose durante diez minutos y añadiéndose 50 g de hidrotio-  
cianato de 7-(2-tienilacetamido) 3 (*-I*-piridilmetil) 3-*ce-  
fón-4*-carboxílico betaina. Manteniéndose la agitación, se  
añaden 225 ml de agua desionizada y se tiene por espacio de  
una hora. En cuyo tiempo dicho hidrotiocianato se ha trans-  
20 formado y solubilizado en 7-(2-tienilacetamido).

Se deja en reposo durante una hora y se separan  
las fases; destinándose la fase cloroformo-resina a la re-  
cuperación y tratándose la fase acuosa con 60 ml de cloro-  
formo. Se agita y mantiene la agitación durante media hora,  
25 dejándose durante otra media hora para la separación de fa-  
ses. La fase clorofórmica se destina a recuperación y con  
la fase acuosa se opera de la siguiente manera:

A la solución acuosa se le añaden 90 ml de meta-  
nol, agitándose durante diez minutos, procediéndose a conti-  
30 nuación a la filtración clarificante y esterilizante. Es-  
to último, en caso de desearse obtener el producto esteril.  
Hecho esto, se añaden 585 ml de metanol, enfriados previa -

- 1 mente a 0° C, agitándose durante diez minutos y dejándose en reposo durante una hora para que cristalice el producto. Finalmente, se añaden 1,350 ml de isopropanol, asimismo enfriados previamente a 0° C y manteniendo el sistema en agi-
- 5 tación durante una hora. El producto se recoge por filtración. Se lava con 50 ml de acetona y se seca en estufa de vacío a la temperatura de 30° C y un vacío de 5 mm de Hg, hasta que la humedad sea inferior al 3%. Producto obtenido 44 g. I.R. correcto.
- 10 Poniéndose fin a ésta memoria descriptiva del proceso, estableciéndose la nota reivindicatoria integrada por las siguientes

#### REIVINDICACIONES

- 15 Primera.— Un procedimiento nuevo para la transformación del hidrotiocianato de 7-(2-tienilacetamido) 3-(-1-piridilmetil) 3-cefen-4-carboxilico, betaina en 7-(2-tienilacetamido) 3-(-1-piridilmetil)-3-cefén-4-carboxilico betaina, a través de
- 20 un proceso-puente de agua-metanol-isopropanol, cuyas sucesivas fases para la precipitación del producto comporta la ventaja esencial de salvar el inconveniente de la inmiscibilidad que presenta el uso directo del isopropanol a partir de so-
- 25 Segunda.— Un procedimiento nuevo para la transformación del hidrotiocianato de 7-(2-tienilacetamido)3-(-1-piridilmetil) 3-cefén-4-carboxilico, betaina en 7-(2-tienilacetamido) 3-(-1-piridilmetil)-3-cefen-4-carboxilico betaina, según la -
- 30 Tercera.— Un procedimiento nuevo para la transformación del

1 hidrotiocianato de 7-(2-tienilacetamido)3-(1-piridilmetil)  
3-cefén-4-carboxílico betaina, en 7-(2-tienilacetamido) 3-  
(1-piridilmetil)3-cefén-4-carboxílico betaina, según las  
reivindicaciones anteriores, en que la conversión del hi -  
5 drotiocianato en "Zwitterión" se realiza a temperatura am-  
biente en lugar de los 30<sup>o</sup> C que requieren las disolucio-  
nes acuosas, con señalada mejora para la estabilidad del  
producto en solución.

Cuarta.- Un procedimiento nuevo para la transformación del  
10 hidrotiocianato de 7-(2-tienilacetamido)3-(1-piridilmetil)  
3-cefén-4-carboxílico betaina, en 7-(2-tienilacetamido)3-  
(1-piridilmetil)3-cefén-4-carboxílico betaina, según las -  
reivindicaciones anteriores, en que la cristalización e in-  
solubilización del producto se realiza con el metanol y el  
15 isopropanol, con las ventajas indicadas anteriormente y la  
mejora de extracción de dicho producto de la fase resina-  
cloroformo.

Quinta.- Un procedimiento nuevo para la transformación del  
hidrotiocianato de 7-(2-tienilacetamido)3-(1-piridilmetil)  
20 3-cefén-4-carboxílico betaina, en 7-(2-tienilacetamido)3-  
(1-piridilmetil)3-cefén-4-carboxílico betaina, según las -  
reivindicaciones anteriores.

25 Todo lo cual queda expuesto y reivindicado  
en la presente Memoria, que consta de cinco páginas me-  
canografiadas.

Madrid 26 de Enero de 1.977.

Por ESTERQUIMICA S.A.

  
Secretario-Representante