



10	ES	11	NUMERO	10	A2
		31	446903		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			10-4-76		

CERTIFICADO DE ADICION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D/A61K	419.124
64 TITULO DE LA INVENCIÓN		
"MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUM: 419.124 por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 7(D-2-AMINO-2) (1,4-CICLOHEXADIENIL) ACETAMIDO DESACETOXICEFALOSPORANICO".		
71 SOLICITANTE (S)		
JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
MADRID, Francisco Navacerrada, 62		
72 INVENTOR (ES)		
D.Rafael Juste Sosé.		
73 TITULAR (ES)		
La sociedad.		
74 REPRESENTANTE		
D.José M ^e TORO ARENAL, Agente Oficial.		

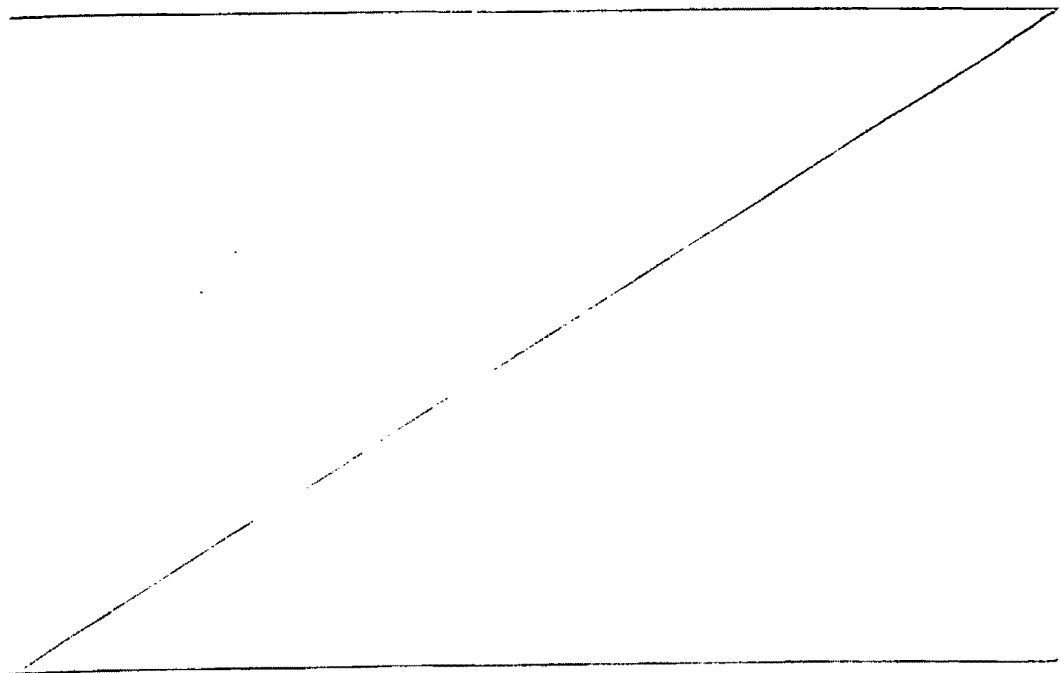
CONCEDIDA
10 FEB. 1977

La presente memoria descriptiva corresponde a la declaración de un invento por un procedimiento de preparación de un N-derivado del ácido 7 [D(-) 2 amino-2 (1-4-ciclohexadienil) acetamido] desacetoxicefalosporánico, cuyas características de inocuidad y fácil solubilidad en agua, unidas a su potente acción terapéutica, la hacen recomendable en el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes gram positivo y gram negativo, en forma de inyectable.

La preparación del compuesto original, es decir del ácido 7 [D(-) 2 amino-2 (1-4-ciclohexadienil) acetamido] desacetoxicefalosporánico (cefradina), se describe en la patente española num. 419.124 propiedad de la solicitante.

El N-carboxi derivado, cuya preparación se describe en la presente memoria, posee las mismas características terapéuticas que la propia cefradina pero dada su extrema solubilidad en agua, es muy útil en la preparación de soluciones inyectables.

En la tabla adjunta se dan las concentraciones inhibitorias y las dosis eficaces de este compuesto (A) en comparación con otra cefalosporina inyectable, la cefaloridina (B).



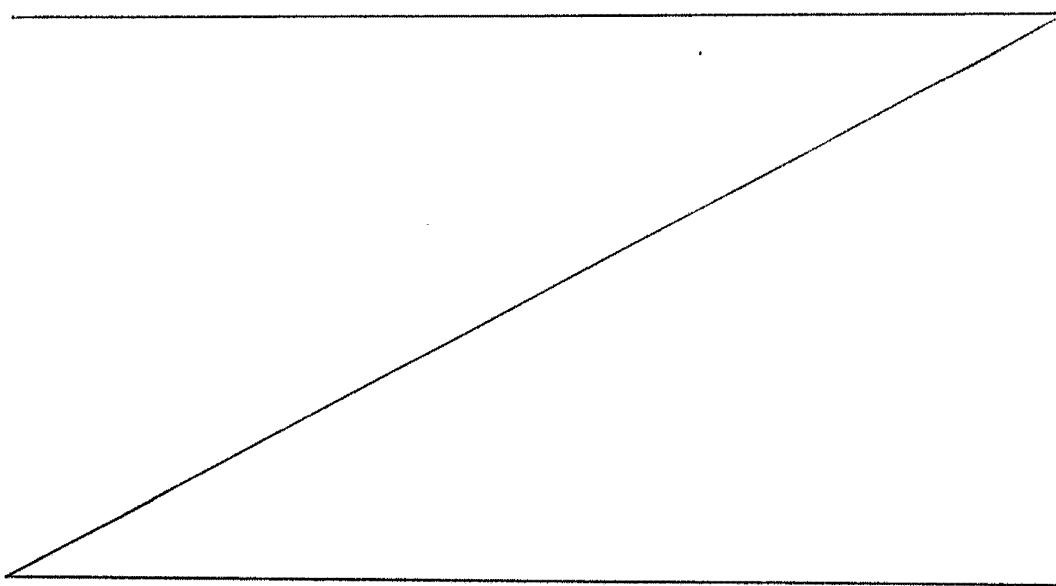
	A		B	
	MIC mcg/ml	D.E ₅₀ mg/kg	MIC mcg/ml	D.E ₅₀ mg/kg
Streptococcus piogenes	0'01	2'2	0'01	0'60
Staphilococcus aureus Pen - S	0'02	2'1	0'06	2'9
Staphilococcus aureus Pen - R	10'6	30'0	11'2	2'6
Escherichia coli	3'0	10	2'6	21
Klebsiella pneumoniae	1'2	80	2'7	95
Hemophilus influenzae	1'2	25	2'3	73

MIC = Concentración inhibidora mínima.

DE₅₀ = Dosis eficaz media.

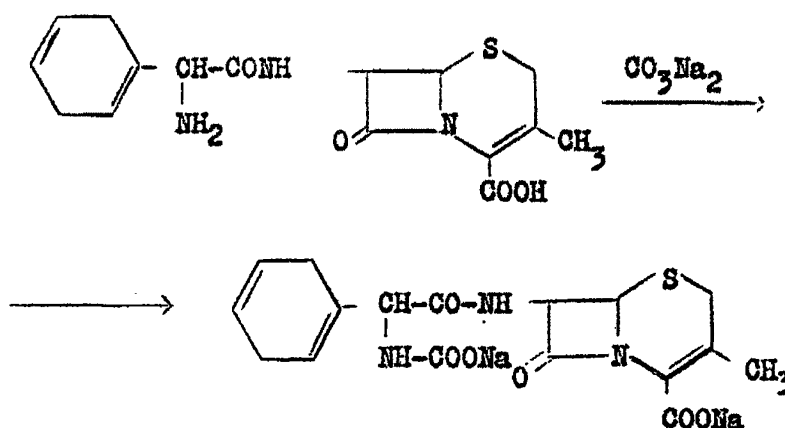
Pen - S = Penicilina sensible.

Pen - R = Penicilina resistente.



- 20.- En el procedimiento de obtención que se describe a continuación se parte de la cefradina monohidrato que se hace reaccionar a temperatura ambiente y mol a mol con carbonato sódico anhidro, obteniéndose el N-carboxi derivado de la cefradina en la solución, la cual es decolorada con carbón activo y liofilizada para
- 25.- obtener la N-carboxi cefradina disódica como un polvo claro, sin necesidad de acudir a precipitaciones por adición de disolventes sobre la disolución acuosa.

La formación del compuesto queda esquematizada en la siguiente reacción:



- 30.- El método de preparación de este compuesto y los detalles de su aislamiento quedan totalmente explicados en el siguiente ejemplo:

EJEMPLO 1

- 35.- Se toman 634 gr. de cefradina monohidrato y se suspenden en 2 litros de agua destilada con agitación constante. Cuando se consigne una suspensión perfectamente homogénea, con consistencia de batido, se añaden 312 gr. de carbonato sódico anhidro.

Se produce un aumento de color en la suspensión y la mayor parte del sólido se disuelve.

- 40.- Se filtra el sólido insoluble, con coadyuvante, y la solu-

ción transparente obtenida se trata con carbón activo, resultan-
do una solución con débil coloración amarilla.

Esta solución se liofiliza obteniéndose de esta manera 500
gr. de N-carboxi cefradina sódica cuyas características analíti-
cas son las siguientes:

45.-

La valoración tanto química como biológica da un contenido
en cefradina anhidra del 76%.

P. fusión: 192°C (dec).

Análisis elemental:	% C	% H	% N	% S
50.- Calculado para $C_{17}H_{17}N_3O_6SNa_2$:	36,18	4,18	7,55	5,76
Hallado " " :	36,10	3,90	7,70	5,70

Cromatografía en capa fina:

Utilizando placas de sílica gel F₂₅₄ y como eluyente la mez-
cla n-butanol, ácido acético y agua (3/1/1) se observa bajo la
55.- luz ultravioleta una mancha única con un Rf = 0,51.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª).--"MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 419.124
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 7(D-2-AMINO-2)
(1,4-CICLOHEXADIENIL) ACETAMIDO DESACETOXICEFALOSPORANICO", carac-
60.- terizado porque se hace reaccionar este compuesto con carbonato
sódico anhidro, y se liofiliza la solución resultante, obteniéndose
se de una manera más sencilla el N-carboxi derivado disódico de la
cefradina.

2ª).--"MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 419.124
65.- por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 7(D-2-AMINO-2)
(1,4-CICLOHEXADIENIL) ACETAMIDO DESACETOXICEFALOSPORANICO".

La presente memoria descriptiva consta de seis hojas folia-
das y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de

sesenta y nueve líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 10 de Abril de 1.976.-

JOSE M.^o TORO
S. D.

Fdo. Andrés Borge