



ESPAÑA

21 ABR. 1978
GOBIERNO

PATENTE DE INVENCION

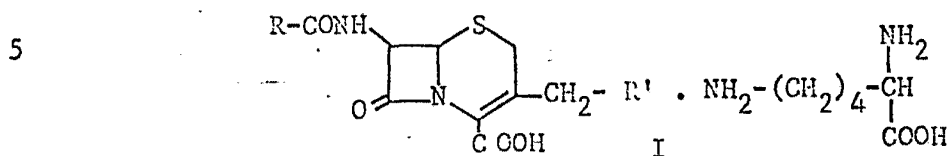
10 ES	11	NUMERO	12 A1
21	461697		
22	FECHA DE PRESENTACION		

461697

50 PRIORIDADES		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
54 FECHA DE PUBLICIDAD	55 CLASIFICACION INTERNACIONAL	56 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	
57 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS CEFALOSPORANICOS"		
58 SOLICITANTE (S)		
FERRER INTERNACIONAL, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA		
59 INVENTOR (ES)		
D. Carlos Ferrer Salat Dr. Juan Colomé Riera		
60 TITULAR (ES)		
61 REPRESENTANTE		
D. PASCUAL CIVANTO		

BAD ORIGINAL

La presente invención se refiere a la preparación de sales de cefalosporinas con L-lisina. Dichas sales presentan la siguiente fórmula general I:

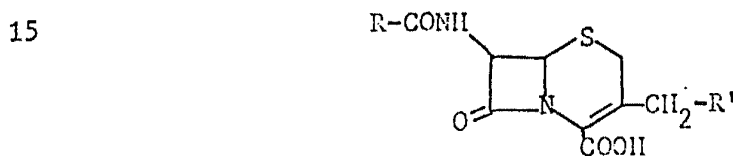


siendo R = , (1-(H)-tetrazolil-

10 metil) y , (1,4-ciclohexadienil)-metil-α-amino)

z y R' = , (5-metil-1,3,4,-tiadiazolil-tio) y H

Las cefalosporinas de fórmula estructural II:



donde R y R' tienen igual significación que en I, son agentes de empleo generalizado en la terapia antiinfecciosa: cefazolina (IIa, R = 1-(H)-tetrazolil-metil, R' = 5-metil-1, 3,4-tiadiazolil-tio, sal sódica) y cefradina (IIb, R = 1,4-ciclohexadienil-metil-α-amino, R' = H), aunque su escasa solubili-

20

dad las hace poco adecuadas para su administración en solución inyectable.

5 Las nuevas sales, objeto de la presente invención, tienen una elevada estabilidad y son muy solubles en agua, según se muestra en el siguiente cuadro sinóptico, lo que permite su administración por vía inyectable en una gran gama de concentraciones.

10	Compuesto	Solubilidad (peso/volumen)
	Ia....R = 1-(H)-tetrazolil-metil R' = 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-tio	100%
	IIa...R = 1-(H)-tetrazolil-metil R' = 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-tio	0,091%
15	Ib....R = 1,4-ciclohexadienil-metil- α -amino R' = H	50%
	IIb...R = 1,4-ciclohexadienil-metil- α -amino R' = H	2%

20 Como otra ventaja terapéutica, presentan una mayor tolerancia al disminuir el dolor en el punto de inyección, habiéndose encontrado que su toxicidad es muy baja, tanto por vía intramuscular (DL₅₀ de la Ia en ra-

tón > 4 g/kg) como por vía oral (DL₅₀ de Ib en rata > 6 g/kg).

El procedimiento de obtención de los derivados de fórmula general I consiste en la reacción entre la cefalosporina en cuestión con la L-lisina en un medio tal como el constituido por agua, disolventes orgánicos tales como el cloroformo o una mezcla de agua y de disolvente orgánico, pudiéndose recuperar los productos objeto de la invención por eliminación del disolvente ya sea por evaporación o por liofilización.

Hecha la descripción del invento se describen a continuación unos ejemplos prácticos no limitativos, según la línea del procedimiento preconizado, industrializable empleando cantidades mayores a las expuestas.

EJEMPLO 1.- 7-[1-(11)-tetrazolilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tio-metil]- Δ^3 -cefem-4-carboxilato de L-lisina (Ia)

4,76 g (0,01 mol) de cefazolina sódica disueltos en 20 ml de agua destilada se tratan a 50°C con una disolución 3% de ácido clor-

hídrico hasta acidez. El sólido que precipi-
ta se filtra, se lava con agua y se deseca
al vacío sobre pentóxido de fósforo, obte-
niéndose de este modo Cefazolina libre con
un rendimiento del 96%. A 4.54 g (0,01 mol)
de Cefazolina libre suspendidos en 20 ml de
agua se añaden a 5°C, 1,46 g (0,01 mol) de L-lisina. La disolución resultante se mantiene
en agitación a esta temperatura durante 30
minutos y se somete a un proceso de liofi-
lización para dar cuantitativamente el 7-
- [1-(H)-tetrazolilacetamido] -3- [2-(5-metil-
1,3,4-tiadiazolil)-tio-metil] - Δ^3 - cefem-4-
carboxilato de L-lisina. UV, $E_{1cm}^{1\%}$ a 270 nm
en H₂O = 212,6. IR (BrK): 1770 cm⁻¹ (C=O de
 β -lactama), 1697 cm⁻¹ (C=O de amida), 1610
cm⁻¹ (C=O de carboxilatos) y 1398-1362 cm⁻¹
(C-O de los mismos carboxilatos). El nuevo
compuesto se presenta como un sólido pul-
verulento ligeramente amarillo e inodoro.

EJEMPLO 2.- 7- [D-2-amino-2-(1,4-ciclohexa-
dienil)-acetamido] -3- [metil]
- Δ^3 - cefem-4-carboxilato de L-
lisina (Ib)

Metódica A: 3,67 g (0,01 mol) de Cefradina monohidrato en 50 ml de cloroformo se tratan con 1,46 g (0,01 mol) de L-lisina disueltos en 25 ml de agua destilada. El conjunto se enfría a 5°C y se mantiene en agitación durante 1 hora. Se separan las dos fases y la acuosa se lava dos veces con 10 ml de cloroformo. Se destila el agua al vacío y después se deseca sobre pentóxido de fósforo hasta obtener, con un rendimiento del 75%, el 7-[D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetamido]-3-[metil]- Δ^3 -cefem-4-carboxilato de L-lisina.

Metódica B: 3,67 g (0,01 mol) de Cefradina monohidrato disueltos en 40 ml de agua destilada se tratan en frío con 1,46 g (0,01 mol) de L-lisina sólida. La disolución resultante se mantiene en agitación a 4°C durante 1 hora, se filtra y se somete a liofilización obteniéndose cuantitativamente el 7-[D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetamido]-3-[metil]- Δ^3 -cefem-4-carboxilato de L-lisina. UV, $n_{1cm}^{1\%}$ a 260 m μ en H₂O = 154. IR (DR): 1757 cm⁻¹ (C=O de β -lactama), --

1660 cm^{-1} (C=O de amida y carboxilatos) y
1400-1356 cm^{-1} (C-O de los mismos carboxila-
tos). El nuevo compuesto se presenta como
un sólido pulverulento amarillo con ligero
olor característico de la lisina.

5

Descrita la esencialidad de la inven-
ción de modo suficiente como para ser lle-
vada a la práctica por técnico en la mate-
ria, se recaba hacer extensivo el privile-
gio que se solicita a las variaciones de -
detalle que no alteren a la esencia de la
invención resumida en sus detalles de nove-
dad en la siguiente nota reivindicatoria
que extracta, resume y complementa a la me-
moria que antecede.

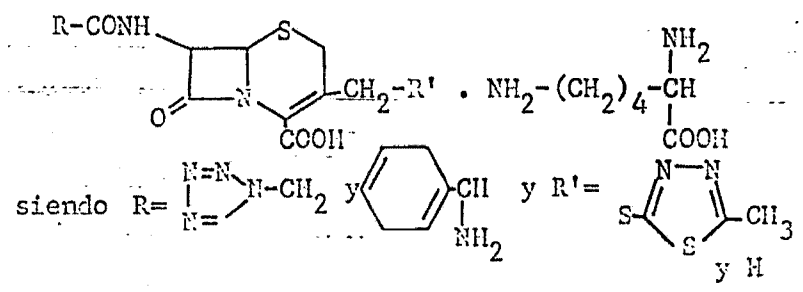
10

15

REIVINDICACIONES

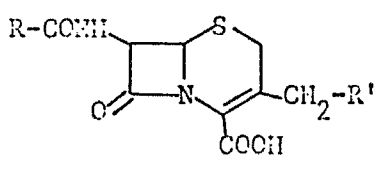
1ª.- Procedimiento de obtención de derivados cefalosporánicos de la siguiente fórmula general I:

5



caracterizado por hacer reaccionar la cefalosporina de fórmula estructural II:

10



con la L-lisina en un medio tal como el constituido por agua, disolventes orgánicos tales como el cloroformo o una mezcla de agua y de disolvente orgánico.

15

2ª.- Procedimiento de obtención de derivados cefalosporánicos según la reivindicación 1ª, caracterizado por aislar el producto por evaporación del disolvente o por liofilización.

20

3ª.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE -

DERIVADOS CEFALOSPORANICOS".

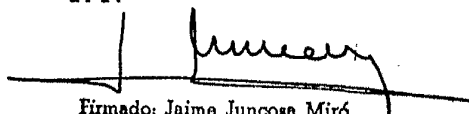
La presente memoria consta de ocho
hojas foliadas y mecanografiadas por una
de sus caras.

5

Barcelona para Madrid, 4 AGO. 1977

PASCUAL CIVANTO

P. P.



Firmado: Jaime Juncosa Miró

