

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



20 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con lo que se asegura en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

469,854

11	21	10
NÚMERO		
469854		
FECHA DE PRESENTACION		
13-5-78		

(Ref.: 156)

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NÚMERO		

27 FECHA DE PUBLICIDAD	28 CLASIFICACION INTERNACIONAL	29 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 501/60//A61K 31/545	

24 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE CEFALOSPORINA"

31 SOLICITANTE (S)
ANPHAR, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
C/. Lérida, 9 MADRID

32 INVENTOR (ES)
D. ANTONIO GALLARDO CARRERAS

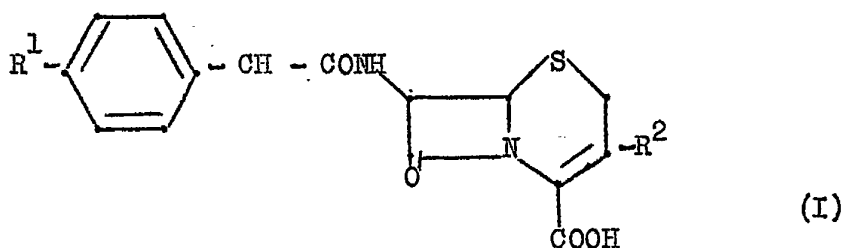
33 TITULAR (ES)
ANPHAR, S.A.

34 REPRESENTANTE
D ^a M ^a LUISA ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

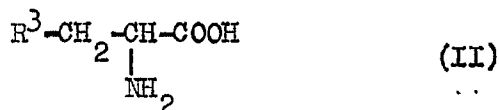
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de sales de cefalosporinas de estructura general:

5.



10. en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y R² es un átomo de cloro o grupo metilo, con aminoácidos de estructura:



15.

en donde R³ es un grupo 2-aminoctilo, 3-aminopropilo, imidazol-4-ilo, o 2-guanidinooctilo.

Las cefalosporinas de estructura general I son antibióticos de amplio espectro activos por vía oral, y que debido a su insolubilidad en agua y disolventes polares no son utilizables por vía inyectable. Por otra parte, las sales sódicas o potásicas de tales antibióticos, si bien son solubles en agua y permiten ser inyectadas, no se toleran bien, por lo que hacen que su uso no sea recomendable.

20.

25.

Las sales de las cefalosporinas I con los aminoácidos II a cuyo procedimiento de preparación se refiere la presente patente de invención, son solubles en agua,

con lo que se pueden utilizar como inyectables y, además, dada su buena tolerancia y fácil absorción, representan una considerable mejora respecto a los correspondientes sales sódicas y potásicas.

5. El procedimiento se basa en suspender la cefalosporina de fórmula I en agua previamente enfriada entre 2° y 10°C, y a esta suspensión se añade poco a poco y con agitación el correspondiente aminoácido en cantidad estequiométrica. Después se continúa la agitación a la misma temperatura hasta alcanzar la disolución completa de la cefalosporina, con lo que se obtiene una disolución acuosa de la sal deseada. Finalmente se aísla el producto, bien por destilación a sequedad, liofilización o precipitación sobre un disolvente orgánico soluble en agua como acetona. A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:
- 10.
- 15.

Ejemplo I

- A una suspensión de 6 gr. de cefadroxil en 25 ml. de agua previamente enfriada a 5-10° se añaden poco a poco y con agitación una disolución de 4'9 gr. de l-lisina del 49% en 8 ml. de agua. Se continúa la agitación con enfriamiento hasta que se disuelve totalmente, se filtra, y la disolución filtrada se liofiliza obteniéndose 8'2 gr de la sal de cefadroxil-lisina. Punto de fusión: 246°C (desc.)
- 20.

25. Ejemplo II

Se suspenden 6 gr. de cefadroxil en 15 ml. de agua fría (5-10°C) y mientras se agita se añaden poco a poco 4'9 gr. de l-lisina del 49% en 5 ml. de agua. A continuación se mantiene la agitación hasta disolución completa, se

filtra y se vierte poco a poco sobre 200 ml. de acetona agitando enérgicamente. El producto precipitado se recoge por filtración y se lava varias veces con acetona y éter, obteniéndose: 8'0 gr. de la sal cefadroxil-lisina.

5. Punto de fusión: 245°C (dosc.)

Ejemplo III

Por el mismo procedimiento descrito en el ejemplo I, pero utilizando 2'87 gr. de l-arginina en vez de l-lisina, se obtienen 8'3 gr. de la sal cefadroxil-arginina. Punto de fusión: 238°C (dosc.)

10.

Ejemplo IV

Por el mismo procedimiento descrito en el ejemplo I, pero utilizando 6'0 gr. de cefaclor en vez del cefadroxil, se obtienen 8'1 gr. de la sal cefaclor-lisina. Punto de fusión: 237°C (dosc.)

15.

= . =

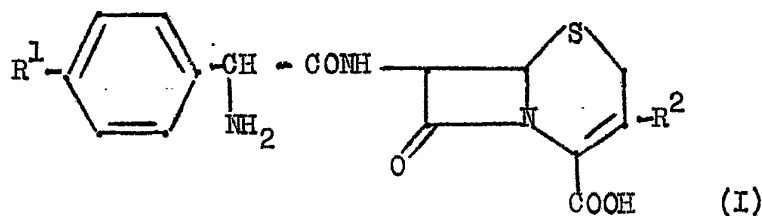
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia inventiva, comprendo las siguientes reivindicaciones:

20.

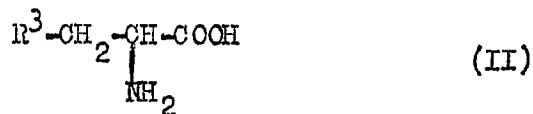
1. Procedimiento de preparación de sales de cefalosporinas, de estructura general.

25.



en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidro-

xilo, y R² es un átomo de cloro o un grupo metilo, con aminoácidos de estructura:



5. en donde R³ es un grupo 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, imidazol-4-ilo o 2-guanidinoetilo, caracterizado porque a una suspensión de la cefalosporina I en agua fría entre 2 y 10°C se añade poco a poco y con agitación el correspondiente aminoácido II en cantidad estequiométrica, continuando la
10. agitación hasta disolución completa; posteriormente se separa el agua por destilación al vacío, liofilización o precipitación sobre un disolvente orgánico como acetona aislándose así el producto sólido.

2. Procedimiento de preparación de sales de cefalosporinas.
- 15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 5 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 MAYO 1978

p. a.

~~M.ª LUISA ISERN GUYAS~~

~~P. P.~~

Firmado: JOSE F. NIETO