

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

(Ref.: B. 1047)

PATENTE DE INVENCION

18	ES	19	NUMERO	20	A1
21		22	482268	FECHA DE PRESENTACION	
				5 JUL. 1979	

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	25853 A/78		19 Julio 1.978		Italia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07F 9/38/A61K 31/66		

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL BIS-(2-AMONIO-2-HIDROXIME--TIL-1,3-PROPANDIOL) (2R-CIS)-(3-METILOXIRANIL)-FOSFONATO"

71 SOLICITANTE (S)

ZAMBON, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Via Lillo del Duca, 10 MILAN (Italia)

72 INVENTOR (ES)

Dr. Dario Chiarino - Prof. Davide Della Bella -
Prof. Vittorio Ferrari

73 TITULAR (ES)

ZAMBON, S.p.A.

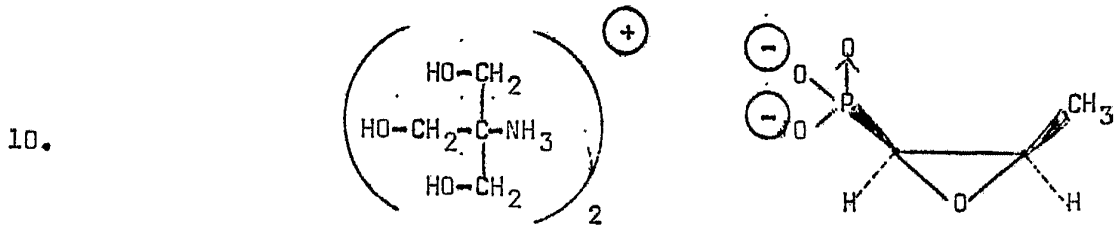
74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a una nueva sal de ácido (2R-cis)-(3-metiloxiranil)fosfónico y a su preparación.

5. Mas particularmente el invento se refiere al bis-(2-amonio-2-hidroxi-metil-1,3-propandiol)(2R-cis)-(3-metiloxiranil)fosfonato de la fórmula



y a su preparación.

15. El ácido (2R-cis)-(3-metiloxiranil)fosfónico, cuyo nombre común es fosfomicina (Indice Merck 9ª edición-4110), se indicará también con este nombre a continuación. Las sales sódica y cálcica de fosfomicina se utilizan ampliamente en el campo humano y veterinario para inhibir el desarrollo de bacterias patógenas gram-positivas y gram-negativas.

20. La sal de fosfomicina de conformidad con el presente invento, el bis-(2-amonio-2-hidroxi-metil-1,3-propandiol)(2R-cis)-(3-metiloxiranil)fosfonato, ha demostrado tener una tolerabilidad y bioaprovechabilidad notablemente mas favorables que las sales sódica y cálcica de fosfomicina.

25. Más particularmente, la bioaprovechabilidad de la sal de fosfomicina del presente invento en el hombre ha demostrado ser de por lo menos el 200% (o sea el doble) en comparación con la de otras sales de fosfomicina tanto en términos de recuperación urinaria acumulativa de anti-

biótico activo como en términos de área bajo el nivel sanguíneo frente a la curva de tiempo.

5. La preparación de la sal de fosfomicina de este invento puede llevarse a cabo siguiendo métodos generalmente utilizados en la química y bien conocidos por los expertos en el arte. Por ejemplo puede prepararse mediante una doble reacción de intercambio entre la sal cálcica monohidratada del ácido (2R-cis)-(3-metiloxiranil)fosfónico y el oxalato de 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propandiol.

10. La preparación de la sal del presente invento se ilustra en el ejemplo que sigue, el cual sin embargo no limita en modo alguno el presente invento.

EJEMPLO

15. A 105,9 g de la sal cálcica monohidratada del ácido (2R-cis)-(3-metiloxiranil)fosfónico suspendido en 320 cc de agua a 60°C y bajo agitación se adicionó gradualmente una solución constituida por 145 g de 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propandiol y 49 g de ácido oxálico en 270 cc de agua.

20. Se dejó enfriar la suspensión a la temperatura del ambiente mientras se proseguía la agitación durante siete horas.

25. Después de reposar durante una noche a 4°C, bajo agitación, se separó por filtración la suspensión bajo vacío sobre Theorite 5 (marca de Seitz-Filter-Werke para un material filtrante) y se evaporó el filtrado hasta sequedad.

Se trató el residuo con 500 cc de alcohol etílico absoluto y se sometió a reflujo bajo agitación durante una hora.

El producto cristalino blanco que se separa después del enfriamiento se recogió por filtración bajo vacío y se secó durante 10 horas a 60°C bajo vacío.

5. De este modo se obtuvieron 185 g de bis-(2-amonio-2-hidroximetil-1,3-propandiol) (2R-cis)-(3-metiloxiranil) fosfonato.

Punto de fusión = 145 - 148°C

El análisis elemental dió los resultados siguientes:

10.		C	H	N
	hallado%	34,55	7,64	7,20
	calculado%	34,74	7,69	7,37
	para $C_{11}H_{29}N_2O_{10}P$			
	$[\alpha]_D^{20} = -3,3^{\circ}$ (C = 10%).			

= . =

REIVINDICACIONES

15. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

20. 1. Un procedimiento para la preparación de bis(2-amonio-2-hidroximetil-1,3-propandiol) (2R-cis)-(3-metiloxiranil)-fosfonato, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido (2R-cis)-(3-metiloxiranil)fosfónico o una sal respectiva con, por lo menos, 2 moles de 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propandiol o una sal respectiva, en un disolvente polar, a una temperatura comprendida entre 0°C y 75°C.

25. 2. Un procedimiento para la preparación del bis-(2-amonio-2-hidroximetil-1,3-propandiol) (2R-cis)-(3-metiloxiranil)-fosfonato.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 5 páginas foliadas y escri-

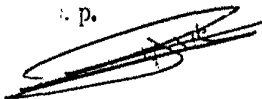
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

p.a.

JAIMÉ ISERN

p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Jaime Isern', written over a horizontal line.

Firmado: JESUS PICAZO