

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 06000

(54) Sels de céphadroxyde avec des acides aminés.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 501/22.

(22) Date de dépôt..... 25 mars 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Italie, 1^{er} avril 1980, n° 21098 A/80.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 2-10-1981.

(71) Déposant : DOBFAR SPA, résidant en Italie.

(72) Invention de : Marco Falciani et Renato Broggi.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Francis Marquer,
35, av. Victor-Hugo, 78190 Voisins-le-Bretonneux.

L'invention se rapporte à de nouveaux sels de céphadroxyle avec des amino-acides, ces sels ayant une activité antibiotique. Le céphadroxyle est un antibiotique bien connu qui est décrit dans le brevet américain 3.985.741. Il est 5 habituellement administré par voie orale.

L'invention a pour objet de nouveaux sels de céphadroxyle qui sont injectables sans induire de réaction douloureuse lorsqu'on les administre.

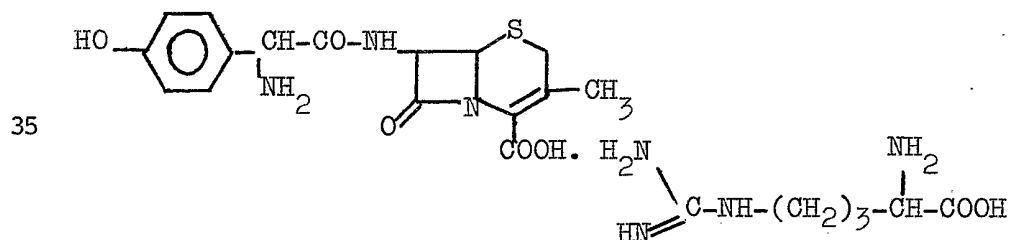
Elle concerne encore des sels de céphadroxyle 10 qui augmentent l'absorption de la substance antibiotique et qui, lorsqu'ils sont absorbés, sont capables de présenter, en plus de l'activité antibiotique qui est particulière au céphadroxyle, leur activité spécifique propre, qui peut avoir un certain intérêt du point de vue pharma- 15 cologique.

Ces résultats sont obtenus par salification du céphadroxyle avec un amino-acide sélectionné dans le groupe composé de la L-lysine, la L-arginine et l'acétylcystéine. Pour obtenir cette salification, on fait réagir 20 le céphadroxyle en suspension aqueuse et à la température ambiante avec une solution aqueuse d'un amino-acide ou de son dérivé, sélectionné dans le groupe composé de la L-lysine, la L-arginine, et l'acétylcystéine, le sel étant isolé de la solution aqueuse par lyophilisation.

L'invention sera mieux comprise à l'aide de la 25 description ci-après relative à des procédés de préparation de chacun des trois sels qui sont l'objet de l'invention. Ces exemples sont donnés à titre purement illustratif.

EXEMPLE 1

30 Sels d'arginine de céphadroxyle de formule



A une suspension de solvate diméthylformamide de cépha-

droxyle (43,6g; 0,1 mole) dans l'eau distillée (300 ml) on ajoute de la L-arginine (21g; 0,1 mole), on élève le pH jusqu'à 8 et on obtient une dissolution complète.

On ajoute à la solution obtenue 3g de carbone 5 décolorant et l'on filtre à travers une matière commercialement connue sous le nom de dicalite. La solution résultante est versée dans une coupelle jusqu'à ce que l'on obtienne une couche de 1 cm d'épaisseur et, après pré-congélation, la solution est congelé à -40°C et la 10 lyophilisation commence. Elle se termine en 36 heures. Après lyophilisation, le produit est tamisé et l'on obtient 50,1 g de sel d'arginine de céphadroxyle.

K.F. 1%

T.L.C. produit unique

15 Agent d'élution : acétonitrile : eau : acide formique = 20:5:2

$[\infty]_D (C = 1, H_2O) + 118^\circ$

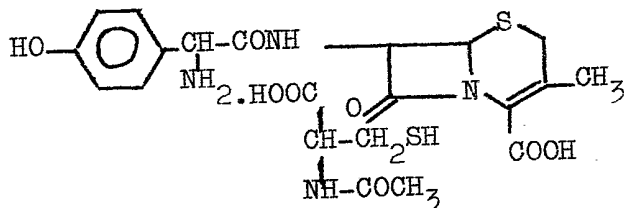
Titre microbiologique : 665 mcg/mg sous la forme de base sèche céphadroxyle.

20 Le même résultat est obtenu en utilisant du monohydrate de céphadroxyle (38,1g) au lieu de solvate de diméthylformamide de céphadroxyle.

EXEMPLE 2

Acétylcystéinate de céphadroxyle ayant la formule

25



30

A une suspension de solvate de diméthylformamide de céphadroxyle (43,6 g; 0,1 mole) dans l'eau distillée 35 (350 ml), on ajoute de la N-acétylcystéine (16,32g; 0,1 mole), dissoute dans de l'eau distillée (200ml), entre 15°-20°C. On obtient la dissolution complète, on ajoute du carbone (2,5g) après 30 minutes à la solution obtenue à 0°C. Après 30 minutes d'agitation,

on filtre la solution à travers une matière commercialement connue sous le nom de dicalite. La solution claire obtenue est versée dans une coupelle jusqu'à obtenir une couche de 1 cm d'épaisseur que l'on congèle à -40°C et que l'on lyophilise. La lyophilisation dure 36 heures. Le produit cristallin blanc obtenu est tamisé et on obtient 49 g d'acétylcystéinate de céphadroxyle.

K.F. 0,7%

TLC produit unique

10 Agent d'élution acétonitrile : eau : acide formique = 20:5:2

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, H₂O) = +115°
E_{1cm}^{1%} à 262 nm = 163

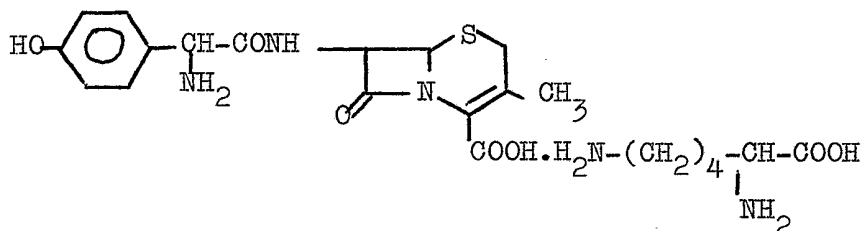
Titre microbiologique : 668 mcg/mg sous la forme de base sèche céphadroxyle. Le même résultat est obtenu en utilisant du monohydrate de céphadroxyle (38,1g) au lieu de solvate de diméthylformamide de céphadroxyle.

EXEMPLE 3

Lysinate de céphadroxyle ayant la formule

20

25



On introduit dans un flacon de réaction de l'eau bidistillée (600ml) et du solvate de diméthylformamide de céphadroxyle (43,6g; 0,1 mole). On ajoute à la suspension obtenue une solution aqueuse de base L-lysine à 50% contenant 14,6g (0,1 mole); le mélange est maintenu sous agitation pendant 1 heure à 0°C. La dissolution complète est obtenue et le pH est élevé jusqu'à 8,5. On ajoute à la solution obtenue du carbone décolorant (1,5g) et on filtre à travers des plaques de filtrage et on verse dans une coupelle jusqu'à obtenir une couche de 1 cm. La solution est alors congelée à -35°C et lyophilisée. La matière obtenue est enlevée de la coupelle et tamisée; on obtient 48g de lysinate de céphadroxyle.

K.F. 1,3%

TLC produit unique

$[\alpha]_D (c = 1, H_2O) = +110^\circ$

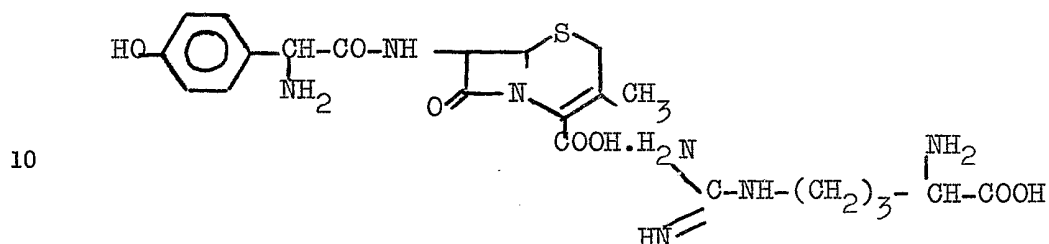
Titre microbiologique : 709 mcg/mg sous forme
5 de base sèche céphadroxyle. Le même résultat est obtenu
en utilisant du monohydrate de céphadroxyle (38,1g) au
lieu de solvate de diméthylformamide de céphadroxyle.

REVENDICATIONS

1 - Sel de céphadroxyde comportant un amino-acide pris dans le groupe composé de L-lysine, L-arginine et l'acétylcystéine.

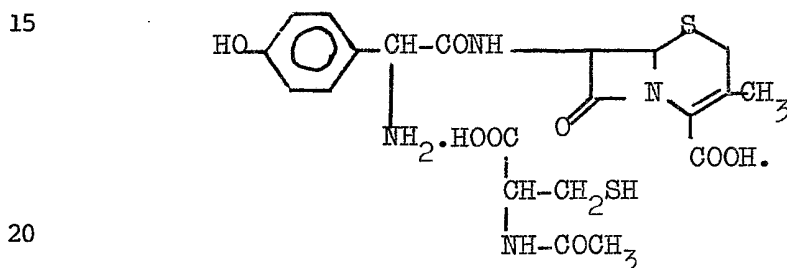
2 - Sel d'arginine de céphadroxyde de formule

5



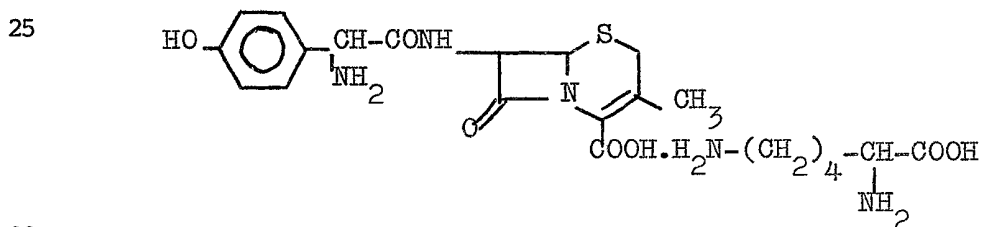
3 - Acétylcystéinate de céphadroxyde de formule

15



4 - Lysinate de céphadroxyde de formule

25



5 - Procédé de préparation d'un sel de céphadroxyde selon l'une des revendications de 1 à 4, caractérisé en ce que l'on fait réagir une suspension aqueuse de solvate de diméthylformamide de céphadroxyde dans un rapport molaire fondamentalement égale à 1/1 avec un amino-acide sélectionné dans le groupe composé de la L-lysine, la L-arginine et l'acétylcystéine, le sel obtenu étant isolé de la solution par lyophilisation.