

---

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8101273**

Nederland

⑲ NL

---

⑤4 **Natriumzout van N-carboxycefadroxyl.**

⑤1 Int.Cl<sup>3</sup>: C07D 501/22, A61K 31/545.

⑦1 Aanvrager: Dobfar S.p.A. te Milaan, Italië.

⑦4 Gem.: Ir. H. Mathol c.s.  
Octrooi- en Merkenbureau van Exter  
Willem Witsenplein 3 & 4  
2596 BK 's-Gravenhage.

---

②1 Aanvraag Nr. 8101273.

②2 Ingediend 16 maart 1981.

③2 Voorrang vanaf 1 april 1980.

③3 Land van voorrang: Italië (IT).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 2109680 .

⑥2 - -

---

④3 Ter inzage gelegd 2 november 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Korte aanduiding: Natriumzout van N-carboxycefadroxyl.

De uitvinding heeft betrekking op het dinatriumzout van N-carboxycefadroxyl.

Cefadroxyl is een in het Amerikaanse octrooischrift 3.958.741<sup>beschreven</sup> bekend antibioticum met een breed antibiotisch spectrum dat oraal wordt toegediend.

De uitvinding beoogt een cefadroxylderivaat te verschaffen dat parenteraal kan worden toegediend en dat de antibiotische eigenschappen van de basisverbinding ongewijzigd behoudt.

Dit doel wordt bereikt met het cefadroxylderivaat met formule 1 van het formuleblad.

Verbindingen met een soortgelijke structuur zijn in de Nederlandse octrooiaanvraag 72.10416 beschreven en bestaan uit dinatriumzouten van N-carboxycefalexine en N-carboxycefradine.

De verbinding volgens de onderhavige uitvinding is het dinatriumzout van N-carboxycefadoxil dat zich door substitutie in de aromatische ring van de hierboven aangehaalde verbindingen onderscheidt.

De uitvinding wordt in de voorbeelden aan de hand van een aantal werkwijzen ter bereiding van het zout nader toegelicht.

#### 20 VOORBEELD I

##### Dinatriumzout van N-carboxycefadroxyl

Aan een suspensie van 38,1 g (0,1 mol) cefadroxyl-mono-hydraat in 110 ml water met een temperatuur van 15°C voegt men in porties 10,6 g (0,1 mol) natriumcarbonaat toe.

25 Na een half uur roeren bij 15-20°C voegt men binnen 15 minuten 280 ml aceton toe. Na 2 uur roeren ontstaat een wit kristallijn materiaal. Na afkoelen tot 0° C en verder verdunnen met 250 ml aceton, laat men de oplossing 24 uren uitkristalliseren, filtreert het neerslag af, wast met 50 ml aceton en droogt bij 40°C onder vacuum.

Men verkrijgt 26 g van het dinatriumzout van N-carboxycefadroxyl.

Watergehalte: 7,5%

Natriumcarbonaat: 13,6%

35 N-carboxycefadroxyl: 78,9%

8101273

$$[\alpha]_D(C = 1, H_2O) = + 147^\circ \text{ (op droge basis)}$$

$$E_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ bij } 262 \text{ nm} = 196$$

Microbiologische titer = 789 mcg/mg als cefadroxyl.

#### VOORBEELD II

##### 5 Dinatriumzout van N-carboxycefadroxyl

Aan een suspensie van 43,6 g (0,1 mol) cefadroxyldimethylformamidesolvaat in 110 ml water voegt men in kleine porties 10,6 g (0,1 mol) natriumcarbonaat toe.

Na een half uur roeren bij 10-15°C voegt men binnen 20 minuten 300 ml aceton toe. Na 1,5 uur roeren kristalliseert een wit materiaal uit.

Na afkoelen tot 0°C en verder verdunnen met 250 ml aceton laat men de oplossing 2 uren uitkristalliseren, filtreert het neerslag af, wast met 50 ml aceton en droogt bij 40°C onder vacuum.

15 Men verkrijgt 27,5 g van het dinatriumzout van N-carboxycefadroxyl.

Watergehalte: 7,8%

natriumcarbonaat: 13,4%

N-carboxycefadroxyl: 78,8%

20  $[\alpha]_D(C = 1, H_2O) = + 145^\circ \text{ (op droge basis)}$

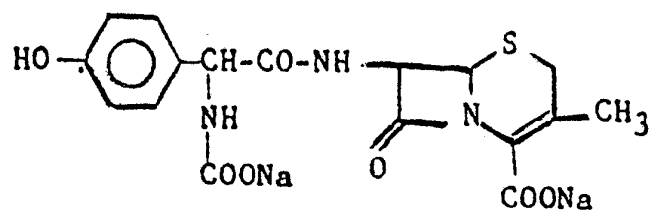
$$E_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ bij } 262 \text{ nm} = 193$$

Microbiologische titer = 788 mcg/mg als cefadroxyl.

CONCLUSIES

1. Dinatriumzout van N-carboxycefadroxyl met formule 1 van het formuleblad.

2. Farmaceutisch preparaat met antibiotische werking omvattende een cafadroxylverbinding en een geschikte drager of  
5 verdunningsmiddel, m e t h e t k e n m e r k, dat de cefadroxyl-verbinding het dinatriumzout van N-carboxycefadroxyl met formule 1 van het formuleblad is.



(1)

8101273