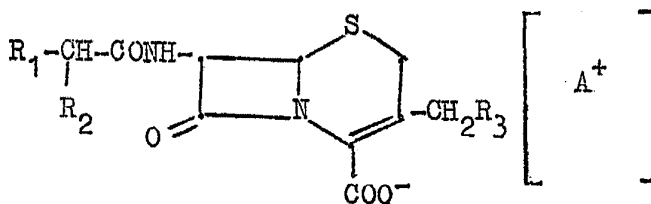




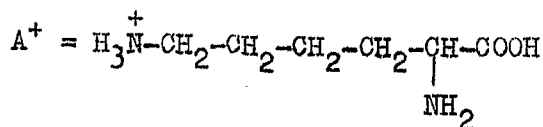
- Los antibióticos representados por la fórmula anterior, son productos insolubles en agua, lo cual es un inconveniente para administrarlos por vía inyectable. Por otra parte, las sales sódicas o potásicas de los mismos, que son solubles en agua, suelen producir dolor al usarse como inyectables. Sin embargo, las sales con los aminoácidos a que nos referimos en la presente patente, son solubles en agua, prácticamente no producen dolor al ser inyectadas, y son muy estables.
- 5.
10. La preparación de estas sales se efectúa haciendo reaccionar el antibiótico en cuestión con el aminoácido deseado en medio acuoso, alcohólico, hidroalcohólico o en otros disolventes polares como dimetilformamida y dimetilfulfóxido. A medida que avanza la reacción se va disolviendo el antibiótico, y una vez finalizada la salificación, se llega a la disolución completa. La temperatura a la cual se lleva a cabo la salificación puede variar entre 0° y 60°C. Una vez que se tiene la sal en disolución el aislamiento de la misma se puede efectuar por liofilización, por evaporación del disolvente con vacío a la temperatura de 25-60°C y por precipitación sobre un disolvente no polar como éter etílico, éter de petróleo o ciclohexano. En este último caso el producto precipitado se recoge por filtración, se lava con el mismo disolvente no polar y se seca a vacío.
- 15.
- 20.
25. La estructura general de las sales obtenida es:



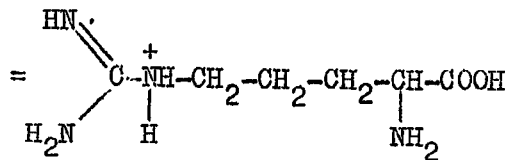
412429



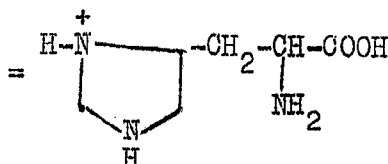
siendo



5.



10.



R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente.

15. A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos.

EJEMPLO 1

7-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de lisina

20. Se prepara una suspensión de 3,72 g de Ac. 7-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico monohidrato del 98% en 130 ml de agua, y mientras se agita, se añade una disolución de 1,46 g de lisina en 20 ml de agua. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 19 minutos y después se calienta a 40°C, hasta disolución total

25. con lo que se completa la formación de la sal. Se filtra la disolución y se liofiliza con lo que se obtienen 4,6 g de producto con una actividad microbiológica del 71,3% respecto a cefalexina monohidrato (contenido teórico 71,4%). Punto de fusión: 170-174° C (d).

412429

- 8M



EJEMPLO 2

7-(-D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de arginina.

5. A una suspensión de 3,72 g de Ac. 7-(D-alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico monohidrato del 98% en 150 ml. de agua, se añaden con agitación, 1,75 g. de arginina base. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calienta a 40°C. durante otros 3 minutos, con lo que se completa la
10. formación de la sal y se disuelve todo. Se filtra y la disolución transparente obtenida que presenta un pH = 7,0 se liofiliza para dar 3,8 g. Este producto presenta una actividad frente a la cefalexina monohidrato del 70,1% (Valor teórico 70,1 %).
15. Punto de fusión: 198-202° C (d)

EJEMPLO 3

7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de lisina.

20. A una suspensión de 1,2 g de Ac. 7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico en 35 ml. de agua se añade una disolución de 0,44 g de lisina en 10 ml. de agua y 6 ml. de metanol mientras se agita enérgicamente. Se calienta a 55-60° durante 10 minutos con lo que se alcanza la disolución completa. Esta disolución se filtra, se elimina el metanol por destilación a vacío y se liofiliza obteniéndose 1,5 g. El análisis iodométrico indica un contenido del 72,8% del Ac. 7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (contenido teórico 73,0%).
25. Punto de fusión: 135-138° C (d)

412429



EJEMPLO 4

7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de arginina.

5. Se prepara una suspensión de 1,2 g de Ac. 7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico en 35 ml. de agua y mientras se agita, se añaden 0,52 g. de arginina base. Se mantiene la agitación de la disolución a 35° C durante 7 minutos, se filtra, y la disolución filtrada se liofiliza obteniéndose 1,6 g de la sal deseada. El análisis iodométrico indica un contenido del 69,0% de Ac. 7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico, (contenido teórico 69,5 %).

Punto de fusión: 196-202° C (d).

EJEMPLO 5

15. 7- α -(4-piridiltio)acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de arginina.

20. A una suspensión de 1,3 g de Ac. 7- α -(4-piridiltio)acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico en 35 ml. de agua se añaden, con agitación 0,53 g. de arginina base. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos con lo que se completa la formación de la sal y se disuelve todo. La disolución se filtra y se liofiliza para dar 1,7 g. El análisis iodométrico frente a cefapirina sódica dió 73,9% frente a un valor teórico del 74,5%.

25. Punto de fusión: 162-166° C (d)

EJEMPLO 6

7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de lisina.

En un matraz provisto de agitador se ponen 0,4 g

412429

- 8 MAR.



de Ac. 7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico y 25 ml. de metanol. Mientras se agita se añaden 0,15 g de lisina del 90% y después 1,5 ml. de agua. Se calienta a 40° en baño maría durante unos minutos hasta disolución completa, se filtra y se precipita sobre 250 ml. de éter etílico. El producto deseado se separa en forma de sólido, se recoge por filtración y se seca con vacío obteniéndose un compuesto que tiene las mismas características que el descrito en el ejemplo 3.

10.

EJEMPLO 7

7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de arginina.

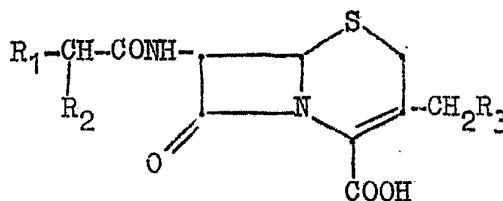
15. Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 6, se obtiene el 7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de arginina. El análisis iodométrico indica un contenido del 69,3 % (contenido teórico 69,5 %).

REIVINDICACIONES

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

1.- Procedimiento para la obtención de sales de antibióticos con aminoácidos de naturaleza básica, y que corresponden a la estructura :

25.



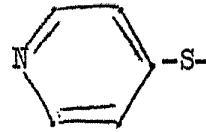
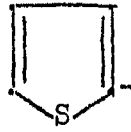
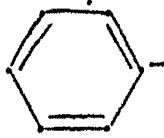
Handwritten signature

412429



esencialmente lisina, histidina y arginina, donde R₁ es un radical arilo, heteroarilo ó heteroaril-tio, de estructura:

5.



R₂ es H o NH₂, y R₃ es H o -OOC-CH₃

10. caracterizado porque la reacción se efectua empleando como disolventes, agua, metanol, etanol, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfoxido ó mezcla de ellos y a una temperatura comprendida entre 0º y 60ºC.

15. 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el producto se aísla por evaporación del disolvente o mezcla de disolventes.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el producto se aísla por precipitación sobre un disolvente no polar, éter de petróleo, éter etílico benceno ó ciclohexano, y posterior filtración.

20. 4.- Un procedimiento para la obtención de sales de antibióticos con aminoácidos de naturaleza básica.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

25.

Madrid, a

- 8 MAR. 1973

p.a.

JAIME IGERN

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO

MLA.