



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 99/24

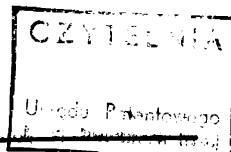
Zgłoszono: 30.06.73 (P.163 733)

Pierwszeństwo: 30.06.72 dla zastrz. nr 11
30.01.73 dla zastrz. nr 1-10
Japonia

Int. Cl.² C07D 501/60

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.74

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Takeda Chemical Industries, Ltd. Osaka
(Japonia)

Sposób wytwarzania soli kwasów cefalosporanowych z arginina lub lizyna

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania soli kwasów cefalosporanowych z arginina lub lizyna.

Wiadomo, że przy podawaniu domięśniowym lub podskórnym kwasów cefalosporanowych występują zwykle lokalne reakcje, na przykład ból, zaczerwienienie, stwardnienie, nabrzmienie i tym podobne w miejscu wstrzykiwania zarówno podczas, jak i po iniekcji. Zmniejszenie bólu osiąga się poprzez dodanie do roztworu stosowanego do wstrzykiwania lokalnych środków znieczulających, takich jak chlorowodorek prokainy, chlorowodorek lidokainy, alkohol benzylový i tym podobne. Jednak lokalne środki znieczulające prawie nie zmniejszają bólu występującego po iniekcji, chociaż ból podczas wstrzykiwania usuwają prawie całkowicie.

Po przeprowadzeniu wielu badań stwierdzono, że sole kwasów cefalosporanowych z arginina i lizyna posiadają korzystne właściwości takie jak wyższą trwałość oraz lepszą rozpuszczalność w wodzie w temperaturze pokojowej, w porównaniu z odpowiednimi solami sodowymi. Jednocześnie sole z arginina lub lizyna zachowują aktywność antybiotyczną wyjściowych cefalosporyn.

Określenie „kwas cefalosporanowy” oznacza niektóre lub wszystkie cefalosporyny zawierające w cząsteczce jedną lub więcej grup kwasowych takich jak karboksylowa, sulfonowa i tym podobne, lub takie grupy, które można przeprowadzić w sole metali alkalicznych lub ziem alkalicz-

2

nych z takimi pierwiastkami jak sód, potas, wapń i tym podobne.

Stosuje się kwasy cefalosporanowe, w których rodnik 7-acylový oznacza rodnik acylový alifatycznego kwasu karboksylowego taki jak acetylový, propionoilowy, heksanoilowy, heptanoilowy, oktanoilowy, cyklopentanoilowy i tym podobne; rodnik acylový jednopodstawionego alifatycznego kwasu karboksylowego taki jak fenyloacetylový, 1,4-cykloheksadienyloacetylový, fenoksypropanokarbonylový, nitrofenyloacetylový, fenylopropionylowy, butylotioacetylový, fenylotioacetylový, chlorofenyloacetylový, benzylotioacetylový, fenyloetylotioacetylový, allylotioacetylový, 4-pirydyloacetylový, benzylotioacetylový, (1-imino-2-fenyloetylo)aminoacetylový, 2-(3-sydnono)acetylový, 1-pirazoliloacetylový, 4-nitro-1-pirazoliloacetylový, 4-chloro-1-pirazoliloacetylový, 3,5-dwumetylo-1-pirazoliloacetylový, 2-furyloacetylový, 6-(2'-keto-3'-metylopirydyzynilo)tioacetylový i tym podobne; rodnik acylový dwupodstawionego alifatycznego kwasu karboksylowego taki jak α -karboksylofenyloacetylový, α -bromopropionylowy, α -aminofenyloacetylový, α -hydroksyfenyloacetylový, α -sulfofenyloacetylový, α -sulfo-(p-aminofenylo)acetylový, α -fenoksypropionylowy, fenoksypropanokarbonylový, fenylglycylový, 1-cykloheksenyloglicylový, tienyloglicylový, furyloglicylový, cykloheksadienyloglicylový, fenylometyloglicylový,

karbamoilofenyloacetylowy, 5-amino-5-karboksylowalerylowy, 5-karboksyl-5-(2',6'-dwualkilo-3',5'-dwukarboalkoksyl-1',4'-dwuwodoropirydoilo-1)-walerylowy i tym podobne; akrylowy i aromatyczny rodnik acylowy taki jak benzoilowy, 2,6-dwumetoksybenzoilowy i tym podobne; heterocykliczny rodnik acylowy taki jak 5-metylo-3-fenyl-4-izoksazilokarbonylowy, 3-o-chlorofenyl-5-metylo-4-izoksazilokarbonylowy, 3-(2,6-dwuchlorofenyl)-5-metylo-4-izoksazilokarbonylowy i tym podobne. Jeśli w rodniku acylowym występuje grupa aminowa to można poprzednio zablokować ją takimi rodnikami jak benzyloksykarbonylowy, ftalilowy, fenylotiokarbonylowy, metylosulfonyloetoksykarbonylowy, izobornyloksykarbonylowy i tym podobne. Ponadto w pozycji 7 cząsteczki cefemu mogą występować takie podstawniki jak na przykład rodniki alkoksylowe takie jak metoksyłowy, etoksyłowy i tym podobne lub rodniki acyloksylowe takie jak acetyloksylowy. Rodnik acetoksymetylowy w pozycji 3, albo występujący w nim rodnik acetoksyłowy można poprzednio zastąpić atomem wodoru, grupę wodorotlenową; rodnikiem alkoksylowym na przykład metoksyłowym lub etoksyłowym, grupą merkaptylową podstawioną rodnikiem alkilowym takim jak metylowy, etylowy, propylowy lub pentylowy, grupą merkaptylową podstawioną rodnikiem aryłowym takim jak fenylowy, p-nitro-fenylowy, toлилowy lub naftylowy, grupą merkaptylową podstawioną rodnikiem heterocyklicznym takim jak pirydyłowy, 1-ketopirydyłowy, pirymidylowy, 2-ketopirymidylowy, 2-tioketopirymidylowy, 2-keto-5-metylopirymidylowy, pirydazynylowy, 1- lub 2-ketopirydazynylowy, tienylowy, pirazolilowy, diazolilowy, triazolilowy, tetrazolilowy, oksadiazolilowy, tiadiazolilowy, 5-metylo-1,3,4-tiadiazolilowy, 5'-metylo-1',3',4'-tiadiazolilowy, 6-ketopurynylowy lub uracyłowy, grupą merkaptylową, do której przyłączony jest podstawiony rodnik tiokarbonyłowy, taki jak acetylotiokarbonyłowy lub N-metylopiperazynotiokarbonyłowy, rodnik acyloksylowy, taki jak propoksyłowy, lub karbamoiloksylowy, jonami takimi jak pirymidyniowy, imidazolilowy lub 4-karbamoilopirydyniowy, grupami azową lub aminową, podstawioną grupą aminową, taką jak metyloaminowa lub dwuetyloaminowa lub tym podobnymi.

W sposób według wynalazku kwas cefalosporynowy o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R¹ oznacza rodnik fenylowy, 2-tienylowy, fenoksyłowy, 1-cykloheksenyłowy, tetrazolilowy, 4-pirydylotio, fenylotio, grupę cyjanową, (1'-imino-2'-fenyloetylo)aminową lub grupę 2-(3-sydnonową), R² oznacza atom wodoru, grupę sulfonową, karboksylową, aminową, rodnik metylowy lub etylowy, R³ oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, a X oznacza atom wodoru, rodnik acetoksyłowy, alkoksylowy, podstawiony rodnik tio lub trzeciorzędową grupę amoniową, rodnik pirydyłowy lub 4-karbamoilopirydyłowy poddaje się reakcji z arginina lub lizyna.

Korzystnymi przykładami wymienionych powyżej kwasów cefalosporynowych są kwasy takie jak 7-(α-sulfofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylan-4 pirydyniowy, 7-(α-sulfofenyloaceta-

mido)-3-metylocefemo-3-karboksylan-4 4'karbamoilopirydyniowy, kwas 7-(2'-tienyloacetamido)-3-[6''-(3'-metylo-2''-oksydopirydazyniolo)-tiometylo]-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-tetrazoliloacetamido-3[5'-(2'-metylotiadiazolilo)tiometylo]cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-(2'-tienyloacetamido)cefalosporanowy, 7-(α-aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, 7-cyanoacetamidocefalosporanowy, 7-(4-pirydylotioacetamido)cefalosporanowy, 7-(2-tienyloacetamido)-7-metoksy-3-karbamoiloksymetylocefemo-3-karboksylowy-4, 7-(1-imino-2-fenyloetylo)aminoacetamido-3-[5'-(2'-metylotiadiazolilo)tiometylo]-cefemo-3-karboksylowy-4, 3-(5'-metylo-1',3',4'-tiadiazolilo-2'-tiometylo)-7-[2-(3-sydnono)-acetamido]-cefemo-3-karboksylowy-4 i tym podobne.

Arginina, lizyna lub inne związki tworzące sole z kwasami można stosować w postaci izomeru, L lub w postaci DL, jednak korzystnie stosuje się izomer L. Wymienione wyżej związki nie wykazują toksyczności. Dlatego związki wytworzone sposobem według wynalazku można stosować w dużych dawkach i w ciągu długiego okresu czasu.

W sposób według wynalazku kwas cefalosporynowy i arginina lub lizyna wprowadza się do reakcji w postaci wolnej lub w postaci odpowiedniej soli. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku w jednorodnej lub niejednorodnej mieszaninie rozpuszczalników, w których rozpuszczają się reagenty. Korzystnie reakcję prowadzi się w obecności wody, w obecności rozpuszczalników organicznych mieszających się z wodą, w obecności rozpuszczalników organicznych niemieszających się z wodą lub w mieszaninie wyżej wymienionych w zależności od potrzeby. Korzystnie obydwa reagenty poddaje się reakcji w stosunkach bliskich równoważnikowym. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub niższej.

W sposób według wynalazku sole wytwarza się na przykład niżej podanymi metodami. W reakcji kwasu cefalosporynowego z arginina lub lizyna, w reakcji zasadowej soli kwasu cefalosporynowego, na przykład soli barowej, magnezowej lub innej z solą argininy lub lizyny z kwasem, taką jak siarczan lub fosforan, w reakcji kwasu cefalosporanowego z wolną zasadą argininy lub lizyny uzyskaną przez przeprowadzenie soli argininy lub lizyny przez zasadowy wymiennicz jonowy, na przykład Amberlite IRA-411, Rohm and Haas Co., metodą polegającą na wyosobnieniu kwasu cefalosporanowego z jego soli, przez zakwaszenie kwasem solnym i ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym na przykład octanem etylu oraz na reakcji czystego kwasu z arginina lub lizyna, metodą polegającą na przeprowadzeniu adsorpcji argininy lub lizyny lub ich soli na silnie kwaśnym wymienniaczu jonowym, na przykład Amberlite IR-120, Rohm and Haas Co., oraz następnie przeprowadzeniu przez ten wymiennicz soli kwasu cefalosporanowego.

W razie potrzeby produkt reakcji oczyszcza się i zatęża, a następnie wyosabia metodą liofilizacji, suszenia rozpyłowego lub przez wkroplenie rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą, na przykład dioksanu lub acetonu. Sole

można wyosabniać jako osady wytrącające się samorzutnie lub po dodaniu odpowiednich czynników chemicznych. Inny sposób wyosabniania soli stosowany w przypadku, gdy otrzymano ją z prawie równoważnych ilości wolnej argininy lub lizyny z wolnym kwasem cefalosporanowym, polega na usuwaniu rozpuszczalnika na przykład wody lub mieszaniny rozpuszczalników w temperaturze wyższej lub niższej od temperatury krzepnięcia mieszaniny.

Wytworzoną sól kwasu cefalosporanowego z arginina lub lizyna stosuje się do wytwarzania zastrzyków znanymi sposobami. Zastrzyki wytwarza się z wyosabnionej soli lub w niektórych przypadkach bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej zawierającej sól w roztworze wodnym, jeśli ta mieszanina nie zawiera dużych ilości produktów ubocznych. Oprócz soli zastrzyki mogą zawierać małe ilości składników dodatkowych na przykład czynników dających pożądaną wartość pH, lub zapewniających zachowanie stabilności antybiotyku i tym podobne.

Sole wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się w postaci iniekcyjnej, zwykle w dawkach dziennych 0,1—7 g dla dorosłych. Na przykład, sól kwasu 7-tetrazoliloacetamido-3-[5'-(2'-metylotiazolilo)tiometylo] - cefemo-3-karboksylowego-4 z l-argininą podaje się w postaci roztworu wodnego zawierającego 0,5—6 g soli, sól 7-(α -sulfofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylanu-4 pirydynowego z l-argininą w postaci wodnego roztworu zawierającego 1—6 g soli, oraz sól kwasu 7-2'-tienyloacetamido-3-[6'-(3'-metylo-2'-oksydopirydazylo)-tiometylo] - cefemo-3-karboksylowego-4 z l-argininą w postaci wodnego roztworu zawierającego 0,1—5 g soli.

W tablicy 1 przedstawiono wyniki uzyskane po odpowiednim podaniu soli kwasu 7-(2'-tienyloacetamido)cefalosporanowego, który poniżej określono w skrócie jako CET — soli sodowej CET, soli CET z arginina oraz soli CET z lizyna w dawkach o objętości 2 ml i stężeniu 200 mg(aktywności)ml.

Wyniki przedstawione w tablicy I wykazują że w przeciwieństwie do soli sodowej CET, sole CET z arginina lub lizyna są rzeczywiście bezbolesne przy podawaniu domięśniowym ludziom.

Tablica I

Sól CET	Ilość przypadków	Obserwacje
Sól sodowa	2	Poważny ból w czasie iniekcji, wzmagający się w czasie i trwający w ciągu 10—30 minut.
Sól z arginina	4	Nie stwierdzono bólu w czasie iniekcji; nie wyczuwano go także później.
Sól z lizyna	4	Nie stwierdzono bólu w czasie iniekcji; wyczuwano nieznaczny ból w okresie późniejszym.

W tablicy II przedstawiono wyniki uzyskane w teście bólowym, któremu poddano sole kwasu 7-(2'-tienyloacetamido)-3[6'-(metylo-2'-oksydopirydazylo)tiometylo]cefemo-3-karboksylowego-4, który poniżej określono w skrócie jako TPO. Sole te rozpuszczano w wodzie destylowanej i w ilości 1 ml roztworu o stężeniu 250 mg(aktywności)ml wprowadzano do mięśnia trójkątneho człowieka. Wprowadzono po dwie sole jednocześnie, w układzie parzystym metodą testu podwójnie maskowanego.

Zwykle ból towarzyszący iniekcji wywołuje: stężenie leku, wartość pH roztworu czyli logarytm odwrotności stężenia jonów wodorowych i ciśnienia osmotyczne podawanego roztworu. W teście który przeprowadzono, wymienione powyżej warunki były identyczne. Ból, który towarzyszył podaniu soli związku tienylocefemowego z l-arginina lub l-lizyna był znacznie mniej wyraźny, niż po podaniu odpowiedniej soli sodowej.

Tablica II

Sól TPO	Ilość przypadków	Ból w czasie iniekcji	Obserwacje
Sodowa	4	+++	Poważny ból w czasie iniekcji i w okresie późniejszym
Z lizyna	4	±	Nieznaczny ból w czasie iniekcji i w okresie późniejszym.
Z arginina	8	±	Nieznaczny ból w czasie iniekcji i w okresie późniejszym

Określono:

- : rzeczywiście bezbolesny
- ±: lekki ból
- +: nieznaczny ból
- ++: znaczny ból
- +++ : poważny ból

W sposób analogiczny, jak opisany dla soli TPO przeprowadzono test bólowy dla soli 7-(α -sulfofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylanu-4, 4'-karbamoilowego-4-karboksylo(4-karbamoilo). Uzyskane wyniki przedstawione są w tablicy III.

55 Symbole stosowane w tablicy III posiadają takie samo znaczenie jak w tablicy II.

Następujące przykłady ilustrują sposób wytwarzania według wynalazku nie ograniczając jego zakresu. Wiele odmian sposobu według wynalazku można wprowadzić bez odstępowania od idei i zakresu wynalazku. W opisie stosuje się skróty: „g”, „mg”, „mcg”, „ml”, „cm”, które posiadają znaczenie „gram”, „miligram”, „mikrogram”, „Mililitr”, „centymetr”. Procenty oznaczają procenty wagowe. Aktywności omawianych związków obli-

Tablica III

Sól	Ilość przypadków	Ból w czasie iniekcji	Obserwacje
Sodowa	4	+++	Powagany ból w czasie iniekcji i w okresie późniejszym
Zl-lizyna	4	±	Nieznaczny ból w czasie iniekcji i w okresie późniejszym
Zl-arginina	4	±	Nieznaczny ból w czasie iniekcji i w okresie późniejszym.

cza się przyjmując jako podstawę odpowiedni wolny kwas.

Przykład I. W 10 ml wody rozpuszcza się 1,00 g CET, a następnie mieszając dodaje się stopniowo 0,44 g l-argininy. Uzyskuje się klarowny roztwór o barwie jasnożółtej, który sący się aseptycznie, liofilizuje i otrzymuje sól CET z l-argininą o barwie jasnożółtej, temperaturze topnienia 143–6°C (z rozkładem), z wydajnością 98%. Otrzymany związek wykazuje stosunek absorpcji w nadfiolecie $E_{265}/E_{237} = 0,60$. Wyniki analizy elementarnej na zawartość azotu: obliczono — 14,73%, znaleziono — 14,10%. Aktywność antybiotyczna związku wynosi 685 mcg(aktywności)mg. Pasma w

widmie w podczerwieni: $\gamma_{\text{maks}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3350 (słabe), 3140 (słabe), 1750 (silne), 1720 (silne), 1680 (silne), 1650 (bardzo silne), 1610 (bardzo silne), 1510 (średnie).

Przykład II. W 10 ml wody rozpuszcza się 1,00 g CET, a w międzyczasie rozpuszcza się w wodzie chlorowodorek l-lizyny i uzyskany roztwór przeprowadza się przez zasadowy wymiennicz jonowy (Amberlite IRA-411 produkcji Rohm and Hass Co., USA). Wodny roztwór wolnej zasady l-lizyny, uzyskany po przeprowadzeniu przez wymiennicz zawierający 0,37 g l-lizyny, dodaje się do zawiesiny uzyskanej wyżej opisanym sposobem. Otrzymany roztwór o barwie jasnożółtej liofilizuje się i uzyskuje porowate ciało stałe. Produkt ten krystalizuje się z mieszaniny wody i etanolu uzyskując sól CET z l-lizyną, w postaci krystalicznej, z wydajnością 70% o temperaturze topnienia 150–3°C.

Wyniki analizy elementarnej na zawartość azotu: obliczono 10,32%, znaleziono 10,55%. Aktywność antybiotyczna: 738 mcg (aktywności)mg. Otrzymany związek wykazuje stosunek absorpcji w nadfiolecie: $E_{265}/E_{237} = 0,60$.

Przykład III. W 15 ml wody rozpuszcza się 3,824 g TPO, oziębia w łaźni z lodem i mieszając wkrapla się roztwór 1,393 g l-argininy 5 ml wody. Następnie, reagenty miesza się około 15 minut do uzyskania klarownego roztworu. Roztwór sący się i do przesączu dodaje 300 ml etanolu. Otrzymany osad rozpuszcza się w 10 ml wody, a następnie liofilizuje. Uzyskuje się 2,710 g soli TPO z argininą, o temperaturze topnienia 163–73°C (z rozkładem).

Wyniki analizy elementarnej związku

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{N}_8\text{S}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Obliczono C=43,59%, H=5,26%, N=16,26%.

Znaleziono C=43,84%, H=4,89%, N=16,06%.

Pasma w widmie w podczerwieni: $\gamma_{\text{maks}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$

3400 (bardzo silne), 1760 (silne), 1690 (silne), 1630 (bardzo silne), 1610 (bardzo silne), 1530 (silne).

Przykład IV. W 15 ml wody rozpuszcza się 3,824 g TPO, oziębia w łaźni z lodem i mieszając wkrapla się roztwór 1,168 g l-lizyny w 5 ml wody. Otrzymaną mieszaninę przerabia się w sposób opisany w przykładzie III i uzyskuje się 2,22 g soli TPO z lizyną o temperaturze topnienia 187–71°C (z rozkładem).

Wyniki analizy elementarnej związku

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{N}_8\text{S}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Obliczono C=45,44%, H=5,49%, N=12,71%.

Znaleziono C=45,26%, H=5,00%, N=12,59%.

Pasma w widmie w podczerwieni: $\gamma_{\text{maks}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3430 (bardzo silne), 1765 (silne), 1690 (silne), 1610 (bardzo silne), 1540 (silne).

Przykład V. W 10 ml wody destylowanej rozprasza się 1,0 g wolnego kwasu 7-cyjanoacetamidocetofosporanowego, oziębia do temperatury 5°C, silnie miesza i wkrapla wodny roztwór zawierający 0,431 g l-lizyny. Uzyskany klarowny roztwór sący się pod zmniejszonym ciśnieniem i przesącza liofilizuje. Liofilizat rozpuszcza się w małej ilości wody, a do uzyskanego roztworu dodaje się etanol i otrzymuje krystaliczną sól kwasu 7-cyjanoacetamidocetofosporanowego z l-lizyną z wydajnością 80% o temperaturze topnienia 133–5°C (z rozkładem).

Wyniki analizy elementarnej na zawartość azotu: Obliczono 14,42%, znaleziono 14,53%.

Aktywność antybiotyczna 695 mcg(aktywności)mg.

Pasma w widmie w podczerwieni: $\gamma_{\text{maks}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3400 (średnie), 2240 (słabe), 1750 (bardzo silne), 1670 (silne), 1610 (bardzo silne), 1540 (silne), 1230 (silne).

Przykład VI. W 10 ml wody destylowanej rozpuszcza się 1,0 g soli sodowej 7-(α -sulfofenyloscetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylanu-4 pirydyniowego i roztwór przeprowadza przez wymiennicz jonowy Amerlite IR-120 produkcji Rohm and Haas Co., Uzyskany wodny roztwór wolnego kwasu oziębia się i dodaje do niego 0,341 g l-lizyny pH mieszaniny osiąga wartość 5. Następnie roztwór sący się antyseptycznie, liofilizuje i uzyskuje produkt z wydajnością 98%.

Wyniki analizy elementarnej na zawartość azotu: obliczono 14,77, znaleziono 14,89%. Aktywność antybiotyczna produktu 721 mcg (aktywności)mg.

Przykład VII. W 10 ml wody rozprasza się 1,000 g kwasu 7-tetrazoliloacetamido-3-[5'-(2'-metylotiazolilo)tiometylo]cefemo-3-karboksylowego-4 oziębia się, miesza i wkrapla 1 ml wodnego roz-

tworu zawierającego 0,509 g l-argininy. Uzyskuje się klarowny roztwór, który następnie sący się aseptycznie, przesącza liofilizuje i otrzymuje produkt o barwie od jasnożółtej do białej.

Analiza elementarna wykazuje zawartość azotu: obliczono 32,53%, znaleziono 31,98%. Aktywność antybiotyczna: 658 mcg(aktywność)mg. Produkt uzyskuje się z wydajnością 95%.

Przykład VIII. W 5 ml wody rozpuszcza się 1,0 g soli sodowej 7-(α -sulfofeniloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylanu-4 4'-karbamoilopirydyniowego oziębia się do temperatury 5°C i roztwór przeprowadza przez wymienniczkę jonową Amberlite IR — 120 produkcji Rohm and Haas Co., uzyskuje wodny roztwór wolnego kwasu. Do tak otrzymanego roztworu dodaje się wodny roztwór zawierający 0,315 g l-lizyny w postaci wolnej zasady, który otrzymuje się przy użyciu zasadowego wymienniczkę jonowego Amberlite IRA-411 produkcji Rohm and Haas Co. Mieszaninę reakcyjną sący się aseptycznie i liofilizuje. Otrzymuje się produkt z wydajnością 94%.

Analiza elementarna wykazuje obecność azotu: obliczono 12,38%, znaleziono 12,53%.

Aktywność antybiotyczna produktu: 768 mcg (aktywności)mg. Pasma w widmie w podczerwieni γ_{KBr} (cm^{-1}): 3330 (silne), 1760 (silne), 1610 (bardzo silne), 1390 (silne), 1200 (średnie), 1180 (średnie).

Przykład IX. Sposobem przedstawionym w przykładzie VIII uzyskuje się sól 7-(α -sulfofeniloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylanu-4 4'-karbamoilopirydyniowego z l-argininą, z wydajnością 93%.

Analiza elementarna wykazuje zawartość azotu: obliczono 15,85%, znaleziono 15,98%.

Aktywność antybiotyczna: 735 mcg(aktywności)mg.

Pasma w widmie w podczerwieni γ_{KBr} (cm^{-1}): 3330 (silne), 1760 (silne), 1610 (bardzo silne), 1390 (silne), 1200 (średnie), 1180 (średnie).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania soli kwasów cefalosporynowych z argininą lub lizyną, **znamienny tym**, że kwas cefalosporynowy o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 oznacza rodnik fenyłowy, 2-tienylowy, fenoksyłowy, 1-cykloheksenylowy, tetrazolilowy, 4-pirydyliotio, fenyliotio, grupę cyjanową, (1'-imino-2'-fenyloetylo)aminową lub grupę 2-(3-sydnonową), R^2 oznacza atom

wodoru, grupę sulfonową, karboksylową, aminową, rodnik metylowy lub etylowy, R^3 oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, a X oznacza atom wodoru, rodnik acetoksyłowy, alkoksylowy, podstawiony rodnik tio lub trzeciorzędową grupę amoniową, rodnik pirydylowy lub 4-karbamoilopirydyłowy poddaje się reakcji z argininą lub lizyną.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas cefalosporynowy o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R^1 , R^2 i R^3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a X oznacza grupę 6-(3-metylo-2-oksydopirydazyliotio) lub 5-(2-metylotiodiazolilo)tio, poddaje się reakcji z argininą lub lizyną.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-(α -sulfofeniloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylan-4-pirydyniowy poddaje się reakcji z argininą lub lizyną.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-(α -sulfofeniloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylan-4 4'-karbamoilopirydyniowy poddaje się reakcji z argininą lub lizyną.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas 7-cyjanoacetamidocefalosporanowy poddaje się reakcji z argininą lub lizyną.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas 7-(2'-tienyloacetamido)-3-[6''-(3''-metylo-2''-oksydopirydazyliotio)-tiometylo]-cefemo-3-karboksylowy-4 poddaje się reakcji z argininą lub lizyną.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas 7-tetrazoliloacetamido-3-[5'-(2'-metylotiadiazolilo)tiometylo]cefemo-3-karboksylowy-4 poddaje się reakcji z argininą lub lizyną.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas cefalosporanowy o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R^1 , R^2 , R^3 i X mają znaczenie podane w zastrz. 1 poddaje się reakcji z argininą lub lizyną w postaci izomerów l.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas cefalosporanowy o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R^1 , R^2 , R^3 i X mają znaczenie podane w zastrz. 1 poddaje się reakcji z argininą lub lizyną w postaci izomerów dl.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas 7-(α -aminofeniloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4 poddaje się reakcji z argininą lub lizyną.

11. Sposób wytwarzania soli kwasów cefalosporynowych z argininą lub lizyną, **znamienny tym**, że kwas 7-(2'-tienyloacetamido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z argininą lub lizyną.

