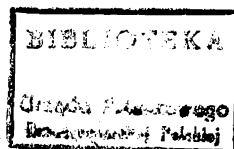


2
Warszawa, dnia 30 kwietnia 1953 r.



C07d 99/22



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 35498

Kl. 12 p, 4

Løvens Kemiske Fabrik Ved A. Kongsted
(Kopenhaga, Dania)

Sposób wytwarzania aminoestrów penicyliny

Udzielono patentu z mocą od dnia 8 listopada 1950 r.

Wynalazek dotyczy aminoestrów penicyliny, ich soli oraz estrów czteroalkyloamoniowych penicyliny.

Wielokrotnie próbowano estryfikować grupę karboksylową penicyliny. Zwykle stosowane działanie solą srebra na jodek alkyłu nie daje wyników, otrzymywano jednak proste estry działając dwuazoalkanami na wolną penicylinę.

W J. Amer. Chem. Soc. 70, 2964, (1948) opisano sposób wymieniania grupy karboksylowej benzylopenicyliny na grupę zasadową przez reakcję bezwodnika benzylopenicyliny z β -dwumetyloaminoetanolem oraz wyosobnianie estru β -dwumetyloaminoetylowego benzylopenicyliny w postaci krystalicznego chlorowodoru. Przygotowanie bezwodnika benzylopenicyliny jest jednak uciążliwe i uniemożliwia wykorzystanie tego sposobu.

Jednym z zadań wynalazku jest podanie nowego, prostego sposobu wytwarzania aminoalkoholowych estrów penicyliny, ich soli oraz estrów czteroalkyloamoniowych penicyliny, w którym unikniętoby niedogodności poprzedniego

sposobu, a mianowicie wytwarzania bezwodnika penicyliny, a estry i ich pochodne wytwarzano by łatwo z dobrą wydajnością.

Sposób według wynalazku polega na działaniu na sól penicyliny chlorowcopochodną aminy trzeciorzędowej, której wzór podany jest poniżej. Reakcja ta jest łatwa do przeprowadzenia, a utworzony ester daje się łatwo wydzielić jako sól, po dodaniu kwasu.

Niektóre z tych soli są dobrze rozpuszczalne w wodzie i mogą być użyte bezpośrednio do pozajelitowego wstrzykiwania roztworu penicyliny, ponieważ wykazują działanie bakteriostatyczne, odpowiadające zawartości penicyliny. Są one szczególnie korzystne dla pacjentów nie znoszących działania soli metalicznych (niektóre dolegliwości serca), zwłaszcza soli sodowej penicyliny. Inne sole, np. jodowodoru są trudno rozpuszczalne w wodzie i dlatego nadają się szczególnie do wstrzykiwań w postaci zawiesiny, w której to postaci posiadają działanie przedłużone. Niektóre z soli mogą krystalizować, in-

ne strącają się jako bezpostaciowe, lecz w każdym przypadku wykazują pełne działanie bakteriostatyczne odpowiadające zawartości penicyliny.

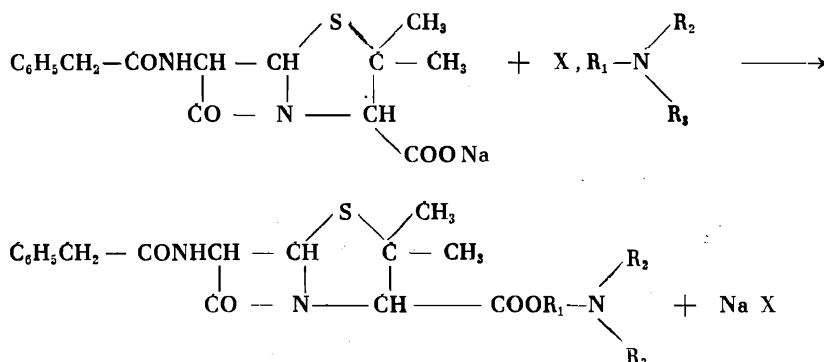
Według innego rozwiązania sposobem według wynalazku przygotowuje się najpierw mieszaninę bezwodnika penicyliny i kwasu tłuszczowego, a następnie działa się na tę mieszaninę aminą trzyciorkową posiadającą alkoholową grupę hydroksylową.

Niżej podano szczegółowy opis wynalazku oraz wyniki klinicznych doświadczeń z aminocestrami penicyliny, otrzymywanymi sposobem według wynalazku, dalej podano przykłady ilu-

strujące wynalazek, co nie ma jednak na celu ograniczenia go, a jedynie wyjaśnienie.

Wychodząc z soli sodowej benzylopenicyliny lub z mieszaniny penicylin, otrzymanych sposobem głębinowym, można w następujący sposób przygotowywać aminoestry penicyliny.

Sól sodową penicyliny rozpuszcza się lub zawiesza w odpowiednim środowisku, jak aceton, dwumetyloacetamid lub czterowodorofuran, dodaje się nadmiaru chlorku dwualkylaminoalkylu, po czym mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej mieszając ją lub wstrząsając w razie potrzeby do ukończenia następującej reakcji



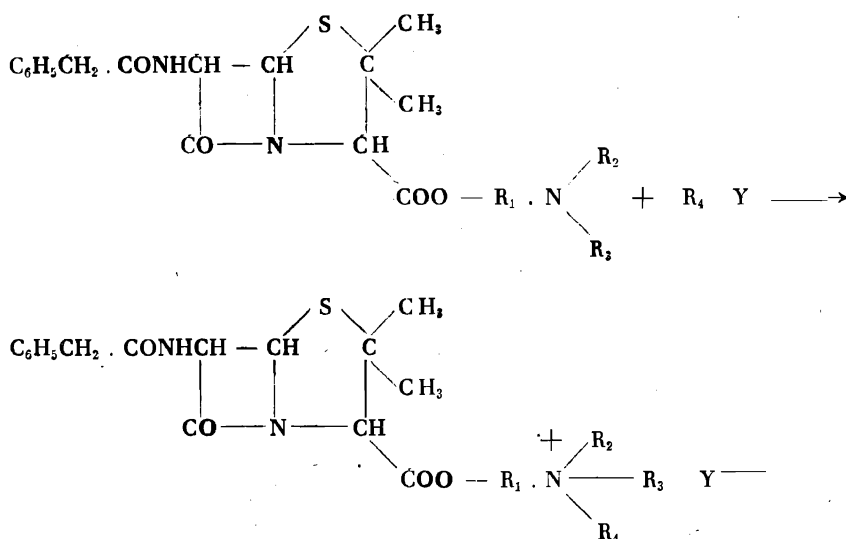
przy czym X oznacza chlorowiec, R_1 -dwuwartościową resztę alkylową, a R_2 i R_3 — reszty alkylowe lub arylove albo też tworzą z atomem azotu heterocykliczny pierścień piperydynowy, morfolinowy lub piperazynowy.

Ester wyosobnia się z roztworu reakcyjnego jako taki lub w postaci soli kwasu nieorganicznego lub organicznego.

W przypadku gdy dąży się do utworzenia estru czteroalkyloaminiowego penicyliny, działa się na aminoester penicyliny, np. benzylopenicyliny związkami o wzorze ogólnym

 R_4Y

w którym R_4 oznacza alkyl, a Y resztę kwasową, np. chlorowec, najkorzystniej jod. Reakcja zachodzi jak następuje



Sól sodową penicyliny użytą do reakcji można zastąpić inną solą metaliczną lub solą penicyliny i aminy trzeciorzędowej, np. trójetiloaminy lub prokainy.

Jako przykład chloropochodnych amin trzeciorzędowych, które mogą być użyte w sposobie według wynalazku można wymienić chlorek dwuetyloaminoetylowy, chlorek metylo-lauryloaminobetylowy, chlorek dwumetyloaminoetylowy, 1-dwuetyloamino-2-chloropropan, chlorek benzyluetyloaminoetylowy, chlorek dwubenzyluaminoetylowy, *N*-(β -chloroetylo)-piperydynę i *N*-(β -chloroetylo)-morfolinę.

Charakterystyczne ważne właściwości nowych substancji otrzymywanych sposobem według wynalazku ilustruje poniższe doświad-

czenie biologiczne, przeprowadzone przy użyciu jodowodorku estru dwuetyloaminoetylowego penicyliny, zawieszonego w wodnej mieszaninie fosforanu i karboksymetylocelulozy (zwanym dalej preparatem A). Doświadczenia te wykazały, że w pewnych przypadkach preparat A posiada wyższość nad dotychczas znanymi preparatami penicyliny ze względu na to, że gromadzi się on szczególnie w płucach.

25000 jednostek preparatu A rozpuszczono w 2,5 cm³ roztworu soli i zastrzyknięto śwince morskiej. Innej śwince morskiej zastrzyknięto 25000 jednostek benzylpenicyliny w 2,5 cm³ roztworu soli. Po pół godzinie zabito oba zwierzątka i oznaczono stężenie penicyliny we krwi, wątrobie, śledzionie i płucach.

Wynik podano w tablicy I.

Tablica I

	Preparat A		Benzylpenicylina	
	jednostki	stosunek narząd/krew	jednostki	stosunek narząd/krew
krew	13	1	28,5	1
płuca	52,8	4,05	10,4	0,36
wątroba	3,12	0,24	8,8	0,31
śledziona	1,44	0,11	2,25	0,08

To doświadczenie wykazuje, że preparat A daje mniejsze stężenie we krwi niż benzylpenicylina, natomiast pięć razy większe stężenie w płucach. Przy leczeniu infekcji płuc gromadzenie się penicyliny w płucach jest bardzo ważne.

Dalsze doświadczenia stwierdziły, że prepa-

rat A wykazuje tę samą właściwość w stosunku do prokainopenicyliny.

Doświadczenia przeprowadzono przy użyciu preparatów dających silne i słabe efekty gromadzenia się.

Wyniki podano w tablicy II i III.

Tablica II

Słaby efekt gromadzenia się, zastrzyk podskórny 100000 jednostek preparatu A w postaci zawiesiny w 4 cm³ roztworu soli

	1/2 godziny		1 godzina		2 godziny	
	jednostki	stosunek narząd/krew	jednostki	stosunek narząd/krew	jednostki	stosunek narząd/krew
Krew	24	1,0	28,6	1,0	18,5	1,0
Płuca	124	5,2	118	4,1	31,0	1,7
Wątroba	7,1	0,3	11,2	0,39	6,08	0,35
Śledziona	3,3	0,14	3,9	0,13	2,2	0,12

Zastrzyk podskórny 100 000 jednostek prokainopenicyliny w postaci zawiesiny w 4 cm³ roztworu soli

	1/2 godziny		1 godzina		2 godziny	
	jednostki	stosunek narząd/krew	jednostki	stosunek narząd/krew	jednostki	stosunek narząd/krew
Krew	45	1,0	30,8	1,0	22	1,0
Płuca	16	0,35	14,4	0,43	8,8	0,40
Wątroba	0,7	0,22	19,6	0,63	7,2	0,33
Sledziona	2,2	0,05	2,72	0,09	1,44	0,05

Tablica III

Przedłużony efekt gromadzenia się 100000 jednostek preparatu A w postaci zawiesiny w 0,5 cm³ roztworu soli

	1 godzina		6 godzin		9 godzin	
	jednostki	stosunek narząd/krew	jednostki	stosunek narząd/krew	jednostki	stosunek narząd/krew
Krew	4,0	1,0	7,52	1,0	6,4	1,0
Płuca	7,08	1,77	9,0	1,19	4,95	0,78
Wątroba	1,77	0,44	1,65	0,22	0,84	0,13
Sledziona	0,54	0,14	0,6	0,08	0,24	0,04

100000 jednostek prokainopenicyliny w postaci zawiesiny w 0,5 cm³ roztworu soli

	1 godzina		6 godzin		9 godzin	
	jednostki	stosunek narząd/krew	jednostki	stosunek narząd/krew	jednostki	stosunek narząd/krew
Krew	6,56	1,0	8,8	1,0	10,56	1,0
Płuca	2,56	0,39	2,13	0,24	3,02	0,28
Wątroba	2,01	0,31	2,4	0,27	1,56	0,15
Sledziona	0,69	0,11	0,39	0,04	0,36	0,03

Powyższe doświadczenia wykazują, że preparat A gromadzi się w płucach zarówno przy stosowaniu go w warunkach, w których uzyskuje się efekt słabego gromadzenia się, jak i w warunkach, w których uzyskuje się przedłużony efekt.

W celu wypróbowania czy takie same wyniki otrzymuje się w zastosowaniu do organizmów ludzkich przeprowadzono następujące doświadczenia.

Dwóm grupom pacjentów cierpiącym na chroniczny bronchit z silnym zaflegmieniem zastrzyknięto podskórnie odpowiednio 600000 jednostek prokainopenicyliny oraz preparatu A w postaci zawiesiny w 1,8 cm³ roztworu soli i zbierano płwocinę w okresach: 0—2 godzin, 2—4 godzin, 4—6 godzin i 6—8 godzin.

Zawartość penicyliny w płwocinie podano w tablicy IV.

Tablica IV
Preparat A

	0 — 2 godzin	2 — 4 godzin	4 — 6 godzin	6 — 8 godzin
pacjent 1	0,34	0,88		
„ 2	0,30	0,61		
„ 3	0,32	0,63	0,49	0,28
„ 4	0,31	0,22	0,24	0,22

Prokainopenicylina

	0 — 2 godzin	2 — 4 godzin	4 — 6 godzin	6 — 8 godzin
pacjent 1	< 0,1	< 0,1		
„ 2	< 0,1	< 0,1		
„ 3	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
„ 4	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Doświadczenia te wykazują, że preparat A gromadzi się w płucach u ludzi tak samo jak to ma miejsce u zwierząt ponieważ przy wstrzyknięciu preparatu A płuca wydzielają większą ilość penicyliny niż przy wstrzyknięciu prokainopenicyliny.

Wypróbowywano inne preparaty, np. chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego penicyliny i jodowodorek estru dwumetyloaminoetylowego penicyliny, które wykazują podobne właściwości.

Wynalazek ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. Do zawiesiny 22 g soli sodowej penicyliny w 300 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się 12 cm³ chlorku dwuetyloaminoetylowego, po czym całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 dni. Wytrącony chlorek sodu odsącza się i z przesącza odparowuje aceton pod próżnią do objętości 50 cm³. Następnie dodaje się 300 cm³ eteru naftowego. Po trzygodzinnym chłodzeniu na lodzie wydzielony olej oddziela się od eteru naftowego przez dekantację i przemywa się go w 50 cm³ eteru naftowego. Następnie olej rozpuszcza się w 20 cm³ bezwodnego alkoholu i do roztworu dodaje się eterowego roztworu chlorowodoru, przy czym mieszaninę oziębia się i miesza dopóki rozpuszczona w wodzie próbka nie wykaże pH=6. Wówczas do klarownego roztworu dodaje się 200 cm³ octanu amylu, przy czym krystalizuje chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego penicyliny. Pozostawia się go w ciągu 3 godzin w temperaturze 0°C a następnie odsącza. Wydajność wynosi 20,4 g, to znaczy 70% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia związku wynosi 140° — 150°C, zawartość azotu 8,9% przy teoretycznej 8,94%. Przy badaniu przeciw Staphylococcus aureus substancja wykazała 1200 jednostek na 1 mg.

Trudno rozpuszczalny w wodzie jodowodorek estru dwuetyloaminoetylowego penicyliny, można przygotowywać w analogiczny sposób, lecz łatwiejszy sposób polega na dodaniu roztworu rozpuszczalnego jodku, np. jodku potasu, do jakiegokolwiek rozpuszczalnej soli estru

dwuetyloaminoetylowego penicyliny, np. chlorowodoru lub fosforanu. Z roztworu tego wykrystalizowuje jodowodorek estru dwuetyloaminoetylowego penicyliny, który posiada temperaturę topnienia 173—174° C.

Przy badaniu w przypadku Staphylococcus aureus wykazuje on działanie antybiotyczne wynoszące 1000 jednostek na 1 mg.

Przykład II. Do oziębionego roztworu 5,6 g estru metylolauriloaminoetylowego penicyliny rozpuszczonego w 20 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się 1,6 g jodku metylu. Roztwór pozostawia się w ciągu dwóch godzin w temperaturze 0° C i następnie odsącza wytrąconą sól czwartorzędową. Jodek jest białą, bezpostaciową substancją łatwo rozpuszczalną w wodzie i wykazującą odczyn obojętny. Pod wpływem wyższej temperatury ulega on rozkładowi.

Przykład III. 1 g chlorku dwuetyloaminoetylowego dodaje się do zawiesiny 2 g soli potasowej penicyliny w 20 cm³ dwumetyloacetamidu. Mieszaninę wstrząsa się w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej. Po odsączeniu chlorku potasu, mieszaninę odparowuje się pod próżnią do konsystencji syropu, który następnie rozpuszcza się w 15 cm³ bezwodnego alkoholu i dodaje się tyle alkoholowego roztworu chlorowodoru aby próbka rozpuszczała się klarownie w wodzie a roztwór jej wykazywał odczyn obojętny. Przy dodawaniu eteru lub przy pocieraniu ścian naczynia bagietką wykrystalizowuje chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego penicyliny. Temperatura topnienia: 147—148° C.

Przykład IV. 2 g soli trójetiloaminoowej penicyliny ogrzewa się w ciągu 2 godzin w łaźni wodnej z 1 cm³ chlorku dwuetyloaminoetylowego i 20 cm³ acetonu. Po odsączeniu chlorowodoru trójetiloaminy postępuje się z mieszaniną jak w przykładzie I.

Przykład V. 2 g prokainopenicyliny ogrzewa się w ciągu 4 godzin w łaźni wodnej z 1 cm³ chlorku dwuetyloaminoetylowego i 20 cm³ acetonu.

Wytrącony osad chlorowodoru prokainy odsącza się i postępuje z mieszaniną jak opisano uprzednio.

Przykład VI. 24,6 g soli sodowej penicyliny gotuje się z 14,9 g chlorku dwumetyloaminoetylowego i 350 cm³ acetonu w łaźni wodnej w ciągu 40 godzin. Po oziębieniu wydzielony chlorek sodu odsącza się i mieszaninę reakcyjną odparowuje pod próżnią do objętości około 50 cm³ (temperatura łaźni powinna być utrzymana poniżej 300°C). Pozostałość zadaje się 250 cm³ gazoliny ekstrakcyjnej, wydzielony olej dekantuje i dwukrotnie przemywa 50 cm³ gazoliny ekstrakcyjnej, po czym rozpuszcza się go w 75 cm³ bezwodnego alkoholu. Następnie dodaje się stopniowo 22,5 cm³ 2,5 normalnego roztworu chlorowodoru w bezwodnym alkoholu dopóki próbka nie rozpuści się klarownie w wodzie dając odczyn obojętny. Chlorowodorek estru dwuetylaminoetylowego benzylopenicyliny krystalizuje po ochłodzeniu roztworu i pocieraniu ścian naczynia bagietką. Dalszą ilość można otrzymać przez dodanie eteru do roztworu macierzystego.

Temperatura topnienia związku wynosi 156 — 157°C.

Przykład VII. 4,6 g chlorowodoru estru, jak w przykładzie VI, rozpuszcza się w 60 cm³ wody, roztwór oziębia lodem i zadaje 20 cm³ 10% roztworu jodku potasu. Wykryształizowuje trudno rozpuszczalny jodowodorek. Odsącza się go, przemywa wodą i suszy w temperaturze pokojowej. Związek ten topnieje z rozkładem w temperaturze 189,5°C.

Przykład VIII. 10 g soli sodowej penicyliny gotuje się w łaźni wodnej w ciągu 20 godzin z 6,5 cm³ 1-dwuetylamino-2-chloropropanu i 200 cm³ bezwodnego acetonu. Po odsączeniu wydzielonego chlorku sodu roztwór odparowuje się pod próżnią w niskiej temperaturze (niższej niż 300°C).

Pozostałość przemywa się gazoliną ekstrakcyjną i rozpuszcza w 50 cm³ bezwodnego alkoholu. Roztwór zobojętnia się alkoholowym roztworem chlorowodoru w sposób uprzednio opisany. Po dodaniu eteru wytrąca się biały, bezpostaciowy osad, który przemywa się eterem i suszy pod próżnią. Osad ten jest silnie higroskopijny i rozkłada się przy ogrzewaniu.

Przy próbach przeciw *Staphylococcus aureus* wykazuje działanie antybiotyczne odpowiadające teoretycznej zawartości penicyliny.

Przykład IX. 25 g soli sodowej penicyliny gotuje się w łaźni wodnej w ciągu 20 go-

dzin z 20 g chlorku benzyloetyloaminoetylowego i 350 cm³ bezwodnego acetonu. Po odsączeniu wydzielonego chlorku sodowego, przesącz odparowuje się pod próżnią do objętości 50 cm³. Pozostałość przemywa się trzy razy 150 cm³ gazoliny ekstrakcyjnej, rozpuszcza się w 100 cm³ bezwodnego alkoholu i zobojętnia alkoholowym roztworem chlorowodoru. Po zadaniu eterem wydziela się olej, który zestala się przy dalszym przemywaniu eterem. Substancja ta jest silnie higroskopijna i nie posiada ściśle określonej temperatury topnienia.

Przy próbach w przypadku *Staphylococcus aureus* wykazuje właściwości antybiotyczne odpowiadające teoretycznej zawartości penicyliny.

Przykład X. Z 25 g soli sodowej penicyliny i 18,5 g chlorku benzylometyloaminoetylowego przygotowuje się chlorowodorek estru benzylometyloaminoetylowego benzylopenicyliny według sposobu podanego w przykładzie IX. Jest to biała, bezpostaciowa substancja, higroskopijna, o temperaturze topnienia ściśle nieokreślonej, która badana przeciw *Staphylococcus aureus* wykazuje właściwości odpowiadające teoretycznej zawartości penicyliny.

Przykład XI. Z 2 g soli sodowej penicyliny i 2 g chlorku dwubenzylaminoetylowego w 20 cm³ bezwodnego acetonu przygotowuje się chlorowodorek estru dwubenzylaminoetylowego benzylopenicyliny według sposobu podanego w przykładzie IX. Otrzymana substancja jest biała, bezpostaciowa i rozkłada się przy ogrzewaniu. Wykazuje działanie antybiotyczne wynoszące około 1000 jednostek na 1 mg.

Przykład XII. Z 13 g soli sodowej penicyliny i 13 g chlorku metylolauryloaminoetylowego w 175 cm³ bezwodnego acetonu, przygotowuje się chlorowodorek estru metylolauryloaminoetylowego benzylopenicyliny według sposobu podanego w przykładzie IX. Otrzymana substancja jest biała, bezpostaciowa i wykazuje działanie antybiotyczne wynoszące około 1000 jednostek na 1 mg.

Przykład XIII. Do zawiesiny 20 g soli sodowej penicyliny w 300 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się 10,6 g N-(β -chloroetylo)-piperidyny. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 3 dni w temperaturze pokojowej, przy czym miesza się ją. Po odsączeniu wydzielonego chlorku sodu, przesącz odparowuje się pod próżnią w niskiej temperaturze (niższej niż 300°C) do osiągnięcia konsystencji syropu i rozpuszcza się w 15 cm³ benzenu. Po dodaniu eteru naftowego do roztworu benzenowego wydziela się olej, który

przemywa się kilkakrotnie eterem naftowym. Następnie rozpuszcza się go w 25 cm³ bezwodnego alkoholu i zobojętnia alkoholowym roztworem chlorowodoru (przy odczynie obojętnym próbka rozpuszcza się klarownie w wodzie). Po dodaniu bezwodnego eteru wydziela się syrop, który została się przy dalszym przemywaniu eterem. Produktem reakcji jest chlorowoderek estru piperydinoetylowego benzylopenicyliny, bezpostaciowa substancja, która rozkłada się przy ogrzewaniu.

Przy próbach w przypadku *Staphylococcus aureus* wykazuje on działanie antybiotyczne wynoszące 1000 jednostek na 1 mg.

Przykład XIV. 10 g chlorowodoru jak w przykładzie XIII rozpuszczonego w 70 cm³ wody zadaje się 4 g jodku potasu rozpuszczonego w 15 cm³ wody. Wytrąca się osad krystaliczny lekko przyczepny, który przemywa się kilkakrotnie acetonem, odsąca i suszy w temperaturze pokojowej. W celu oczyszczenia rozpuszcza się go w 35 cm³ metanolu i roztwór zadaje octanem amylu. Z roztworu krystalizuje czysty jodowoderek estru piperydinoetylowego benzylopenicyliny. Temperatura topnienia związku wynosi 183,5 — 185° C. Związek ten jest trudno rozpuszczalny w wodzie, a przy próbach w przypadku *Staphylococcus aureus* wykazuje działanie odpowiadające teoretycznej zawartości penicyliny.

Przykład XV. Z 10 g soli sodowej penicyliny i 12 g N-(β-chloroetylo)-morfoliny przygotowuje się chlorowoderek estru morfolinoetylowego benzylopenicyliny według sposobu podanego w przykładzie XIII. Otrzymany związek jest białym bezpostaciowym proszkiem o nie ustalonej ściśle temperaturze topnienia. Zawiera około 1000 jednostek na 1 mg. Jodek jest dobrze rozpuszczalny w wodzie.

Przykład XVI. 3,56 g soli sodowej penicyliny rozpuszcza się w 12,5 cm³ dwumetyloacetamidu. Roztwór oziębia się do temperatury około 5° C i dodaje się 0,71 cm³ chlorku acetylu. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 5 minut w temperaturze 5° C, po czym dodaje się 1,2 g dwumetyloaminoetanolu.

Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu 1 godziny w temperaturze 5° — 10° C, następnie odparowuje się ją pod próżnią do konsystencji syropu, który następnie przemywa się kilkakrotnie eterem naftowym i ekstrahuje 15 cm³ bezwodnego alkoholu. Po odsączeniu wydzielonego chlorku sodu roztwór zobojętnia się alkoholowym roztworem chlorowodoru. Przy

odczynie obojętnym próbka rozpuszcza się klarownie w wodzie. Po dodaniu eteru i pocieraniu ścian naczynia bagietką krystalizuje chlorowoderek estru dwumetyloaminoetylowego penicyliny. Przekrystalizowuje się go z mieszaniny eteru i alkoholu. Temperatura topnienia związku wynosi 156 — 157° C,

Przykład XVII. 3,56 g soli sodowej penicyliny poddaje się reakcji identycznej z opisaną w przykładzie XVI, z tym że, mieszaninę reakcyjną nie odparowuje się pod próżnią a rozcieńcza się ją 30 cm³ wody i zobojętnia rozcieńczonym kwasem solnym. Następnie zadaje się ją 1,5 g jodku w stężonym wodnym roztworze i pociera ściany naczynia bagietką. Wykrystalizowuje jodowoderek estru dwumetyloaminoetylowego penicyliny w postaci bezbarwnych kryształów wykazujący temperaturę topnienia 189,5° C.

Przykład XVIII. Chlorowoderek estru dwumetyloaminoetylowego, penicyliny przygotowuje się sposobem opisanym w przykładzie XVI, przy użyciu dwumetyloaminoetanolu. Temperatura topnienia związku wynosi 148 — 150° C.

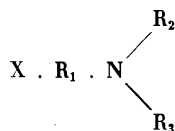
Przykład XIX. Jodowoderek estru dwumetyloaminoetylowego penicyliny przygotowuje się w sposób identyczny z opisanym w przykładzie XVII. Temperatura topnienia związku wynosi 173 — 174° C.

Przykład XX. Mieszaninę bezwodnika penicyliny i kwasu octowego poddaje się reakcji z β-hydroksyetylopiperydyną sposobem opisanym w przykładzie XVII.

Otrzymany jodowoderek estru piperydinoetylowego penicyliny jest trudno rozpuszczalny w wodzie i posiada temperaturę topnienia 183,5 — 186° C.

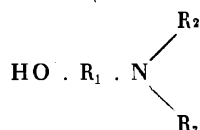
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania aminoestrów penicyliny, znamienny tym, że sól penicyliny poddaje się reakcji z chlorowcopochodną aminy trzeciorzędowej o wzorze ogólnym



w którym X oznacza chlorowiec; R₁—dwuwartościową resztę alkylową, R₂ i R₃ — reszty alkylowe lub arylove albo też R₂ i R₃ tworzą z atomem azotu pierścień heterocykliczny.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że mieszaninę bezwodnika penicyliny i alifatycznego kwasu karboksylowego poddaje się reakcji z aminą trzeciorzędową posiadającą grupę hydroksylową o wzorze ogólnym.



w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako sól penicyliny stosuje się sól metalu, np. sól metalu alkalicznego.
4. Sposób zastrz. 1, znamienny tym, że jako sól penicyliny stosuje się sól z trzeciorzędową

dową aminą, np. trójetyloaminą lub prokainą.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamienny tym, że otrzymane aminoestry penicyliny przeprowadza się w związki czwartorzędowe przez reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym R_4Y , w którym R_4 oznacza alkyl a Y — resztę kwasową.
6. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamienny tym, że aminoester zamienia się na sól przez działanie kwasem, np. chlorowodorowym.
7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że chlorowodorek aminoestru przeprowadza się w jodowodorek aminoestru penicyliny.

L. Ø v e n s K e m i s k e F a b r i k V e d
A. K o n g s t e d.

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych.

