

CO 99/16



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46582

Kl. 12 o, 25

Kl. internat. C 07 c

Société des Usines Chimiques Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych soli penicyliny

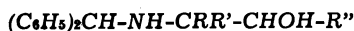
Patent trwa od dnia 2 marca 1961 r.

Pierwszeństwo: 9 kwietnia 1930 r. dla zastrz. 2; 20 czerwca 1960 r. dla zastrz. 1 (Francja).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych soli penicyliny o wzorze 1:



w którym R, R' i R'' oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, a P oznacza cząsteczkę penicyliny zdolną do utworzenia soli addycyjnej z benzhydryloaminoalkoholem o wzorze 2:



w którym R, R' i R'' mają znaczenie podane powyżej.

Symbol P oznacza penicyliny czyste lub mieszaniny soli penicylin, a zwłaszcza penicylinę G i V.

Według wynalazku sole penicyliny o wzorze 1 można otrzymywać przez działanie penicyliny w postaci kwasu na benzhydryloaminoalkohol w postaci zasady, przy czym reakcję prowadzi

się w obecności jednego lub kilku rozpuszczalników organicznych, takich jak eter etylowy, eter propylowy, chloroform, aceton, metyloetyloketon, metyloizobutyloketon, lub przez reakcję podwójnej wymiany między rozpuszczalną solą penicyliny i rozpuszczalną solą benzhydryloaminoalkoholu, taką jak chlorowodorek. Jako sól penicyliny można stosować sól z metalem alkalicznym albo metalem ziem alkalicznych lub z zasadą organiczną, taką jak trójetyloamina. Korzystnie jest prowadzić reakcję w wodzie lub rozpuszczalniku mieszającym się z wodą, jak alkohol etylowy.

W tych dwóch wymienionych sposobach utworzona sól może wytrącić się natychmiast lub też pozostać w roztworze. W tym ostatnim przypadku sól penicyliny wytrąca się przez dodanie cieczy organicznej, mieszającej się ze środowiskiem reakcyjnym, lecz w której za-

dana sól jest nierozpuszczalna lub słabo rozpuszczalna, takiej jak eter lub aceton. We wszystkich tych przypadkach można także roztwór zateżyć lub odparować do sucha przy zachowaniu wszelkich ostrożności, aby penicylina nie uległa zmianie.

Sole otrzymane sposobem według wynalazku posiadają właściwości antybiotyczne penicyliny. Ich zaletę stanowi słaba rozpuszczalność w wodzie, co pozwala na stosowanie tych soli w leczeniu, w celu otrzymania działania opóźnionego, tzn. przedłużonego działania w organizmie.

Preparaty farmaceutyczne, zawierające związki o wzorze I można stosować pozajelitowo w postaci zawiesin w wodzie wytwarzanych do natychmiastowego użycia lub przygotowanych z góry i przechowywanych w niskiej temperaturze, albo też w postaci oleistych zawiesin w takich płynach, jak olej oliwkowy lub oleinian etylu. Zawiesiny związków o wzorze I odpowiednie do zastrzyków mogą zawierać poza tym w różnych ilościach, w zależności od pożądanego efektu, rozpuszczalne w wodzie sole penicyliny, takie jak sól sodowa penicyliny G, inne antybiotyki, rozcieńczalniki, środki emulgujące, jak karboksymetylocelulozę, środki konserwujące, jak fenol i krezol.

Zawiesiny nadające się do stosowania w leczeniu penicyliną na drodze pozajelitowej mogą zawierać różną ilość jednostek penicyliny w postaci związków o wzorze I i sole penicylin rozpuszczalnych. Korzystnie stosuje się zawiesiny zawierające 1.000 do 300.000 jednostek w cm³. Dawka dzienna jest identyczna z dawką roztworów i zawiesin penicyliny, stosowanych powszechnie w leczeniu.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Roztwór 17,8 g soli sodowej penicyliny G w 50 cm³ wody destylowanej dodaje się powoli w trakcie mieszania do roztworu 11,35 g 2-benzhydrioloaminoetanolu w 50 cm³ 1 n roztworu kwasu solnego. Sól penicyliny wytrąca się natychmiast. Mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 30 minut, a następnie sączy i osad przemywa 5 razy po 10 cm³ wody destylowanej, suszy w próżni i otrzymuje w ten sposób 26,7 g soli penicyliny G z 2-benzhydrioloaminoetanolem, o temperaturze topnienia 163—165° C i skręcalności (α)_D²² = +177° (c = 1,5, metanol).

Przykład II. Do oziębionego do temperatury 0°C roztworu 17,8 g soli sodowej penicyliny G w 50 cm³ wody destylowanej i 70 cm³ eteru dodaje się powoli w trakcie mieszania 15%owy wodny roztwór kwasu fosforowego aż do uzyskania wartości pH około 2—2,5. Warstwę eterową dekantuje się, a następnie roztwór wodny ekstrahuje się 10 cm³ eteru. Wyciągi eterowe łączy się razem i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie sączy się i do otrzymanego przesącza dodaje powoli w trakcie mieszania roztwór 11,35 g 2-benzhydrioloaminoetanolu w 70 cm³ acetonu. Sól penicyliny wytrąca się w postaci krystalicznego osadu. Następnie mieszaninę miesza się nadal w ciągu 30 minut, przesącza i osad przemywa 5 razy po 10 cm³ acetonu. Osad suszy się pod próżnią i otrzymuje w ten sposób 25,5 g soli penicyliny G z 2-benzhydrioloaminoetanolem, o temperaturze topnienia 163—165° C i skręcalności (α)_D²² = +177° (c = 1,5, metanol).

Przykład III. Do roztworu 36,5 g soli sodowej penicyliny G w 250 cm³ wody destylowanej dodaje się powoli w trakcie mieszania roztwór 29,1 g chlorowodoru 2-benzhydrioloamino-2-metylopropanolu w 80 cm³ wody destylowanej. Sól penicyliny wytrąca się w postaci krystalicznej. Mieszaninę miesza się nadal w ciągu 15 minut, odsącza i osad przemywa wodą destylowaną, po czym suszy się w próżni i otrzymuje w ten sposób 56,5 g soli penicyliny G z 2-benzhydrioloamino-2-metylopropanolem, o temperaturze topnienia 184—186°C i skręcalności (α)_D²² = +151° (c = 0,5, metanol).

Przykład IV. Do roztworu 17,8 g soli sodowej penicyliny G w 80 cm³ wody destylowanej dodaje się powoli w trakcie mieszania roztwór 13,9 g chlorowodoru 1-benzhydrioloamino-2-propanolu w 160 cm³ wody destylowanej. Sól penicyliny wytrąconą w postaci krystalicznej, odsącza się i przemywa 3 razy 50 cm³ wody destylowanej, a następnie suszy w próżni. W ten sposób otrzymuje się 25 g soli penicyliny G z 1-benzhydrioloamino-2-propanolem, o temperaturze topnienia 159—160°C i skręcalności (α)_D²⁵ = +165° (c = 1, metanol).

Przykład V. Do roztworu 30 g soli sodowej penicyliny G w 150 cm³ wody destylowanej dodaje się powoli w trakcie mieszania roztwór przygotowany z 20 g 2-benzhydrioloaminopropanolu i 67,5 cm³ 1,23 n kwasu izotioanowego. Sól pe-

nicyliny wytrąca się w postaci bardzo drobnych ziarenek. Dodaje się następnie 100 cm³ wody destylowanej i miesza nadal w ciągu 15 minut. Osad odsącza się i przemywa 4 razy 25 cm³ wody destylowanej, po czym suszy w próżni. Otrzymuje się 44 g soli penicyliny G z 2-benzhydryloaminopropanolem, o temperaturze topnienia 172—174°C i skręcalności (α)_D²⁵ = +176° (c = 1, metanol).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych soli penicyliny o wzorze:



w którym R, R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub rodniki metylowe, a P oznacza cząsteczkę penicyliny, znamienny tym, że penicylinę poddaje się reakcji z benzhydryloaminoalkoholem bądź bezpośrednio, bądź

przez reakcję podwójnej wymiany między rozpuszczalną solą penicyliny a rozpuszczalną solą benzhydryloaminoalkoholu, po czym utworzoną sól wyosabia się i suszy, najkorzystniej w próżni.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania soli penicyliny, o wzorze podanym w 1 zastrz., w którym R, R' i R'' oznaczają atomy wodoru, a P ma znaczenie podane powyżej, penicylinę poddaje się reakcji z 2-benzhydryloaminoetanolem bądź bezpośrednio, bądź przez reakcję podwójnej wymiany między rozpuszczalną solą penicyliny a rozpuszczalną solą 2-benzhydryloaminoetanolu, po czym utworzoną sól wyosabia się i suszy, najkorzystniej w próżni.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy