

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**



1873 13

- 4 MAR. 1949

18.313

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de MERCK & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 126 East Lincoln Avenue, Rahwy, Nueva Jersey, Estados Unidos de América., por:

"UN PROCEDIMIENTO DE FABRICAR SALES DE PENICILINA G".-

Este invento se refiere en general a procedimientos nuevos para fabricar sales de penicilina G de valor terapéutico.- Más particularmente se refiere a un procedimiento perfeccionado para preparar sales de metales alcalinotérreos y alcalinos de penicilina G en forma virtualmente pura y en buen rendimiento partiendo de materiales de que se dispone



1949

1873 13

fácilmente.-

El procedimiento se refiere a un método de preparar sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de penicilina G que comprende hacer reaccionar matatéticamente, en solución en disolvente orgánico, una sal amínica de penicilina G y una sal metálica de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos.-

10 Cuando la penicilina G se prepara por procedimientos de fermentación microbiológica, se obtiene una solución acuosa mezclada con otras varias penicilinas.- Como la penicilina G es superior a las otras penicilinas en el tratamiento de ciertas enfermedades, es importante poder preparar sales de dicha penicilina G en forma virtualmente pura, sin contaminar con otras penicilinas.- Las sales preferidas para la administración terapéutica son las de metales 15 alcalinos y alcalinotérreos, especialmente la sal sódica o cálcica de penicilina G.-

La penicilina G puede prepararse de una mezcla que contenga penicilina G mezclada con otras penicilinas, 20 en la forma de una sal amínica virtualmente pura.- Además, los métodos hasta ahora conocidos para interconvertir sales de penicilina suponen la acidificación de una solución acuosa de dicha sal, extracción en un disolvente de la forma ácida de penicilina G y transferencia a solución acuosa 25 por tratamiento con la base correspondiente al catión deseado.- Estos y otros procedimientos similares someten la penicilina a tratamiento fuertemente ácido y básico en



1873 13

solución acuosa, condiciones en las cuales la penicilina se destruye fácilmente.-

5 Pero se ha descubierto que las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de la penicilina G pueden prepararse fácilmente de dichas sales amínicas en rendimiento prácticamente cuantitativo y usando sólo reactivos virtualmente neutros.- Esto se consigue haciendo reaccionar metatéticamente la sal amínica de penicilina G y una sal de metal alcalino o alcalinotérreo en solución en un líquido orgánico.- Como las sales metálicas de penicilina G son virtualmente insolubles en líquidos orgánicos, la sal metálica de penicilina G formada por la reacción citada, ordinariamente precipita y puede recuperarse por medios usuales.- La penicilina G es estable en las condiciones empleadas en dicha reacción.- Anteriormente se había creído siempre necesario realizar la interconversión de sales de penicilina por procedimientos que implicaban refrigeración.- Cuando se usa el presente procedimiento, es posible realizar la reacción a temperatura de 25^o C o aun más alta sin apreciable descomposición de la penicilina G.- Además, el presente invento realiza la conversión a las importantes sales sódicas y otras sales de metales alcalinos de la penicilina G sin la operación costosa de congelar y secar.-

25 Los materiales de partida aquí empleados incluyen las sales de penicilina G con aminas alifáticas, por ejemplo, amina trimetílica, amina trietílica y similares, o con aminas heterocíclicas, por ejemplo, N-metil-piperidina, N-etil-



1949

1873 13

-piperidina, N-metil-morfolina, N-etil-morfolina, etc.- El solicitante prefiere usar las sales amínicas terciarias de penicilina G porque estas combinaciones se preparan fácilmente en forma pura.-

5 Como disolvente de reacción puede emplearse cualquier líquido orgánico polar virtualmente neutro y virtualmente anhidro, que no reaccione con la penicilina G, porque los líquidos de esta clase tienen acción disolvente sobre las sales amínicas de la penicilina G y sobre los reactivos de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos.-
10 Ordinariamente se prefiere emplear disolventes clorados, tales como cloroformo, éteres beta, betá dicloro-dialkilicos y similares, nitroparafinas tales como nitrometano, dialkilcetonas, tales como acetona, metiletil-cetona y similares,
15 ésteres como acetato etílico, alcoholes como butanol, 2-etil-butanol y similares, nitrilos, tales como acetoni-trilo, así como mezclas que contienen dos o más disolventes distintos.-

 Puede usarse cualquier combinación de metal alcalino o alcalinotérreo siempre que el anión de la misma no sea reactivo con la penicilina G, ya que las combinaciones de esta clase dan una solución que contiene los correspondientes cationes cuando se mezcla con líquidos orgánicos polares.- Pero la mejor forma de conducir la reacción es
20 utilizar sales de metales alcalinos o alcalinotérreos que
25 tengan una solubilidad en el líquido orgánico empleado, virtualmente mayor que la solubilidad de la correspondiente



1873 13

sal metálica de penicilina G.- Cuando un reactivo de sal de metal alcalino o alcalinotérreo de la clase mencionada se hace reaccionar con una sal amínica de la penicilina G, empleando sólo el líquido orgánico suficiente para producir una solución virtualmente saturada de dicho reactivo de sal metálica, la correspondiente sal metálica de penicilina G formada por metátesis precipita necesariamente, y la reacción continúa, debido a la acción de la masa virtualmente hasta terminar.- Las sales metálicas que ordinariamente se utilizan incluyen halogenuros de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como yoduro sódico yoduro potásico, cloruro lítico, bromuro cálcico y similares, sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos alifáticos, tales como acetato sódico hidratado, 2-etil hexoato sódico, 2-etil hexoato potásico y similares, combinaciones de derivados de metales alcalinos de metileno activo, tales como éster acetato-acético sódico y tiocianatos alcalinos.-

Es conveniente realizar la reacción añadiendo una solución de uno de los reactivos, con agitación, a una solución que contiene el otro reactivo, condición en la cual la sal de metal alcalino o alcalinotérreo de penicilina G, formada por la reacción, ordinariamente precipitada y puede recuperarse por medios usuales.- Pero debe entenderse que cualquier método de juntar los guiones de reacción en un líquido orgánico polar entra en el objeto del invento, ya que, en estas condiciones, los cationes de metales alcalinos



- 4 MAR

1873 13

y alcalinoterreos reaccionan con el anión de la penicilina G para dar el producto deseado.- La sal cristalina de metal alcalino y alcalinotérreo de penicilina G se recupera ordinariamente por filtrado o centrifugación, y se lava a fondo con el disolvente de reacción u otro líquido orgánico virtualmente anhidro que sea un disolvente de la sal amínica formada por la metátesis como producto secundario.- Luego el producto puede secarse a la temperatura ambiente o por encima de ella, pero con preferencia en el vacío, para producir, en forma virtualmente pura, la sal de metal alcalino o alcalinotérreo de penicilina G.- El producto puede purificarse más, si se quiere, por recristalización de un disolvente, tal como una dialkil-cetona acuosa.-

Los siguientes ejemplos exponen métodos de realizar el presente invento, pero debe entenderse que se dan sólo por vía de ilustración y no de limitación.-

E J E M P L O I

Una solución de 5 g. de la sal n-etilpiperidínica de penicilina G en 30 ml. de cloroformo de añadió a una solución de 1.68 g. de yoduro sódico en 30 ml. de acetona.- La cristalización empezó inmediatamente: al cabo de dos días se separó por filtración la penicilina sódica G cristalina e incolora, se lavó a fondo con acetona y se secó en el vacío.- Peso 3.84 g.; rendimiento 96 % de la teoría; bio-ensayo 1.654 U/mg. contra S. aureus: (α) ²³ = † 2859.- Análisis calculado para $C_{16}H_{17}O_4N_2SN$ a: C, 53.93; H, 4.81; N, 7.86. Encontrado: C, 54.06; H, 4.84; N, 7.72.

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



1873 13

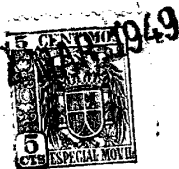
E J E M P L O I I

Una solución de 100 g. de la sal N-etilpiperidí-
nica de penicilina G en 500 ml. de cloroformo se añadió a
una solución de 33.2 g. de 2-etilhexoato sódico en 1.500 ml.
5 de acetona, con enfriamiento para mantener la temperatura
entre 25º C y 30º C.- Al cabo de una hora la sal sódica
cristalina de la penicilina G se recogió por filtración, se
lavó con acetona y se secó.- Peso 76.6 g. Rendimiento:
96.3% de la teoría.- La rotación óptica era $(\alpha)_{D}^{23} = + 302^{\circ}$.-

10 Si se quiere, el producto puede recristalizarse
de acetona acuosa.- A una solución de 70 g. de penicilina
sódica G en 280 ml. de agua y acetona (preparada mezclando
88 ml. de acetona y 12 ml. de agua) se añadieron 2.030 ml.
de acetona seca.- Al cabo de una hora, la penicilina só-
15 dica G pura y cristalina que cristalizó se recogió por fil-
tración, se lavó con acetona y se secó; peso 66.7 g.; ren-
dimiento 95.5% de la teoría; rotación óptica $(\alpha)_{D}^{23} = + 300^{\circ}$.-
Análisis calculado para $C_{16}H_{17}O_4N_2SN$ a: C, 53.93; H, 4.81;
N, 7.86.- Encontrado C, 53.90; H, 4.77; N, 7.75.-

E J E M P L O I I I

20 Una solución de 5 g. de la sal N-etilpiperidínica
de penicilina G en 23 ml. de cloroformo se añadió a una so-
lución de 1 g. de tiocianato sódico en 23 ml. de acetona.-
Al cabo de una hora la penicilina sódica cristalina G se
25 recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó; peso
3.78 g.; rendimiento 95%.-



1873 13

E J E M P L O I V

Una solución de 0.7 g. de la sal trietilamínica de penicilina G en 3 ml. de cloroformo se añadió a una solución de 0.265 g. de yoduro sódico en 12 ml. de acetona.-

5 Al cabo de una hora la penicilina sódica cristalina G se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó; peso 0.56 g.; rendimiento 97.8%.-

E J E M P L O V

10 Una solución que contenía aproximadamente 1.0 g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G disuelta en unos 5 ml. de cloroformo se añadió lentamente a una solución de acetona saturada de cloruro lítico que contenía unos 0.0952 g. de Li Cl.- Al raspar los lados del recipiente, la sal lítica de penicilina G cristalizó y recuperó por filtración, se lavó con acetona y se secó.

E J E M P L O V I

20 Una solución que contenía como 1.0 g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G disuelta en unos 5 ml. de cloroformo se añadió lentamente a una solución de acetona saturada de bromuro cálcico que contenía como 0.446 g. de CaBr_2 .- La sal cálcica de la penicilina G precipitó y se recuperó por filtración, se lavó con acetona y se secó.-

E J E M P L O V I I

25 Una solución de 1.1 g. de 2-etil-hexoato sódico en 20 cm^3 de acetona se añadió a una solución de 1 g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G en 5 cm^3 de cloroformo, y la mezcla resultante se agitó ocasionalmente en un



1873 13

periodo de una hora.- La penicilina sódica cristalina que precipitó se recuperó por filtración y secó.- El análisis indicó que el producto era penicilina sódica G pura aproximadamente en 94-96%.-

5

E J E M P L O VIII

Aproximadamente 1.1 g. de 2-etil-hexoato sódico se disolvieron en 20 cm³ de metil-etil-cetona, y la solución se añadió a una solución de 1 g. de la sal N-etil-piperidinica de penicilina G en 5 cm³ de cloroformo, y la mezcla se agitó ocasionalmente en un periodo de una hora.- La penicilina sódica cristalina G que precipitó se recuperó por filtración y secó.- El análisis indicó que el producto era penicilina sódica G pura aproximadamente en 95%.-

10

E J E M P L O IX

1.1 g. de 2-etilhexoato sódico se disolvieron en 20 cm³ de acetato etílico, la solución se añadió a una solución de 1 g. de la sal N-etilpiperidinica de penicilina G en 5 cm³ de cloroformo, y la mezcla se agitó ocasionalmente en un periodo de una hora.- La penicilina sódica G cristalina que precipitó se recuperó por filtración y secó, y resultó ser penicilina sódica G pura aproximadamente en 94-95%.-

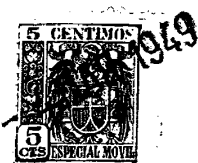
15

20

E J E M P L O X

1.1 g. de 2-etilhexoato sódico se disolvieron en 20 cm³ de 2-etil-butanol, la solución se añadió a una solución que contenía 1 g. de la sal N etilpiperidinica de penicilina G y la mezcla se agitó ocasionalmente en un periodo

25



1873 13

de una hora.- La penicilina sódica cristalina G que precipitó se recuperó por filtración y secó.- El análisis indicó que la sal sódica así producida era penicilina sódica pura en 94-96%.-

5

E J E M P L O X I

Una solución de 1.1 g. de 2-etilhexoato sódico en 20 cm³ de butanol se añadió a una solución de 1g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G en 5 cm³ de cloroformo, y la mezcla se agitó ocasionalmente en un período de una hora.- La penicilina sódica cristalina G que precipitó se recuperó por filtración y secó, y resultó en el análisis ser penicilina sódica G pura en 94-96%.-

10

E J E M P L O X I I

1.1 g de 2-etilhexoato sódico se disolvieron en 20 cm³ de éter beta, betá-dicloro-dietílico, la solución se añadió a una solución que contenía 1. g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G en 5cm³ de cloroformo y la mezcla se agitó ocasionalmente en un periodo de una hora.- La penicilina sódica cristalina G que precipitó se recuperó por filtración y secó.- El análisis indicó que el producto era penicilina sódica pura en 94-96%.-

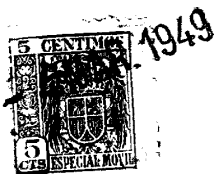
15

20

E J E M P L O X I I I

Una solución de 1.1 g. de 2-etilhexoato sódico en 20 cm³ de acetonitrilo se añadió a una solución de 1 g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G en 5 cm³ de cloroformo y la mezcla resultante se agitó ocasionalmente en un período de una hora.- La penicilina sódica cristalina G

25



1873 13

que precipitó se recuperó por filtración y secó, y resultó en el análisis ser penicilina sódica G pura en 94-96%.-

E J E M P L O X I V

1.1 g. de 2-etilhexoato sódico se añadieron a una
5 solución que contenía un 1 g. de la sal N-etilpiperidínica
de penicilina G disuelta en 5 cm³ de cloroformo, y la mez-
cla resultante se agitó ocasionalmente en un período de una
hora.- Durante este tiempo el 2-etilhexoato sódico pasó a
solución y cristalizó penicilina sódica G.- El producto
10 cristalino se recuperó por filtración y secó, y en el análi-
sis se encontró ser penicilina sódica G pura en 94-96%.-

E J E M P L O X V

Una solución de 1.1 g. de 2-etilhexoato sódico en
20 cm³ de acetona se añadió a una solución que contenía 1. g
15 de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G en 25 cm³ de
nitrometano, y la mezcla resultante se agitó ocasionalmente
en un periodo de una hora.- La penicilina sódica G crista-
lina que precipitó se recuperó por filtración y secó.- El
análisis indicó que el producto era penicilina sódica G
20 pura, aproximadamente en 80-85%.- Este producto se purifica
si se quiere por recristalización de acetona acuosa.-

E J E M P L O X V I

1.1 g. de 2-etilhexoato sódico se disolvieron en
20 cm³ de metil-etil-cetona, la solución se añadió a una
25 solución de 1 g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina
G en 25 cm³ de nitrometano, y la mezcla resultante se agitó
ocasionalmente en un período de una hora.- La penicilina

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

5 CENTIMOS

1949

1873 13

sódica cristalina G que precipitó, se recuperó por filtración y secó.- El análisis indicó que este producto era penicilina sódica G pura en 80-85%, la cual puede purificarse más si se desea por recristalización de metil-etil-cetona acuosa.-

5

E J E M P L O X V I I

1.1 g de 2-etilhexoato sódico se disolvieron en 20 cm³ de 2-etilbutanol, la solución se añadió a una solución que contenía 1 g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G disuelta en 25 cm³ de nitrometano, y la mezcla resultante se agitó ocasionalmente durante un periodo de una hora.- La penicilina sódica cristalina G que precipitó se recuperó por filtración y secó.- La sal sódica así producida resultó en el análisis ser penicilina sódica G pura en 85% aproximadamente.-

10

15

E J E M P L O X V I I I

1.1 g. de 2-etilhexoato sódico se disolvieron en 20 cm³ de acetato etílico y la solución se añadió a otra que contenía 1 g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G disuelta en 25 cm³ de nitrometano.- La mezcla resultante se agitó durante un periodo de una hora y la penicilina sódica cristalina G que precipitó se recuperó por filtración y secó.- El análisis mostró que este producto era penicilina sódica G pura aproximadamente en 80-85%.-

20

25

E J E M P L O X I X

Una solución de 1.1 g. de 2-etilhexoato sódico en 20 cm³ de éter beta, betá-dicloro-diético se añadió a una



1873 13

solución que contenía 1 g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G disuelta en 25 cm³ de nitrometano, y la mezcla resultante se agitó ocasionalmente en un período de una hora.- El producto cristalino que precipitó se recuperó por filtración y secó.- El análisis mostró que este material era penicilina sódica G pura aproximadamente en 80-85%.-

E J E M P L O X X

1.1 g. de 2-etilhexoato sódico se disolvieron en 20 cm³ de acetonitrilo y la solución se añadió a otra que contenía 1 g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G en 25 cm³ de nitrometano.- La solución resultante se agitó ocasionalmente en un período de una hora.- El producto cristalino que precipitó se recuperó por filtración y secó, y resultó en el análisis ser penicilina sódica G pura en 80-85%.- Este producto puede purificarse más, si se quiere, por recristalización de un disolvente tal como acetona acuosa.-

E J E M P L O X X I

2.55 gm. de acetato sódico anhidro se disolvieron en 1.7 g. de agua para formar acetato sódico hidratado y este material se disolvió en 210 cm³ de butanol calentado a 60º-70º C.- A esto se añadió un lodo de 1.40 g. de la sal N-etilpiperidínica de penicilina G en 100 cm³ de butanol, y el conjunto se agitó en un período de una hora.- La penicilina sódica cristalina G así producida se recuperó por filtración y secó.-



1873 13

E J E M P L O XXII

1 g. de la sal N-etilmorfolínica de penicilina G se disolvió en 10 cm³ de n-butanol, la solución se calentó a unos 50º C y se añadieron 2 cm³ de una solución etanónica que contenía 0.3 g. de éter sodio-acetoacético.- La cristalización de la penicilina sódica G sobrevino inmediatamente, y el producto cristalizado se filtró y secó para producir como 0.65 g. de penicilina sódica G virtualmente pura.-

E J E M P L O XXIII

2.55 g. de acetato sódico anhidro se disolvieron en 1.7 g. de agua para formar el hidrato, y este material se disolvió en 210 cm³ de butanol calentando a 60-70º C.- A esto se añadió un lodo de 14.0 g. de la sal ciclohexilamínica de penicilina (predominantemente G) en 100 cm³ de butanol, y el conjunto se agitó durante un período de una hora.- La penicilina sódica cristalina así producida se recuperó por filtración y secó.-

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente Patente de Invención por VEINTE años en España son los siguientes:



949

1873 13

19.- Un procedimiento de preparar sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de penicilina G que comprende hacer reaccionar metatéticamente, en solución en un disolvente orgánico, una sal amínica de penicilina G y una sal metálica de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos.-

20.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 19, en el cual el disolvente orgánico es virtualmente un líquido polar neutro anhidro.-

10 30.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 19 y 20, en el cual dichas sales tienen solubilidad mayor que la de las correspondientes sales metálicas de penicilina G.-

15 40.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 19 a 30, en el cual la sal es una sal sódica.-

20 50.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 19 a 30, en el cual la sal metálica es yoduro sódico, 2-etilhexoato sódico, tiocianato sódico, de acetato sódico hidratado, éster sodio-acetoacético, cloruro lítico o bromuro cálcico, precipitando así dicha sal metálica de penicilina G.-

25 60.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 19 a 50, en el cual la N-etilpiperidina se hace reaccionar con una sal de penicilina G con yoduro sódico, realizándose la reacción en solución en un disolvente virtualmente anhidro que comprende acetona y cloroformo.-

70.- Un procedimiento según se reivindica en

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**



1873 13

los puntos 1º a 4º, en el cual la sal N-etilpiperidínica de penicilina G se hace reaccionar con 2-etilhexoato sódico.-

5 8º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 7º, en el cual la reacción se realiza en solución de cloroformo.-

9º.- Un procedimiento virtualmente como aquí se describe.-

10 10.- Un procedimiento de fabricar sales de penicilina G.-

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.-

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid, 21 MAY. 1949

P.- A.-

Alberto de Elzaburu

Por Poder