



1949

9 NOV. 1949

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

190142 190142

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 22 de octubre de 1949, con el no 190.142

en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de SCHEINLEY INDUSTRIES, INC., entidad norteameri-
cana, establecida en 350 Fifth Avenue, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE PRODUCIR SALES ALCALINAS DE PENICILINA"

Este invento se refiere a un método nuevo y útil
para la preparación de penicilina, y más particularmente a
un método para la preparación de las sales alcalinas pures
de penicilina a partir de sales de base orgánica de penici-
lina.

5

Un objeto de este invento es el de producir sales



1949

190142

alcalinas de penicilina cristalizada, puras e incoloras a partir de preparados impuros que contienen penicilina.

Otro objeto del invento es el de obtener sales alcalinas de penicilina con una mayor contenido de bencil penicilina (penicilina G) que los preparados impuros que contienen penicilina.

Hasta ahora, la penicilina se ha separado en general de los caldos de fermentación y de las soluciones ^{acuosas} por adsorción sobre y elución de carbón activo y/o por procedimientos de extracción por disolventes, usando disolventes tales como cloroformo, éter, acetato de amilo, acetato de butilo y similares, en condiciones ácidas. Las soluciones de las sales alcalinas o alcalino-térreas de penicilina deseadas se desecaban a partir de estas soluciones en disolvente poniéndolas en contacto con soluciones o suspensiones acuosas de hidróxidos alcalinos o alcalino-térreos, carbonatos o bicarbonatos; la fase acuosa resultante podía separarse y secarse para dar sólidos consistentes en sales de penicilina no cristalizadas e impurezas. Usualmente, tales preparados secados eran de color amarillo o naranja, y tenían una potencia de 500 a 1000 unidades por miligramo, lo cual indicaba usualmente la presencia de 40 a 70 % de impurezas, ya que la bencil penicilina sódica pura (penicilina G) tiene una potencia de 1667 unidades por miligramo. La deseabilidad de producir preparados de penicilina de mayor pureza y menos color ha sido aceptada en general, pero los métodos de tratamiento hasta ahora empleados no han sido adecuados para realizar este objetivo. En contraste con la técnica



190142

5 anterior, se ha comprobado que pueden producirse con buen rendimiento sales alcalinas puras de penicilina, haciendo reaccionar sales de base orgánica de penicilina con sales alcalinas seleccionadas en ciertas condiciones, como luego se describirá.

10 En esta Memoria, la palabra "penicilina" se refiere a las sustancias antibióticas, solubles en disolventes orgánicos, producidas por mohos del grupo Aspergillus flavus o penicillium notatum-chrysogenum, sin limitación en cuanto a la estructura química individual de tales sustancias. Se hace referencia a las penicilinas individuales de acuerdo con las designaciones del artículo "Chemistry of Penicillin", Science 102, 627-629 (21 de diciembre de 1945), como sigue:

15 Penicilina X = p-hidroxibencil penicilina

Penicilina G = bencil penicilina

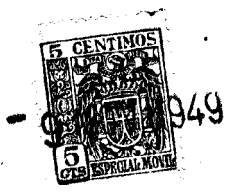
Penicilina F = Δ^2 -pentenil penicilina

Penicilina dihidro-F = n-amil penicilina

Penicilina K = n-heptil penicilina

20 En esta Memoria el vocablo "álcali" significa cualquiera de los siguientes metales monovalentes del grupo I de la Tabla periódica: litio, sodio, potasio, cesio y rubidio. Se incluye como álcali, el amonio, que está reconocido como íntimamente afín a los metales alcalinos en muchas de sus propiedades químicas y físicas. (Véase Caven & Lence, "Systematic Inorganic Chemistry", 1931, pág. 103).

25 La formación de sales de base orgánica de penicilina es ya conocida. Así, por ejemplo, la sal de



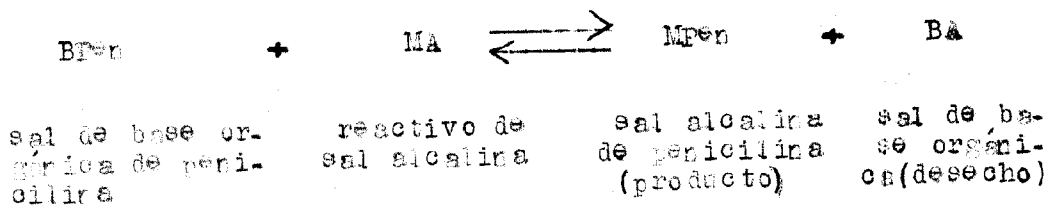
190142

5 trietilamonio, la sal N-etil piperidinica, o la sal de
 ciclohexilamina se han formado haciendo reaccionar solu-
 ciones de penicilina en éter o acetato de amilo con trieti-
 lamina, N-etil piperidina o ciclo-hexilamina, respectiva-
 mente. En contraste con la mayoría de las sustancias no
 penicilínicas, estas sales de base orgánica apenas son so-
 lubles en sus mezclas de reacción y por consiguiente ofre-
 cen un medio para la separación parcial de penicilina de
 la mayoría de las impurezas presentes. Sin embargo, la
 10 separación de las impurezas no es completa, y las sales
 de base orgánica son usualmente amarillas, debido a las
 impurezas. Además, estas sales de base orgánica no se
 han considerado formas aceptables para la administración
 terapéutica de la penicilina y hasta ahora no se conoce
 15 la conversión, salvo por métodos de extracción con disolven-
 tes, de tales sales de base orgánica a las sales alcalinas
 de penicilina que son formas terapéuticas aceptables.

De acuerdo con este invento se ha descubierto
 que las sales de base orgánica de penicilina pueden, en
 20 ciertas condiciones, hacerse reaccionar directamente con
 sales alcalinas de ácidos orgánicos para dar sales alcali-
 nas de penicilina de un grado de pureza en extremo elevado.
 El procedimiento de este invento implica una llamada reac-
 ción de doble descomposición en una solución en disolvente
 25 orgánico, cuya reacción puede ser representada por la
 ecuación siguiente:



190142



5 Los reactivos se disuelven en disolventes orgánicos que se eligen para su capacidad de disolver sus respectivos productos disueltos y, al entremezclar en la masa de reacción, para formar un medio que consiste en una sola fase líquida en la cual el producto final deseado de la reacción, la sal alcalina de penicilina, es esencialmente
10 insoluble, y en la cual los otros componentes del sistema de la reacción permanecen en solución.

Las sales de base orgánica de penicilina, tales como la sal de trietilamónico, la sal de π -etil piperidina, la sal de ciclohexilamina, la sal de π -etil-morfolina, la
15 sal de π -metilmorfolina, la sal de π -etil-alfa-pipecolina, la sal de N-etil-hexahidro 2,6-lutidina, la sal de benzilamina, o la sal de di-isopropilamina, pueden usarse como materiales de partida para el procedimiento.

Las sales alcalinas de una gran variedad de ácidos orgánicos, tales como ácidos fórmico, acético, propiónico, benzoico, oxálico, malónico, succínico, y salicílico,
20 pueden usarse como sales reactivas. El invento no queda limitado a las sales de estos ácidos.

Los siguientes son ejemplos de disolventes adecuados para las sales de base orgánica de penicilina en este procedimiento:- (a) líquidos orgánicos clorados, tales como dicloruro de metileno, CH_2Cl_2 ; cloroformo; sim-tetracloroetano, llamado también 1,1,2,2-tetracloroetano

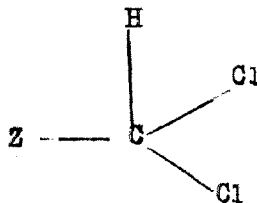
MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



190142

$\text{CHCl}_2\text{-CHCl}_2$; y cloruro de benzal $\text{C}_6\text{H}_5\text{.CHCl}_2$; (b) cetonas, tales como acetona, metiletil cetona, dietilcetona, y metil propil cetona; y (c) alcoholes alifáticos monovalentes inferiores, con 1 a 5 átomos de carbono, tales como metanol, etanol; 1-propanol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; isopropanol, $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$; n-butanol; alcohol butílico sec., $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$; y los diversos alcoholes arílicos. Se ha observado que los líquidos clorados que tienen dos átomos de cloro sustituyentes y al menos un átomo de hidrógeno sustituyente sobre el mismo átomo de carbono son especialmente adecuados para servir como disolventes para las sales de base orgánica de penicilina y como constituyente líquido principal de la masa de resacción. Esta estructura deseable está representada por la configuración:

15



donde Z representa hidrógeno, cloro u otro átomo de carbono o radical orgánico que puede o no contener átomos de cloro adicionales. Esta acción se cree que es debida a la acción por hidrógeno entre el disolvente y la sal de base orgánica de penicilina, pero el invento no se limita a esta teoría ni tampoco a tales líquidos clorados.

En el método de este invento los alcoholes alifáticos inferiores, con 1-8 átomos de carbono, tales como etanol, metanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol isobutílico, alcohol butílico sec., pentanol-1,

25



- 9 1949

190142

pentanol-2, pentanol-3, 2-metil-butanol-3, 2,2-dimetil-
propanol-1, 2-metil-butanol-4, 2-metil-butanol-1, hexanol-1,
2-etil butanol, 2-etil hexanol, y glicol etilénico, son
ejemplos de disolventes para los reactivos de sales alcali-
5 nas de los ácidos orgánicos. Estos alcoholes pueden
usarse sin la adición de agua, aunque a veces se comprueba
que es deseable o ventajoso añadir una pequeña cantidad
de agua, como, por ejemplo, hasta 10 % en volumen, a fin
de incrementar la solubilidad de la sal alcalina en el
10 alcohol. También se ha comprobado que la adición de
tal pequeña cantidad de agua al alcohol ayuda usualmente
a retener las impurezas coloreadas en las aguas madres
de la masa de reacción, dando como resultado una sal alcali-
lina de penicilina precipitada más blanca.

15 Los clases antes citadas de disolventes satisfacen los requisitos especificados para los disolventes a
usar en el método del invento.

La reacción arriba descrita puede realizarse sobre una amplia gama de temperaturas, por ejemplo, entre
20 -10°C y +40°C. Sin embargo, hay ventajas de orden práctico en trabajar a temperaturas aproximadamente ambientes,
por ejemplo de 15°C a 25°C, porque a estas temperaturas la sal de base orgánica y la sal alcalina reactiva son solubles en medida conveniente en sus respectivos disolventes
y sin embargo la penicilina alcalina producida no es excesivamente soluble en la mezcla de reacción.

25 La reacción de precipitación sobre la cual se basa este método opera sobre una amplia escala de concentraciones

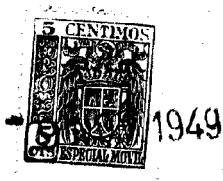


1949

100142

de las sales de base orgánica de penicilina y sales alcalinas reactivas en sus respectivos disolventes. Así, la sal alcalina de penicilina ha sido preparada con éxito de soluciones de sales de base orgánica de penicilina en acetona, a concentraciones tan bajas como 3 gramos de sal de base orgánica de penicilina por litro de acetona. Por otra parte, la reacción se ha realizado con éxito usando tanto como 400 gramos de sal de base orgánica de penicilina por litro de cloroformo. Se prefiere usualmente usar una solución en esencia saturada de sal de base orgánica de penicilina en el disolvente elegido, para reducir al mínimo la pérdida del producto final deseado, debida a su solubilidad en los disolventes empleados. Concentraciones desde 200 a 400 grs. de sales de base orgánica de penicilina por litro de disolvente clorado han resultado especialmente deseables en este método. Sin embargo, se hace observar que la sal alcalina de penicilina deseada puede ser precipitada, incluso aunque las soluciones empleadas sean de concentración mucho más baja que la correspondiente a la saturación de la sal de base orgánica en el disolvente, por consiguiente, este procedimiento no ha de considerarse limitado a la reacción de soluciones saturadas.

La solución de la sal alcalina reactiva puede emplearse también sobre una gama bastante amplia de concentraciones. Usualmente, se prefiere usar una solución en esencia saturada de la sal alcalina reactiva en el disolvente elegido, de modo que se mantenga bajo el volumen del reactivo y de forma que se reduzca al mínimo la pérdida del



190142

producto de reacción debida a la solubilidad en los líquidos empleados. En este procedimiento pueden usarse disolventes anhidros o disolventes que contengan hasta 10 % de agua, en volumen. Las soluciones de sal alcalina reactiva de concentraciones que varían desde 10 a 250 gramos por litro de disolvente han mostrado su capacidad para dar los resultados deseados en este procedimiento. Como quiera que algunos de las sales alcalinas de ácidos orgánicos que se usan como sales alcalinas reactivas poseen una solubilidad más bien pequeña en los alcoholes anhidros, se comprobó que a menudo, pero no siempre, es ventajoso **incrementar** esta solubilidad por adición de un pequeño volumen de agua al alcohol empleado. Sin embargo, esta adición de agua debe limitarse porque demasiada agua en la mezcla de reacción perturbará la precipitación de la sal alcalina de penicilina. Es necesario ajustar el contenido de agua de modo que se aseguren los mejores resultados de conjunto del procedimiento. Así, por ejemplo, cuando se usa una solución de acetato potásico en n-butanol como sal alcalina reactiva, se comprobaba que la solubilidad de esta sal en n-butanol anhidro es sólo de unos 30 grs. por litro de solución. Sin embargo, si se añade al n-butanol como 2 % en volumen de agua, la solubilidad del acetato potásico es aumentada a aproximadamente 104 grs. por litro. Esta cantidad de agua no es suficiente para perturbar la precipitación subsiguiente de la sal alcalina de penicilina. Si se añade todavía más agua al n-butanol, por ejemplo, tanto como 9 % en volumen, la solubilidad

5
10
15
20
25



190142

del acetato potásico en la mezcla butanol-agua ajustada a unos 115 grs. por litro. Aunque se obtiene un precipitado de la sal potásica de penicilina cuando se llevan a cabo reacciones con la última solución de reactivo, la
5 eficacia no es tan grande como cuando se emplean reactivos con menor contenido de agua.

La sal de base orgánica de penicilina usada como material de partida para el procedimiento no precisa poseer un grado estipulado de pureza; todos los preparados que han sido ensayados han resultado ser adecuados para
10 las reacciones de este método.

En la reacción descrita se usan proporciones en esencia estequiométricas de los reactivos, aunque a veces se prefiere usar un exceso moderado de uno de los reactivos, por ejemplo, un exceso hasta de 50 %, de acuerdo con la
15 práctica usual al llevar a cabo reacciones en química orgánica.

Cuando la sal alcalina de penicilina precipitada ha sido separada de la masa de reacción, se comprueba usualmente que es deseable lavar los cristales de tal sal precipitada de modo que se eliminen las soluciones de reacción adheridas; el n-butanol, o la mezcla disolvente empleada en la reacción, o acetona, usados en pequeñas cantidades, son
20 ejemplos de líquidos de lavado adecuados. Usualmente se prefiere lavar los cristales primero con n-butanol, que elimina el reactivo en exceso, particularmente la sal alcalina reactiva, que pudiera estar presente; luego se prefiere usualmente lavar con acetona, para separar el n-butanol y para acelerar el secado del producto final.



Además de proporcionar un medio de obtener grandes
 rendimiento de sales de penicilina puras, terapéuticamente
 aceptables, a partir de preparados impuros, el método de
 este invento da como resultado una precipitación preferente
 5 de las sales alcalinas de bencil penicilina desde la mezcla
 de reacción. Esta es una importante ventaja porque la
 bencil penicilina es ahora la forma de penicilina comercial-
 mente deseable. La concentración de bencil penicilina
 que puede obtenerse en el producto de penicilina alcalina
 10 es función del contenido en bencil penicilina de la sal de
 base orgánica usada como material de partida para el proce-
 dimiento. Así, por este procedimiento, una sal de trietil-
 amonio de penicilina que consiste en aproximadamente 50 %
 de bencil penicilina de sales alcalinas de penicilina que
 15 contienen como 80 % de bencil penicilina, al paso que sa-
 les de base orgánica que contienen desde 75 a 85 % de ben-
 cil penicilina dan, por el método de este invento, sales
 alcalinas de penicilina que contienen más de 90-95 % de
 bencil penicilina, medidos por métodos aceptados de análisis
 20 para la bencil penicilina, tales como el método espectrofo-
 tométrico ultravioleta o el método de precipitación por
 n-butil piperidina.

Aunque el método de este invento posee la impor-
 tante ventaja de enriquecer el contenido en bencil penici-
 25 lina del producto penicilina alcalina por encima del del
 material de partida, este método no queda restringido a la
 producción de bencil penicilina porque, como será evidente
 por la descripción de este invento, otras penicilinas dis-



190142

tintas de la bacil penicilina son purificadas y convertidas en sales alcalinas terapéuticamente valiosas por los procedimientos aquí descritos.

5 Como típicos de la forma en que este invento puede llevarse a la práctica, se citan los siguientes ejemplos, aunque los mismos no han de considerarse restrictivos en modo alguno.

Ejemplo 1:

10 A 8.5 litros de una solución acetónica amarillo peltada que contiene 11.200 unidades de penicilina trietilamónica por mililitro (composición aproximadamente 50 % de bacil penicilina) se añadieron, con agitación a 40°C, 314 ml. (exceso molar 50 %) de una solución que contenía 75 grs. de acetato potásico por litro en n-butanol, cuyo 15 contenido de agua se ajustó a aproximadamente 1.5 % en volumen. Después de unos pocos minutos se separaron cristales de penicilina potásica. Después de media hora, cuando la cristalización estaba terminada, los cristales se separaron por filtración con succión, se lavaron con 20 100 ml. de acetona y se secaron bajo vacío. La penicilina potásica seca pesó 40 grs., lo cual ascendió a un rendimiento de 57 % de la penicilina en la acetona. El producto era blanco, dió en el análisis 1570 unidades/mgr. y contenía 56 % de bacil penicilina, según se determinó por el 25 método del espectrofotómetro ultravioleta.



190142

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

Ejemplo 2.

2 grs. de una sal N-etil piperidílica de penicilina, amacillo patida, que dió en el análisis 1400 unidades/mgr. y que contenía 62 % de bencil penicilina, según se determinó por el método del espectrofotómetro ultravioleta, se disolvió en 6 ml. de sim-tetracloreto. A esta solución se añadió a 25°C un exceso de 20 % (7 ml.) de reactivo de acetato potásico (75 grs. de acetato potásico por litro de n-butanol que contenía aproximadamente 1.2 % de agua). Los cristales de penicilina potásica precipitaron inmediatamente y se separaron por filtración con aspiración y se lavaron con n-butanol. La penicilina potásica, cuando estuvo seca, era blanca, pesó 1.1 grs., dió en el análisis 1630 unidades/mgr., y contenía 80 % de penicilina G. La recuperación para esta conversión ascendió a 66 % sobre una base de penicilina total y a 85 % sobre la base de la bencil penicilina.

Ejemplo 3:

100 grs. de penicilina trietilamónica amacillo se disolvió en 500 ml. de cloroformo y se añadió un litro 225 ml. (un equivalente) de una solución que contenía 90 grs. de propionato sódico por litro de metanol anhidro. La mezcla se dejó reposar a 5°C. durante dos horas y el precipitado se separó por filtración y se lavó con acetona. La penicilina sódica ^{seca} era de color blanco, pesó 11.2 grs., y dió en el análisis 1650 unidades por miligramo. La recuperación para esta conversión fue de 98%.



190142

Ejemplo 4:

5 100 grs. de penicilina trietilamónica amarilla (1350 unidades/mgr. de pureza) conteniendo 89 % de bencil penicilina según se determinó por el método de la N-etil-piperidina, se disolvieron en 250 ml. de cloroformo F. de EE.UU. A esta solución se añadieron con agitación 480 mls. o un exceso de 50 % de reactivo de acetato potásico frío (5°C.) (75 grs. de acetato potásico por litro de n-butanol que contenía aproximadamente 1.5 % de agua).
10 Se formó inmediatamente un precipitado de penicilina potásica. La mezcla se agitó durante 15 minutos. La penicilina potásica se separó luego por filtración con aspiración, se lavó con un pequeño volumen de n-butanol seguido por un pequeño volumen de acetona y se secó al vacío. La sal
15 blanca así producida dió en el análisis 1595 unidades/mgr. y pesó 75.3 grs. Contenia 96 % de bencil penicilina según se determinó por el método de la N-etil-piperidina. Esto representa una recuperación para esta conversión de 95 % referida a la bencil penicilina y de 88 % referida
20 a la penicilina total.

Ejemplo 5:

25 5 grs. de penicilina trietilamónica amarilla (1360 unidades/mgr.) disueltos en 12.5 mls. de cloroformo F. de EE.UU. se trataron con 3.2 mls. (un equivalente) de una solución que contenía 286 grs. de acetato amónico en un litro de iso-propanol que contenía 9 % en volumen de agua. La mezcla se volvió casi sólida y después de cinco minutos



1901.42

la penicilina amoníaco precipitada se separó por filtración y se lavó con un poco de isopropanol 99 % seguido por un poco de acetona. El producto seco era blanco y pesó 2.2 grs. Tenía una pureza de 1670 unidades/mgr. Esto ascendió a un rendimiento de 54 % de la penicilina total.

Ejemplo 6:

7.05 grs. de penicilina G trietilamónica blanca se disolvieron en 25 ml. de cloroformo F. de M.U.U.. A esta solución se añadió con agitación 2.6064 grs. de acetato de rubidio anhídrico (11.1 % exceso) en 20 ml. de n-butanol seco. Los cristales de penicilina G rubídica precipitaron inmediatamente. Después de 15 minutos, se separaron por filtración con aspiración y se lavaron con un poco de butanol seco seguido por un poco de acetona seca. El producto seco era blanco, pesó 6.72 grs. (rendimiento 92 %) y tenía una pureza de 1430 unidades/mgr. según se determinó por el método de titulación de la penicilinasas.

En general, y como se ha ilustrado por los numerosos ejemplos, este invento cubre un procedimiento por el cual una solución de una sal de base orgánica de penicilina se hace reaccionar con una solución de una sal alcalina de un ácido orgánico para producir una sal alcalina de penicilina, siendo dicha sal alcalina de penicilina insoluble en los disolventes mezclados, siendo solubles en el disolvente mixto las impurezas concomitantes y el subproducto de la reacción. El precipitado resultante de la sal alcalina de penicilina se lava con preferencia con disolventes en los



190142

cuales la sal alcalina de penicilina es virtualmente insoluble y en los casos los otros componentes de la mezcla de reacción son solubles.

5 Se han descrito realizaciones preferidas del invento, pero numerosos cambios, omisiones, adiciones y variaciones pueden hacerse sin apartarse por ello de su alcance.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 22 de octubre de 1948, bajo el número 56.252, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

- N O T A -

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTI años, son los siguientes:

20 1º.- Un método de producir una sal alcalina de penicilina, que comprende entremezclar una solución de una sal de base orgánica de penicilina con una solución de una sal alcalina de un ácido orgánico, haciéndose reaccionar dicha sal de base orgánica de penicilina y dicha sal alcalina de un ácido orgánico en dicha mezcla de reacción para producir dicha sal alcalina de penicilina y un producto secundario que es la respectiva sal de base orgánica de



190142

dicho ácido orgánico, siendo dicha sal alcalina de penicilina virtualmente insoluble en el líquido de la mezcla de reacción, siendo dicho producto secundario soluble en dicho líquido, y siendo ^{así} dicha sal alcalina de penicilina precipitada en dicho líquido, y separar dicha sal alcalina de penicilina precipitada desde dicho líquido.

2º.- Un método de producir una sal alcalina de penicilina, que comprende en mezclarse una solución de una sal de base orgánica de penicilina con una solución de una sal alcalina de un ácido orgánico, haciéndose reaccionar dicha sal de base orgánica de penicilina en dicha mezcla de reacción con dicha sal alcalina de un ácido orgánico para producir dicha sal alcalina de penicilina y un producto secundario que es la respectiva sal de base orgánica de dicho ácido orgánico, siendo dicha sal alcalina de penicilina virtualmente insoluble en el líquido de dicha mezcla de reacción, siendo dicho producto secundario soluble en dicho líquido, y siendo así dicha sal alcalina de penicilina precipitada en dicho líquido, y separar dicha sal alcalina de penicilina precipitada de dicho líquido, seleccionándose el disolvente de la sal de base orgánica de penicilina de una clase que consiste en líquidos orgánicos clorados, cetonas, y alcoholes alifáticos monovalentes; siendo un alcohol alifático el disolvente de dicha sal alcalina de un ácido orgánico.

3º.- Un método de producir una sal alcalina de penicilina, que comprende en mezclarse una solución de una sal de base orgánica de penicilina con una solución de una



100142

5 sal alcalina de un ácido orgánico, haciéndose reaccionar dicha sal de base orgánica de penicilina en dicha mezcla de reacción con dicha sal alcalina de un ácido orgánico para producir dicha sal alcalina de penicilina y un producto secundario que es la respectiva sal de base orgánica de dicho ácido orgánico, siendo dicha sal alcalina de penicilina virtualmente insoluble en el líquido de dicha mezcla de reacción, siendo dicho producto secundario soluble en dicho líquido, y siendo así dicha sal alcalina de penicilina precipitada en dicho líquido, y separar dicha sal alcalina de penicilina precipitada de dicho líquido; siendo el disolvente de la sal de base orgánica de penicilina seleccionado de una clase que consiste en líquidos orgánicos clorados, cetonas, y alcoholes alifáticos monovalentes con 1-5 átomos de carbono; siendo un alcohol alifático con 1-8 átomos de carbono el disolvente de dicha sal alcalina de un ácido orgánico.

10 4º.- Un método de producir una sal alcalina de penicilina, que comprende en mezclar una solución de una sal de base orgánica de penicilina con una solución de una sal alcalina de un ácido orgánico, haciéndose reaccionar dicha sal de base orgánica de penicilina en dicha mezcla de reacción con dicha sal alcalina de un ácido orgánico para producir dicha sal alcalina de penicilina y un producto secundario que es la respectiva sal de base orgánica de dicho ácido orgánico, siendo dicha sal alcalina de penicilina en esencia insoluble en el líquido de dicha mezcla de reacción, siendo dicho sub-producto soluble en dicho



LA REPRODUCCION: 5
EFECTOS DEL ORIGINAL

901142

100142

líquido, siendo así dicha sal alcalina de penicilina pre-
 cipitada de dicho líquido, y separar dicha sal alcalina de
 penicilina precipitada de dicho líquido; siendo elegida el
 disolvente de la sal de base orgánica de penicilina de una
 5 clase que consiste en líquidos orgánicos clorados, cetonas
 y alcoholes alifáticos monovalentes; siendo un alcohol ali-
 fático el disolvente de dicha sal alcalina, de un ácido or-
 gánico.

Se.- Un método de producir una sal alcalina de
 10 penicilina, que comprende entremezclar una solución de una
 sal de base orgánica de penicilina con una solución de una
 sal alcalina de un ácido orgánico, haciéndose reaccionar di-
 cha sal de base orgánica de penicilina en dicha mezcla de
 15 reacción con dicha sal alcalina de un ácido orgánico para
 producir dicha sal alcalina de penicilina y un producto se-
 cundario que es la respectiva sal de base orgánica de dicho
 ácido orgánico, siendo dicha sal alcalina de penicilina
 virtualmente insoluble en el líquido de dicha mezcla de reac-
 20 ción, siendo dicho subproducto soluble en dicho líquido, y
 siendo así dicha sal alcalina de penicilina precipitada en
 dicho líquido; y separar de dicho líquido dicha sal alca-
 lina de penicilina precipitada; eligiéndose el disolvente de
 la sal de base orgánica de penicilina de una clase que con-
 siste en líquidos orgánicos clorados, cetonas, y alcoholes
 25 alifáticos monovalentes; siendo el disolvente de dicha sal
 alcalina de un ácido orgánico un disolvente mixto que es una
 mezcla de un alcohol alifático con 1-8 átomos de carbono y
 agua, siendo en esencia al menos de 90% de dicho disolvente
 mixto el volumen de dicho alcohol alifático.



- 9 49

1 00142

6º.- Un método de producir una sal alcalina de penicilina, que comprende mezclar una solución de una sal de base orgánica de penicilina con una solución de una sal alcalina de un ácido orgánico, haciéndose reaccionar dicha sal de base orgánica de penicilina en dicha mezcla de reacción con dicha sal alcalina de un ácido orgánico para producir dicha sal alcalina de penicilina y un producto secundario que es la respectiva sal de base orgánica de dicho ácido orgánico, siendo dicha sal alcalina de penicilina virtualmente insoluble en el líquido de dicha mezcla de reacción, siendo dicho subproducto soluble en dicho líquido, y siendo así dicha sal alcalina de penicilina precipitada en dicho líquido, y separar de dicho líquido dicha sal alcalina de penicilina precipitada, eligiéndose el disolvente de la sal de base orgánica de penicilina de una clase que consista en líquidos orgánicos clorados, cetonas, y alcoholos alifáticos monovalentes; siendo el disolvente de dicha sal alcalina de un ácido orgánico un disolvente mixto que es una mezcla de un alcohol alifático que tiene 1-8 átomos de carbono y agua, siendo el volumen de dicho alcohol alifático al menos 90 %, en esencia, de dicho disolvente mixto, realizándose dicha reacción a una temperatura de esencialmente -10°C a $+40^{\circ}\text{C}$.

7º.- Un método de producir una sal alcalina de penicilina, que comprende mezclar una solución de una sal de base orgánica de penicilina con una solución de una sal alcalina de un ácido orgánico, haciéndose reaccionar dicha sal de base orgánica de penicilina en dicha mezcla



190142

de reacción con dicha sal alcalina de un ácido orgánico para producir dicha sal alcalina de penicilina y un producto secundario que es la respectiva sal de base orgánica de dicho ácido orgánico, siendo dicha sal alcalina de penicilina virtualmente insoluble en el líquido de dicha mezcla de reacción, siendo dicho subproducto soluble en dicho líquido, y siendo así dicha sal alcalina de penicilina precipitada en dicho líquido, y separar de dicho líquido la sal alcalina de penicilina precipitada; eligiéndose el disolvente de la sal de base orgánica de penicilina de una clase que consiste en líquidos orgánicos clorados, cetonas, y alcoholes alifáticos monovalentes; siendo el disolvente de dicha sal alcalina de un ácido orgánico un disolvente mixto que es una mezcla de alcohol alifático con 1-8 átomos de carbono y agua, siendo el volumen de dicho alcohol alifático al menos esencialmente el 90 % de dicho disolvente mixto, y realizándose dicha reacción a una temperatura de esencialmente -10°C a + 40°C, y lavar la sal alcalina de penicilina separada con un líquido de lavado seleccionado de una clase que consiste en el líquido de dicha mezcla de reacción, n-butanol y acetona.

89.- Un método de producir la sal potásica de penicilina, que comprende entremezclar una solución de una sal de base orgánica de penicilina con una solución de una sal potásica de un ácido orgánico, seleccionándose dicho ácido orgánico de una clase que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, y ácido salicílico; siendo dicha sal de base orgánica de penicilina disuelta en



9 49

190142

un disolvente que se elige de una clase que consiste en lí-
quidos orgánicos clorados, cetonas, y alcoholes alifáticos
monovalentes; siendo dicha sal potásica disuelta en un di-
solvente que se elige de una clase que consiste en alcoholes
5 alifáticos con 1-8 átomos de carbono, y una mezcla de tal
alcohol alifático y agua, en la cual el volumen de dicho
alcohol alifático es al menos en esencia 90 % de dicha mez-
cla; siendo así dichas soluciones entremezcladas e virtual-
mente -10°C. a + 40°C., para hacer reaccionar dicha sal de
10 base orgánica de penicilina con dicha sal potásica de un
ácido orgánico para producir dicha sal potásica de penicili-
na y un subproducto que es la respectiva sal de base orgá-
nica del ácido orgánico; siendo dicha sal potásica de peni-
cilina virtualmente insoluble y precipitada en el líquido
15 de la mezcla de reacción; siendo dicho subproducto virtual-
mente soluble en dicho líquido; y separar la sal potásica
de penicilina precipitada.

9.- Un método de producir la sal potásica de
penicilina, que comprende entremezclar una solución de la
20 sal trietilamónica de penicilina con una solución de acetato
potásico; estar de dicha sal trietilamónica de penicilina
disuelta en un líquido orgánico clorado; estando dicho ace-
tato potásico disuelto en un disolvente que es elegido de
una clase que consiste en un alcohol alifático con 1-8 áto-
25 mos de carbono, y una mezcla de dicho alcohol alifático y
agua en la cual el volumen de dicho alcohol alifático es
al menos esencialmente de 90 % de dicha mezcla; siendo di-
chas soluciones entremezcladas a -10°C a + 40°C; siendo así



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

- 8 - 1948

190142

dicha sal trietilamonica de penicilina hecha reaccionar con dicho acetato potásico para producir penicilina potásica precipitada y acetato trietilamonico que se disuelve en el líquido de la mezcla de reacción; y separar la penicilina potásica precipitada.

5

109.- Un método de producir la sal potásica de penicilina, que consiste en mezclar una solución de la sal trietilamonica de penicilina con una solución de acetato potásico, siendo dicha sal trietilamonica de penicilina disuelta en un líquido orgánico clorado, siendo dicho acetato potásico disuelto en un disolvente que es elegido de una clase que consiste en n-butanol, y una mezcla de n-butanol y agua en la cual el volumen de dicho alcohol anhidrico es al menos en esencia 90 % de dicha mezcla; siendo dichas soluciones entremezcladas a -10°C. a +40°C; siendo así dicha sal trietilamonica de penicilina hecha reaccionar con dicho acetato potásico para producir penicilina potásica precipitada y acetato de trietilamonio que se disuelve en el líquido de la mezcla de reacción; y separar la penicilina potásica precipitada.

10

15

20

110.- Un método de producir la sal potásica de penicilina, que consiste en mezclar una solución de la sal trietilamonica de penicilina con una solución de acetato potásico; siendo dicha sal trietilamonica de penicilina disuelta en cloroformo; siendo dicho acetato potásico disuelto en un disolvente elegido de una clase que consiste en un alcohol anhidrico que tiene 1-8 átomos de carbono, y una mezcla de dicho alcohol anhidrico y agua en la cual el volu-

25



190142

una de dicho alcohol etílico es al menos en esencia 90 %
 de dicho mezcla; siendo dichas soluciones etílicamente
 a -10°C . a $+40^{\circ}\text{C}$., siendo así dicha sal trietilamónica de
 penicilina hecha reaccionar con dicho acetato potásico pa-
 ra producir penicilina potásica precipitada y acetato
 5 trietilamónico que se disuelve en el líquido de la mezcla
 de reacción; y separar la penicilina potásica precipitada.

122.- Un método de producir una sal alcalina
 de penicilina, que comprende etílicamente una solución de
 una sal de base orgánica de penicilina con una solución de
 10 una sal alcalina de un ácido orgánico, reaccionando dicha
 sal de base orgánica de penicilina y dicha sal alcalina
 de un ácido orgánico en la mezcla de reacción para produ-
 cir dicha sal alcalina de penicilina y una sal de base or-
 gánica de dicho ácido orgánico, y separar dicha sal alcali-
 15 na de penicilina de dicha sal de base orgánica de dicho
 ácido orgánico y del líquido de dicha masa de reacción.

123.- Un método de producir una sal alcalina
 de penicilina, que comprende etílicamente una solución de
 20 una sal de base orgánica de penicilina con una solución
 de una sal alcalina de un ácido orgánico, reaccionando di-
 cha sal de base orgánica de penicilina y dicha sal alcali-
 na de un ácido orgánico en la mezcla de reacción para pro-
 ducir dicha sal alcalina de penicilina y una sal de base
 25 orgánica de dicho ácido orgánico, y separar dicha sal alcali-
 na de penicilina de dicha sal de base orgánica de dicho
 ácido orgánico y del líquido de dicha masa de reacción,
 formando los disolventes de dichas soluciones una sola fase



190142

líquida en la cual dicha sal de base orgánica de dicho ácido orgánico es virtualmente soluble y dicha sal alcalina de penicilina es virtualmente insoluble.

5 14.- Un método de producir una sal alcalina de penicilina, que comprende entremezclar una solución de una sal de base orgánica de penicilina con una solución de una sal alcalina de un ácido orgánico y hacer reaccionar dichos productos disueltos para producir una sal alcalina de penicilina precipitada y separar la sal alcalina de penicilina precipitada del líquido de la masa de reacción; eli-

10 giéndose el disolvente de dicha sal de base orgánica de penicilina de una clase que consiste en líquidos orgánicos clorados, cetonas y alcoholes alifáticos monovalentes; siendo el disolvente de dicha sal alcalina de un ácido orgánico

15 seleccionado de una clase que consiste en un alcohol alifático que tiene 1-8 átomos de carbono, y una mezcla de dicho alcohol alifático y agua en la cual el volumen de dicho alcohol alifático es al menos en esencia 90 % de la mezcla en cuestión.

20 15.- Un método de producir la sal potásica de penicilina que comprende entremezclar una solución de una sal de base orgánica de penicilina con una solución de una sal potásica de un ácido orgánico y hacer reaccionar dichos productos disueltos para producir una sal potásica de penicilina precipitada y separar la sal potásica de penicilina pre-

25 cipitada del líquido de la masa de reacción; siendo el disolvente de dicha sal de base orgánica de penicilina seleccionado de una clase que consiste en líquidos orgánicos clorados, cetonas, y alcoholes alifáticos monovalentes, siendo el disol



190142

5 venta de dicha sal potásica de un ácido orgánico seleccionado de una clase que consiste en un alcohol alifático que tiene 1-8 átomos de carbono, y una mezcla de dicho alcohol alifático y agua en la cual el volumen de dicho alcohol alifático es al menos en esencia de 90 % del volumen de dicha mezcla.

10 16.- Un método de producir penicilina potásica que consiste en entremezclar una solución de penicilina trietilamónica en cloroformo a en esencia 20°C. con una solución de acetato potásico en un disolvente que es seleccionado de una clase que consiste en n-butanol y una mezcla de n-butanol y agua, reaccionando dichos productos disueltos para producir un precipitado de dicha penicilina potásica, y separar la penicilina potásica precipitada del líquido de la masa de reacción.

15 17.- Un método de producir sales alcalinas de penicilina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que acompaña y con los fines que se han especificado.

20 Entre líneas "accesas" "seca" "así".- vale.

Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 9 NOV. 1949

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL