

193814

P.- 8297.-
1.937.
"Aminoalcohol-Penicillin".-



1950

- 1 SEP. 1950

193814

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 6 de Julio de 1950, bajo el N°. 193.814,

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LØVERS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad danesa, establecida en 19, Brønshøjvej, Copenhague, Dinamarca, por:

"UN METODO PARA LA PRODUCCION DE AMINOESTERES DE PENICILINA".

-o-

Este invento se refiere a amino ésteres de penicilina y sales y compuestos amónicos cuaternarios de estos ésteres.

5 Se han hecho diversas tentativas para esterificar el grupo carboxilo de la penicilina. El método común de hacer reaccionar la sal de plata con un yoduro de alcohol no opera, pero se han preparado algunos ésteres sencillos tra-



tando penicilina libre con diamocloranos.

En el J. A. C. S., 70, pág. 2964-66 (1948) se describe un método de convertir el grupo carboxilo de bencil penicilina en un grupo básico preparando el anhídrido de bencil penicilina, haciendo reaccionar este anhídrido con β -dimetilaminoetanol y aislando el β -dicetilaminoetiléster en la forma de su hidrocioruro cristalino. Sin embargo, la preparación del anhídrido de bencilpenicilina es difícil, y hemos comprobado que es imposible reproducir los resultados que se dice se obtienen en este método conocido.

Un objeto del presente invento es la creación de un método nuevo y útil para producir ésteres aminoalcohólicos de penicilina y sales y compuestos amónicos cuaternarios de dichos amino-ésteres, por el cual se evita la inconveniencia de preparar previamente el anhídrido de penicilina, y los ésteres y derivados de los mismos se preparan fácilmente con buenos rendimientos.

Otros objetos del invento son la creación de varias sustancias nuevas y útiles que son ésteres aminoalcohólicos de penicilina, sales de dichos ésteres aminoalcohólicos y compuestos amónicos cuaternarios de los mismos. Más especialmente, el invento se refiere a las nuevas sustancias especificadas en lo que sigue.

Un objeto particular del invento lo constituyen nuevas sales difícilmente solubles de ésteres aminoalcohólicos.

Nuestro método mejorado consiste, en una realización, en hacer reaccionar una sal de penicilina con un haluro de amina terciaria de la fórmula que luego se especifica.



1938 14

1950

Esta reacción se eleva a cabo fácilmente, y el éster resul-
tante puede separarse convenientemente añadiendo un ácido pa-
ra formar una sal. Algunas de estas sales son fácilmente so-
lubles en agua y pueden usarse directamente para la inyección
5 paranteral de penicilinas disueltas, ya que poseen el pleno e-
fecto antibacteriano que corresponde al contenido en penici-
lina. Son especialmente ventajosos en el tratamiento de pa-
cientes que no pueden resistir la acción de sales metálicas
(ciertas enfermedades del corazón) y que no pueden, por con-
10 siguiente, ser tratados con, por ejemplo, penicilina sódica.
Otras de las sales, especialmente los hidroyoduros, son di-
fícilmente solubles en agua, y por consiguiente son especial-
mente aptas para su inyección en la forma de suspensiones, en
cuyo caso tendrán un efecto prolongado. Algunas de las sales
15 son capaces de cristalizar, al paso que otras son precipita-
das en forma amorfa, pero en cualquier caso las sales tienen
el pleno efecto antibacteriano que corresponde al del contenido
en penicilina.

En otra realización de nuestro invento, prepara-
20 mos primero un anhídrido mixto de penicilina y un ácido car-
boxílico alifático, y luego hacemos reaccionar el anhídrido
mixto con una amina terciaria que tenga un grupo hidroxilo
alcohólico.

En lo que sigue se da una descripción más detalla-
25 da de nuestro invento junto con algunos resultados de ensa-
yos clínicos con un éster de acuerdo con el invento y
además éste es ilustrado por cierto número de ejemplos, pero
desearíamos dar a entender que en modo alguno pueda considerarse



1950

193814

dimetilamino-2-cloro-propano, cloruro de benciletilaminoeti-
lo, cloruro de bencilmetilaminoetilo, cloruro de dibencil-
aminoetilo, N-(β -cloroetil)-piperidina, y N-(β -cloroetil)-
morfolina.

5

Importantes propiedades características de las nue-
vas sustancias de acuerdo con nuestro presente invento se i-
lustran por los siguientes ensayos biológicos que se realiza-
ron con hidroyoduro de ester dietilaminoetílico de penicili-
na en suspensión en una mezcla acuosa de fosfato de carboxi-
metil celulosa (denominada preparado A en lo que sigue). Es-
tos ensayos muestran que en ciertos aspectos el preparado A
es muy superior a los preparados de penicilina hasta ahora
conocidos, porque se acumula especialmente en los tejidos pul-
monares. Esto queda demostrado por lo que sigue:

10

15

25.000 unidades de preparado A se disolvieron en
2.5 cc. de solución salina, y la solución se inyectó a un
conejo de indias. A otro conejo de indias se le inyectaron
25.000 unidades de bencilpenicilina en 2,5 cc. de solución
salina. Ambos animales fueron sacrificados media hora más
tarde, y las concentraciones de penicilina fueron determi-
nadas en la sangre, el hígado, el bazo y los pulmones. Los
resultados se dan en la Tabla I.

20

Tabla I

25

30

	<u>Preparado A</u>		<u>Bencilpenicilina</u>	
	<u>unidades</u>	<u>Relación órgano/sangre</u>	<u>unidades</u>	<u>Relación ór- gano/sangre</u>
Sangre	13	1	28,5	1
Pulmón	52,8	4,05	10,4	0,36
Hígado	3,12	0,24	8,8	0,31
Bazo	1,44	0,11	2,25	0,08

1. LA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



193814

5 Esto muestra que el preparado A da una menor concentración en la sangre que la bencilpenicilina, pero que da una concentración cinco veces mayor en los pulmones. Esta acumulación en los pulmones es muy importante en el tratamiento de infecciones pulmonares y se muestra además en los siguientes experimentos, donde el preparado A se compara con la penicilina procaínica.

10 Los experimentos se realizaron mediante preparados que dan un efecto de depósito ligero así como uno pronunciado. Los resultados se dan en las Tablas II y III.

Tabla II

Efecto de depósito ligero

15 100.000 unidades de preparado A en suspensión en 4 cc. de solución salina inyectados subcutáneamente.

	media hora		una hora		dos horas.	
	unidades	relación	unidades	relación	unidades	relación
15 sangre	24	1	28,6	1	18,5	1
20 pulmones	124	5,2	118	4,1	31	1,7
Hígado	7,1	0,3	11,2	0,39	6,08	0,35
Bazo	3,3	0,14	3,9	0,13	2,2	0,12

25 100.000 unidades de penicilina-procaínica en suspensión en 4 cc. de solución salina inyectados subcutáneamente

	media hora		una hora		dos horas	
	unidades	relación	unidades	relación	unidades	relación
25 Sangre	45	1,0	30,8	1,0	22	1,0
Pulmones	16	0,35	14,4	0,43	8,8	0,40
Hígado	9,7	0,22	19,6	0,63	7,2	0,33
30 Bazo	2,2	0,05	2,72	0,09	1,44	0,05



P. 1950

193814

Tabla III

Efecto de depósito prolongado

100.000 unidades de preparado A en suspensión en 0,5 c.c. de solución salina

	una hora		seis horas		nueve horas	
	uni- dades	rela- ción	uni- dades	rela- ción	uni- dades	rela- ción
Sangre	4,0	1,0	7,52	1,0	6,4	1,0
Pulmones	7,08	1,77	9,0	1,19	4,95	0,78
Hígado	1,77	0,44	1,65	0,22	0,84	0,13
Bazo	0,54	0,14	0,6	0,08	0,24	0,04

100.000 unidades de penicilina-procaínica en suspensión en 0,5 c.c. de solución salina.

	una hora		seis horas		nueve horas	
	uni- dades	rela- ción	uni- dades	rela- ción	uni- dades	rela- ción
Sangre	6,56	1,0	8,8	1,0	10,36	1,0
pulmones	2,56	0,39	2,13	0,24	3,02	0,28
hígado	2,01	0,31	2,4	0,27	1,56	0,15
bazo	0,69	0,11	0,39	0,04	0,36	0,03

Estos experimentos muestran que el preparado A se acumula en los pulmones tanto cuando se da en condiciones en que se obtiene un efecto de depósito ligero como en condiciones en que se obtiene un efecto de depósito prolongado.

A fin de ensayar si el mismo efecto se encuentra en los seres humanos, se realizaron los experimentos siguientes.

A dos pacientes con bronquitis crónica con expectoración abundante se les inyectaron subcutáneamente 600.000 unidades de penicilina procaínica, y respectivamente, de preparado A, en suspensión en 1,8 cc. de solución salina, y las expectoraciones se recogieron en los periodos 0-2 horas, 2-4 horas, 4-6 horas y 6-8 horas. El contenido de penicilina en



193814

las expectoraciones se dá en la Tabla IV.

Tabla IV

		<u>Preparado A</u>			
		<u>0 - 2 horas</u>	<u>2 - 4 horas</u>	<u>4 - 6 horas</u>	<u>6 - 8 horas</u>
5	Paciente 1	0,34	0,88		
	Paciente 2	0,30	0,61		
	Paciente 3	0,32	0,63	0,49	0,28
	Paciente 4	0,31	0,22	0,24	0,22

		<u>Penicilina procaínica</u>			
		<u>0 - 2 horas</u>	<u>2 - 4 horas</u>	<u>4 - 6 horas</u>	<u>6 - 8 horas</u>
10	Paciente 1	< 0,1	< 0,1		
	Paciente 2	< 0,1	< 0,1		
	Paciente 3	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
	Paciente 4	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1

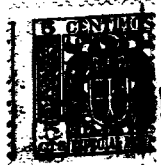
15 Estos experimentos muestran que la acumulación del preparado A tiene lugar en los pulmones del ser humano justamente como en el caso de los animales, ya que por inyección de preparado A es excretada mucha más penicilina por los pulmones que en el caso de penicilina procaínica.

20 Se han ensayado otros dos preparados, a saber hidrocloreuro del éster dietilaminoetílico de penicilina hidroyoduro del éster dimetilaminoetílico de penicilina que muestran propiedades muy similares.

25 En lo que sigue se ilustrará el invento por medio de algunos ejemplos.

Ejemplo 1.

12 c.c. de cloruro de dietilaminoetilo se añaden a una suspensión de 22 grs. de la sal sódica de penicilina en 300 c.c. de acetona anhidra. La mezcla se agita mecáni-



P. 1950

1938 14

5 camente durante 2 días a la temperatura ambiente. El cloruro de sodio precipitado se separa por filtración, y la acetona se evapora del filtrado en vacío hasta que el volumen es de 50 cc. Luego se añaden 300 c.c. de éter de petróleo. Después de reposar en hielo durante 3 horas, el éter de petróleo se decanta del aceite desprendido, y el último se lava con 50 c.c. de éter de petróleo. Luego el aceite se disuelve en 20 c.c. de alcohol anhidro, y a la última solución se le añade una solución de cloruro de hidrógeno en éter, enfriando y agitando hasta que una muestra diluida con agua 10 tenga un pH de 6. Ahora se añaden 200 c.c. de acetato de amilo a la solución clara, después de lo cual cristaliza el hidrocloreto del éster dietilaminoetílico de penicilina. Después de reposar a 0°C durante 3 horas, esta sal se separa 15 por filtración. El rendimiento es de 20.4 grs. a saber, 70% del teórico. El punto de fusión es de 140-150°C, y el contenido en nitrógeno de 8,9% en comparación con el teórico de 8,94%. Ensayada contra el Staphylococcus aureus, la sustancia posee 1200 unidades por miligramo. El yoduro del éster 20 dietilaminoetílico de penicilina, que es difícilmente soluble en agua, puede prepararse en forma similar a la usada para el hidrocloreto, pero se prepara con más facilidad por adición de una solución de un yoduro soluble, tal como el de potasio, a una de las sales solubles de éster dietilaminoetílico de penicilina, tal como el hidrocloreto o el fosfato. 25 Con ello, el hidroyoduro del éster dietilaminoetílico de penicilina se separa por cristalización, con un punto de fusión de 173-174°C después de secado. Ensayado contra el Staphylo-



1950

193814

coccus aureus, posee 1000 unidades por milígramo.

Ejemplo 2.

5 5,6 gramos de éster metillaurilaminoéfilico de penicilina se disuelven en 20 c.c. de benceno anhidro y se añaden con enfriamiento 1,6 grs. de yoduro de metilo. Después de reposar a 0°C durante 2 horas, el éster precipitado de penicilina con yoduro de dimetilhidroxietillaurilamonio se separa por filtración. El yoduro es una sustancia blanca amorfa fácilmente soluble en agua por reacción neutra y se destruye por calentamiento.

10

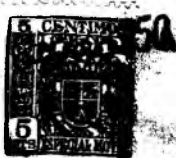
Ejemplo 3.

15 2 grs. de la sal potásica de penicilina se ponen en suspensión en 20 c.c. de dimetilacetamida y se añade 1 gr. de cloruro de dietilaminoetilo. La mezcla se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente. Después de separar el cloruro de potasio por filtración, la mezcla se evapora en el vacío hasta la consistencia de jarabe, que luego se disuelve en 15 c.c. de alcohol anhidro, y se añade cloruro de hidrógeno en solución alcohólica, hasta que una muestra se disuelva claramente en agua, teniendo la solución reacción neutra.

20 Al añadir éter y frotar con una espátula, se separa por cristalización el hidrocioruro del éster dietilaminoéfilico de penicilina. Punto de fusión, 147-148°C.

Ejemplo 4.

25 2 grs. de la sal trietilamínica de penicilina se calientan durante 2 horas sobre baño de vapor con 1 c.c. de



cloruro de dietilaminoetilo y 20 c.c. de acetona. Después de separar el hidrocioruro de tristilamina por filtración, la mezcla se trata como se describió en el ejemplo 1.

Ejemplo 5

5 2 grs. de penicilina procaínica se calientan durante 4 horas sobre baño de vapor con 1 c.c. de cloruro de dietilaminoetilo y 20 c.c. de acetona. El hidrocioruro de procaína precipitado se separa por filtración y la mezcla se trata como se describió antes.

10 Ejemplo 6.

 24.6 grs. de la sal sódica de penicilina se hierven durante 40 horas sobre baño de vapor con 14,9 grs. de cloruro de dimetilaminoetilo y 350 c.c. de acetona. Después de enfriamiento, se separa el cloruro sódico por filtración, y la mezcla de reacción se evapora en el vacío (la temperatura del baño ha de mantenerse por debajo de 30°C) hasta un volumen de unos 50 c.c. El residuo se precipita con 250 c.c. de gasolina de extracción, y el aceite precipitado se separa por decantación y se lava dos veces con 50 c.c. de gasolina de extracción, después de lo cual el aceite se disuelve en 75 cc. de alcohol anhidro. Ahora se añaden gradualmente 22,5 c.c. de una solución 2,5N de cloruro de hidrógeno disuelto en alcohol anhidro, hasta que una muestra se disuelva claramente en agua con reacción neutra, y por enfriamiento y frotamiento se separa por cristalización el hidrocioruro del éster dimetilaminoetilico de bencilpenicilina. Pueden obtenerse ulteriores cantidades añadiendo éter a las aguas madres.

15

20

25



193814

Punto de fusión, 156-157°C.

Ejemplo 7.

5 4,6 grs. del hidrocloreto de éster del ejemplo 6 se disuelven en 60 c.c. de agua, la solución se enfría con hielo, y se añaden 20 c.c. de una solución al 10% de yoduro potásico. El hidroyoduro difícilmente soluble se separa por cristalización. Después de filtración, se lava con agua y se seca a la temperatura ambiente. Punto de fusión, 189,5°C (con descomposición).

10 Ejemplo 8.

15 10 grs. de la sal sódica de penicilina se hierven sobre el baño de vapor durante 20 horas con 6,5 c.c. de 1-dimetilamino-2-cloropropano y 200 c.c. de acetona seca. Después de separar el cloruro sódico por filtración, la solución se evapora en el vacío a baja temperatura (menor de 30°C). El residuo se lava con gasolina de extracción y se disuelve en 50 c.c. de alcohol anhidro. La solución se neutraliza con una solución alcohólica de cloruro de hidrógeno como antes se ha descrito. Al añadir éter, precipita una sustancia blanca amorfa, que se lava con éter y se seca en el vacío. La sustancia es muy higroscópica y se descompone por calentamiento.

20 Ensayada contra el Staphylococcus aureus, el efecto antibiótico corresponde al del contenido teórico en penicilina.

25 Ejemplo 9.

25 grs. de la sal sódica de penicilina se hierven durante 20 horas sobre baño de vapor con 20 grs. de cloruro de benciletilaminoetilo y 350 c.c. de acetona seca. Después



P. 1950

193814

de separar el cloruro sódico por filtración, el filtrado se
evapora al vacío, hasta que el volumen es de 50 c.c. Después
de lavar el residuo tres veces con 150 c.c. de gasolina de
extracción, se disuelve en 100 c.c. de alcohol anhidro y se
5 neutraliza con cloruro de hidrógeno disuelto en alcohol. Al
añadir éter, precipita un aceite que se solidifica al lavar
con cantidades ulteriores de éter. La sustancia es muy hi-
groscópica y carece de punto de fusión bien definido.

10 Ensayada contra el Staphylococcus aureus, el efec-
to antibiótico corresponde al del contenido teórico en peni-
cilina.

Ejemplo 10.

15 Se prepara hidrocioruro del éster bencilmetilamino-
etílico de bencilpenicilina a partir de 25 grs. de la sal só-
dica de penicilina y 18,5 grs. de cloruro de bencilmetilami-
noetilo, según se describe en el ejemplo 9. Es una sustan-
cia amorfa blanca que es higroscópica y que carece de punto
de fusión bien definido, pero ensayada contra el Staphyloco-
20 coccus aureus, el efecto corresponde al del contenido teórico
en penicilina.

Ejemplo 11.

25 Se prepara hidrocioruro del éster dibencilamino-
etílico de bencilpenicilina a partir de 2 grs. de la sal só-
dica de penicilina y 2 grs. de β -cloroetildibencilamina en
20 c.c. de acetona seca, según se describió en el ejemplo 9.
Es una sustancia blanca amorfa que se descompone al calentar-
la. La potencia es de unas 1.000 u.i. por miligramo.



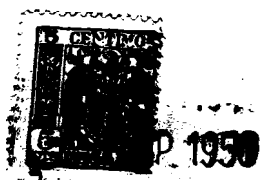
Ejemplo 12.

Se prepara hidrocioruro del éster metilaurilamino etílico de penicilina a partir de 13 grs. de la sal sódica de penicilina y 13 grs. de cloruro de metilaurilaminoetilo en 175 c.c. de acetona seca según se describió en el ejemplo 9. Es una sustancia amorfa blanca con una potencia de unas 1.000 u.i. por milígramo.

Ejemplo 13.

20 grs. de la sal sódica de penicilina se ponen en suspensión en 300 c.c. de acetona anhidra y se añaden 10.6 grs. de N-(β -cloroetil)-piperidina. La mezcla se deja reposar durante 3 días a la temperatura ambiente, con agitación. Después de separar el cloruro de sodio por filtración, el filtrado se evapora en el vacío a baja temperatura (menos de 30°C) hasta que se convierte en un jarabe, y éste se disuelve en 15 c.c. de benceno. Al añadir éter de petróleo, precipita un aceite que se lava repetidamente con éter de petróleo. Luego el aceite se disuelve en 25 c.c. de alcohol anhidro y se neutraliza con una solución alcohólica de cloruro de hidrógeno (una muestra se disuelve claramente en agua por reacción neutra). Al añadir éter seco se separa un jarabe que solidifica cuando se lava con éter adicional. El producto de reacción es hidrocioruro del éster piperidinoetílico de bencilpenicilina que es una sustancia amorfa que se descompone al calentarla.

Un ensayo del efecto antibiótico contra el Staphylococcus aureus muestra que la sustancia tiene una potencia de 1.000 unidades por milígramo.

Ejemplo 14.

10 grs. del hidrocioruro del ejemplo 13 se disuel-
ven en 70 c.c. de agua y se añade una solución de 4 grs. de
yoduro potásico en 15 c.c. de agua. El precipitado cristali-
zado, algo pegajoso, se lava repetidamente con acetona, se
5 filtra de la solución y se seca a la temperatura ambiente.
Se purifica por disolución en 35 c.c. de metanol y por adi-
ción de acetato de amilo a la solución. Con ello se separa
por cristalización hidroyoduro de éster piperidinoetilico de
bencil penicilina en estado puro. El punto de fusión es de
10 183,5-185°C (sin corregir). El yoduro es difícilmente solu-
ble en agua y contiene la cantidad teórica de unidades de pe-
nicilina ensayado contra Staphylococcus aureus.

Ejemplo 15.

15 Se prepara hidrocioruro del éster morfolinético
de bencil penicilina a partir de 10 grs. de la sal sódica de
penicilina y 12 grs. de N-(β -cloroetil)-morfolina usando el
método descrito en el ejemplo 13. Este compuesto es un pol-
vo blanco amorfo sin punto de fusión bien definido. Contiene
unas 1.000 unidades por miligramo. El correspondiente yodu-
20 ro es fácilmente soluble en agua.

Ejemplo 16.Hidrocioruro del éster dimetilamino etílico de penicilina

25 3,56 grs. de la sal sódica de penicilina se disuel-
ven en 12,5 c.c. de dimetilacetamida. La solución se enfría
a unos 5°C y se añaden 0,71 c.c. de cloruro de acetilo. La
mezcla se deja reposar a 5°C durante 5 minutos, y luego se
añaden 1,2 grs. de dimetilaminoetanol. Después de reposar



durante una hora a 5-10°C, la mezcla de reacción se evapora al vacío hasta que forme un líquido siruposo, que se lava luego repetidamente con éter de petróleo y se extracta luego con 15 c.c. de alcohol anhidro. Después de separar el cloruro sódico por filtración, la solución se neutraliza con cloruro de hidrógeno alcohólico., Una muestra se debe disolver en agua por reacción neutra. Al añadir éter y frotar con una espátula, cristaliza el hidrocloreuro del éster dimetilamino-
 5 étilico de penicilina. Se recristaliza desde una mezcla de éter y alcohol. El punto de fusión es de 156-157°C.
 10

Ejemplo 17.

Hidroyoduro de éster dimetilaminoetilico de penicilina.

3,56 grs. de la sal sódica de penicilina se hacen reaccionar como se describe en e-1 ejemplo 16, pero en lugar de evaporar la mezcla de reacción al vacío se diluye con 30
 15 c.c. de agua y se neutraliza con ácido clorhídrico diluido. Luego se añade una solución acuosa concentrada de 1,5 grs. de yoduro sódico, y al frotar con una espátula cristaliza el hidroyoduro del éster dimetilaminoetilico de penicilina en cristales incoloros con punto de fusión de 189,5°C.
 20

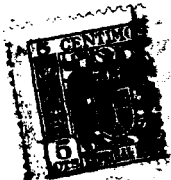
Ejemplo 18.

Hidrocloreuro del éster dietilaminoetilico de penicilina.

Esta sustancia se prepara como se describió en el ejemplo 16, usando dietilaminoetanol. El punto de fusión es de 148-150°C.
 25

Ejemplo 19.

Hidroyoduro del éster dietilaminoetilico de penicilina.



SEP. 1950

193814

El método de producción es análogo al descrito en el ejemplo 17. El punto de fusión de la sustancia es de 173-174°C.

Ejemplo 20.

5 Hidroyoduro del éster piperidino etílico de penicilina.

Usando el método descrito en el ejemplo 17 se hace reaccionar β -hidroxiethyl piperidina con el anhídrido mixto de penicilina y ácido acético.

10 El hidroyoduro, que es difícilmente soluble en agua, tiene el punto de fusión de 183,5-185°C.

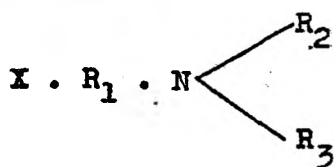
Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Dinamarca, el 7 de Julio de 1949, bajo el Número 2288/49, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

15

---- N O T A ----

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

20 1ª. Un método de producir aminoésteres de penicilina, en el cual una sal de penicilina se hace reaccionar con un haluro de la fórmula:



5 donde X es halógeno, R₁ es un residuo alcohólico divalente y R₂ y R₃ son alcohol o aralcoholo o en el cual R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, o en el cual un anhídrido mixto de penicilina y un ácido carboxílico alifático se hace reaccionar con un amino-alcohol de la fórmula:



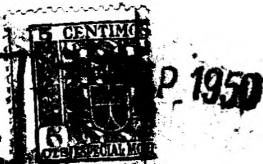
2°. Un método según se reivindica en el punto 1°, en el cual R₂ o R₃ es un grupo alcohol de cadena larga.

15 3°. Un método según se reivindica en los puntos 1° ó 2°, en el cual R₁ es un residuo alcohólico divalente de cadena larga.

4°. Un método según se reivindica en cualquiera de los puntos 1° a 3°, en el cual la sal de penicilina es una sal metálica, tal como una sal alcalina.

20 5°. Un método según se reivindica en cualquiera de los puntos 1° a 3°, en el cual la sal es una sal de penicilina con una amina terciaria, tal como trietilamina o procaina.

25 6°. Un método según se reivindica en cualquiera de los puntos 1° a 5°, en el cual el aminoéster se hace reac-



cionar además con un compuesto del tipo R_4Y , donde R_4 es alcoholilo, e Y es un residuo de un ácido.

5 7°. Un método según se reivindica en cualquiera de los puntos 1°. a 5°. , en el cual el aminoéster se hace reaccionar además con un ácido para formar una sal.

8°. Un método según se reivindica en el punto 7°. , en el cual el ácido es cloruro de hidrógeno.

10 9°. Un método según se reivindica en el punto 8°. , en el cual el hidrocloruro del aminoéster es precipitado con un yoduro para formar el correspondiente hidroyoduro del aminoéster.

10 Un método para la producción de aminoésteres de penicilina.

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

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 9.

SEP 1950
SEP 1950
Alberto de Elzaburu
Por Poder.

Eul