

204059

P - 10.151.-



1952

204059

18 JUN 1952

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

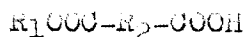
por VEINTE años

a nombre de JACINTO MEGIAS, de nacionalidad española,  
residente en Ferraz 7, Madrid,

por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA SOLUBILIZACION  
DE CLORAMFENICOL ".-

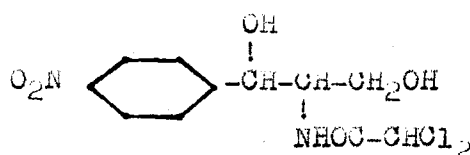
Es frecuente la solubilización de productos  
químico-farmacéuticos insolubles tales como sulfamidas, es-  
teroides, etc. que tienen en su molécula grupos funcionales,  
hidroxilo y amina mediante una esterificación con un anhí-  
drido de ácido dibásico aromático (ftálico, nitroftálico,  
etc.), obteniéndose un éster ácido de fórmula general:





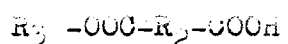
en donde  $R_1$  representa el resto del producto a solubilizar y  $R_2$  el resto correspondiente al anhídrido del ácido dibásico utilizado.

El L-treo-2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenil-1,3-propanodiol, o cloramfenicol:



tiene en su molécula, dos grupos-oxhidrilos alcohólicos, por lo que se pensó en aplicar dicho procedimiento general para la preparación de derivados solubles del cloramfenicol, formando sales solubles de dichos ésteres ácidos.

Hemos comprobado que haciendo reaccionar el cloramfenicol con anhídridos de ácidos dibásicos tales como los anteriormente indicados, resultan nemiésteres de fórmula general:



siendo  $R_1$  el resto del cloramfenicol y  $R_2$  el resto que corresponde al anhídrido utilizado.

La reacción se conduce en distintos disolventes como dioxano, cloroformo, acetato de etilo, adicionados de cantidades variables de piridina que favorece en todo caso la esterificación.



Terminada la reacción, se procede a la eliminación y recuperación del disolvente por destilación a presión reducida. Del residuo se extrae el ácido formado con disolución acuosa de bicarbonato, se precipita el ácido y se purifica por cristalización.

Las sales de metales pesados como mercurio, plata, cobre, estaño, hierro, níquel y zinc, son insolubles mientras que las de metales alcalinos y alcalino-térreos son muy solubles en agua y en varios disolventes orgánicos (metanol, etanol y acetona).

No obstante las sales de metales pesados son bastante solubles en agua caliente y precipitan al enfriar por lo cual pueden cristalizarse y servir ello como método para la purificación de estos derivados solubles del cloramfenicol.

#### EJEMPLO 1.

10 g. de cloramfenicol se disuelven en 25 c.c. de piridina anhidra y se añaden 5,5 g. de anhídrido ftálico. Se calienta la mezcla a 70-80°C durante una hora. La mezcla de reacción se deja enfriar y se disuelve en 150 c.c. de éter etílico. A continuación se extrae la piridina con 150 c.c. de ácido clorhídrico 2N, completando la extracción con los lavados con 25 c.c. de agua cada vez. El ácido se extrae de su solución etérea con 3,5 g. de bicarbonato sódico disueltos en unos 30 c.c. de agua, agitando energicamente para lograr una buena extracción. Se decanta la capa



acuosa, se agita con carbón activo y se filtra. Del filtra-  
do se obtiene el ácido acidulando con ácido clorhídrico a  
pH 1-2. Se obtiene un producto ligeramente rojizo que se  
purifica por cristalización de agua-metanol al 30%.

La sal sódica se prepara en disolución acuosa  
disolviendo el ácido en agua con la cantidad calculada de  
bicarbonato. También puede hacerse neutralizando la diso-  
lución etérea del ácido a pH = 8-9 con disolución de hidróxi-  
do sódico en alcohol absoluto. Estas disoluciones son per-  
fectamente estables y no depositan producto sólido alguno  
ni por prolongado reposo.

Las sales de metales pesados se obtienen simple-  
mente por mezcla de disolución de sal sódica del ácido en  
cuestión con la cantidad correspondiente de solución acuosa  
de una sal soluble del metal.

#### EJEMPLO 2.

10 g. de cloramfenicol se disuelven en 20 c.c.  
de dioxano seco se adicionan de 5 c.c. de piridina anhidra y  
5,5 g. de anhídrido ftálico. Se calienta la mezcla a 70-  
80° durante media hora y al cabo de este tiempo se elimina  
el disolvente por destilación a presión reducida. El resi-  
duo aceitoso se extrae con 3.5 g. de bicarbonato sódico en  
unos 30 c.c. de agua. Se deja en reposo la mezcla y se se-  
para el cloramfenicol no alterado. Se precipita el ácido como  
en el ejemplo primero y se procede en todo lo demás como se in-  
dica en aquél.

204059



- N O T A -

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

5 19.- Un procedimiento para la obtención de derivados solubles de cloramfenicol, por la reacción de este compuesto con anhídridos de ácidos bibásicos aromáticos y preparación de sales alcalinas o alcalino-terreos del hemi-ester formado.

10 20.- Un procedimiento de acuerdo con el punto anterior en el que el anhídrido empleado es el del ácido ftálico.-

21.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 19., en que se forma la sal sódica.

15 22.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 19., en que el anhídrido empleado es el del ácido ftálico y la sal sódica.

204059



59.- Un procedimiento para la solubilización de cloramfenicol.

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

5 Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

14 JUN 1952

P. A.

Dr. de Ezcaray  
de Fola