

208018

P - 10.789.-

G. 1.663.-

208018



2 MAR. 1953

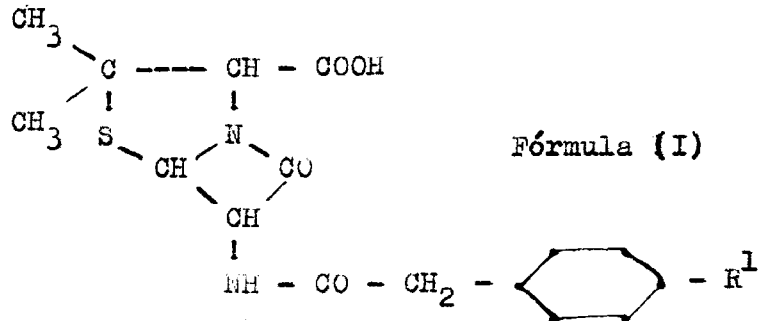
MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
e n  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED, entidad británica,  
establecida en Greenford Road, Greenford, Middlesex, Inglaterra,  
por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
NUEVOS DERIVADOS DE PENICILINA ".-

-----

Este invento se refiere a mejoras en o relativas a la preparación de esteres y amidas de penicilina G y penicilina X; como es bien sabido, actualmente, la penicilina G y la penicilina X pueden representarse por la fórmula general



10 en donde  $\text{R}^1$  representa hidrógeno en el caso de la penicilina G, o un grupo hidroxilo en el caso de la penicilina X. El termino "penicilina" será empleado a continuación tanto para la penicilina G como para la penicilina X.

15 Se ha comprobado que el mantenimiento de una concentración efectiva de penicilina en determinadas partes del cuerpo puede prolongarse administrando determinados de sus derivados al paciente en cuestión, siendo un ejemplo de derivado adecuado para tal fin el ester dietin aminoetilico de la penicilina; se cree que un efecto similar puede obtenerse convirtiendo la penicilina en uno u otro de sus derivados del ácido carboxílico.

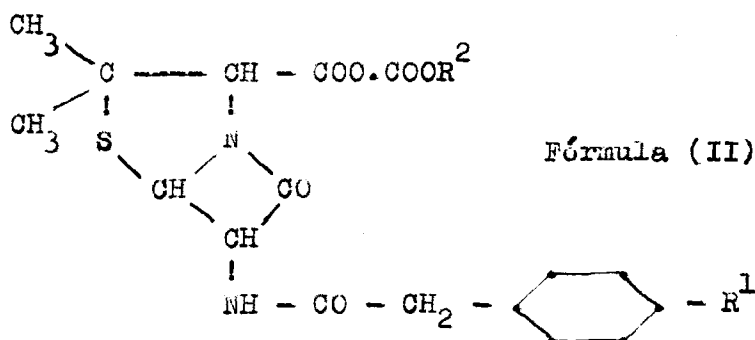
20

25 Durante los trabajos de investigación que hemos realizado en este campo, hemos descubierto un nuevo y sencillo método de obtener esteres y amidas de penicilina, que creemos de ventajas generales y que puede aplicarse en general. En diversos casos, el rendimiento es mejor que el obtenido por los métodos hasta ahora conocidos. Nuestro nuevo método facilita por lo tanto la investigación de los ésteres y amidas de penicilina, siendo de particular valor por ser



aplicable en general, en contraste con los métodos conocidos hasta ahora, para proporcionar rendimientos razonablemente buenas y por ser sencillo de realizar. Además no se precisan reactivos que pudieran ser propensos a causar una rápida descomposición de la penicilina.

Nuestro nuevo método para la preparación de esteres y amidas de penicilina se basa en el empleo, como productos intermedios, de nuevos compuestos de la fórmula general



donde  $R^1$  tiene el significado más arriba indicado, y  $R^2$  es un grupo alcohol, aralcohol o arilo. Estos compuestos, que pueden prepararse fácilmente por la acción de un ester clorofórmico sobre una sal penicilínica, pueden convertirse sencillamente en un ester penicilínico tratándose con un compuesto hidroxílico en condiciones básicas, o en una amida, tratándose con una amina primaria o secundaria.

De acuerdo con lo antedicho, el invento comprende como nuevos compuestos, compuestos de la fórmula general II arriba indicada, donde R tiene el significado arriba indicada, donde R tiene el significado arriba mencionado.



De acuerdo con otra característica del invento, creamos un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general II, en el cual una sal penicilínica es hecha reaccionar en un disolvente inerte con un éster cloroformico.

De acuerdo con otra característica mas del invento, creamos un proceso para la producción de ésteres y amidas de penicilina, en el cual los compuestos de la fórmula general II son hechos reaccionar en un disolvente inerte con un compuesto hidroxílico en condiciones básicas, según se definirá más tarde, o con una amina primaria o secundaria.

Preferimos emplear compuestos tales de la fórmula general (II) en los cuales  $R^2$  es un grupo alcohol que no tenga más de cuatro átomos de carbono, por ejemplo un grupo metílico, etílico, propílico o butílico, o un grupo bencílico, y el invento incluye expresamente tales compuestos, su preparación, tal como aquí se describe, y su conversión en ésteres o en amidas.

El proceso de acuerdo con el invento es especialmente valioso en la preparación del éster dietilaminoético de penicilina, el cual se sabe posee valiosas propiedades terapéuticas, particularmente en el tratamiento del tejido pulmonar enfermo.

El invento incluye, por lo tanto, específicamente un proceso para la producción del éster dietilaminoético de penicilina, en el cual se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (II) citada con dietilaminoetanol en presencia de un disolvente inerte.



5 Debemos hacer observar, no obstante, que en la conversión de penicilina en uno de sus ésteres o una de sus amidas de acuerdo con el invento, no es preciso aislar el compuesto intermedio, y que los compuestos deseados pueden obtenerse haciendo reaccionar la sal de la penicilina en un disolvente con el éster cloroformico, y añadiendo después, en el caso de ésteres, el compuesto hidroxílico en condiciones básicas, o en el caso de las amidas, la amina primaria o secundaria.

10 Cualquier sal conveniente de penicilina puede ser empleada en el proceso de acuerdo con el invento, bien sea una sal de base orgánica, o bien una sal metálica. Algunas sales, por ejemplo, las sales amínicas primarias, no son apropiadas, como es natural, puesto que sus porciones básicas pueden reaccionar con el anhídrido; recordaremos al efecto, que existe un cierto número de bases metálicas y orgánicas, que o bien destruyen la penicilina, o no forman sales con ella. Nosotros preferimos utilizar sales penicilínicas de aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina y N-etilpiperidina, si bien otros ejemplos de sales adecuadas son las de sodio o de potasio.

25 Los disolventes empleados en la formación de los nuevos compuestos de la fórmula general (II) tienen que ser, como es natural, inertes frente a los reactivos. En el caso de emplearse sales de penicilina derivadas de bases orgánicas, nosotros preferimos utilizar disolventes como el cloroformo, el acetato etílico, la acetona o el éter, y si se emplean sales metálicas, preferimos que el disolvente sea uno



de los miscibles con agua, tales como la acetona, el dioxano o el tetrahidrofurano, con o sin adición de agua. Es preferible que tales disolventes acuosos no contengan mas de aproximadamente un 30% de agua. Tales disolventes son también adecuados para la segunda fase y el disolvente empleado en las fases primera y segunda puede, naturalmente, ser el mismo.

Ambos procesos aquí descritos deben realizarse preferentemente a bajas temperaturas del orden de los  $-20^{\circ}\text{C}$ . a  $+60^{\circ}\text{C}$ ., siendo una temperatura conveniente y adecuada la de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ .

Según mencionamos ya más arriba, para formar los esteres de acuerdo con el invento, se añade el compuesto hidroxílico "en condiciones básicas"; debe entenderse que tales condiciones básicas se cumplen bien por la presencia de una amina terciaria, o bien por el empleo de un compuesto hidroxílico que contenga él mismo un grupo amino terciario.

Como ejemplos de aminas terciarias adecuadas, empleadas para crear las condiciones básicas, citaremos la piridina, la anilina dimetílica o la trietilamina.

Normalmente no será preciso aislar el compuesto de la fórmula general II, más arriba citada, en la preparación de esteres y amidas como aquí se describe, pero dicho aislamiento puede efectuarse, si así se desea, por ejemplo, tal como se describirá más tarde en el ejemplo 10.

Los ésteres y las amidas preparadas de acuerdo con el invento pueden aislarse por ejemplo de la mezcla de reacción por uno de tres modos, de acuerdo con el tipo de ester o amida formado, es decir:

208018



1. Esteres y amidas neutros.

Una solución en el disolvente no acuoso, o un extracto en cloroformo de la solución acuosa, se lava con una solución tampón de citrato (pH 2.0) con objeto de separar el exceso de base, y con una solución tampón de fosfato (pH 8,0) para separar toda penicilina no transformada; se seca la solución y se separa el disolvente de ella mediante destilación.

2. Esteres y amidas básicos.

La solución de los reactivos en un disolvente orgánico no miscible con agua, se lava con una solución tampón de fosfato (pH 8,0) y se seca; se separa de ella el disolvente mediante destilación y el residuo es recibido en acetona u otro disolvente adecuado, del cual se precipita la amida o el ester básicos en forma de haluro de hidrógeno.

3. Esteres y amidas ácidos.

La solución de reactivos en un disolvente orgánico no miscible con agua, es extraída con una solución de bicarbonato sódico. Se acidula la fase acuosa, se extrae con un disolvente orgánico adecuado, se seca el extracto orgánico y se separa el disolvente mediante destilación.

Para la mejor comprensión del invento daremos los ejemplos siguientes unicamente a título de ilustraciones.

E J E M P L O 1.

Metilbencilpenicilinato.

(a) Sal trietilamónica de bencilpenicilina (1,9g.) en cloroformo sin alcohol (10 cm<sup>3</sup>) fué removida a 0°

208018



5 con una solución de etilcloroformiato (0,475 g.) en cloroformo (5 cm<sup>3</sup>) durante 10 minutos. A esta solución, transparente e incolora, se añadió metanol (10 cm.<sup>3</sup>) que contenía unas pocas gotas de piridina. Se observó una lenta evolución de dioxido de carbono. Después de reposar a 0° durante una hora se vertió la mezcla reactiva en una gran cantidad de agua, extrayéndose con cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó con un tampón de citrato a pH 2, seguido de dos lavados con un tampón de fosfato a pH 7,8. Después de secar, se extrajo el cloroformo mediante destilación a presión reducida, proporcionando un sólido blanco (0,81 g.). La recristalización desde el tetracloruro de carbono suministró el ester metílico puro (0,51 g.), p.f. 96,5 - 97,5° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> + 172 c = 1 en CHCl<sub>3</sub>), (Véase Penicillin Monograph Princeton 1945, página 94).

15 (b) Bencilpenicilinato sódico (3,56 g.) en acetona acuosa (25 cm<sup>3</sup> de acetona al 90%) fué removido a 0° con una solución de etilcloroformiato (1,085 g.) en acetona (5 cm<sup>3</sup>) durante 10 minutos. El cloruro sódico precipitado fué extraído mediante filtración. Al filtrado, transparente, se añadió metanol (10 cm<sup>3</sup>) que contenía unas cuantas gotas de piridina; se dejó reposar la mezcla a 0° durante una hora, antes de verse en una gran cantidad de agua. La materia orgánica se extrajo con cloroformo, lavándose el extracto una vez con 20 tampón a pH 2 y dos veces con tampón a pH 7,8. Después de 25 secar, se separó el disolvente a presión reducida, recristalizándose el residuo sólido blanco desde tetracloruro de carbono/éter de petróleo, obteniéndose el ester metílico puro

208018



(2,12 g; 66%), p.f. 96,5 - 97,5°

$[\alpha]_D^{22} = 172^\circ$  (en  $\text{CHCl}_3$ ).

E J E M P L O 2.

Fenil bencilpenicilinato.

Sal trietilamónica de bencilpenicilina (4,35 g) en cloroformo sin alcohol (10 cm<sup>3</sup>) fué removida a 0° con una solución de cloroformiato etílico (1.085 g.) en cloroformo (10 cm<sup>3</sup>) durante 10 minutos. Se añadió fenol (0,94 g.) en cloroformo (10 cm<sup>3</sup>), que contenía unas pocas gotas de piridina, y la mezcla de reacción se dejó reposar a 0° durante toda la noche. La solución de cloroformo se lavó a pH 2 y dos veces a pH 7,8. Después de secada, se separó el disolvente mediante destilación a baja presión; se disolvió el residuo en éter (20 cm<sup>3</sup>), dejándose reposar a 0° durante unas horas. Los cristales blancos formados fueron recogidos y recristalizados desde etilacetato/éter, obteniéndose el éster renílico en forma de agujas blancas (1,09 g.; 27%), p.f. 154 - 155°

$[\alpha]_D^{22} + 151^\circ$  (c = 1 en  $\text{CHCl}_3$ ). (Hallado: C, 64,5; H, 5,5; N, 7,05.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$  requiere C, 64,35; H, 3,4; N, 6.85%).

E J E M P L O 3.

25

2-dietilaminoetil bencilpenicilinato.

(a) Bencilpenicilinato potásico (3,73 g.) en acetona acuosa (25 cm<sup>3</sup> de acetona al 90%) a 0° fué tratado



con etilcloroformiato (1.085 g.) en acetona (5 cm<sup>3</sup>) durante  
 10 minutos. Se agregó dietilaminoetanol (1,13 g.) en aceto-  
 na (5 cm<sup>3</sup>) dejándose reposar la mezcla reactiva a 0° durante  
 30 minutos. Después de verterse en una gran cantidad de  
 5 agua fría, se extrajo la materia orgánica con cloroformo.  
 Se separó el disolvente en el vacío, restando una goma parda  
 (1,87 g.). La goma fué disuelta en acetona (1,0 cm<sup>3</sup>), aña-  
 diéndose después la solución, bajo agitación vigorosa, a una  
 solución helada de ácido acético glacial (0,4 cm<sup>3</sup>) en agua  
 10 (6,5 cm<sup>3</sup>). La solución acuosa fué extraída con un poco de  
 acetato etílico, enfriada después a 0°, y se añadió lentamen-  
 te una solución de yoduro sódico (1 g.) en agua (5 cm<sup>3</sup>). El  
 sólido blanco precipitado, se separó por filtración y se secó.  
 El rendimiento de ester hidroyoduro fué de 2,31 g. p. f.  
 15 177-178°. (hallado: I, 22,55 C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>SI requiere I, 22,6%).

(b) Sal trietilamónica de bencilpenicilina  
 (8,7 g) en cloroformo (22 cm<sup>3</sup>) fué tratada con etilcloroform-  
 miato (2,17 g.) en cloroformo (10 cm<sup>3</sup>) a 0° durante 10 minu-  
 tos. A la solución transparente se añadió dietilaminoetanol  
 20 (2,34 g.) en cloroformo (10 cm<sup>3</sup>), dejándose reposar la solu-  
 ción a 0° durante 40 minutos. Después de lavar la solución  
 de cloroformo con agua, se separó el disolvente y se disol-  
 vió el residuo (7,48g.) en acetona (2 cm<sup>3</sup>). La solución de  
 acetona enfriada a 0°, fué añadiéndose lentamente a una solu-  
 25 ción bien removida de ácido acético glacial (1,6 cm<sup>3</sup>), y  
 agua (20 cm<sup>3</sup>) y hielo (7 g.). La solución acuosa se separó  
 mediante filtración de una pequeña cantidad de sólido gomoso  
 que se había formado, añadiéndose a continuación lentamente a

208018



La solución fría como el hielo, una solución de yoduro sódico (4 g. en agua (20 cm<sup>3</sup>)). El hidroyoduro de ester precipitado fué recogido en forma de sólido cremoso (8,23 g.) p.f. 173 - 177°.

E J E M P L O 4.

Ciclohexilamida de bencilpenicilina.

10 (a) Una sal trietilamónica de bencilpenicilina (4,35 g.) en cloroformo sin alcohol (10 cm<sup>3</sup>) fué removida a 0° con etilcloroformiato (1.085 g.) en cloroformo (10 cm<sup>3</sup>) durante 10 minutos. Se añadió a la solución transparente ciclohexilamina (0,99 g.) en cloroformo (10 cm<sup>3</sup>), observándose  
15 una vigorosa evolución de dióxido de carbono. Después de reposar a 0° durante 30 minutos, la solución en cloroformo fué lavada con tampones a pH 2 y pH 7,8, y después de secarse, se extrajo el disolvente a presión reducida, suministrando un sólido de un color canela pálido (4,1 g.). La cristalización  
20 desde acetato etílico proporcionó la ciclohexilamida de bencilpenicilina en forma de láminas blandas (3,42 g; 84%) p.f. 197,5 - 199°  $[\alpha]_D^{22} + 246$  (c = 1 en CHCl<sub>3</sub>). (Hallado: C, 63,8; H, 7,0; N, 9,85. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> requiere C, 63,6; H, 7,95; N, 10,1%).

25 (b) Bencilpenicilinato sódico (3,566 g.) en acetona acuosa (25 cm<sup>3</sup> de acetona al 90%) fué removido a 0° con una solución de etilcloroformiato (1.085 g.) en acetona (5 cm<sup>3</sup>) durante 10 minutos. El cloruro sódico precipitado fué

208018



extraído mediante filtración, añadiéndose al filtrado transparente ciclohexilamina (0,99 g.). Después de reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla reactiva fué vertida en un tampón a pH 2, extrayéndose la materia orgánica con cloroformo. El extracto de cloroformo fué lavado dos veces con un tampón a pH 7,8, secado, y separado al disolvente en el vacío. El sólido residual (2,1 g.) fué recristalizado desde etilacetato, suministrando la ciclohexilamida como láminas blancas (1,75 g.) 42% p.f. 196 - 197°.  $[\alpha]_D^{21} + 248$  (c = 1 en  $\text{CHCl}_3$ ).

#### E J E M P L O 5.

##### 2:2 dimetilciclohexilamida de bencilpenicilina.

Preparado como para la ciclohexilamida de bencilpenicilina en el ejemplo 4 (a) de más arriba. Partiendo de la sal trietilamónica de bencilpenicilina (4,35 g.), etilcloroformiato (1.085 g.), y 2:2-dimetilciclohexilamina (1,27 g.). Aislado en forma de cubos blancos (2,97 g.; 65%), p.f. 218-220° (d),  $[\alpha]_D^{22} + 213$  (c = 1 en  $\text{CHCl}_3$ ) (Hallado C, 65,0; H, 7,6; N, 9,2.  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$  requiere C, 64,95; H, 7,5; N, 9,45%).

#### E J E M P L O 6.

##### p-toluidida de bencilpenicilina.

Preparado como para la ciclohexilamida de bencilpenicilina en el ejemplo 4 (a) de más arriba. Partiendo



de la sal trietilamonica de bencilpenicilina (4,35 g.), etilcloroformiato (1,085 g.), y p-toluidina (1,07 g.). Aislado en forma de agujas blancas (3,65 g; 86%) p.f. 192-193°

5  $[\alpha]_D^{22} + 286$  (c = 1 en  $\text{CHCl}_3$ ), (Hallado: C, 65,8; H, 6,3; N, 9,95;  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}_2$  requiere C, 65,25; H, 5,95; N, 9,9%).

#### E J E M P L O 7.

##### Morfalida de bencilpenicilina.

10 Preparada como para la ciclohexilamida de bencilpenicilina en el ejemplo 4 (a) de más arriba. Partiendo de la sal trietilamónica de bencilpenicilina (4,35 g.), etilcloroformiato (1,085 g.), y morfolina (0,87 g.). Aislada como agujas blancas (3,12 g; 78%), p.f. 176,5 - 178°

15  $[\alpha]_D^{22} + 89$  (c = 1 en  $\text{CHCl}_3$ ). (Hallado: C, 59,6; H, 6,15; N, 10,9;  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$  requiere C, 59,55; H, 6,25; N, 10,4%).

#### E J E M P L O 8.

##### Dietilaminoetilamida de bencilpenicilina.

20 Preparado como la ciclohexilamida de bencilpenicilina en el ejemplo 4 (a) de más arriba, a excepción de que se omitió el lavado con el tampón ácido a pH 2. Partiendo de la sal trietilamonica de bencilpenicilina (4,35 g.), etilcloroformiato (1,085 g.) y N.N.-dietiletlenodiamina

25 (1,16 g.). Aislado en forma de cubos blancos (3,72 g. 82%) p.f. 143,5 - 145°  $[\alpha]_D^{22} + 227$  (c = 1 en  $\text{CHCl}_3$ ) Hallado: C, 61,0; H, 7,4; N, 12,9.  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$  requiere C, 61,1;

208018



105

H, 7,45; N, 12,95%.

E J E M P L O 9.

5

Etanolamida de bencilpenicilina.

Preparado como para la ciclohexilamida de bencilpenicilina en el ejemplo 4, (a). Partiendo de la sal trietilamónica de bencilpenicilina (4,35 g.), etilcloroformiato (1,085 g. y etanolamina (0,61g.)). Aislado como rosetas en forma de plumas blancas (3,24 g; 86%) de acetato etílico, p.f. 129-131°,  $[\alpha]_D^{22} + 256$  (c = 1 en  $\text{CHCl}_3$ ), (Hallado: C, 57,1; H, 6,4; N, 10,95.  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$  requiere C, 57,3; H, 6,15; N, 11,15%).

15

E J E M P L O 10.Carbetoxianhidrido de bencilpenicilina.

Sal trietilamónica de bencilpenicilina (4,35 g.) en cloroformo seco (20  $\text{cm}^3$ ) a 0° fué removida con cloroformiato etílico (1,085 g.) en (10  $\text{cm}^3$ ) durante 10 minutos. La solución cloroformica fué lavada dos veces con agua helada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), y separado el disolvente en el vacío a 0°. Los últimos vestigios de cloroformo fueron separados por bajo de 25° a una presión de 10 - 4 mm. El carbetoxianhidrido de bencilpenicilina fué aislado en forma de goma incolora (1,95 g.)  $[\alpha]_D^{22} + 159$  (c = 1 en  $\text{CHCl}_3$ ) (Hallado: C, 55,9; H, 5,65; N, 6,95.  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_3\text{S}$  requiere C, 56,15; H, 5,54; N, 6,9%).

208018



E J E M P L O 11.

Acido p-amidobenzoico de bencilpenicilina.

5 Sal trietilamonica de bencilpenicilina (4,35 g.)  
en acetona seca (20 cm<sup>3</sup>) fué removida a 0° con cloroformiato  
etilico (1,085 g.) en acetona (10 cm<sup>3</sup>) durante 20 minutos,  
extrayéndose las agujas blancas separadas mediante filtración,  
añadiéndose al filtrado ácido p-aminobenzoico (1,37 g.) y agi-  
tándose la mezcla reactiva a temperatura ambiente durante to-  
10 da la noche. Después de vertida en un gran volumen de agua,  
se extractó la materia orgánica con acetato etílico y la ma-  
teria ácida se extractó del acetato etílico con una solución  
de bicarbonato sódico. La capa acuosa fué separada, acidula-  
da, y la materia orgánica extraída en cloroformo. Después de  
15 secado, se redujo el volumen de la solución clorofórmica me-  
diante destilación, se añadieron éter y éter de petróleo, y  
se dejó reposar la solución durante toda la noche. El sólido  
formado fué recogido y recristalizado desde el acetato etíli-  
co/gasolina, proporcionando el ácido p-amidobenzoico de ben-  
20 cilpenicilina en forma de sólido blanco (3,2 g.). p.f. 130 -  
138° (d)  $[\alpha]_D^{22} + 301$  (c = 1 en acetato etílico) (Holysz  
y Stavely, loc. cit. dan p.f. 130 - 135° (d)  $[\alpha]_D^{26} + 295$   
en acetato etílico).

25 E J E M P L O 12.

Carbobenciloxi anhídrido de bencilpenicilina.

Sal trietilamínica de bencilpenicilina (4,35 g.)

208018



disuelta en cloroformo "Analar" (25 mls.) fué removida en un baño de agua de hielo mientras se añadía una solución de cloroformiato bencílico en tolueno (42% p/v; 2,47 mls.). Transcurridos 10 minutos se lavó rápidamente la solución con dos partes de agua helada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida, proporcionando una goma espesa color amarillo pálido (2,80 g.), que no se pudo cristalizar ni seguir purificando.  $[\alpha]_D^{20} = +146^{\circ}$  (1% en cloroformo). (Hallado: N, 6,81%.  $C_{24}H_{24}O_6N_2S$  requiere N, 5,98%).

A una solución del anhidrido preparada según se ha descrito más arriba, se añadió una solución de alcohol furfurílico (0,98 g.) en cloroformo "analar" (10 mls.). Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante 14 horas después de haber añadido trietilamina (4 gotas), levándose a continuación con una solución de ácido cítrico (0,1 m.), una solución de fosfato monohidrógeno sódico (0,2 m.) y agua, y secándose sobre sulfato sódico. Al extraerse el disolvente a presión reducida, se obtuvo un aceite amarillo (2,86 g.) que al ser disuelto en tetracloruro de carbono depositó lentamente cristales de bencilpenicilinato furfurílico (0,3 g.), p.f. 121 - 4°.

Dos recrystalizaciones desde tetracloruro de carbono subieron el punto de fusión a 130,5 - 133,5°. (hallado: N, 6,8.  $C_{21}H_{22}O_5N_2S$  requiere N, 6,8%).

E J E M P L O 13.-

Ciclohexilamida de bencilpenicilina.

208018



5 A una solución del anhidrido preparado de acuerdo con el ejemplo 12, se añadió una solución de ciclohexilamina (0,99 g.) en cloroformo "Analar" (10 mls.). Después de reposar a temperatura ambiente durante  $\frac{1}{2}$  hora, se lavó la solución, se secó y se evaporó como anteriormente, proporcionando un semi-sólido amarillo (3,09 g.). Una recristalización desde acetato etílico produjo ciclohexilamida de bencilpenicilina en forma de placas blancas (0,86 g.), p.f. 191-3° no deprimido al añadir un espécimen auténtico.

E J E M P L O 14.

Carboisobutilexi anhidrido de bencilpenicilina.

15 Sal trietilamínica de bencilpenicilina (4,35 g.) disuelta en cloroformo "Analar" (15 mls.) fué removida en un baño de agua de hielo mientras se añadía una solución de cloroformiato isobutílico en tolueno (11,4%; 11,9 mls.). Transcurridos 10 minutos se lavó rápidamente la solución con dos partes de agua helada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad bajo presión reducida, proporcionando una goma amarilla pálida (2,60 g.) que no pudo cristalizarse ni seguir siendo purificada  $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$  (1% en  $\text{CHCl}_3$ ). (Hallado: N, 6,46%.  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$  requiere N, 6,45%.)

25 A una solución del anhidrido preparado como anteriormente, se añadió una solución de alcohol furfurílico (0,98 g.) en cloroformo "Analar" (10 mls.). Se agregó trietilamina (4 gotas), y después de someter a reflujo la solución durante  $\frac{1}{2}$  hora, se preparó al igual que en el ejemplo 12,

208018



5 proporcionando una goma amarilla (4,11 g.). Esta goma disuelta en acetato etílico se hizo pasar a través de una columna de alúmina (100 g.) rebajada mediante la adición de ácido acético diluido (10%; 5 mls.). La evaporación a presión reducida del eluato proporcionó un aceite amarillo (1,88 g.), el cual después de cristalizar y recrystalizar desde tetracloruro de carbono, proporcionó ester furfurílico de bencilpenicilina (0,31 g.), p.f. 129,5 - 131,5°, no deprimido al añadir un espécimen auténtico.

E J E M P L O 15.

Ciclohexilamida de bencilpenicilina.

15 A una solución helada del anhídrido preparado de acuerdo con el ejemplo 14 se añadió una solución de ciclohexilamina (0,99 g.) en cloroformo "Analar" (10 mls.). Después de 3/4 de hora a temperatura de baño de hielo se lavó la solución, se secó y se evaporó al igual que en el ejemplo 12, suministrando un sólido blanco (3,90 g.) p.f. 170-8°, que cristalizó desde acetato etílico en forma de placas blancas (2,26  
20 g.) p.f. 196-7° no deprimido al añadir un espécimen auténtico de ciclohexilamida de bencilpenicilina.

E J E M P L O 16.

Carboisopropiloxi anhídrido de bencilpenicilina.

Sal trietilaminica de bencilpenicilina (8,7 g.) disuelta en cloroformo "Analar" (30 mls.) fué removida en

208018



5 un baño de agua helada mientras se añadía una solución de cloroformato isopropílico en tolueno (6,4%; 38,2 mls.). Después de 30 minutos se diluyó la mezcla a 200 mls. con cloroformo "Analar", dividiéndose en dos partes. Una de las partes se lavó rápidamente por dos veces con agua helada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad a presión reducida, proporcionando un cristal casi incoloro (2,74 g.) que no pudo ser cristalizado  $[\alpha]_D^{20} + 151^\circ$  (1% en  $\text{CHCl}_3$ ) (Hallado: N, 6,9%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$  requiere N, 6,7%).

10 A la otra parte de la solución de anhídrido se añadió una solución de ciclohexilamina (0,99 g.) en cloroformo "Analar" (10 mls.). Después de hora y media a temperatura ambiente se lavó la solución, se secó y se evaporó al igual que en el ejemplo 12, suministrando un sólido blanco  
15 (3,00 g.) p.f. 159 - 166°, que cristalizó desde acetato etílico en forma de placas blancas (1,63 g.) p.f. 191 - 3° no deprimido al añadir un espécimen auténtico de ciclohexilamida de bencilpenicilina.

20 EJEMPLO 17.

Carbometoxi anhídrido de bencilpenicilina.

25 Sal trietilaminica de bencilpenicilina (2,17 g.) disuelta en cloroformo "Analar" (10 mls.) fué remvida a temperatura ambiente mientras se añadía cloroformato etílico (0,4 mls.). Después de diez minutos se lavó la solución por dos veces con agua fría, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. Se obtuvo una goma casi incolora



(1,8 g.), que no pudo ser cristalizada.  $[\alpha]_D^{20} + 151,8^\circ$   
 (c = 1 en  $\text{CHCl}_3$ ) (Hallado: C, 53,2%; H, 5,5%; N, 7,21%.  
 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$  requiere C, 55,1%; H, 5,1%; N, 7,15%).

E J E M P L O 18.

Bencilpenicilinato furfurílico.

Una suspensión de sal trietilamínica de bencilpenicilina (2,17 g.) en éter (10 mls.) fué removida mientras se agregaba cloroformato etílico (0,5 mls.) seguido de piridina (2 gotas). Al cabo de 10 minutos se añadió alcohol furfurílico (0,43 mls.), sometiendo a reflujo la mezcla durante 30 minutos. Se enfrió, se filtró, y se lavó el filtrado con agua, ácido clorhídrico diluido (0,02 N), solución de bicarbonato sódico, agua, y finalmente se secó sobre sulfato de magnesio. En este estado, el éster se depositó por cristalización, añadiéndose entonces cloroformo (20 mls.), separándose el sulfato de magnesio de la solución mediante filtración. La evaporación del disolvente en el vacío proporcionó una goma (0,95 g.) que cristalizó lentamente desde tetracloruro de carbono en forma de agujas blancas (0,25 g.) p.f. 119 - 124°.

Una recristalización desde tetracloruro de carbono subió el punto de fusión a 127 - 129°.  $[\alpha]_D^{20} + 163^\circ$  (c = 1 en  $\text{CHCl}_3$ ).

E J E M P L O 19.

Ciclohexilamina de bencilpenicilina.

208018

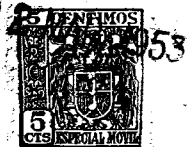


Una suspensión de sal trietilamínica de bencilpenicilina (2,17 g.) en dioxano (10 mls.) fué removida mientras se agregaba clororormiato etílico (0,5 mls.) seguido de piridina (2 gotas). Después de 10 minutos se añadió ciclohexilamina (0,61 mls.), dejándose reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró a continuación, separándose la mayor parte del dioxano del filtrado en el vacío. Se agregó un exceso de agua, extractándose la mezcla con cloroformo, lavándose y secándose a continuación al igual que en el ejemplo 18. La evaporación del disolvente en el vacío suministró un sólido gomoso (3 g.), que cristalizó desde acetato etílico en forma de placas blancas (1 g.) p.f. 193 - 195°.  $[\alpha]_D^{20} + 246$  ( $c = 1$  en  $\text{CHCl}_3$ ).

#### E J E M P L O 20.

##### ciclohexilamida de bencilpenicilina.

Una suspensión de sal trietilamínica de bencilpenicilina (2,17 g.) en tetrahydrofurano (10 mls.) fué removida mientras se le agregaba cloroformiato etílico (0,5 mls.) seguido de piridina (2 gotas). Después de 10 minutos se añadió ciclohexilamina (0,61 mls.), dejándose reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se siguió tratando al igual que en el ejemplo 19, suministrando un sólido gomoso blanco (2,9 g.), que cristalizó desde acetato etílico en forma de placas blancas (0,95 g.) p.f. 196 - 196°.  $[\alpha]_D^{20} + 246,5$  ( $c = 1$  en  $\text{CHCl}_3$ ).



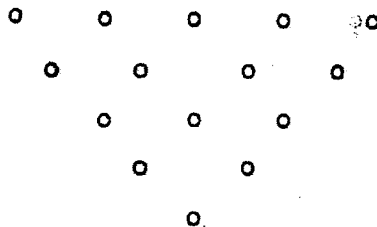
E J E M P L O 21.

Ciclohexilamida de bencilpenicilina.

5 Se añadió cloroformiato metílico (0,5 mls.) a una suspensión removida de sal trietilamínica de bencilpenicilina (2,17 g.), así como piridina (3 gotas) en acetato etílico (20 cm<sup>3</sup>). Se agregó ciclohexilamina (0,61 mls.), dejándose reposar la mezcla durante 30 minutos. El producto se aisló al igual que en el ejemplo anterior, peso 1,5 g. p.f.

10 195 - 197°  $[\alpha]_D + 247^\circ$  (c = 1 en CHCl<sub>3</sub>).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña con fecha 29 de Febrero de 1.952, bajo el número 5384/1.952, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

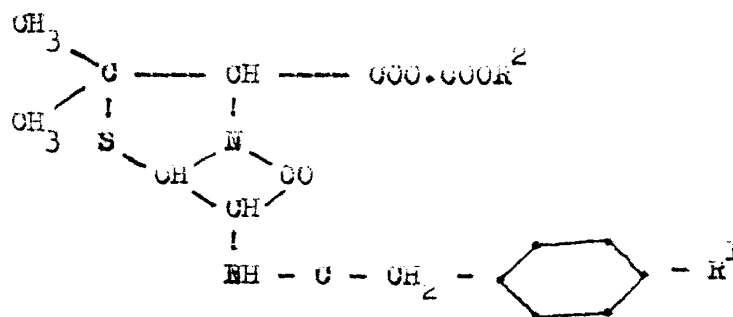




- N O T A -

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

1º.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general:



en donde  $R^1$  es hidrógeno o un grupo hidroxilo, y  $R^2$  es un grupo alcohilo, aralcoñilo o arilo, en el cual una sal de penicilina se hace reaccionar en un disolvente inerte con un éster cloroformico.

2º.- Un procedimiento para la preparación de compuestos según se reivindica en la reivindicación 1ª, en el cual  $R^2$  es un grupo alcohilo que no contiene más de cuatro átomos de carbono.

3º.- Un procedimiento para la preparación



de compuestos según se reivindica en la reivindicación 1ª, en el cual R<sup>2</sup> es un grupo metílico, etílico, propílico, butílico o bencílico.

5 4ª.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el cual la sal de penicilina es una sal amónica terciaria de penicilina.

10 5ª.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 4ª, en el cual el disolvente empleado es cloroformo, acetato etílico, acetona o éter.

6ª.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1ª - 3ª, en el cual la sal penicilínica es una sal metálica.

15 7ª.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 6ª, en el cual el disolvente empleado es un disolvente orgánico miscible con agua, que no debe contener arriba de un 30% de agua.

20 8ª.- un procedimiento para la preparación de ésteres o amidas de penicilina en el cual los compuestos tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1ª - 3ª, se hacen entrar en reacción en un disolvente inerte con un compuesto hidroxílico en condiciones básicas tal como se definen estas aquí, o con una amina primaria o secundaria.

25 9ª.- Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 8ª, en el cual el susodicho compuesto hidroxílico es dietilaminoetanol.

10ª.- Un procedimiento para la preparación

208018



de nuevos derivados de penicilina.

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

La presente Memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

1 JUN. 1955

Madrid,

P. A.

Alberto de Elzabur  
Por Poder.

