

PATENTE DE INVENCION
=====

Le A 2984-Sp.

226921

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de sales de penicilina".

=====

Solicitantes : FARBENFABRIKEN BAYER, Aktiengesellschaft,
entidad alemana, residente en Leverkusen-
Bayerwerk, Alemania.

=====

Se ha descubierto que la 1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolina y sus derivados C-sustituidos por uno o
varios restos de hidrocarburos forman sales bien cris-
talizadas de la penicilina.

5. Las sales de penicilina y las tetrahidro-
isoquinolinas se pueden obtener en forma usual por la
reacción de penicilina o sus sales con las tetrahidro-
isoquinolinas o sus sales en agentes disolventes acuo-
sos u orgánicos. Como penicilina se puede utilizar la
10. penicilina G o también otras penicilinas, tales como



226921

por ejemplo, la fenoximetilopenicilina conocida como penicilina V.

- Sustituyentes adecuados de la tetrahidroisoquinolina son por ejemplo los grupos alquílicos,
15. cicloalquílicos, arílicos y aralquílicos. Se pueden encontrar en uno o varios átomos de carbono del anillo isoquinolínico. La solubilidad de las sales de penicilina depende solamente de la sustitución del sistema de anillo de la tetrahidroisoquinolina. La sal de penicilina
20. G del miembro inicial de este anillo, es decir de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, posee, por ejemplo, una solubilidad en agua de un 2%. Por sustitución con un resto bencílico en la posición 1 se consigue una
25. reducción de la solubilidad de la correspondiente sal de penicilina a un 0,3%. La correspondiente sal 1-fenilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-penicilina-G, por el contrario, tiene una solubilidad en agua de solamente un 0,2%. Estas dos sales últimamente mencionadas presentan, debido a su difícil solubilidad después de la
30. inyección, un efecto retardador muy favorable. Debido a que no irritan y su ligera toxicidad son excelentemente adecuados para la fabricación de preparados inyectables de utilización clínica.

- Seleccionando adecuadamente el sustituyente
35. en el sistema del anillo de la isoquinolina se tiene en la mano la obtención de sales con una solubilidad adecuada para el caso correspondiente. Esto no solamente es importante para la terapéutica sino también para la precipitación de la forma ácida de la penicilina,
40. como sal, de agentes disolventes orgánicos en el



226921

transcurso de la fabricación técnica.

EJEMPLO 1.

45. 1,68 g de hidrocloreto de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina se disuelven en 10 cm³ de agua y se agregan gota a gota a una solución acuosa de 4,35 g de trietiloaminopenicilina G. Después de poco tiempo se efectúa la cristalización. Los cristales se aíslan en la forma usual. Tienen una eficacia de 1270 en unidad/mg. Punto de fusión 96°.

50. EJEMPLO 2.

55. 1,33 g de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina se disuelven en 20 cm³ de éter y se mezcla con una solución etérica que se obtuvo acidificando y deseterificando una solución acuosa de 4,35 g de trietiloaminopenicilina G. Después de poco tiempo se inicia la cristalización. Los cristales se aíslan en la forma usual. Estos tienen una eficacia de 1270 en unidad/mg. Punto de fusión 96°.

EJEMPLO 3.

60. 2,45 g de hidrocloreto de 1-fenilo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina se disuelven en 10 cm³ de agua y se mezclan gota a gota con una solución acuosa de 4,35 g de trietiloaminopenicilina G. Los cristales precipitados y aislados en forma usual muestran una eficacia de 1060 en unidad/mg. Punto de fusión 119°.

65. EJEMPLO 4.

70. 209 mg de 1-fenilo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina se disuelven en 10 cm³ de éter y se mezclan gota a gota con una solución etérica obtenida acidificando y deseterizando una solución acuosa de 435 mg de trietiloaminopenicilina-G. La 1-fenilo-1,2,3,4-



226921

tetrahidroisoquinolina-penicilina precipitada en forma cristalina se aisla en la forma usual. Tiene una eficacia de 1060 en unidad/mg. Punto de fusión 119°.

EJEMPLO 5.

75. 2,58 g de hidrocloreuro de 1-bencilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se disuelven en 50 cm³ de agua y se mezclan gota a gota con una solución de 4,35 g. de trietiloaminopenicilina-G en 30 cm³ de agua. La sal cristalizada y aislada en la forma usual tiene una
80. eficacia de 1023 en unidad/mg. Punto de fusión 125°.

EJEMPLO 6.

85. 4,46 g de 1-bencilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se disuelven en 50 cm³ de éter. A esto se agrega, gota a gota, una solución etérica obtenida por acidificación y deseterización de una solución acuosa de 8,70 g de trietiloaminopenicilina-G. Los cristales precipitados se aislan en forma usual. Muestran una eficacia de 1023 en unidad/mg. Punto de fusión 125°.

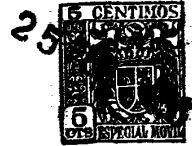
EJEMPLO 7.

90. 2,58 g de hidrocloreuro de 1-bencilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se disuelven en 100 cm³ de agua y lentamente se mezclan con una solución acuosa de 3,89 g de penicilina V-potásica. La sal cristalizada y aislada en la forma usual tiene una eficacia de 1080 unidades
95. de penicilina V/mg. Punto de fusión 133°.

EJEMPLO 8.

100. 2,23 g de 1-bencilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se disuelven en 50 cm³ de éter. Se gotea una solución concentrada de 3,50 g de ácido-penicilina V en acetona. Los cristales precipitados en la nevera

226921



muestran una eficacia de 1080 unidades de penicilina V/mg. Punto de fusión 133°.

N O T A

226921

Descrita suficientemente la naturaleza del

105. invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente
110. presentada en Alemania con fecha 1 de abril de 1955, nº F 17.240 IVc/12p, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de
115. Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de sales de penicilina"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de sales de penicilina, caracterizado porque se reaccionan

120. penicilina o sus sales con las 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina o con una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina C-sustituida por uno o varios restos de hidrocarburos o con sus sales.

2º.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque como penicilina se utiliza penicilina G.

125.

3º.- Procedimiento para la obtención de sales de penicilina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

130.

Madrid,
FARBENFABRIKEN BAYER, Aktiengesellschaft.
J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
P. P.

25 FEB. 1956