



9 JUN 5

curado suprimir este defecto descubriendo derivados exentos de sabor y que se disociasen fácilmente en el cuerpo para dar origen al cloranfenicol, y de este modo poder disponer de disoluciones o jarabes para la administración por la boca.

20 La patente alemana 879.840 se refiere a la esterificación del cloranfenicol en el grupo oxidrilo primario, con ácidos grasos algo elevados, por ejemplo con ácido palmítico o esteárico. Citaremos también aquí la patente norteamericana 2.568.555 que se refiere a la obtención de acetales insípidos

25 del cloranfenicol. Estos derivados según nuestras detenidas investigaciones no se disocian completamente en el cuerpo en sus elementos, de suerte que teniendo en cuenta la circunstancia de que solamente el cloranfenicol libre actua completamente, su aplicación en la terapia no es muy económica,

30 pues este antibiótico es una sustancia relativamente costosa.

Para aprovechar terapéuticamente de modo completo el cloranfenicol tiene por otra lado tambien cierta importancia la posibilidad de una aplicación parenteral completamente eficaz. Para este objeto se emplean ya disoluciones o suspensiones cristalinas de cloranfenicol. Por lo demás el cloranfenicol solo limitadamente es soluble en los líquidos usuales para las inyecciones, de suerte que no pueden prepararse disoluciones muy concentradas cuya aplicación se ofrece en muchos

35 casos. Prescindiendo de esto, la aplicación parenteral de disoluciones o suspensiones cristalinas de cloranfenicol se ha

40 dificultado por el hecho de que el cloranfenicol se reabsorbe facilisimamente por esta vía y también se separa de nuevo rápidamente.

Por consiguiente la búsqueda de nuevos ésteres del cloranfenicol debe partir del hecho de que por una parte su disociación en el organismo en cloranfenicol libre y el radical ácido

45



75 exento de sabor, lo mismo que como disoluciones para la administración por ejemplo intramuscular, la magnitud molecular de los radicales acílicos existentes en el componente de α -oxiácido desempeña un papel especial. Para la primera aplicación ofrecen ventajas las combinaciones con un radical
80 acílico (aproximadamente C 10-20) de peso molecular relativamente elevado, mientras que para la propinación parenteral se deben en general preferir radicales acílicos de bajo peso molecular, siempre que por requerirse una acción de depósito lo más elevada posible, convenga también la presencia de
85 radicales acílicos más elevados.

Para muchas aplicaciones de la terapia puede ser también conveniente obtener preparados que juntamente con un mono- o diéster preparado según el invento contengan también cloranfenicol libre, como también pueden emplearse mezclas de
90 los nuevos ésteres por sí solos o unidos con cloranfenicol libre.

Ejemplo 1

Mono-estearoilglicolato-3 de cloranfenicol

Para la obtención de cloruro de estearoiloxiacetilo se
95 calientan 12,5 g (=0,105 mol) de cloruro de tionilo destilado a 50°, y poco a poco se tratan con 23,9 g (=0,068 mol) del ácido estearoiloxiacético con P.F. 88-90°. Después de hora y media es homogénea la mezcla de reacción. Se mantiene durante otras 16 horas a 45-50° la temperatura del baño. Luego el cloruro de tionilo en exceso se separa por destilación al va-
100 cío y el residuo se trata por dos veces con 150 ccm de benzol seco exento de tiofeno y se concentra a sequedad. Se obtienen 25,2 g (=99,3 % del teórico) de cloruro ácido como sustancia blanca cristalina.



105 20,3 g (=0,063 mol) de cloranfenicol se tratan con 7,5 g
 (=0,095 mol) de piridina y 31 ccm de cloruro de etileno. A 65°
 se disuelve el cloranfenicol. Poco a poco y a gotas se incor-
 pora la disolución de 25,0 g (=0,069 mol) de cloruro de este-
 110 rooilxiacetilo en 42 ccm de cloruro de etileno, después de
 lo cual la mezcla de reacción se mantiene a 65° durante una
 hora. La disolución clara amarilloparda de la reacción se
 agita y separa, después de enfriar a la temperatura del local
 por dos veces con 250 ccm de ácido clorhídrico n=0,1 cada
 vez, una vez con 250 ccm de disolución de bicarbonato sódico
 115 al 2 % y finalmente con agua.

El cloruro de etileno se separa por destilación al vacío
 a 40°. El residuo oleaginoso (40,25 g = 99,2 % del teórico)
 se disuelve en 100 ccm de hexano y se abandona durante
 dos días para cristalizar en el armario de hielo. El preci-
 120 pitado grueso cristalino se separa por aspiración y se seca.

Rendimiento: 25,5 g (62,8 % del teórico), p.f. 74-76°.
 $C_{31}H_{48}N_2O_3Cl_2$ calc.: C 57,50 H 7,47 N 4,33 Cl 10,94
 hall.: 57,52 7,43 4,29 10,69

De las aguas madres pueden aislarse otros 10,0 g (=24,6 % del
 125 teórico de monoéster. P.f. 74-76°. Las aguas madres del se-
 gundo cristalizado proporcionan enfriadas a -80°, 4,2 g
 (=10,3 % del teórico) con p.f. 40-43°.

Por el mismo método se obtienen:

- 130 mono-araquinoilglicolato-3 de cloranfenicol
- mono-palmitinoilglicolato-3 de cloranfenicol
- mono-laurinoilglicolato-3 de cloranfenicol
- mono-caprinoilglicolato-3 de cloranfenicol
- mono-cinamoilglicolato-3 de cloranfenicol

Ejemplo 2.

135 Mono-acetilglicolato-3 de cloranfenicol

95,0 g (=0,294 mol) de cloranfenicol se disuelven a 65°



en 35,0 g (=0,443 mol) de piridina y 250 ccm de cloruro de etileno. Luego se incorpora a gotas una disolución de 44,4 g (=0,325 mol) de cloruro de acetoxiacetilo en 100 ccm de cloruro de etileno. La mezcla de reacción se deja durante una hora a 65° y luego se trabaja como se ha indicado en el ejemplo 1.

El mono-acetilglicolato-3 de cloranfenicol es un aceite casi incoloro que en el decurso de un par de semanas cristalizó en una sustancia con el punto de fusión 86-88° [α] = 0° (éster acético).

D El rendimiento es de 124,3 g (=99,8 % del teórico).

$C_{15}H_{16}N_2O_3Cl_2$	cal.:	C 42,57	H 3,81	N 6,62	Cl 16,76
	hall:	42,29	3,96	6,51	16,80

Por el mismo método se obtienen:

mono-butirilglicolato-3 de cloranfenicol
mono-enantoilglicolato-3 de cloranfenicol

Ejemplo 3.

Mono-palmitoilglicolato-3 de cloranfenicol.

Para la obtención de cloruro del ácido palmitoilglicólico se calientan 238,0 g de cloruro de tionilo destilado (2,0 mol) a 65° y se incorporan poco a poco 314,5 g (1,0 mol) de ácido palmitoilglicólico. Después de hora y media se pone homogénea la mezcla de reacción. Se mantiene a 45-50° durante otras 16 horas la temperatura del baño. Después se separa el cloruro de tionilo en exceso por evaporación al vacío y el residuo se trata por dos veces con 300 ccm de benzol seco y exento de tiofeno y se concentra a sequedad.

Rendimiento: 332,9 g (100,0 % del teórico).

165 $C_{18}H_{33}O_3Cl$	calc.:	C = 64,94	H = 9,99	Cl = 10,65
	hall.:	64,96	10,02	10,60



A una suspensión de 323,1 g de cloranfenicol (1,0 mol) en 1,0 litros de cloruro de etileno y 118,7 g de piridina (1,5 mol) se hace llegar a 5,10° en el decurso de 10 horas y agitando enérgicamente, una disolución de 332,9 g de cloruro del ácido palmitoilglicólico (1,0 mol) en 1,8 litros de cloruro de etileno. La mezcla de reacción se agita por dos veces con 3 litros de ácido clorhídrico n-0,1, una vez con dos litros de disolución al 2 % de bicarbonato sódico y finalmente dos veces con 2 litros de agua cada una. El pequeño precipitado de palmitoilglicolato sódico originado al agitar la disolución con bicarbonato, se separa por aspiración. La disolución de cloruro de etileno se filtra sobre sulfato sódico y se concentra al vacío a 40° hasta peso constante.

170 Rendimiento: 554,0 g (89,4 % del teórico).

Para eliminar el diéster existente todavía en la cantidad de unos 5-8 % se agita este producto impuro con 1,9 litros de bencina (DAB 6, Kp 50-70°) y 100 ccm de cloruro de etileno. El residuo se separa por aspiración y se lava con bencina.

185 Rendimiento: 432,5 g (69,8 % del teórico). P.f. 63-66°.

Para la purificación se recristaliza el monoéster en éter di-isopropílico.

Rendimiento: 372,0 g (60,0 % del teórico). P.f. 66-88°

[α]_D²⁰ = 0° (2 % éster acético)

190 $C_{29}H_{44}N_2O_8Cl_2$ calc.: C = 56,22 H = 7,16 Cl = 11,45
hall.: 56,20 7,14 11,47

El análisis con papel cromatográfico demuestra una sustancia individual. Del valor R_F se deduce que se trata del 3-éster.



195 Repitiendo la separación de mono-éster/di-éster se pueden obtener todavía de las aguas madres 10-20 % de mono-palmitoilglicolato-3 puro de cloranfenicol.

Ejemplo 4

Di-acetilglicolato-1,3 de cloranfenicol

200 A una suspensión de 53,2 g de cloranfenicol (0,165 mol) en 150 ccm de cloruro de etileno y 39,1 g de piridina (0,495 mol) se hace llegar agitando en el decurso de una hora a 30° una disolución de 50,0 g de cloruro del ácido acetilglicólico (0,370 mol) en 250 ccm de cloruro de etileno. Se sigue agitando otra hora.

Luego la mezcla de reacción se trata dos veces agitando-la cada vez con 1,0 litros de ácido clorhídrico n-0,1, por una vez con 1,0 litros de disolución al 2 % de bicarbonato sódico y finalmente dos veces con un litro de agua cada una.

210 La disolución de cloruro de etileno se filtra sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío a 40° hasta peso constante.

Rendimiento: 93,3 g (90,0 % del teórico).

La sustancia es un aceite amarillo claro que hasta ahora no ha cristalizado.

215 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Cl}_2$ calc.: C = 43,61 H = 3,85 Cl = 13,55
hall.: 43,58 3,86 13,61

En el papel cromatográfico la sustancia aparece como individual y según el valor R_f es el diéster.

220 El contenido de cloranfenicol determinado por el espectro UV = 61,8 %; calc.: 61,7 %.

Ejemplo 5

Mono-butirilglicolato-3 de cloranfenicol

238,0 g de cloruro de tionilo (recien destilado y exento de cloruro de sulfurilo) (2,0 mol) se calientan a 55-60°;



225 agitando y en el decurso de una hora se hacen llegar a gotas lentamente 146,1 g de ácido butirilglucónico, Kp_2 108° (1,0 mol). La mezcla de reacción se mantiene todavía durante 10 a 15 horas a 40-45°.

El cloruro de tionilo en exceso se elimina por destilación a 45° a vacío ligero y luego se fracciona el cloruro del ácido butirilglucónico. Kp_{13} 85°.

Rendimiento: 152,0 g (92,4 % del teórico).

$C_6H_9O_3Cl$	calc.:	C = 43,78	H = 5,51	Cl = 21,54
	hall.:	43,75	5,45	21,70

235 A una suspensión de 323,1 g de cloranfenicol (1 mol) en 1,0 litros de cloruro de etileno (exento de alcohol y agua) y 118,7 g de piridina (1,5 mol) se hacen llegar a 5-10° agitando enérgicamente y en el decurso de 15 horas una disolución de 164,6 g de cloruro del ácido butirilglucónico en 1,8
240 litros de cloruro de etileno, a través de un capilar.

La mezcla de reacción se agita por dos veces cada una con 3 litros de ácido clorhídrico n-0,1, una vez con 2 litros de disolución al 2% de bicarbonato sódico y finalmente dos veces cada una con dos litros de agua. La disolución de
245 cloruro de etileno se filtra sobre disolución de sulfato sódico y se concentra al vacío a 40° hasta peso constante.

Rendimiento: 413,0 g (91,2 % del teórico).

Para eliminar el di-éster existente en un 10 % se re-
cristaliza el producto impuro primeramente en cloruro de
250 etileno y finalmente en alcohol butílico sec.

Rendimiento: 278,0 g P.f. 94-96°

$C_{17}H_{20}N_2O_8Cl_2$	calc.:	C = 45,24	H = 4,47	Cl = 15,71
	hall.:	45,23	4,47	15,75

El papel cromatográfico demuestra una sustancia indivi-
255 dual. Además del valor R_f se desprende que se trata del 3-mono-



éster.

Ejemplo 6

Di-butirilglicolato-1,3 de cloranfenicol

A una suspensión de 323,1 g de cloranfenicol (1,0 mol)
 230 en 1,0 litros de cloruro de etileno (exento de alcohol y agua)
 y 237,4 g de piridina (3,0 mol) se hace llegar a 30° y en
 el decurso de una hora y agitando enérgicamente, una disolu-
 ción de 329,2 g de cloruro del ácido butirilglicólico en
 2,5 litros de cloruro de etileno. Se siguió agitando durante
 235 1 hora.

Luego la mezcla de reacción se agita una vez con dos
 litros de ácido clorhídrico n-0,5, una vez con 3 litros de
 ácido clorhídrico n-0,1, una vez con dos litros de disolu-
 ción al 2 % de bicarbonato sódico y finalmente dos veces
 240 con 2 litros de agua cada una. La disolución de cloruro de
 etileno se filtra sobre sulfato sódico y se concentra al va-
 cío a 40° hasta peso constante.

Rendimiento: 538,2 g (93,0 % del teórico).

La sustancia es oleosa. Hasta ahora no se la ha podido
 245 cristalizar en ningún disolvente. Para la purificación se
 disuelve el producto impuro en acetona abs., se trata con
 carbón activo, se calienta durante 30 minutos a ebullición
 débil y después de filtrar se separa totalmente el disolven-
 te a vacío elevado.

250	$C_{23}H_{28}N_2O_{11}Cl_2$	calc.:	C = 47,68	H = 4,87	Cl = 12,24
		hall.:	47,63	4,90	12,25

El cromatograma de papel demuestra una sustancia indi-
vidual que según el valor R_f es el 1,3-di-éster.

Ejemplo 7

255 Cinamoilglicolato-3 de cloranfenicol

30,5 g de cloranfenicol se introducen en una disolución



260 de 80 ccm de cloruro de etileno abs., y 11,2 ccm de piridina. Poco a poco, agitando y enfriando se introduce a gotas una disolución de 25,0 g de cloruro del ácido cinamoilglicólico en 50 ccm de cloruro de metileno, de modo que la temperatura pueda mantenerse a 20°.

265 Después de la incorporación se sigue agitando todavía una hora a 60°. La disolución de cloruro de etileno se lava luego varias veces con agua y disolución de carbonato sódico se seca y se concentra. Resíduo, 48,0 g (99 % del teórico.) Después de recristalizar en una mezcla de éster acético y éter de petróleo se obtiene con buen rendimiento (unos 34 g = unos 70 %) el cinamoil-glicolato-3 de cloranfenicol puro con punto de fusión 140-41°.

270 Composición: calc: C 51,75 % H 3,92 % N 5,48 % Cl 13,88 %
 hall: C 51,69 H 4,00 N 5,54 Cl 13,89
 51,66 4,27 5,50 14,06

$[\alpha]_D^{20} + 29,9^\circ$ (C = 3,991 en alcohol)

$[\alpha]_D^{20} + 13,7^\circ$ (C = 4,213 en éster acético)

275 Ejemplo 8

Estearoil lactato-3 de cloranfenicol

280 18,75 g de cloranfenicol se introducen en una disolución de 80 ccm de cloruro de etileno y 4,58 g de piridina. Agitando y enfriando se incorpora poco a poco a gotas una disolución de 21,7 g de cloruro del ácido estearoilláctico en 20 ccm de cloruro de etileno (durante unos 30 minutos), manteniendo la temperatura a + 5°. Después de la incorporación se sigue agitando otra hora a 45° C. Con preferencia se cambia ahora el disolvente, separando por destilación el cloruro de etileno
 285 y recogiendo el resíduo en éster acético. La disolución se



lava con ácido diluido, con disolución de carbonato sódico y con agua, se seca y se concentra.

Después de recrystalizar en éster acético-éter de petróleo se obtiene la combinación pura con un punto de fusión de
290 68-71° C y con un rendimiento de 30,0 g = 80 % del teórico.

Composición calc. C 58,00 % H 7,57 % N 4,24 % Cl 10,75 %
hall. C 57,36 H 7,43 N 4,33 Cl 10,84
 57,70 7,37 4,50 10,87

$[\alpha]_D^{23,5}$ -3,42 (C = 4,002 en éster acético)

295 Ejemplo 9

Estearoil mandelato-3 de cloranfenicol

14,15 g de cloranfenicol se disuelven en 100 ccm de éster acético abs. Agitando y enfriando se introduce una disolución de 19,1 g de cloruro del ácido estearoilmandélico en 50 ccm
300 de éster acético abs. A una temperatura de 20° C se hace llegar ahora a gotas y en el decurso de 10 minutos una disolución de 3,46 g de piridina en 10 ccm de éster acético abs., después se sigue agitando durante 30 minutos a la temperatura del local y luego se calienta durante otros 30 minutos a 50°. La
305 disolución de éster acético se lava con ácido diluido, disolución de carbonato sódico y agua, se seca y se concentra.

Después de recrystalizar el residuo en éster acético-ligroina, se obtiene el éster puro con punto de fusión 90-93°.

310 $[\alpha]_D^{24}$ + 42,4° (C = 3,045 en alcohol).

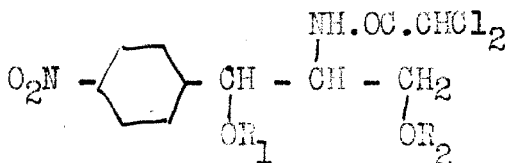
$[\alpha]_D^{25}$ + 29,1° (C = 3,042 en éster acético).



. . . N O T A . . .

Se reivindica como nuevo y de propia invención

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres
315 del cloranfenicol de la formula general



320

en que R_1 representa hidrógeno o como R_2 el radical de un α -oxiácido O-acilado, caracterizado porque se hace reaccionar cloranfenicol con una o con dos moleculas de un α -oxiácido acilado en el hidroxilo o con sus derivados funcionales.

325

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ESTERES
DEL CLORANFENICOL.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 de Junio de 1.966.

ANTONIO FERNANDEZ PASCOAL