

AÑO .....

Expediente núm. ....



245410

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

245410

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

G. ZAMBON & C., S.p.A., de nacionalidad

italiana domiciliado en VICENZA (Italia)

calle de Via Cappuccini núm. 40

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UN ÉSTER QUIMIOTERA-  
PÉUTICAMENTE ACTIVO DE CLORAMFENICOL.

Nº 7021

Agente Sr. Curall

EX-I

245410



245410

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio de España y sus Colonias, a favor de :

G. ZAMBON & C., S.p.A.

entidad italiana, con domicilio en Via Cappuccini 40, VICENZA (Italia), por :

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ESTER QUIMIOTERAPEUTICAMENTE ACTIVO DE CLORAMFENICOL".

-----  
Prioridad: Alemania, solicitud de patente núm. Z 6399 IVb/12g, presentada el 20 de noviembre de 1957.



245410

MEMORIA DESCRIPTIVA  
=====

El cloramfenicol es conocido como un antibió-  
tico. - - - - -

5. Se caracteriza por su sabor amargo y su débil  
solubilidad en agua. También se conocen ésteres de cloram-  
fenicol con varios ácidos alifáticos de alto peso molecu-  
lar, tales como el ácido palmítico, y con varios ácidos  
aromáticos, tales como los ácidos benzoico y cinámico.  
Estos ésteres son, por supuesto, insípidos, pero también  
10. insolubles en agua. - - - - -

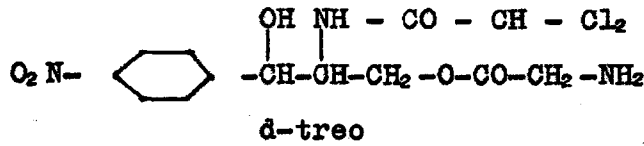
Además han sido preparados ésteres de cloramfe-  
nicol con ácido succínico y ácido ftálico. Estos se hacen  
solubles en agua mediante formación de sal con sodio u  
otras bases y son adecuados para administración parental  
15. del antibiótico. - - - - -

Todos estos ésteres conocidos del cloramfenicol  
tienen la propiedad de no ser efectivos como tales, y de  
ser efectivos in vivo después que el radical acilo ha sido  
eliminado por hidrólisis enzimática y el antibiótico queda  
20. libre. Sin embargo, prácticamente la hidrólisis no tiene  
lugar bajo las condiciones de uso in vitro y además no es  
muy rápida in vivo ni completa. - - - - -

De acuerdo con la invención, se obtiene un nuevo  
éster de cloramfenicol de la fórmula: - - - - -



25.



el cual se hidroliza también en agua sola, además de hacerlo por enzimas. - - - - -

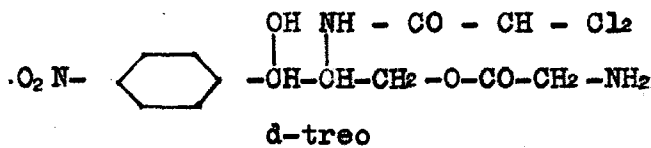
30.

El procedimiento de la invención para la preparación de un éster terapéuticamente activo de cloramfenicol se caracteriza porque se hace reaccionar con un haluro de acetilo halogenado en un solvente orgánico tal como dimetilformamida o dioxano, en la presencia de una sustancia

35.

básica tal como piridina, o un derivado de piridina, y el éster de ácido acético halogenado resultante se amina, con lo que se obtiene un éster glicínico de la fórmula:

40.



el cual, mediante tratamiento con ácido es transformado postestativamente en la correspondiente sal de adición de ácido. - - - - -

45.

Como agente aminante se emplea ventajosamente la hexametilentetramina. - - - - -

En una realización preferida del procedimiento de la invención, se emplean haluros de haloacetilo, tales como cloruro de bromoacetilo o cloruro de cloroacetilo. - - - - -

La sal de hexametilentetramina del éster de ácido



245410

50. acético halogenado puede transformarse en la correspondiente sal de adición de ácido del éster glicínico mediante tratamiento con un ácido mineral fuerte, p.e. ácido clorhídrico concentrado. De éste, si es necesario, se obtiene un éster básico mediante tratamiento con álcali,
55. que puede ser transformado en las correspondientes sales de adición de ácido mediante tratamiento con ácidos. - - -

Es conveniente que el tratamiento con ácido del éster básico se lleve a cabo en un solvente orgánico en el que las sales de adición de ácido sean insolubles.

60. Las sales de adición de ácido también pueden ser preparadas en un medio acuoso a partir del cual se obtienen mediante liofilización. - - - - -

En comparación con los ésteres conocidos, solubles en agua, del cloramfenicol, el éster glicínico, que

65. también es soluble en agua, por una adecuada salificación con ácidos, tiene una esencial ventaja: dicho éster se hidroliza en agua muy fácilmente, y el antibiótico se libera a una velocidad que aumenta con el valor del pH. Después de 6 horas a 37°C, la hidrólisis en una solución tampón con un pH de 6,5 alcanza hasta aproximadamente 50% y a un pH de 7,2 la hidrólisis llega al 90%. - - - - -

70. Dicha observación concuerda con la constatación de que los productos de la invención son efectivos in vitro contra varios microorganismos sensibles al cloramfenicol, lo que no se verifica con los ésteres del cloram-
- 75.

245410



fenicol conocidos solubles en agua. - - - - -

80. Además, teniendo en cuenta el pH de la sangre y de diversos líquidos biológicos, la liberación del antibiótico puede ser considerada casi completa in vivo, independientemente de esterazas: la observación de que los niveles hemáticos de cloramfenicol microbiológicamente activo comprobados después de administración parenteral de glicinato de cloramfenicol son iguales a los que se pueden alcanzar con el cloramfenicol puro, (lo que no se

85. verifica con los otros ésteres hidrosolubles del cloramfenicol conocidos), demuestra que la hidrólisis enzimática completa la elevada hidrólisis química. - - - - -

90. Concluyendo, el éster glicínico del cloramfenicol es idóneo para la administración parenteral del antibiótico o para los usos en los que se necesita cloramfenicol hidrosoluble activo. Además, se puede utilizar este compuesto en dosis menores que las que son necesarias para los ésteres solubles en agua conocidos. - - - - -

95. La invención se ilustra más específicamente mediante el siguiente ejemplo. - - - - -

E J E M P L O

100. 92,5 gramos de cloramfenicol disueltos en 400 cc. de dioxano anhidro y 23,8 gramos de piridina exenta de agua fueron mezclados con 47,4 gramos de cloruro de bromoacetilo. Después de haber mantenido el producto de reacción

245410



105. a 30°C, durante 60 minutos, fue vertido en agua y extraído con acetato de etilo. La solución fue evaporada al vacío y el residuo fue tratado con cloroformo. Se obtuvo un producto cristalino que tenía un punto de fusión de 106-7° C., y una rotación de  $[\alpha]_D^{20} = 33^\circ$  (C = 1% en etanol), que fue identificado como el éster del ácido bromoacético del cloramfenicol; rendimiento 58%. - - -

110. 46,62 Gramos de bromoacetato de cloramfenicol fueron agregados a una solución de 18,3 gramos de hexametilentetramina en 200 cc. de cloroformo a 25°C. La temperatura fué aumentada hasta 40-45°C. y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. La solución fue enfriada a 20° C., el cloroformo fué decantado y el residuo fué tratado con acetato de etilo.

115. El producto fue recogido por decantación y disuelto en 175 cc. de alcohol etílico. Se agregaron 4 equivalentes molares de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla resultante fué agitada durante una noche a la temperatura ambiente. El cloruro de amonio que se separó, fué elimina-

120. do por filtración y el filtrado fue concentrado hasta una consistencia de jarabe. La cristalización del residuo fué inducida mediante la adición de cloroformo. El producto así obtenido, recristalizado por etanol, tuvo

las siguientes propiedades: punto de fusión: 180-181° C.;  $[\alpha]_D^{20} = +20$  (C = 5% en agua);  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 243 \pm 5$  a  $\lambda = 276$  m $\mu$  (agua). El producto es el clorhidrato del éster glicínico del cloramfenicol. El rendimiento de la sal de hexa-



245410

metilentetramina fue 85% y el rendimiento del clorhidrato de amina fué 30-35%. - - - - -

130. Se disolvieron 5 gramos de clorhidrato del éster glicínico del cloramfenicol en 60 cc. de agua enfriada a 0-1° C y se agregó solución fría de hidróxido de sodio uno-normal hasta que se obtuvo un pH ligeramente alcalino: El precipitado resultante fué recogido mediante filtra-

135. ción, lavado con agua y lavado otra vez con etanol 50%, y, después, secado; punto de fusión: 132-133° C.;  $[\alpha]_D^{20} = + 30,8$  (C = 3% en etanol);  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 270 \pm 5$  a  $\lambda = 276$  m $\mu$  (agua). - - - - -

140. El producto es el éster glicínico de cloramfenicol; rendimiento 92%. - - - - -

Los rendimientos se indican para cada etapa. - -

145. Cuando el éster de ácido bromoacético y el compuesto de hexametilentetramina que tenían aspecto oleoso no fueron purificados, el rendimiento total del aminoéster se elevó hasta 25-30% de la cantidad teórica. - -

150. Empleando cloruro de cloroacetilo en lugar del cloruro de bromoacetilo, el correspondiente éster cloroacético del cloramfenicol se obtuvo con un rendimiento del 70% y tenía un punto de fusión de 108-9° C. y

$[\alpha]_D^{20} = 39,5$ . Cuando, en este caso, los productos intermedios no se purificaron, el rendimiento total del éster glicínico se elevó hasta 35-40%. - - - - -



245410

155. Sales: 2 gramos del éster glicínico de cloramfenicol fueron disueltos en 100 cc. de dioxano anhidro y se hizo pasar cloruro de hidrógeno anhidro a través de la solución. El precipitado resultante fué recogido por filtración y lavado. Era el clorhidrato descrito en lo precedente. - - - - -

160. 2 gramos del éster glicínico de cloramfenicol fueron puestos en suspensión en alcohol etílico anhidro y neutralizados con una solución etanólica anhidra de ácido sulfúrico. Mediante adición de éter etílico anhidro, se obtuvo un precipitado que era el sulfato neutro del éster; punto de fusión: 140-141° C.;  $[\alpha]_D^{20} = + 18$  (C = 5% en agua). - - - - -

165.

Mediante adición de éster glicínico de cloramfenicol a una solución acuosa de los ácidos siguientes, y posterior liofilización, se obtuvieron las sales correspondientes en forma sólida; ácido levulínico, (p.f. 68-72° C), ácido ascórbico (p.f. 81-85° C), ácido tartárico (p.f. 95-100° C), ácido cítrico (p.f. 95-100° C), ácido fosfórico (p.f. 119-125° C), ácido succínico (p.f. 65-75° C), ácido acético (p.f. 75-77° C), ácido clorhídrico (p.f. 180-181° C) y ácido sulfúrico (p.f. 139-142° C). - - - - -

170.

175. Habiendo descrito adecuadamente la invención se hace constar que el objeto de la presente patente de invención es el que se resume en la primera de las reivindicaciones siguientes, ya sea considerada aisladamente, ya sea



245410

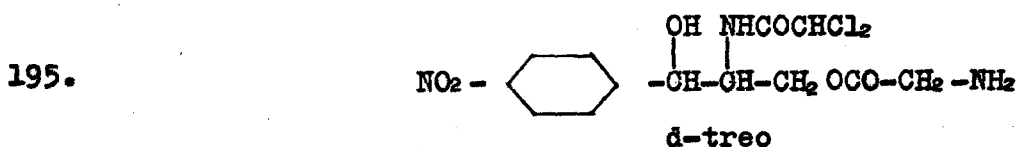
180. considerada junto con una o varias de las reivindicaciones restantes en sus combinaciones técnicamente posibles.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para todo el territorio de España y sus Colonias, las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

185. 1. Procedimiento para la producción de un éster quimioterapéuticamente activo de cloramfenicol, caracterizado porque se hace reaccionar cloramfenicol con un haluro de acetilo halogenado en un solvente orgánico, tal como dimetilformamida o dioxano, en la presencia de una  
190. substancia básica tal como piridina o derivados de piridina, aminándose el éster de ácido acético halogenado resultante, con lo que se obtiene un éster glicínico de la fórmula: - - - - -



el cual, mediante tratamiento con ácido, es transformado potestativamente en la correspondiente sal de adición de ácido. - - - - -

200. 2. Procedimiento para la producción de un éster quimioterapéuticamente activo de cloramfenicol, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se



245410

utiliza cloruro de bromoacetilo o cloruro de cloroace-  
tilo. - - - - -

205.

3. Procedimiento para la producción de un éster  
quimioterapéuticamente activo de cloramfenicol, de acuerdo  
con la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea  
hexametilentetramina como agente aminante. - - - - -

210.

4. Procedimiento para la producción de un éster  
quimioterapéuticamente activo de cloramfenicol, de acuerdo  
con la reivindicación 3, caracterizado porque la sal de  
hexametilentetramina del éster de ácido acético halogenado  
se transforma en la correspondiente sal de adición de á-  
cido del éster glicínico mediante ácidos minerales fuertes  
tales como ácido clorhídrico concentrado. - - - - -

215.

5. Procedimiento para la producción de un éster  
quimioterapéuticamente activo de cloramfenicol, de acuerdo  
con la reivindicación 4, caracterizado porque el éster  
básico se produce mediante tratamiento con álcali y el  
éster básico se transforma en las correspondientes sales  
de adición de ácido mediante tratamiento con ácidos. - - -

220.

6. Procedimiento para la producción de un éster  
quimioterapéuticamente activo de cloramfenicol, de acuerdo  
con la reivindicación 5, caracterizado porque el tratamien-  
to ácido del éster básico se lleva a cabo en un solvente or-  
gánico en el que es insoluble la sal de adición de ácido.- -

225.

7. Procedimiento para la producción de un éster



245410

230. quimioterapéuticamente activo de cloramfenicol, de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el tratamiento ácido del éster básico se lleva a cabo con ácido sulfúrico anhidro. - - - - -

235. 8. Procedimiento para la producción de un éster quimioterapéuticamente activo de cloramfenicol, de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el tratamiento ácido del éster básico se lleva a cabo con cloruro de hidrógeno anhidro. - - - - -

240. 9. Procedimiento para la producción de un éster quimioterapéuticamente activo de cloramfenicol, de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la sal de adición de ácido se prepara en una solución acuosa a partir de la cual se obtiene mediante liofilización. - - -

245. 10. Procedimiento para la producción de un éster quimioterapéuticamente activo de cloramfenicol, de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque en la preparación de la sal de adición de ácido emplease ácido sulfúrico. - - - - -

11. "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ÉSTER QUIMIOTERAPÉUTICAMENTE ACTIVO DE CLORAMFENICOL". - - - -

250. Todo ello tal como se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 11 NOV. 1958

F. A.