

260341



PATENTE DE INTRODUCCION

por 10 años

en España, a favor de D. Ivan VILLAX, apatrida, con domicilio en LISBOA (Portugal) Travessa de Moinho de Vento 6, por:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS Y NUEVOS DERIVADOS POCO TOXICOS DE CLORANTFENICOLES.

MEMORIA - DESCRIPTIVA

La presente solicitud de patente, se refiere a la preparación de compuestos y nuevos derivados del clorantfenicol que presentan una toxicidad reducida.

5.- La acción desintoxicante de los derivados del ácido pantoténico es un hecho conocido. Varias patentes existentes, se refieren ya a la preparación de sales pantoténicas de los compuestos antibacterianos, que contienen por lo menos un grupo amino. A pesar de ello, no hay nin-



260341

5.-
guna descripción o patente que utilice los derivados pantoténicos como agentes disminuidores de la toxicidad del cloranfenicol, compuesto que no contiene en su molécula el grupo amino que con los ácidos daría lugar a la formación de sales pero sin el grupo amido.

10.-
El cloranfenicol, es actualmente uno de los más poderosos antibioticos de espectro largo, pero su elevada toxicidad, especialmente la toxicidad crónica, restringe su aplicación.

15.-
Nuestras observaciones nos hicieron llegar a la conclusión de que los derivados pantoténicos disminuyen la toxicidad del cloranfenicol en grado muy notable, sin que la acción antibacteriana quede disminuida, hecho este que nos parece de capital importancia.

20.-
En los procedimientos contenidos en la presente solicitud de patente de introducción, nos es permitido, utilizando los pantotenatos, hacer la preparación de compuestos y nuevos derivados del cloranfenicol que tienen apenas una toxicidad reducida y tambien muchas veces otras ventajas farmacológicas como son la creación de niveles sanguíneos más elevados y duraderos y una ausencia casi completa de reacciones secundarias.

25.-
Administrando una mezcla simple (hecha mecánicamente en un almirez) de una sal del ácido pantoténico y de cloranfenicol en proporciones adecuadas, podemos ya comprobar una acción desintoxicante del pantotenato. A pe-

26034



sar de esto, por razones diversas entre las cuales destacan las distintas velocidades de absorción y eliminación de los componentes, el resultado no es ampliamente satisfactorio.

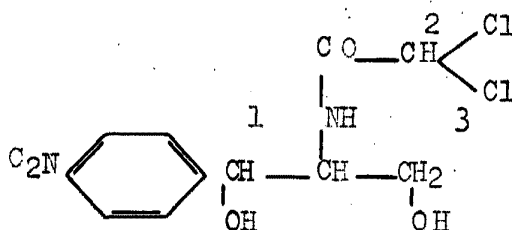
- 5.- Si utilizáramos por tanto, procedimientos que aseguren mezclas más íntimas, como serían la precipitación de los dos componentes de una solución en la que se utilizase un disolvente común o a crear una película de uno de los dos componentes, sobre los cristales del otro componente, obtendríamos resultados más satisfactorios. Estos resultados se traducen en la obtención de niveles sanguíneos más duraderos de los del cloranfenicol, para dosis equivalentes, sin la presencia de reacciones secundarias indeseables.
- 10.- La técnica de la obtención de una película de uno de los componentes sobre los cristales del otro componente, consiste en hacer una solución del componente más soluble y suspender en esta solución el otro componente finamente dividido. Se añade después mientras se agita, un disolvente orgánico que provocará la precipitación de una mezcla íntima de los dos componentes, constituida por los cristales del componente disuelto, revestidos de una película del componente en suspensión.
- 15.- En las composiciones a que hacemos referencia, podemos utilizar en lugar de las sales del ácido pantoténico, otros derivados del mismo ácido como por ejem-
- 20.-
- 25.-

260341



plo la pantotenamida, el alcohol pantotenilico y tambien los ésteres del ácido pantoténico.

Se presenta la formula del cloranfenicol (la numeración de los átomos de C es arbitraria).



5.-

y nos encontramos con dos hidroxilos, ambos teóricamente esterificables. En la práctica, apenas no obstante, el hidroxilo en posición -3-, es susceptible de fácil esterificación.

10.-

La esterificación del cloranfenicol por el ácido pantoténico en la posición -3-, se puede realizar por los procedimientos conocidos generalmente, utilizando el halogenato de ácido, o anhídrido, el anhídrido mixto o la cetona del ácido pantoténico, operando con un disolvente inerte a la temperatura ambiente.

15.-

El tiempo de reacción es de media hora a tres horas, al cabo de las cuales, la reacción está prácticamente terminada. A fin de obtener rendimientos elevados, se hace reaccionar en primer lugar una

20.-

sal del ácido pantoténico, preferentemente sal sódica, con un clorocarbonato de etilo en dimetilformamida (según el procedimiento descrito por Wieland y Bokelman en "Naturwissenschaften" 38, pag. 384 -1951)

260341



5.- y el anhídrido mixto así obtenido se une después al cloranfenicol. Se procede seguidamente a la eliminación completa de la dimetilformamida, al vacío y se obtiene un aceite viscoso que deberá ser disuelto en caliente, en un disolvente orgánico adecuado, un alcohol alifático, como por ejemplo el alcohol isopropílico, a fin de evitar que se endurezca por enfriamiento.

10.- Después de la separación del cloruro de sodio formado, se precipita con filtración, el éster, con adición de varios volúmenes de éter etílico. El producto se puede purificar disolviéndolo en alcohol isopropílico en caliente y precipitando por medio de adición de éter etílico. El éster

15.- obtenido en las condiciones que acabamos de especificar es bastante higroscópico, pero podemos en parte, eliminar este inconveniente si lo disolvemos en agua fría y hacemos seguidamente la liofilización de la solución.

20.- El mismo éster se puede también obtener utilizando, o bien otros derivados activos del ácido pantoténico, como por ejemplo los halogenatos de ácido cetonas, anhídrido o una esterificación catalítica, pero no es conveniente hacer por separado la preparación de los derivados referidos, a fin de poder evitar al máximo las reacciones secundarias intramoleculares. Se procede entonces del siguiente modo: Una mezcla equimolecular de cloranfenicol y de

25.-

-5- 260344



5.- ácido pantoténico en forma de sal (orgánica o inorgánica) se trata con una cantidad estequiométrica o que rebase un poco de cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro o tribromuro de fósforo o anhídrido acético utilizándose un disolvente inerte (por ejemplo el benceno) y trabajando a una temperatura inferior a 0° C. Seguidamente se hace un reflujo para completar la reacción.

10.- Para el caso de la esterificación catalítica, se hace reaccionar una mole de cloruro o bromuro de ácido en ácido acético, con una mezcla equimolecular de cloranfenicol y una sal de ácido pantoténico utilizándose además un disolvente inerte y operando a una temperatura inferior a 0°C. La reacción se termina dejando la mezcla de reacción en reposo, a 15.- la temperatura ambiente durante 2-3 días.

El aislamiento y purificación del éster puede hacerse en forma semejante al procedimiento anterior. El éster no es activo in vitro, pero se hidroliza con 20.- facilidad dentro del organismo alcanzando niveles sanguíneos elevados.

Las tentativas de esterificación en la posición 1, fueron infructuosas, pero procediendo a un reflujo demorado de una solución (hecha en caliente si 25.- fuera necesario) de una mezcla de cloranfenicol y una sal metálica del ácido pantoténico, pudimos comprobar la formación en la posición 2, de un nuevo compuesto del grupo de los dos ésteres (que desig-

260341



naremos "éster 2-"), acompañada de eliminación de cloruro metálico, que debido a elección adecuada del metal, queda insoluble.

- 5.- Al éster que designamos para abreviar "éster 2-" corresponde la siguiente comenclatura: 2-carboxi-pantotenilo-, 2-cloro-N-[βhidroxi-α (hidroximetilo) p-nitrofenetilo acetamida. Dado que nos aparece ahora un nuevo carbono asimétrico, el producto final se presenta como una mezcla de dos diastereoisómeros, cuya separación se describe en una solicitud aparte. Para realizar la reacción se emplea de preferencia como disolvente, la dimetilformamida absoluta y se calienta la mezcla de reacción. Es conveniente trabajar entre los 75-100°C. porque a
- 10.- temperaturas más bajas la reacción es muy lenta y a temperaturas más elevadas tiene lugar una destrucción sensible de los productos que reaccionan. La reacción está prácticamente completada haciendo un calentamiento a 95° durante 25,36 horas. La dime-
- 15.- tilformamida se elimina por destilación al vacío y el aceite viscoso que se obtiene se disuelve, también en caliente, en alcohol isopropílico) por ejemplo) haciéndose enseguida una precipitación por adición de una mezcla 1:1 de éter isopropílico y éter
- 20.- de petróleo. El producto final no es activo "in vitro" pero se hidroliza fácilmente en el organismo, dando lugar al derivado 2-cloro,2-hidroxi, producto que es capaz de alcanzar niveles sanguíneos ele-
- 25.-



260341

vados.

- Durante el proceso de preparación del "éster 2-" formanse primeramente como productos intermedios determinados complejos moleculares que nos fué posible aislar. Así, si después de la disolución de los componentes a 100°C. hicieramos inmediatamente la eliminación de la dimetilformamida, por destilación al vacío, obtendremos un complejo molecular bien definido de cloranfenicol y de pantotenado (calcico sódico preferentemente). Nos fué posible obtener complejos formados de 1 mole de pantotenato sódico y una mole de cloranfenicol; 1 mole de pantotenato de calcio y 2 moles de cloranfenicol; 1 mole de pantotenato de calcio y 4 moles de cloranfenicol. El último de estos complejos nos parece en la práctica de una importancia muy especial, pues se trata de un producto no higroscópico y poseedor de una acción farmacológica notable. La acción desintoxicante del ácido pantoténico es bastante marcada en los compuestos y derivados a que hicimos referencia. Así en presencia del ácido pantoténico en porcentaje apenas del 6% provoca ya una disminución notable de la toxicidad y cuando la cantidad de ácido pantoténico es, para estos derivados y compuestos superior al 25% en peso la DL₅₀ -calculada con relación al cloranfenicol base es de 2 a 4 veces superior de la DL₅₀ del cloranfenicol simple.

Como es sabido, el cloranfenicol tiene relativa-

260341



5.- mente baja toxicidad aguda. El DL_{50} es 245 mg/Kg por vía intravenosa, mientras que por ejemplo el DL_{50} i.v. de clorotetraciclina es a veces de 140/170 mg/Kg. A pesar de esto, únicamente después de una administración repetida durante varios días, el cloranfenicol comienza a mostrar su acción tóxica de manera acumulativa. Por ello, durante los ensayos hechos con los derivados y compuestos aludidos, se prestó especial atención a la toxicidad crónica.

10.- La toxicidad crónica del cloranfenicol, puede manifestarse, aparte de las reacciones, por el desarrollo de discrasias sanguíneas, tales como anemia aplásica, a veces fatal. Para los ensayos de toxicidad crónica, nos servimos de conejos divididos en grupos de cinco. A los conejos del primer grupo, les administramos todos los días, menos los Domingos, por vía intramuscular 200 mg/kg. de cloranfenicol y a los conejos de los grupos siguientes, les administrábamos los distintos derivados, conteniendo el equivalente de 200 mg/kg. de cloranfenicol y por lo menos 50 mg/Kg. de ácido pantoténico, habiendo sido el período de administración de 45 días. El peso y la fórmula sanguínea fueron controlados antes y durante la administración, obteniéndose, como valores medios los que se pueden observar en el gráfico 1, en cuya columna de la izquierda se expresa % la variación media de los glóbulos rojos

15.-

20.-

25.-

260341



cuyo valor inicial es 100%, y en la columna de la derecha el peso.

En este gráfico se vé la toxicidad crónica, una variación del peso y del número de globulos rojos(g) durante 45 dias de administración i.m. diaria de 200 mg/kg de cloranfenicol(C) y de 273,6 mg/kg de complejo (P) <> a 200 mg/kg de cloranfenicol base. Valores medios de 5 conejos por cada grupo.

+ conejo muerto.(w) peso.

10.- Estos valores muestran una gran y nitida diferencia entre la acción tóxica del cloranfenicol y la acción de los derivados conteniendo ácido pantoténico, bajo cualquier forma. Estos productos son considerados como compuestos complejos, presentando, en relación a la mezcla simple de los dos componentes, diferentes formas cristalográficas diferentes solubilidades, diferentes espectros infrarrojos y tambien diferente compartimiento farmacológico.

15.- Comparando el espectro infrarrojo del complejo de cloranfenicol y pantotenato de calcio en la proporción de 4:1 moles (P) con el espectro infrarrojo de la mezcla de 1 parte de cloranfenicol y 0'368 partes de pantotenato de calcio, en células de aceite mineral, encontramos 3 diferencias:

20.- Comparando el espectro infrarrojo del complejo de cloranfenicol y pantotenato de calcio en la proporción de 4:1 moles (P) con el espectro infrarrojo de la mezcla de 1 parte de cloranfenicol y 0'368 partes de pantotenato de calcio, en células de aceite mineral, encontramos 3 diferencias:

25.- a) La mezcla presenta un cono de 5,95 μ y el máximo acentuado a 6.05 μ . El complejo P presenta un máximo acentuado a 5,95 μ y un codo apenas de 6.05 μ .

b) La 6,6 μ , la mezcla no presenta las bandas que tanto



el cloranfenicol como el complejo P presentan.

c) La mezcla presenta una banda doble larga de 9,6 μ hasta 9,8 μ y el complejo P de 9,4 μ hasta 9,7 μ .

EJEMPLOS

5.- Los siguientes ejemplos ilustran los procedimientos descritos sin que sean restrictivos en modo alguno, el ámbito a que anteriormente se hizo referencia:

EJEMPLO N° 1

10.- Se disuelve una mezcla de 12 grs. de pantotenato de calcio y 36 grs. de cloranfenicol, en una cantidad mínima de alcohol metílico absoluto, en caliente. Se deja enfriar la solución y después se le añade, agitando una mezcla 1: 1 de eter de petróleo y eter isopropílico, hasta precipitación, manteniéndose a la temperatura de 0°C, durante 3 horas. Se filtra el precipitado, se lava y se seca en vacío a 50°C. La mezcla íntima así obtenida, se distribuye de preferencia en cápsulas de 330 mg. cerradas.

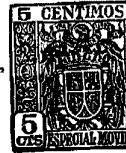
15.- Este compuesto es dos o tres veces menos tóxico que el cloranfenicol simple.

20.-

EJEMPLO N° 2

25.- Se dejan en suspensión 10 grs. de pantotenato de sodio en 75 cm³ de metanol, conteniendo 25 grs. de cloranfenicol a 0°C. Agitando la suspensión, se le añaden lentamente 300 cm³ de una mezcla de cloruro de etileno y eter de petróleo (1:3). Al cabo de 3

260341



horas a 0°C. se filtra el precipitado, que se lava y se seca.

Se obtiene así un compuesto de toxicidad reducido capaz de provocar niveles sanguíneos duraderos.

5.-

El producto no es higroscópico y puede ser utilizado en la preparación de cápsulas, grageas o comprimidos.

EJEMPLO Nº 3

10.-

Se procede como en el ejemplo nº 2, pero se utiliza el pantotenato de calcio en lugar del pantotenato de sodio.

EJEMPLO Nº 4

15.-

Se procede como queda dicho en el ejemplo 2, pero en lugar del pantotenato de calcio, se utilizan 14 grs. de mono (p-nitrobenzoato) del ácido pantoténico.

EJEMPLO Nº 5

20.-

Se suspenden 24,1 grs. de pantotenato de calcio en 75 cm³ de dimetilformamida absoluta y se añaden a gota 9,6cm³ de clorocarbonato de etilo, manteniéndose a la temperatura de -5°C. y agitando siempre (metodo de Wieland y Bockelman) despues de la adición se continua agitando durante 30 minutos.

25.-

Se hace reaccionar el anhídrido mixto así obtenido, sin necesidad de aislar con 28 grs. de cloranfenicol disueltos en 45 cm³ de dimetilformamida absoluta. Se agita durante una hora a temperatura ambiente, al cabo de la cual se procede a la eliminación de la dimetilformamida por destilación, al va-

30.-



260341

cio.

5.- El aceite obtenido se disuelve en caliente en una cantidad mínima de alcohol isopropílico. Se enfría la solución y se filtra el cloruro de sodio precipitado. Añadiendo a los filtrados, varios volúmenes de éter etílico el éster precipita. Se filtra, evitando la humedad cuanto sea posible, ya que el producto es muy higroscópico.

10.- Si se quiere obtener un producto menos higroscópico, se disuelve en agua el producto anteriormente obtenido y se liofiliza la solución.

El punto de fusión no es fijo y comienza a descomponerse a partir de los 93°C.

15.-

EJEMPLO N° 6

A una mezcla de 32,3 grs de cloranfenicol y 24 grs de pantotenato sódico, hecha en 160 cm³ de benceno anhidro, conteniendo 10,5 grs. de trietilamina, se añade, gota a gota, una solución de 12 grs. de cloruro de tionilo en 80 cm³ de benceno anhidro.

20.-

Es necesario agitar y mantener la temperatura por debajo de 0°C. Se hace enseguida un reflujo hasta que cese el desprendimiento de anhídrido sulfuroso, después de lo cual evaporamos el benceno por destilación al vacío.

25.-

El aislamiento y purificación del producto se hace como en el ejemplo n° 5.

EJEMPLO N° 7

A una mezcla de 32,3 grs. de cloranfenicol y 24

260347



- 5.- grs. de pantotenato sódico hecha en 160 cm³ de cloroformo absoluto que contenga por lo menos 9 cm³ de piridina anhidra destilada, se añade gota a gota agitando una solución de 46 grs. de tricloruro de fósforo en 80 cm³ de cloroformo absoluto, operando de preferencia a una temperatura inferior a 0°C.

Terminada la adición se mantiene en agitación durante 12 horas a la temperatura ambiente y después se evapora el disolvente en vacío.

- 10.- El aislamiento y purificación del producto final, se realiza como en el ejemplo nº 5.

EJEMPLO Nº 8

- 15.- A una mezcla de 32,3 grs. de cloranfenicol y 24 grs. de pantotenato de calcio, hecha en 400 cm³ de dioxano absoluto, se añade gota a gota, con agitación, una solución de cloruro de acetilo en 100 cm³ de dioxano, manteniéndose a la temperatura de 0°C. Se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 12 horas, añadiendosele después 10 cm³ de piridina anhidra. Al cabo de 12 horas más se evapora el disolvente al vacío.

- 20.- El aislamiento y purificación del producto se hace como en el ejemplo nº 5.

EJEMPLO Nº 9

- 25.- Se procede como queda dicho en el ejemplo nº 8, pero se utiliza el anhídrido acético 10,2 grs. en lugar del clorato de acetilo.

EJEMPLO nº 10

260341



5.- Se hacen reaccionar 24 grs. de pantotenato sódico con 22,6 grs. de donranfenicol, en presencia de 250 cm³ de dimetilformamida absoluta a 100° C. durante 36 horas. Seguidamente se elimina la dimetil-formamida por destilación al vacío.

10.- Disuélvese así el aceite, también en caliente en alcohol isopropílico y después de enfriamiento, se filtra el clorato sódico precipitado. Al filtrado se añaden varios volúmenes de una mezcla 2:1 de éter etílico y éter de petróleo, obteniéndose el éster en la posición -2-.

EJEMPLO Nº 11

15.- Se procede como en el ejemplo 10 pero se utilizan 8,2 grs, de acetato sódico, en lugar de pantotenato sódico. El producto obtenido es el derivado 2-cloro 2'acetilo.

EJEMPLO Nº 12

20.- Se disuelven 194 grs. de cloranfenicol en 1.250 cm³ de dimetilformamida a 100°C. añadiéndose después a la solución 71,1 grs. de pantotenato cálcico. Se agita la mezcla hasta que el pantotenato cálcico se disuelva. Se lava rápidamente la solución a 50°C. y se elimina la dimetilformamida, por destilación al vacío (1 mm. o menos).

25.- Nos queda un residuo pastoso al cual añadimos 600 grs. de 1,2 dicloroetano . Se agita bien y después se adicionan 1.200 cm³ de éter de petróleo (p.eb. 58-68°C) Se obtiene de este modo una precipitación completa, y

260341



el precipitado se presenta en la forma de microcristales tabulares. Al cabo de algún tiempo de reposo a la temperatura de 0°C. se filtra el producto a vacío y se lava con éter de petróleo .

5.- Después de seco, el producto tiene un punto de fusión de 143-148°C.

EJEMPLO Nº 13

10.- Se procede como en el ejemplo nº 12 haciéndose únicamente la siguiente modificación: antes de destilar la dimetilformamida, se deja la mezcla de reacción durante dos o tres horas a la temperatura de 100°C. El producto final tiene un punto de fusión de 157-167°C.

EJEMPLO Nº 14

15.- Se procede como en el ejemplo nº 12 pero en lugar de pantotenato cálcico, se utiliza pantotenato de sodio en la proporción molecular de 1:1 (144grs).

El producto obtenido, tiene un punto de fusión de 142-148° C.

EJEMPLO Nº 15

20.- Se procede como en el ejemplo nº 14, pero en lugar de 144 grs. de pantotenato sódico, se utilizan 72 grs (proporción molecular 2:1).

N O T A

25.- Se hace constar a los efectos oportunos, que el objeto que se trata de registrar, no es conocido ni practicado en España, se ejecuta en Portugal por el Instituto Pasteur de Lisboa y corresponde a la



patente portuguesa nº 33.310 presentada el día 27 de Julio de 1.957.

REIVINDICACIONES

- 5.- 1ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenicoles, caracterizado por el hecho de que se une a cada molécula de un sistema, sólido ó líquido, homogéneo u heterogéneo, de un antibiotico de toxicidad bastante elevada del grupo de los cloranfenicoles, comprendida entre C, 1 mole y 2 moles de d(+)-N-(α - β -dihidroxi- $\beta\beta$ -dimetilbutirilo)- β -alanina, o de una sal orgánica o inorgánica o de un éster de la misma, o bien de d(+)- α -p-dihidroxi-N-(β -hidroxipropilo)- $\beta\beta$ -dimetil buriramida.
- 10.- 2ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenicoles caracterizado por el hecho de que se cubren los cristales del antibiotico con una película sólida de un éster o de una sal de d(+)-N-(α -p-dihidroxi- $\beta\beta$ -dimetilbutirilo) β alanina.
- 15.- 3ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenicoles, caracterizado por el hecho de que la d(+)-N-(α - γ -dihidroxi- $\beta\beta$ -dimetilbutirilo)- β -alanina, se presenta en el sistema bajo la forma de sal cálcica.
- 20.- 4ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenicoles, caracterizado por el hecho de que se esterifica con
- 25.-

260341



el ácido pantoténico un antibiótico de toxicidad bastante elevada, del grupo de los cloranfenicoles que tiene por lo menos un hidroxilo, no sustituido en la posición 3.

5.-

5ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenicoles, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un derivado activo tal como halogenato, anhídrido, anhídrido mixto de ácido o cetona de ácido pantoténico con un compuesto del grupo de los cloranfenicoles.

10.-

6ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenicoles, caracterizado por el hecho de que la esterificación se realiza en el momento de la formación del derivado activo del ácido pantoténico.

15.-

7ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenicoles, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una mezcla equimolecular de ácido pantoténico, en forma de sal orgánica o inorgánica y de un compuesto del grupo de los cloranfenicoles, en presencia de cloruro de tionilo o de un halogenuro de fósforo, en un disolvente inerte, tal como benceno o una amina terciaria.

20.-

25.-

8ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenicoles, caracterizado por el hecho de que se hace reac-



cionar una sal del ácido pantot'énico con un compuesto del grupo de los cloranfenícolos, en presencia de anhídrido acético o de un halogenuro de acetilo.

5.-

9ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenícolos, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar en reflujo, un compuesto del grupo de los cloranfenícolos con una sal metálica de un ácido carboxílico, en un disolvente inerte en el que los productos que reaccionan, sean bastante solubles y el halogenuro del metal sea poco soluble.

10.-

10ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenícolos, caracterizado por el hecho de que la sal metálica de un ácido carboxílico es el pantotenato de calcio y el disolvente inerte la dimetilformamida.

15.-

11ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenícolos caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una sal alcalina o alcalinoterrea del ácido d-pantoténico con un cloranfenicol en un disolvente en el que uno de los dos reactivos sea bastante soluble y el otro poco, disolviéndose por tanto por la acción del primero.

20.-

25.-

12ª.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenícolos



5.- caracterizado por el hecho de que se deja el complejo molecular no cristalino, en contacto con una mezcla de disolventes organicos, constituida por un hidrocarbónico halogenado y un eter de petroleo ligero, de preferencia a 0°C.

10.- 13.- Procedimiento de preparación de compuestos y nuevos derivados poco tóxicos de cloranfenícolos, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una molécula de d-pantotenato cálcico con 4 moléculas de d-cloranfenicol.

14ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS Y NUEVOS DERIVADOS POCO TOXICOS DE CLORANFENICOLES.

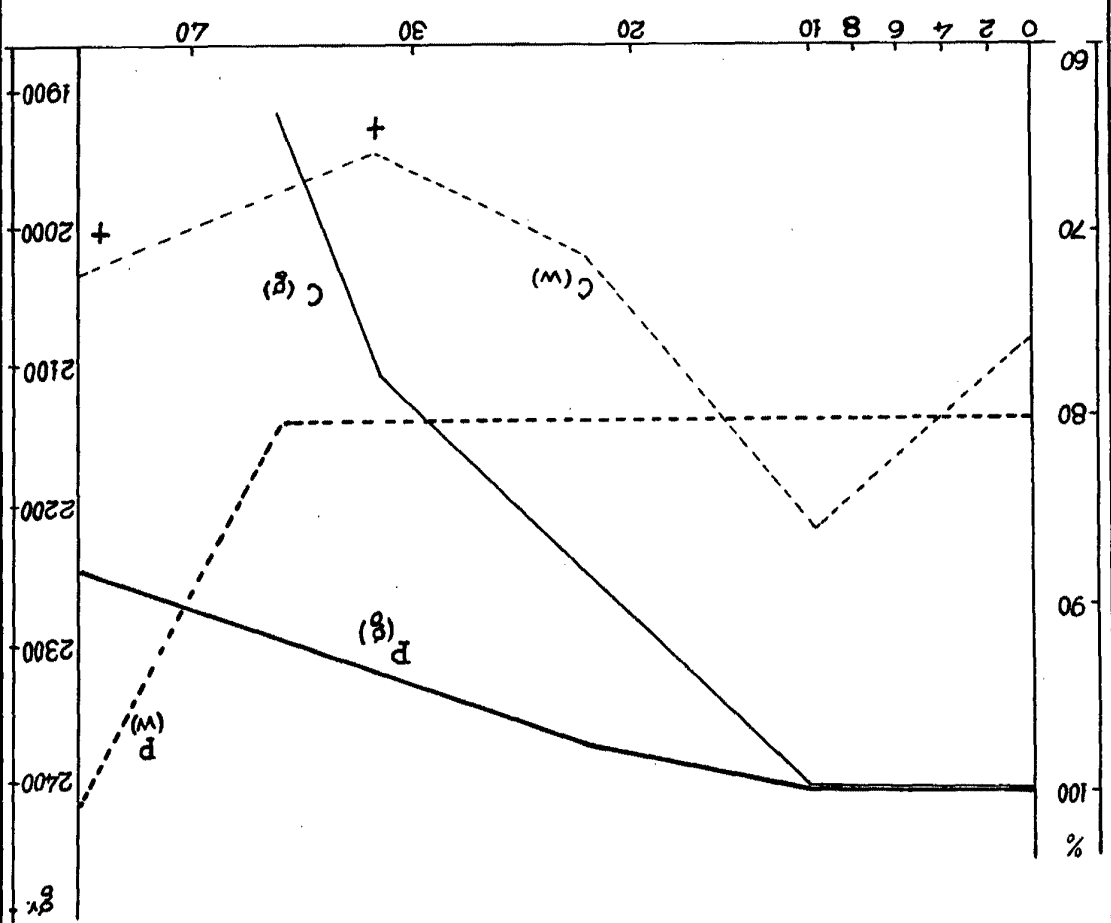
Todo ello tal como se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de VEINTE hojas escritas a máquina por una sola de sus caras y una lámina de dibujos que la ilustran.

Madrid, 11 de Agosto de 1.960

E. GONZALEZ VACAS
P. P.

ESCALA VARIABLE-

MADRID 27 AGOSTO 1960.
P.A.E. GONZALEZ-VALC.S.
[Handwritten signature]



260341

HORA UNICA-

D. IVAN VILLAX-