



316072

MEMORIA DESCRIPTIVA
=====

Correspondiente a una Patente de Invención, por 20 años, para todo el territorio español y protectorados, por: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DE CLORAMFENICOL", a favor de Don Conrado Folch Vazquez, de nacionalidad española, residente en BARCELONA.- Avda. José Antonio, nº 512.-

=====

Con el fin de encontrar nuevos compuestos antibióticos de amplio espectro antibacteriano, hemos encaminado nuestros esfuerzos a la obtención de esteres que engloban en su molécula penicilinas y cloramfenicol.

5

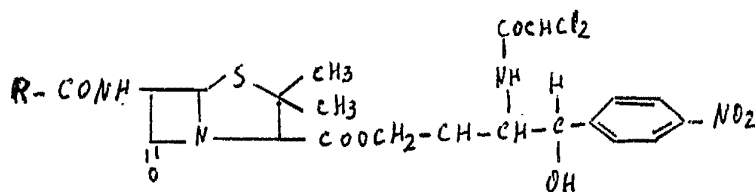
La razón por la que se ha intentado un ester, es que como tal, será difícilmente hidrolizable en medio acuoso y por consiguiente interesa ver el tipo de actividad que presentará.

316072



10 La esterificación se ha realizado por la reacción de distintas penicilinas, con cloramfenicol en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, reactivo que permite esterificar a temperaturas bajas, con la consiguiente disminución del peligro de degradación de los dos anti-
bióticos.

15 La fórmula general de los ester es obtenidos se:



20 R : distintos radicales.

Todos los procesos seguidos se basan en la reacción en medio acuoso o en disolventes orgánicos, de cloramfenicol, dicitclohexilcarbodiimida y las distintas penicilinas. Las sustancias reaccionantes pueden estar en relación equimolecular o con exceso de alguna de ellas.
25 Los tiempos de reacción son variables, y en una misma reacción un aumento o disminución del tiempo altera poco la marcha del proceso. La forma de adición de los reactivos puede ser simultanea; por adición de uno de
30 ellos sobre la mezcla de los otros dos, o por adición de mezcla de dos sobre uno de ellos. La reacción puede hacerse o no en atmósfera inerte.

Como ejemplo ilustrativo se reseñará la reacción de la penicilina V con el CAF.

35 EJEMPLO En un matraz sumergido en baño de baño-hielo previsto de agitador, refrigerante de reflujo y embudo de adición, manteniendo (ó no) atmósfera de nitrógeno, se disuelve en tetrahidrofurano (u otros disolventes) una mezcla equimolecular de penicilina V y cloramfenicol. A continuación y con agitación se añade una di-
40

316072



solución de dicitclohexilcarbodiimida. Casi inmediata-
mente empieza a producirse un precipitado. Se mantiene
la agitación y el enfriamiento durante tres horas. Al
cabo de este tiempo se filtra el precipitado obtenido,
45 que se identifica rápidamente, como dicitclohexilurea,
la solución se concentra a presión reducida separándose
se nueva cantidad de dicitclohexilurea. El filtrado se
evapora al vacío, hasta sequedad. El residuo se lava
con éter de petróleo, para separar la dicitclohexilcar-
50 bodiimida que no ha reaccionado (un espectro IR del re-
siduo, no da banda a 2150 cm., característica de las
diimidias) y se disuelve en cloroformo. Esta solución
se lava tres veces con CO₃HNa al 5% (o con tapón de fos-
fatos pH 7), dos veces con agua y finalmente se seca
55 con SO₄Na₂ anhidro. Después de evaporar el disolvente,
el residuo se recristaliza, obteniéndose unos crista-
les de punto de fusión 80-85° con un espectro IR en
que aparecen bandas de OH, de NH, de C=O stretching de
β-lactama, de ester, de amida y de C-NO₂.

60 La combustión ha sido la siguiente



Cal.: 49,46% C ; 4,30% H ; 8,54% N ; 5,04% S ; 10,81 Cl.

Hall.: 49,21% C ; 4,35% H ; 8,40% N ; 4,79% S ; 10,51 Cl.

La valoración iodométrica de la penicilina en el es-

65 ter da:

Cal.: 53,43% de penicilina

Hall.: 53,2% de penicilina.



316072

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes:

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

=====

70 1ª.- Procedimiento para la obtención de esteres de penicilina con cloramfenicol caracterizado por hacerse la reacción en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que se hacen reaccionar en un disolvente orgánico cantidades equimoleculares de penicilina, cloramfenicol y dicitclohexilcarbodiimida.
75

3ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª en que el medio de reacción es acuoso y en que las sustancias reaccionantes están en cantidades equimoleculares.

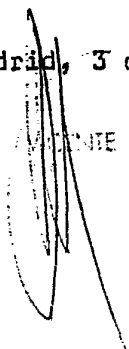
80 4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª en que el medio de reacción es orgánico u acuoso y en que la penicilina, cloramfenicol, y dicitclohexilcarbodiimida no estan en relación equimolecular.

85 5ª.- Procedimiento de obtención de esteres de penicilinas con derivados análogos al cloramfenicol.

6ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DE CLORAMFENICOL".

90 Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuatro hojas mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 3 de Agosto de 1.965.-


ENRIQUE OCHOA