

328671



328671

MEMORIA DESCRIPTIVA
 =====

Correspondiente a una Patente de Invencion por 20 años, pa-
 ra todo el territorio español y protectorados, por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE CLORANFEN-
 NICOL "

A favor de: DON CONRADO FOLCH VAZQUEZ, de nacionalidad espa-
 ñola, residente en BARCELONA, Avda, de Jose Antonio, 512.

=====:

Con el fin de encontrar nuevos compuestos antibioticos
 de amplio espectro antibacteriano, hemos encaminado nuestros
 esfuerzos a la obtención de esteres que engloben en su mo-
 lecula penicilinas y cloranfenicol.

5 La razón por la que se ha elegido un ester es que, como
 tal, será difícilmente hidrolizable en medio acuoso y por
 consiguiente exhibirá una actividad antibiotica "per se" dis-
 tinta a la de la simple mezcla equimolecular de ambos compo-
 nentes.

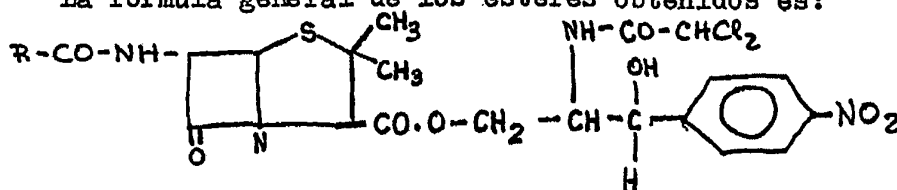
10 La esterificación se realiza por la reacción de distin-

328671

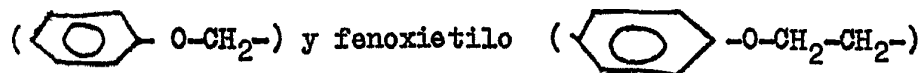


15 tas penicilinas con cloranfenicol en presencia de una carbo-
 diimida (particularmente la dicitclohexilcarbodiimida), reaco-
 tivo que permite la esterificacion a temperaturas bajas, con
 la consiguiente disminucion del peligro de degradación de los
 antibioticos.

La formula general de los ésteres obtenidos es:



donde R significa distintos radicales, correspondientes a las
 distintas penicilinas, particularmente fenoximetilo



20 Todos los procesos seguidos se basan en la reacción en
 medio acuoso u organico del cloramfenicol con las distintas
 penicilinas, en presencia de una carbodiimida. Las sustancias
 reaccionantes pueden estar en proporción equimolecular o con
 exceso de alguna de ellas y los tiempos de reacción son va-
 25 riables. En una misma reacción, un aumento o disminucón del
 tiempo altera poco la marcha del proceso. La forma de adici-
 ción de los reactivos puede ser simultanea; por adición de
 uno de ellos sobre la mezcla de los otros dos o por adición
 de mezcla de dos sobre uno de ellos. La reacción puede ha-
 30 cerse o no en atmosfera inerte.

Al objeto de facilitar la comprensión del procedimiento
 de preparación de estas nuevas sustancias, se describe deta-
 lladamente, a continuación, un ejemplo practico de realización
 del invento.

35 Ejemplo.- Obtención del ester de penicilina V y cloran-
 fenicol.

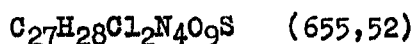
En un matraz refrigerado exteriormente con baño de agua-

328671



hielo y provisto de agitador, refrigerante de reflujo y embudo de adición, manteniendo (o no) atmosfera inerte, se disuelve en tetrahidrofurano (u otros disolventes inertes) una mezcla equimolecular de penicilina V y cloranfenicol. A continuación y con agitación, se añade una disolución de dicitclohexilcarbodiimida (u otra carbodiimida, p. ej. diisopropilcarbodiimida). Casi inmediatamente 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, que se identifica rapidamente como dicitclohexilurea. La solución se concentra a presión reducida, separandose una nueva cantidad de dicitclohexilurea. El filtrado se evapora al vacio, hasta sequedad. El residuo se lava con eter de petroleo, para separar la dicitclohexilcarbodiimida que no ha reaccionado (un espectro IR del residuo, no da banda a 2150 cm^{-1} , caracteristica de las diimidias) y se disuelve en cloroformo. Esta solución se lava tres veces con CO_3HN_3 al 5% (o con tapon de fosfatos a pH 7), dos veces con agua y, finalmente, se seca con SO_4Na_2 anhidrido. Después de evaporar el disolvente, el residuo se recristaliza, obteniendose unos cristales de punto de fusión $78-85^\circ\text{C}$, 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 .

La combustion del producto da los siguientes resultados:



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

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

La valoración yodometrica de la penicilina en el ester da:

calc.: 53,43 % de penicilina

hall. 53,2 % de penicilina

328671

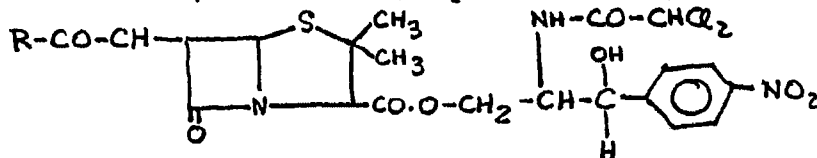


70 Queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada al ejemplo práctico de ejecución indicado, sino que se extiende a todas aquellas formas esencialmente equivalentes de realización del procedimiento, por ejemplo a las variantes del mismo que se derivan de considerar en lugar de la penicilina V cualquier otra penicilina (como la fenoxietilpenicilina), así como las que se deriven de la variación del tipo de carbodiimida usado o de la variación de proporciones o de tiempos de reacción siempre y cuando dichas formas de realización del procedimiento queden comprendidas dentro de las siguientes:

80

REIVINDICACIONES
 =====

1ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres de cloranfenicol, caracterizado por la fórmula:



85

donde R significa distintos radicales, correspondientes a las distintas penicilinas, particularmente fenoximetilo y fenoxietilo.

2ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres de cloranfenicol, caracterizado porque se parte de cloranfenicol y penicilina V que se hacen reaccionar en presencia de dicitclohexilcarbodiimida en el seno de un solvente inerte.

90

3ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres de cloranfenicol, según la reivindicación anterior, caracterizado porque se emplea en lugar de dicitclohexilcarbodiimida otra carbodiimida cualquiera, por ejemplo la dicitclopropilcarbodiimida.

95

4ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres de cloranfenicol, según las reivindicaciones anteriores, ca-

328671



100 racterizado porque se separa por precipitacion la dicitcloal-
quillurea formada a expensas de la dicitcloalquilcarbodiimida
y el filtrado que contiene el ester formado se concentra a
sequedad.

5^a.- Procedimiento para la preparaci6n de esteres de
cloranfenicol, segun las reivindicaciones anteriores, ca-
racterizado porque el producto obtenido se purifica por la-
vado con eter de petroleo y, finalmente, se recristaliza.

105 6^a.- "Procedimiento para la preparaci6n de esteres de
cloranfenicol".

Todo ello tal como se describe y reivindica en la pre-
sente Memoria descriptiva que consta de cinco hojas debida-
mente numeradas, mecanografiadas por una sola cara.

110 Madrid, a 5 de Julio de 1.966

YCB-18
AR