



31 0946

MEMORIA DESCRIPTIVA
=====

Correspondiente a una Patente de Invención por 20 años, para todo el territorio español y protectorados.

Por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SUCCINATO DE CLORAMFENICOL Y DE 2-NAFTACENCARBOXAMIDA-4-DIMETILAMINO-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-OCTAHIDRO-3,6,10,12,12a-PENTAHIDROXI-6-METIL-1,11-DIOXO-N (6 9 6 7)-
[4-(2-HIDROXIETIL)-1-PIPERACINIL] METIL.

A favor de DON CONRADO FOLCH VAZQUEZ, de nacionalidad española, residente en BARCELONA.-Avda. José Antonio, nº 512.-

=====

Con el fin de hallar nuevos compuestos antibióticos de espectro lo más amplio posible, hemos encaminado nuestros esfuerzos a la obtención de una sal que englobe dos antibióticos de amplio espectro como son el cloramfenicol y la tetraciclina. También pre-



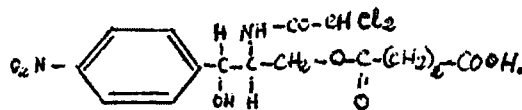
310946

tendíamos que el nuevo compuesto fuese soluble en agua para poder ser aplicado por vía parenteral.

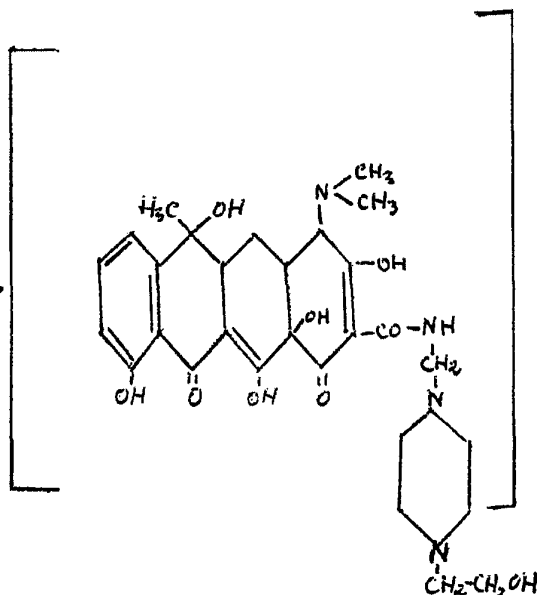
Para lograr los fines propuestos hemos escogido el hemisuccinato de cloramfenicol, compuesto que contiene un grupo carboxilo libre capaz de ser salificado con una tetraciclina, Dado que el hemisuccinato de cloramfenicol es insoluble en agua y que también lo es la tetraciclina, hemos escogido para solubilizar el compuesto, un derivado tetraciclínico extremadamente soluble, la 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N (6 9 6 7)- [4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacini] metil.

Así pues la reacción de hemisuccinato de cloramfenicol y la tetraciclina soluble, ya citada, nos conduce a la formación del succinato de cloramfenicol y de 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N (6 9 6 7)- [4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacini] metil - de fórmula empírica $C_{44}H_{54}Cl_2N_6O_{17}$ y de fórmula desarrollada (a título indicativo se supone la sustitución en N).

30



35



310946



El compuesto obtenido es un polvo amarillo, de sabor algo amargo, soluble en agua y en metanol, menos soluble en etanol y prácticamente insoluble en benceno, éter de petróleo y éter etílico.

40

Punto de fusión: 138-148°C (desc.)

$[\alpha]_D^{25} = -134,8^\circ \pm 5^\circ$ (2% en agua)

IR = aparecen las bandas esperadas

Análisis concordante con la fórmula empírica en $\pm 0,5\%$

45

Se han seguido varios procesos de obtención y en todos el producto obtenido ha sido el deseado.

Según un primer proceso pueden introducirse en un disolvente común cantidades equimoleculares de β -hidroxietilpiperacina, formaldehído, tetraciclina y hemisuccinato de cloramfenicol a la temperatura de 40°C con agitación y con o sin corriente de nitrógeno. Las sustancias pueden adicionarse separadamente o todas a la vez.

50

55

Según el segundo proceso se introducen en un mismo disolvente cantidades equimoleculares de β -hidroxietilpiperacina, bromuro de metileno, tetraciclina y hemisuccinato de cloramfenicol a la temperatura de 40°C con agitación y con corriente de nitrógeno. Igual que en el primer proceso las sustancias pueden ser adicionadas de una en una o todas a la vez.

60

Según un tercer proceso se hace reaccionar la 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-



310946

65 N (6967)- [4-(2-hidroxietil)-1-piperacil] metil -,
disuelta, con hemisuccinato de cloramfenicol a tempe-
ratura ambiente o a 40° C, con agitación mecánica y sin
o con entrada de nitrógeno.

Según la naturaleza del disolvente usado se aísla
el producto mediante técnicas diferentes.

70 Así cuando el disolvente común es orgánico, como
por ejemplo metanol, el producto se aísla por precipi-
tación con éter y filtrado, mientras que si el disol-
vente usado es agua, el producto se aísla por liofili-
zación.

75 Seguidamente se ilustran los procesos seguidos con
ejemplos.

E J E M P L O I

80 En un matraz provisto de agitador, refrigerante,
entrada de gases y termómetro se disuelven 13,26 gr.
de β -hidroxietilpiperacina y 3,5 gr. de formaldehído
(en forma de solución al 40%) en 400. c.c. de metanol
por agitación y calentamiento de los reactivos hasta
60°C. Una vez lograda la disolución, se deja enfriar
85 hasta los 40°C y entonces se añaden 44,4 gr. de tetra-
ciclina base anhidra, la mezcla reaccional se calienta
a 40°C durante una hora y entonces se añade 42,3 gr.
de hemisuccinato de cloramfenicol, se continúa agitando
y calentando durante 40 minutos.

90 La mezcla reaccional se filtra por si ha quedado
algún residuo insoluble y el filtrado se recoge en 900
c.c. de éter. Se obtiene un precipitado amarillo, que
se filtra a la trompa y que se lava varias veces con



310946

95 éter, secándose finalmente al vacío durante 8 horas a 40°C. Se obtiene el succinato de cloramfenicol y de 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a, 6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N (6 9 6 7)- [4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacini-
nil] metil -.

Rendimiento 92%

100 La reacción se hace con corriente de nitrógeno.

E J E M P L O II

105 En un matraz como el del ejemplo I conteniendo 400 c.c. de metanol se introducen simultáneamente - 13,26 gr. de β -hidroxi-etilpiperacina, 33,4 gr. de bromuro de metileno y 44,4 gr. de tetraciclina base anhidra, se agita y calienta a 40°C durante una hora y media, a continuación se añaden 42,3 gr. de hemisuccinato de cloramfenicol y se continúa agitando y calentando durante media hora más.

110 Para separar el producto formado, se sigue el mismo proceso del ejemplo I.

Rendimiento 89%

Se pasa corriente de nitrógeno.

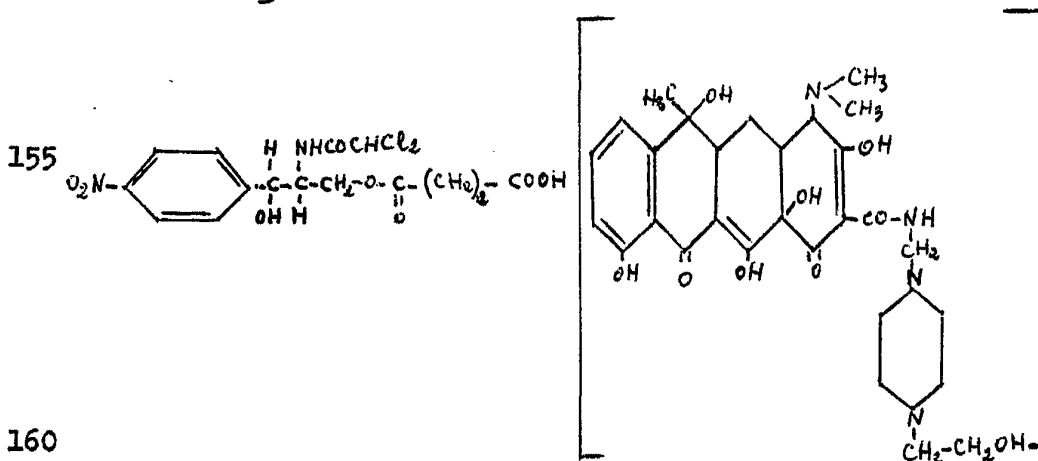
E J E M P L O III

115 En un matraz se disuelven 58,6 gr. de 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N (6 9 6 7) [4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacini-
nil] metil - en 300 c.c. de metanol y se añaden con agitación mecánica 42,3 gr. de hemisuccinato de cloramfenicol, se continúa

310946



150 11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(6 9 6 7)- [4-(2-hidroxietyl)-1-piperacínil] metil - de fórmula



2ª.-Procedimiento según la reivindicación 1ª que consiste en hacer reaccionar en un disolvente común -
165 cantidades equimoleculares de β-hidroxietyl piperacina, bromuro de metileno, tetraciclina y hemisuccinato de cloramfenicol.

3ª.-Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hacen reaccionar la 2-naftacén-
170 carboxamida-4-dimetilamino 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N (6 9 6 7)- [4-(2-hidroxietyl)1-piperacínil] metil - con el hemisuccinato de cloramfenicol, en un disolvente orgánico, como metanol y el producto formado se aísla por precipitación con éter y filtrado.
175

4ª.-Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-naftacén-
carboxamida-4-dimetilamino 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N

3 1 0 9 4 6



180 (6 9 6 7)-[4-(2-hidroxietyl)₁-piperacini] metil - con
el hemisuccinato de cloramfenicol en agua, y el produc-
to final se aisla por liofilización.

5^a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SUCCINATO DE
CLORAMPENICOL Y DE 2-NAPTACENCARBOXAMIDA-4-DIMETILAMINO-
185 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-OCTAHIDRO-3,6,10,12,12a-PENTAHIDRO-
XI-6-METIL-1,11-DIOXO-N (6 9 6 7)- [4-(2-HIDROXIETIL)-
1-PIPERACINIL] METIL".

190 Todo ello según queda descrito y reivindicado en
la presente memoria que consta de ocho hojas mecanogra-
fiadas por una sola de sus caras, debidamente numeradas.

Madrid, 24 de Marzo de 1.965.-

~~SECRETARIA~~
S r