



15.11.47

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 (8 9 8 7) (1-PIRROLIDINMETIL)-

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

====

En la busca de nuevos compuestos antibióticos de amplio espectro hemos pensado en la obtención de una molécula compleja que englobe dos antibióticos, de tan amplio espectro como son el cloramfenicol y la tetraciclina. Al propio tiempo, pretendíamos que

310947

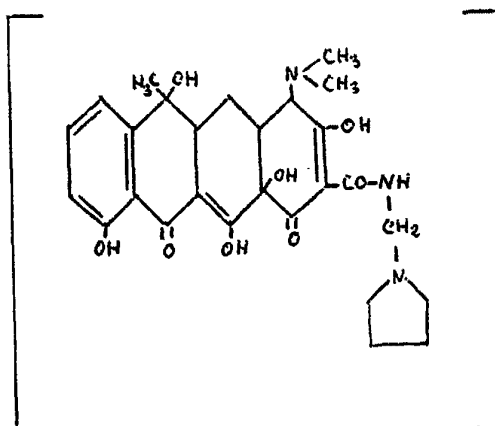
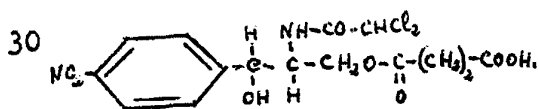


el compuesto fuese soluble en agua para poder ser -
aplicado por vía parenteral.

Planteado el problema nos era necesario dotar al
cloramfenicol de un grupo carboxilo capaz de reaccio-
nar con la tetraciclina; por otra parte la tetracicli-
na base no servía para nuestro propósito ya que es -
muy poco soluble en agua.

Para resolver estas dificultades hemos escogido
el hemisuccinato de cloramfenicol, producto conocido
desde hace varios años y que tiene un grupo carboxi-
lo libre. Este ester del cloramfenicol se encuentra
en el mercado y por otra parte no es difícil de obte-
ner. Como tetraciclina soluble hemos escogido 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)-(1-pirrolidinmetil)-.

La reacción entre estos dos compuestos nos dá 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)-
(1-pirrolidinmetil)-: De fórmula empírica $C_{42}H_{49}Cl_2N_5O_{16}$
y de fórmula desarrollada (a título indicativo se su-
pone sustitución en N)



310947



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

40

Punto de fusión: 140-3°C Desc.

$[\alpha]_D^{20} = -120^{\circ}$ (1% en metanol).

IR = aparecen las bandas esperadas.

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

45

Los procedimientos seguidos en la obtención de esta sal han sido varios y más adelante se ilustrarán con ejemplos prácticos.

50

Según uno de ellos se hace reaccionar en un disolvente común cantidades equimoleculares de tetraciclina, pirrolidina y formaldehído y al final de la reacción se añade el hemisuccinato de cloramfenicol, en cantidad equimolecular a los otros componentes. La reacción se hace a 40°C y puede pasarse una corriente de nitrógeno.

55

En otro procedimiento se parte 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 ó 7)-(1-pirrolidinmetil)- que se hace reaccionar con la cantidad equimolecular de hemisuccinato de cloramfenicol.

60

El disolvente usado en estas reacciones puede ser orgánico, como metanol y entonces el producto se aísla por precipitación con éter. El disolvente puede ser también agua y entonces el producto se aísla por liofilización.

310947



65 En cualquier procedimiento los reactivos pueden adicionarse en etapas sucesivas o de una sola vez.

A continuación se ilustran con ejemplos prácticos los procedimientos seguidos:

E J E M P L O I

70 En un matraz de cuatro bocas, provisto de refrigerante, de reflujo, agitador mecánico, entrada de nitrógeno y termómetro, se disuelven 7,1 gr. de pirrolidina y 3,5 grs. de formaldehído (en forma de solución al 38%) en 260 c.c. de metanol mediante calentamiento

75 a 60°C. Después de 45 minutos se empieza a enfriar y cuando se llega a 40°C se añade 44,4 gr. de tetraciclina anhidra. La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante una hora, lográndose la total disolución bastante antes, entonces se añade 42,3 gr. de hemisuccinato de cloramfenicol y se deja durante una hora más dejando que se vaya enfriando. A continuación se filtra y el filtrado se recoge sobre 300 c.c. de éter. Se obtiene un precipitado que se filtra y se lava 3 veces con éter anhidro. El sólido amarillo obtenido se seca

80 al vacío durante 8 horas a 60°C.

El rendimiento es del 85-90%.

Puede hacerse la reacción pasando una corriente de nitrógeno.

E J E M P L O II

90 En un matraz se disuelven, 53 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

310947



95 (6 9 6 7)-(1-pirrolidinmetil)- en 200 c.c. de metanol y a continuación 42,3 gr. de hemisuccinato de cloramfenicol. Se agita hasta lograrse la disolución completa y aún 30 minutos más. La reacción se hace en frío. Se filtra y el filtrado se recoge en éter. Se obtiene un precipitado que se filtra y lava varias veces con éter. Se seca al vacío y el punto de fusión y el espectro IR son idénticos al producto obtenido según las condiciones del ejemplo I.

100 Rendimiento 90-95%.

Un calentamiento y un distinto tiempo de reacción no alteran prácticamente el rendimiento.

105 E J E M P L O III

Se sigue idéntico proceso que en el ejemplo II, pero el disolvente es agua y el producto se aísla por liofilización. Punto de fusión y espectro IR idénticos al de los productos obtenidos según los ejemplos I y II.

110

N O T A

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

115 R E I V I N D I C A C I O N E S
 =:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=

1a.-Procedimiento para la obtención 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)-(1-pirrolidinmetil), caracterizado porque se hacen reaccionar cantidades equimoléculares de pirrolidina,

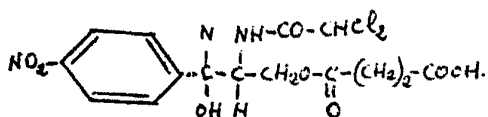
120

310947

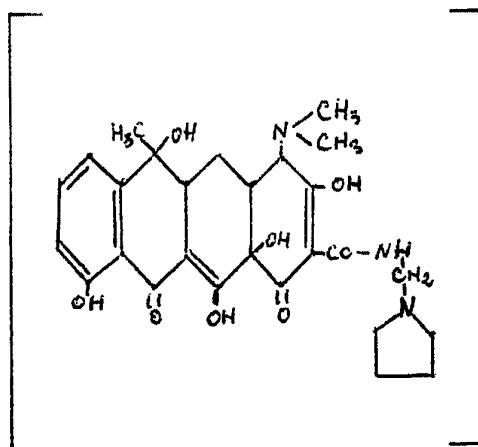


formaldehído, tetraciclina y hemisuccinato de cloramfenicol, en un disolvente común. Obteniéndose el producto buscado.

125



130



135

2ª.-Procedimiento para la obtención 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)-(1-pirrolidinmetil), caracterizado porque se hacen reaccionar cantidades equimoléculars de hemisuccinato 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)-(1-pirrolidinmetil)- en metanol obteniéndose el producto deseado que se precipita con éter y se filtra.

140

145

150

3ª.-Procedimiento para la obtención 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)-(1-pirrolidinmetil), caracterizado por el hecho de que el disolvente común es agua y el producto se aísla por

3 1 0 9 4 7



liofilización.

155 4ª.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SUCCINATO DE
CLORAMFENICOL Y DE 2-NAFTACENCARBOXAMIDA-4-DIMETILA-
MINO-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)-(1-PI-
RROLIDINMETIL)▼.

160 Todo ello según queda descrito y reivindicado
en la presente memoria que consta de siete hojas me-
canografiadas por una sola de sus caras, debidamente
numeradas.

Madrid, 24 de Marzo de 1.965.-