

317267



317267

MEMORIA    DESCRIPATIVA

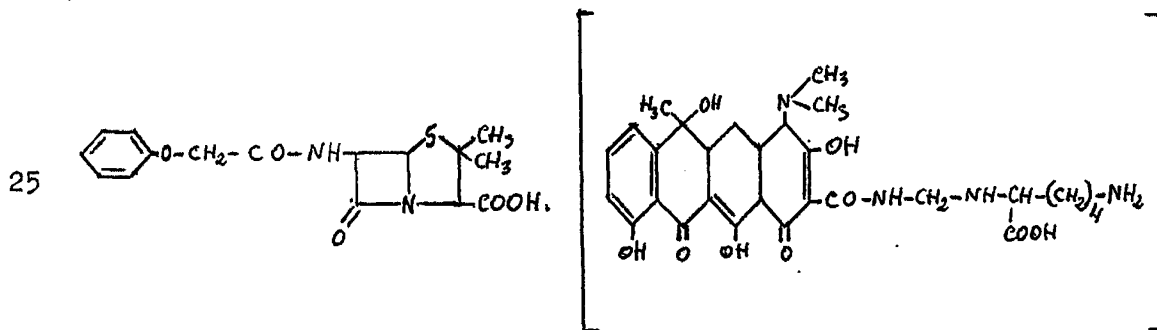
Correspondiente a una Patente de Invención, por 20 años, para todo el territorio español y protectorados, por. "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE FENOXIMETIL-PENICILINATO DE 2-NAFTACENCARBOXAMIDA-4-DIMETILAMINO-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-OCTAHIDRO-3,6,10,12,12a-PENTAHI-DROXI-6-METIL-1,11-DIOXO-N-(1-LISINMETIL)"; a favor de DON CONRADO FOLCH VAZQUEZ, de nacionalidad española, residente en Barcelona.- Avda. José Antonio nº 512.-

En la investigación de nuevos compuestos antibióticos de amplio espectro hemos pensado en moléculas complejas que engloben la penicilina y la tetraciclina, pues sabido es que sus espectros antibióticos se completan notablemente. Por otra parte al obtener estas moléculas deseabamos no solo esta complementación



de espectros sino también la protección de la penicilina, de la acción destructora de la penicilinasas producida por ciertos estafilococos especialmente, el Staphilococcus aureus. Esto se ha logrado formando una sal de la fenoximetilpenicilina con una tetraciclina 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-(1-lisinmetil). La fracción tetraciclínica protege a la penicilina de la acción de la penicilinasas.

La sal obtenida fenoximetilpenicilinato 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-(1-lisinmetil) tiene una fórmula empírica de  $C_{45}H_{56}N_6O_{15}S$  y una fórmula desarrollada:



30 Es un polvo amarillo muy soluble en agua (mayor que 1,5 g./1 c.c.). Tiene sabor ligeramente amargo y es insoluble en la mayor parte de disolventes usuales como etanol, cloroformo, benceno, éter de petróleo, éter.

35 Punto de fusión: a 160° empieza a descomponer, el punto final no es claro.



IR = coincidente con el esperado.

Análisis concordante con el teórico en = - 0,5%.

40 Los procesos seguidos para su obtención han sido  
varios y posteriormente se ilustraran con ejemplos -  
prácticos.

45 En un primer procedimiento se hace reaccionar si-  
multáneamente en un disolvente común la tetraciclina,  
la lisina, el formaldehido y la fenoximetilpenicilina,  
en cantidades equimoléculares, con agitación mecánica,  
a temperatura ambiente ó a 40° C, sin ó con entrada de  
nitrógeno.

50 En otro procedimiento se hacen reaccionar en un  
disolvente común la fenoximetilpenicilina y la 2-naft-  
tacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-  
octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11- dioxo-N-(1-lisinmetil) preformado aparte.

55 Como podrá apreciarse en los ejemplos según sea el  
disolvente usado, el producto de reacción se aísla de -  
distinta manera.

60 En cualquiera de los dos procedimientos el produc-  
to obtenido es siempre el buscado: fenoximetilpenicili-  
nato 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-(1-lisinmetil).

EJEMPLO 1

65 En un matraz provisto de agitador con cierre hermé-  
tico, refrigerante, entrada de gases y termómetro se di-  
suelven 14,6 gr. de DL-lisina y 3,5 gr. de formaldehido  
en 350 c.c. de metanol-agua al 50%; a continuación se a-  
ñaden 44,4 gr. de tetraciclina base anhidrida y una vez  
lograda la disolución, 35 gr. de fenoximetilpenicilina.  
Se espera a que todo quede disuelto y se deja aún duran-



30 minutos.

70

Se filtra y el filtrado se recoge en una mezcla de etanil, acetona y éter, obteniéndose un precipitado amarillo que se filtra a la trompa y se lava - varias veces con éter. Se seca al vacío durante 8 horas a 40°C.

75

La reacción se puede hacer a temperatura ambiente ó 40°C entonces es mejor pasar una corriente de nitrógeno.

Los rendimientos obtenidos oscilan entre el 85 y el 95%.

80

#### EJEMPLO 2

85

En un matraz análogo al del caso anterior se disuelven con agitación 60,2 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-(1-lisinmetil) preformada anteriormente y 35 grl de fe noximetilpenicilina en mezcla de 350 c.c. de metanol-agua al 50%. Se mantiene la agitación durante 30 minutos, Se filtra y el filtrado se recoge en mezcla de etanol, acetona y éter, obteniéndose un precipitado que se trata igual que en el caso anterior.

90

Los rendimientos son del 95%.

Una disminución en el tiempo de reacción y un aumento de temperatura hasta 40°C., no hacen variar prácticamente los rendimientos.

95

#### EJEMPLO 3

La reacción se hace igual que en el ejemplo 2, pero, el disolvente es agua y el producto final se aísla por liofilización.

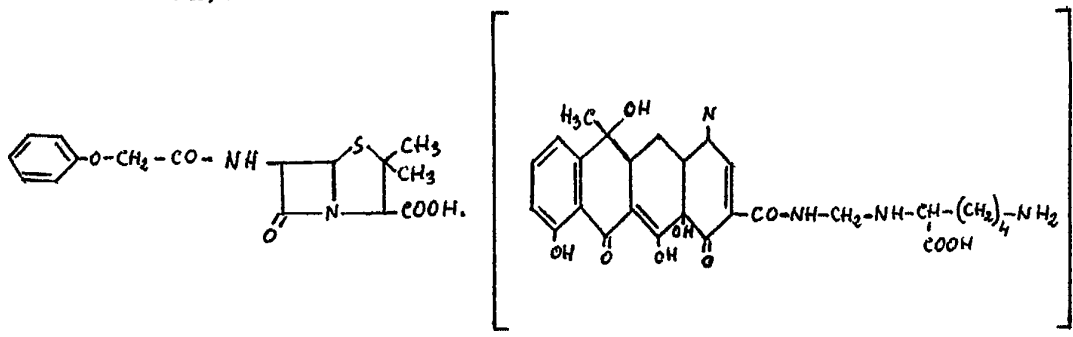


NOTAS

100 Descrito el invento se declaran nuevas y de pro  
pia invención las siguientes reivindicaciones:

105 1ª) Procedimiento para la obtención del fenoxime  
tilpenicilinato de 2-naftacencarboxamida-4-dimetila-  
mino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a,-octahidro-3,6,10,12,12a-  
110 pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(1-lisinmetil), ca  
racterizado por el hecho de hacer reaccionar en un -  
mismo disolvente cantidades sensiblemente equimolécu  
lares de fenoximetilpenicilina, tetraciclina, DL li-  
sina y formaldehído, lográndose un producto que es -  
el fenoximetilpenicilinato de 2-naftacencarboxamida-  
4-dimátilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,  
12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(1 lksinme-  
til).

115



120

2ª) Procedimiento para la obtención del mismo com  
puesto descrito en la reivindicación 1ª, que se carac  
teriza por reacción entre la fenoximetilpenicilina y  
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-(1-lisinmetil) preformada antes, en me-  
125 tanol-agua y aislamiento del producto de reacción por  
precipitación en mezcla de etanol, acetona, y éter.

3ª) Procedimiento para la obtención del mismo com-

317267



130      puesto reivindicado en 1ª y 2ª, pero usando como di  
solvente agua y aislando el producto de reacción por  
liofilización.

135      4ª) Procedimiento de obtención de fenoximetilpe-  
nicilinato de 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-  
1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahi-  
droxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(1-lisinmetil).

Todo ello según queda descrito y reivindi-  
cado en la presente memoria que consta de seis hojas  
mecanografiadas por una sola de sus caras

Madrid, a 8 de Septiembre de 1.965

VICENTE OCHOA  
P.P.