

317370



317370

MEMORIA DESCRIPTIVA
=====

Correspondiente a una Patente de Invención, por 20 años, para todo el territorio español y protectorados, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 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 (ó 9 ó 7)-(1-PIRROLIDINMETIL)-; A favor de Don CONRADO FOLCH VAZQUEZ, de nacionalidad española, residente en Barcelona.- Avda. José Antonio nº 512.-

=====

Como es sabido la penicilina no es activa frente a los gérmenes productores de penicilasa, lo que limita



5 notablemente su campo de acción. Se han ideado distintos métodos para proteger la penicilina de la acción destructora de la penicilinasas.

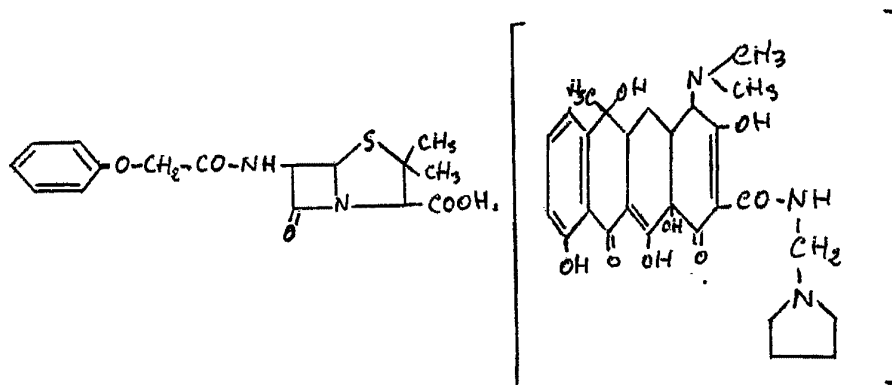
Nosotros hemos pensado obtener un compuesto antibiótico que tenga un espectro antibacteriano lo más amplio posible; para ello se ha buscado un compuesto que en su misma molécula englobe la penicilina y la tetraciclina, de manera tal que la fracción tetraciclínica proteja a la fracción penicilínica de la acción de la penicilinasas.

Por otra parte deseabamos que el compuesto fuese soluble en agua para poder ser usado por vía parenteral.

15 Para lograr los fines propuestos hemos escogido una penicilina sintética de potente actividad, la fenoximetilpenicilina ó Penicilina V. Esta penicilina se ha hecho reaccionar con una tetraciclina modificada, muy soluble en agua, la 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidrox-20 xi-6-metil-1,11-dioxo-N (ó 9 ó 7)-(1-pirrolidinmetil)-.

La sal obtenida fenoximetilpenicilinato de 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidrox-6metil-1,11-dioxo-N - (ó 9 ó 7)-(1-pirrolidinmetil)- tiene una fórmula empírica $C_{43}H_{51}N_5O_{13}S$ y una fórmula desarrollada (a título in- 25 dicativo se supone la sustitución en N).

30



35



La sal obtenida es un polvo amarillo claro, de sabor algo amargo, muy soluble en agua, soluble en metanol, - menos soluble en etanol, insoluble en cloroformo, benceno, éter de petróleo y éter etílico.

40 Punto de fusión 150-152° (desc.)

D : -49,74° (solución al 1% en agua)

IR concordante con el esperado.

Los procedimientos seguidos son varios y serán ilustrados posteriormente con ejemplos prácticos.

45 Un primer procedimiento consiste en hacer reaccionar en un disolvente común cantidades estequiométricamente equimoleculares de fenoximetilpenicilina, pirrolidina, formaldehído y tetraciclina a una temperatura de 40°C con agitación mecánica y corriente de nitrógeno.

50 Otro procedimiento se basa en la reacción de cantidades equimoléculares de fenoximetilpenicilina 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 (ó 9 ó 7)-(1-pirrolidinmetil)-. La reacción puede desarrollarse en caliente a 40°C ó también en frío. El disolvente usado puede ser agua y en este caso el producto de reacción se aísla por liofilizado, o un disolvente orgánico como metanol, en este caso el producto se aísla por precipitación con éter.

60 Tanto en un procedimiento como en el otro los productos pueden adicionarse en etapas sucesivas o de una sola vez. Los rendimientos varían relativamente poco.

Seguidamente se ilustran los dos procedimientos con ejemplos.

65

EJEMPLO 1

En un matraz de cuatro bocas provisto de refrigerante de reflujo, de agitador con cierre hermético, de entrada



70 de nitrógeno y de termómetro, se disuelven 7,1 gr. de
pirrolidina y 3,5 gr. de formaldehído (en forma de so-
lución al 38%) en 260 c.c. de metanol mediante calen-
tamiento a 60°C y agitación. Despues de 45 minutos se
empieza a enfriar y cuando se llega a 40°C se añaden
75 con pequeño intervalo 44,4 gr. de tetraciclina anhidra
y 35 gr. de fenoximetilpenicilina anhidra. La mez-
cla de reacción se calienta durante dos horas a 40°C.
La total disolución se logra antes, hacia los 35-40 -
minutos.

80 A continuación se filtra y el filtrado se recoge -
sobre 500 c.c. de éter anhidro con lo que precipita
un sólido amarillo. Se filtra al vacío y se lava el -
precipitado varias veces con éter. El producto obteni-
do se seca al vacío (2 m.m.) durante 8 horas a la tem-
peratura de 40°C.

85 El análisis y el espectro IR confirman la obtención
del fenoximetilpenicilinato de 2-naftacencarboxamida-
4- dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,
12,12a-pentahidroxil-6-metil-1,11-dioxo-N (ó 9 ó 7)-
(1-pirrolidinmetil)-. La cantidad obtenida es de 80,2
gr. que representan un rendimiento del 91%.

90 EJEMPLO 2

En un matraz como el del ejemplo anterior se disuel-
ven 53 gr. de 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,
4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxil-
6-metil-1,11-dioxo-N (ó 9 ó 7)-(1-pirrolidinmetil)- en
95 200 c.c. de metanol. A continuación se añade 35 gr. de
fenoximetilpenicilina anhidra y se agita hasta la diso-
lución completa. Se deja durante 45 minutos y se filtra
El filtrado se recoge un éter obteniendose un precipita-
do amarillo que se filtra a la trompa y se lava varias



100 veces con éter. El análisis y el IR son coincidentes con el producto obtenido en el ejemplo 1. La reacción se puede verificar a 40°C ó a temperatura ambiente. Los rendimientos oscilan entre el 86 y el 95%.

EJEMPLO 3

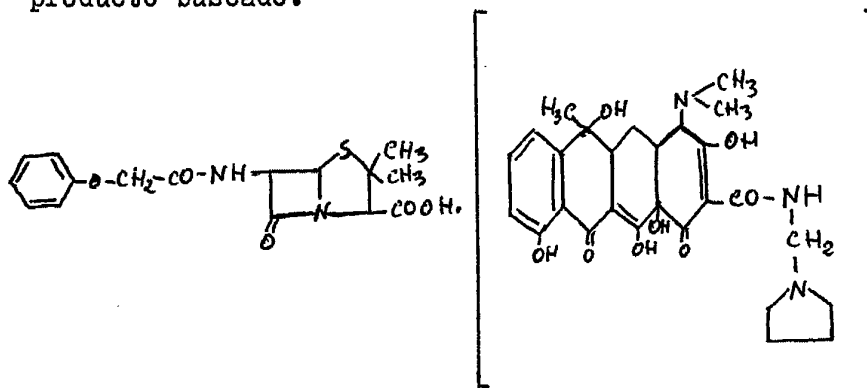
105 Todo se hace como en el ejemplo anterior, pero se usa como disolvente agua y el producto de reacción se aísla - por liofilizado. Se obtiene un polvo amarillo de las mismas características que en los casos anteriores.

NOTAS

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

115 1) Procedimiento para la obtención de 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 (ó 9 ó 7)-(1-pirrolodinmetil)- caracterizado porque se puede reaccionar cantidades equimoleculares de fenoximetilpenicilina, pirrolidina, formaldehido y tetraciclina, en en disolvente comun obteniendose el producto buscado.

120



125

130 2) Procedimiento para la obtención de 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 (ó 9 ó 7)-(1-pirrolidinmetil)-caracteri-

- 6 317370 11



135 zado porque se hacen reaccionar cantidades equimolécula-
res de fenoximetilpenicilina 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 (ó 9 ó 7)-(1-pirro-
lidinmetil)- en metanol, obteniéndose el producto desea-
do que se precipita con éter y se filtra.

140 3) Procedimiento para la obtención de fenoximetilpeni-
cilinato de 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,4a,
5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-me-
til-1,11-dioxo-N (ó 9 ó 7)-(1-pirrolidinmetil)- caracteri-
zado por el hecho de que el disolvente común es agua y el
producto se aísla por liofilización.

145 4) Procedimiento para la obtención de fenoximetilpeni-
cilinato 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 (ó 9 ó 7)-(1-pirrolidinmetil)-.

Todo ello según queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria que consta de seis hojas mecanografiadas por
una sola de sus caras.

150

Madrid, a 11 de Septiembre de 1965

VICENTE OCHOA
P.P.