

317670



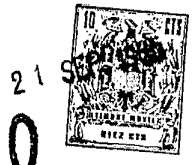
317670

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una Patente de Invención, por 20 años, para todo el territorio español y protectorados, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE (5-METIL-3-FENIL-4-ISOKAZOLIL) PINICILINATO DE 2-NAFTACENCARBOXAMIDA-4-DIMETILAMINO-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-] "; a favor de Don CONRADO FOLCH VAZQUEZ, de nacionalidad española, residente en Barcelona, Avda. José Antonio, 512.-

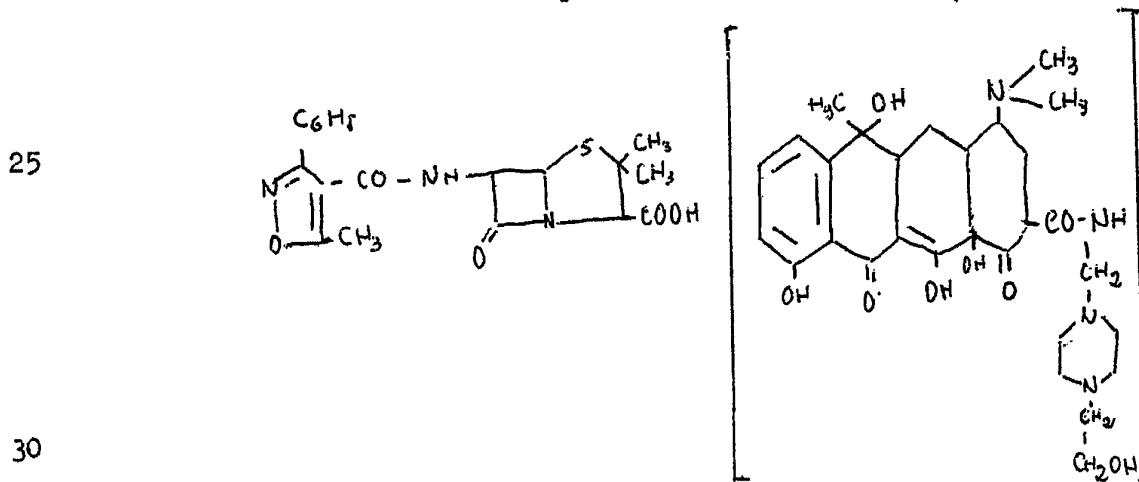
Con el fin de hallar nuevos compuestos antibióticos, hemos encaminado nuestros esfuerzos a la obtención de una nueva molécula que englobe a dos antibióticos de muy amplio espectro como son la penicilina y la tetraciclina. Para la realización de nuestra idea hemos escogido

317670



una penicilina recientemente descubierta, la (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilina, que puede ser administrada por vía oral y que es activa frente a los estafilococos resistentes, como tetraciclina hemos elegido 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 (ó 9 ó 7)- [4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacínil] metil- que es una tetraciclina, extremadamente soluble en agua.

La reacción entre el ácido (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilínico y la tetraciclina soluble antes nombrada, nos conduce a la formación de una sal que es el (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilinato 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)- [4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacínil] metil- de fórmula empírica $C_{48}H_{57}N_7O_{14}S$ y de fórmula desarrollada (a título indicativo se supone la sustitución en H)



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

35 Punto de fusión : 153-160° (desc.)

$[\alpha]_D = -73,3$ (1% metanol)



IR : aparecen las bandas esperadas.

Análisis concordante con el teórico en un \pm 0,5%.

40 Se han seguido varios procesos de obtención, obteniéndose siempre el (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilinato 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)- [4-(2-hidroxietyl)-1-piperacínil] metil-.

45 Según un primer proceso pueden introducirse en un disolvente común, cantidades equimoleculares de β -hidroxietyl piperacina, formaldehido, tetraciclina y (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilina, calentado hasta 40°C. con agitación y con ó sin corriente de nitrógeno. Las sustancias pueden adicionarse en distintas etapas.

50 Según un segundo proceso, se introduce la única variante de sustituir el formaldehido por bromuro de metileno.

55 Según el tercer proceso, se hacen reaccionar en disolución cantidades equimoleculares 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)- [4-(2-hidroxietyl)-1-piperacínil] metil- y de ácido (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilínico. La temperatura de reacción es de 40°C, aunque puede hacerse a temperatura ambiente. Se necesita una agitación mecánica y puede usarse atmósfera de nitrógeno.

60 Según la naturaleza del disolvente usado, el producto de reacción se aísla según técnicas diferentes. Así - cuando el disolvente es orgánico el producto se prepipita con éter y se filtra, en cambio cuando el disolvente es agua, el producto se aísla por liofilización.

65 Seguidamente se ilustran los procesos seguidos con - unos ejemplos prácticos.



70 En un matraz provisto de agitador, refrigerante, entrada de gases y termómetro, se disuelve 13,26 gr. de β -hidroxietilpiperacina y 3,5 de formaldehído (en forma de solución al 40%) en 400 c.c. de metanol, por agitación y calentamiento de los dos reactivos hasta 60°. -
75 Una vez lograda la disolución se enfría a 40°C y entonces se añaden 44,4 gr. de tetraciclina base anhidra, la mezcla reaccionante se calienta a 40° durante una hora y entonces se añaden 40,1 gr. de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilina, continuandose la agitación y el calentamiento durante 45 minutos.

80 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, lavandose luego varias veces con éter.
85 Se seca al vacío (1mm.) durante 8 horas a 40°C. El producto obtenido resulta ser el (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilinato 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) [4-(2-hidroxietil)-1-piperacinil] metil-.

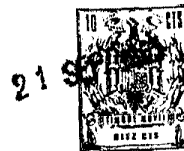
90 Rendimiento 90-92%.

La reacción se hace con corriente de nitrógeno.

EJEMPLO 2

95 En un matraz como el usado en el ejemplo 1, conteniendo 400 cc. de metanol se introducen simultáneamente 13,26 gr. de β -hidroxietilpiperacina, 33,4 gr. de bromuro de metileno y 44,4 gr. de tetraciclina base anhidra, se agita, calentandose durante 90 minutos, a la temperatura de 40°C.

100 A continuación se añaden 40,1 gr. de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilina, manteniendo la agitación y la temperatura durante media hora más.



Para separar el producto formado se sigue un procedimiento idéntico al del ejemplo 1.

105 Rendimiento 85-89%.

Se pasa una corriente de nitrógeno.

EJEMPLO 3

110 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 (ó 9 ó 7)- [4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacínil] metil- en 300 c.c. de metanol y se añaden con agitación mecánica 40,1 gr. de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilina.

115 *Se continúa agitando hasta disolución completa y luego 30 minutos más.

Se filtra para eliminar cualquier residuo y el filtrado se recoge en 900 c.c. de éter, obteniéndose un precipitado amarillo que se filtra, lava y seca como en los ejemplos anteriores.

120 Rendimiento 95%.

EJEMPLO 4

125 Se opera igual que en el ejemplo 3, pero usando como disolvente agua., el (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilinato 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)- [4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacínil] metil- se aísla por liofilización.

NOTAS

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

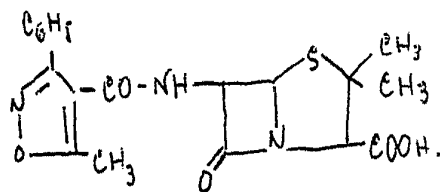
1) Procedimiento para la obtención del (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilinato de 2-naftacencarboxamida-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N (ó 9 ó 7)- [4-(2-

21 SEP

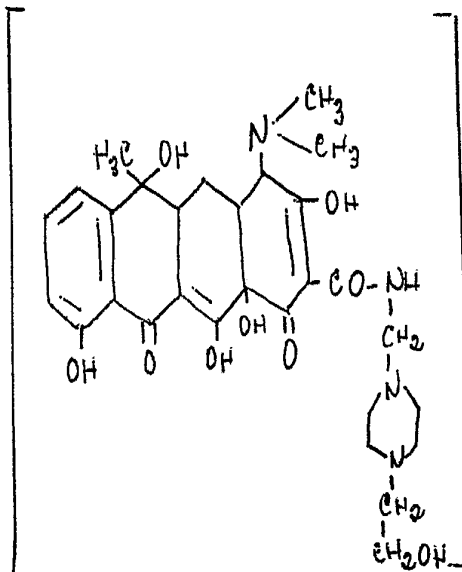


135 hidroxietil)-1-piperacínil] metil- caracterizado por ha-
 cer reaccionar en un mismo disolvente, cantidades equimo-
 léculares de β -hidroxietilpiperacina, formaldehído, tetra-
 ciclina y (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilina, obtenien-
 dose un producto que es el (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) -
 140 penicilinato 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)- [4-(2-hidroxietil)-1-pipera-
 cinil] metil- de fórmula :

145



150



2) Procedimiento para la obtención del compuesto de la
 reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar en un di-
 155 solvente común, cantidades equimoléculars de β -hidroxietil-
 piperacina, bromuro de metileno, tetraciclina y (5-metil-3-
 fenil-4-isoxazolil) penicilina.

3) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, ca-
 160 racterizado por el hecho de que el disolvente en el que se
 realiza la reacción es metanol, y de que el producto se ais-
 la por precipitación mediante éter y filtración.

4) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, ca-
 racterizada por el hecho de que el disolvente común es agua
 y que el producto se aísla por liofilización.

165 5) Procedimiento por el que se hacen reaccionar en agua
 o en metanol cantidades equimoléculars de 2-naftacencarbo-



xamido-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-piperacínil] metil- y (5-metil-3-
170 fenil-4-isoxazolil) penicilina aislándose el producto (5-
metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilinato de 2-naftacencar-
boxamido-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-piperacínil] metil- por precipitación
175 con éter ó liofilización.

6) Procedimiento de obtención de (5-metil-3-fenil-4-iso-
xazolil) penicilinato de 2-naftanencarboxamida-4-dimetila-
mino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12,a-pentahi-
droxi-6-metil-1,11-dioxo-N (6 9 6 7)- [4-(2-hidroxietil)-
180 1-piperacínil] metil-

Todo ello tal como se describe y reivindica en la pre-
sente memoria descriptiva, que consta de siete hojas meca-
nografiadas por una sola de sus caras, debidamente numera-
das.

185

Madrid, a 21 de Septiembre de 1965

VIGENTE OCHOA
P.B.