



285300

285300

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
TETRACICLINA SOLUBLES EN AGUA", a favor de la firma ale-  
mana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT  
(Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

50 La tetraciclina y sus derivados, como clorotetraci-  
clina, bromatetraciclina, oxitetraciclina, demetilclorotetra-  
ciclina (es decir un compuesto que contiene un grupo metil  
menos que la clorotetraciclina), así como sus isómeros y com-  
puestos anhídrido son difícilmente solubles en agua.

10 Las sales de los compuestos citados con ácidos incor-  
gánicas muestran mejor solubilidad al agua. Sin embargo,  
estas sales de tetraciclina no son estables en agua, por en-  
cima de un valor de pH de 3. Estas propiedades son a menudo  
en el empleo terapéutico el principio para efectos secunda-  
rios desagradables.



285300

- Además se conocen aminometil-tetraciclinas N-sustituidas y sus sales, que muestran una buena solubilidad al agua y que pueden utilizarse bajo adición de sustancias tampón con objeto de inyección. Sin embargo las soluciones
5. de estos compuestos son poco tolerables a los tejidos y a menudo acompañan a la inyección intramuscular de un dolor urente en el lugar de la inyección. Las inyecciones intramusculares de estos compuestos deben realizarse por tanto bajo agitación de un anestésico local.
10. Ahora se ha observado que se obtienen nuevos compuestos mediante reacción de tetraciclina y sus derivados citados al principio con un compuesto carbonilo y ácido sulfuroso o bien una de sus sales, cuyos compuestos son bien solubles en agua sin adición de sustancias tampón en cada zona de pH, pero sobre todo en zona fisiológica, y muestran
15. una tolerancia de los tejidos característica.
- Objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de derivados de tetraciclina solubles en agua, que consiste en que se hace reaccionar tetraciclina o una
20. sal o derivado de tetraciclina con anhídrido sulfuroso, ácido sulfuroso o una de sus sales y un aldehído de la fórmula
- R-CHO,
- en la que
- R significa hidrógeno o triclorometilo o bien ti-
25. bromometilo,
- o bien con un agente que cede uno de tales compuestos carbonilo, en presencia de agua y/o un disolvente orgánico inerte.

285300  
20



5. Para el procedimiento según la invención son adecuados aldehidos o agentes que ceden estos compuestos carbonilo, por ejemplo, formaldehido, paraformaldehido, polioximetileno, monoclorometiléter y cloreal o bromal, así como sus derivados, por ejemplo los hidratos o alcoholatos correspondientes.

10. Como sales de ácido sulfuroso pueden utilizarse no solo sales inorgánicas sino también orgánicas, neutras o ácidas. Como sales inorgánicas pueden entrar en consideración por ejemplo sales alcalinas, alcalino-terreas, o amónicas, como sulfito sódico, sulfito potásico, sulfito amónico, bisulfito sódico, bisulfito potásico, bisulfito magnésico, bisulfito cálcico, bisulfito amónico etc., Como sales orgánicas pueden utilizarse, por ejemplo, las sales neutras o ácidas obtenibles en disolventes orgánicos mediante reacción de  $SO_2$ , agua y una base orgánica. Pueden servir para la preparación de tales sales orgánicas de ácido sulfuroso, por ejemplo metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, n-butilamina, 2-aminobutano, butilamina terciaria, 2-dimetil-etilamina-1, etilenodiamina, propilenodiamina, aminociclohexano, anilina, etc., dimetilamina, metiletilamina, dietilamina, n-butiletilamina, piperidina, morfolina, piperazina, metilanilina, o etilanilina, etc.; trimetilamina, dietilmetilamin: dimetiletilamina, triisopropilamina, tri-n-butilamina, dimetil-tercibutilamina, metil-piperidina o etil-piperidina, dimetil-piperazina, etilmorfolina, piridina, dimetilanilina, colidina, lutidina, etc. Además es posible preparar durante la reacción, las sales orgánicas o inorgánicas del ácido sulfuroso, por ejemplo mediante el paso de  $SO_2$  en soluciones de los

15.

20.

25.

30. compuestos básicos.



285300 20 FEB.

En lugar de las sales del ácido sulfuroso, se puede utilizar asimismo, el propio ácido sulfuroso o bien anhídrido sulfuroso.

5. La elección del disolvente adecuado para la reacción depende de los componentes de reacción a emplear. Las sales utilizadas del ácido sulfuroso deben ser solubles, por lo menos parcialmente, en los disolventes utilizados. En la utilización de una sal inorgánica del ácido sulfuroso pueden entrar en consideración, como disolventes, especialmente
10. agua o alcoholes acuosos, mientras que en la utilización de sales orgánicas del ácido sulfuroso se prefiere un disolvente orgánico, como alcoholes inferiores, por ejemplo alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, tercibutanol, 2-etoxietanol, dioxano, tetrahidrofurano, etc., o bien
15. las mezclas de estos disolventes, eventualmente, también con agua.

- El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse a temperaturas entre 0 y 150° C. Preferentemente se trabaja a 80° C. Usualmente la temperatura de reacción
20. depende esencialmente de la solubilidad de los componentes de reacción utilizados en los disolventes a aplicar.

- En detalle, ocurre por ejemplo, que se trata una solución de tetraciclina o de una sal de tetraciclina en un disolvente orgánico con una solución del compuesto aldehído
25. y una solución del ácido sulfuroso o una de sus sales y los componentes se dejan reaccionar uno tras otro algún tiempo. Es ventajoso utilizar el ácido sulfuroso o sus sales en exceso. Después de terminada la reacción — aproximadamente después de cuatro a 48 horas — se destila el disolvente en
30. vacío y el residuo se seca y purifica.

285300

20 FEB.



En caso de que los derivados de tetraciclina solubles en agua sean preparados según la invención mediante acción del ácido sulfuroso o anhídrido sulfuroso, es en muchos casos ventajoso, agregar un tratamiento con un hidróxido alcalino, amónico o alcalinotérreo. La solubilidad del agua puede además elevarse todavía mediante la salificación. También se deja influir de esta forma el valor del pH de las soluciones acuosas de los derivados de tetraciclina preparados según la invención. Preferentemente los hidróxidos utilizados para la salidificación se adicionan en disolventes orgánicos, por ejemplo en alcohol.

Son especialmente adecuadas, como materias de partida, de acuerdo con la invención, tetraciclina y clorotetraciclina. Pero también se dejan transformar según el procedimiento de la invención en derivados solubles en agua la bromotetraciclina, oxitetraciclina, demetiltetraciclina (es decir un compuesto que contiene un grupo metil menos que la tetraciclina) y demetilclorotetraciclina, así como sus isómeros y compuestos anhidro.

La constitución precisa de los derivados de tetraciclina solubles en agua, preparados según la invención, no se mantiene fija. De numerosos resultados analíticos, por ejemplo análisis elemental, espectros de infrarrojos y espectros de resonancia de núcleo es de desprender, que en las moléculas de los derivados de tetraciclina solubles en agua obtenidos se han establecido, no solo componentes de los compuestos aldehído utilizados, sino también los del ácido sulfuroso o bien de sus sales.

Los nuevos derivados de tetraciclina solubles en agua poseen frente a los compuestos de tetraciclina solubles en agua hasta ahora conocidos, ante todo la ventaja esencial de que se dejan diluir en agua en zonas de pH fisiológicas y de



285300

que se pueden utilizar soluciones acuosas sin adición de sustancias tampón. Por tanto tampoco es conveniente en la aplicación intramuscular de los nuevos compuestos inyectar adicionalmente un anestésico local, como es el caso de los derivados de tetraciclina solubles conocidos.

5.

Los nuevos derivados de tetraciclina son efectivos oral y parenteralmente y se dejan inyectar no solo subcutáneamente sino también por vía intravenosa e intramuscular. Las sustancias se elaboran convenientemente en una dosificación de 50 a 500 miligramos por tableta o inyección.

10.

E J E M P L O 1.

4,8 g de clorhidrato de tetraciclina se disuelven en una solución de 0,01 mol de formaldehído y 0,015 moles de sulfito sódico en 42 cc de agua y se calienta a 80° C durante 4 horas. Después de la neutralización con ácido sulfúrico se destila en vacío el agua y el residuo se extrae varias veces con alcohol hirviente al 96%. Los extractos de alcohol se combinan y se liberan del alcohol bajo vacío.

15.

El residuo se disuelve y precipita dos veces en alcohol caliente. Se obtienen 3,7 g de un polvo amorfo de color pajizo, que es muy soluble en agua, algo soluble en metanol, alcohol, n-butanol fríos, y difícilmente soluble en acetona y cloroformo. Rendimiento 50% del teórico.

20.

En lugar de sulfito sódico se puede utilizar bajo iguales condiciones, asimismo soluciones acuosas de sulfito amónico o de bisulfito cálcico.

25.

E J E M P L O 2.

8,8 g de tetraciclina, disueltos en 20 cc de meta-

285300



5. no1 se tratan con 0,04 moles de formaldehido (como solución acuosa al 40%) y 0,04 moles de una solución metanólica de bisulfito trietilamónico y se deja durante 48 horas a temperatura ambiente. Luego se decanta en vacío el disolvente se seca del residuo resinoso sobre hidróxido potásico sólido y sobre ácido sulfúrico y se trata seguidamente con cloroformo. El precipitado con ello obtenido amorfo, amarillo claro, suavemente floculento, se filtra y se lava bien con acetona. Se obtiene en el 70% del rendimiento una sal trietilamónica, que se puede transformar en la sal sódica mediante neutralización, por ejemplo con lejía de sosa y seguidamente destilación del disolvente y de la trietilamina bajo vacío. La tetraciclina no transformada se deja recuperar casi cuantitativamente mediante tratamiento del producto de reacción con cloroformo, acetona o dioxano o una mezcla de estos disolventes, cristaliza en agua.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 3.

20. 4,6 g de oxitetraciclina se disuelven en 25 cc de dioxano y sobre esto, se ceden 0,02 moles de una solución recién elaborada de formaldehido en dioxano y 0,02 moles de una solución de bisulfito piridínico en dioxano. La mezcla se calienta 24 horas a 40°C. Luego se decanta el disolvente en vacío, se seca el residuo en vacío sobre hidróxido potásico sólido y sobre ácido sulfúrico y se trata seguidamente con cloroformo. El precipitado amorfo amarillolímón se filtra, se lava varias veces mediante suspensión de acetona y se seca.
- 25.

285300

20 FEB.



El producto obtenido es muy soluble en el agua, algo menos soluble en metanol y alcohol y difícilmente soluble en cloroformo y acetona. Para la transformación en la sal sódica se disuelve en metanol y se añade la dosis calculada del 1% de lejía de sosa metanólica. Tras eliminación del metanol se seca en vacío el residuo sobre ácido sulfúrico.

EJEMPLO 4.

4,8 g de clorotetraciclina se disuelven en 25 cc monometiléter de etilenoglicol. A esto se adiciona 0,02, moles de clorometiléter y 0,03, moles de una solución de sulfito trimetilamónico en metanol. Se deja 48 horas a temperatura ambiente y se elabora como en el ejemplo 2 descrito. El producto amarillo claro amorfo obtenido es bien soluble en agua, moderadamente soluble en metanol y alcohol y difícilmente soluble en acetona y cloroformo. Mediante calentado suave del producto de reacción bajo vacío se elimina cuantitativamente la trimetilamina; se obtiene un derivado de clorotetraciclina bien soluble en agua.

EJEMPLO 5.

4,7 g de demetilclorotetraciclina se disuelven en 25 cc de metanol, A eso se adicionan 0,02 moles de formaldehído y 0,03 moles de bisulfito piridínico en metanol. Tras 48 horas de permanencia a temperatura ambiente se elabora como en el ejemplo 2 descrito. Se obtiene el producto amarillo amorfo en un 35% de rendimiento. La demetilclorotetraciclina no transformada se deja recuperar casi cuantitativamente.



EJEMPLO 6.

285300

En una solución de 8,8 g de tetraciclina en 40 cc de alcohol se hace pasar 1,3 g de anhídrido sulfuroso. Seguidamente se añaden 0,02 moles de una solución de formaldehido acuosa al 30% y se deja durante 48 horas a temperatura ambiente. Se elabora como en el ejemplo 2 descrito, se obtiene el derivado de tetraciclina soluble en agua como polvo amorfo amarillo claro.

5.  
10. Mediante 8 horas de erupción de la solución alcohólica bajo peso constante de  $SO_2$  se puede elevar el rendimiento al 70% del teórico.

EJEMPLO 7

15. 4,6 g de oxitetraciclina disueltos en 30 cc de metanol se mezclan con una solución recién elaborada de 0,02 moles de formaldehido y 0,03 moles de bisulfito trietanol amónico en metanol y se calienta 12 horas a  $50^\circ C$ . Después se decanta el disolvente en vacío. El residuo secado sobre hidróxido potásico y sobre ácido sulfúrico sólidos se absorbe en cloroformo. Se obtiene un precipitado amorfo, amarillo claro, que se lava con acetona y se seca. Rendimiento 65% del teórico.

EJEMPLO 8.

25. Se elabora una solución salina de 0,02 moles de  $N,N'$ -tetrametiletilenodiamina, 0,04 moles de agua y 0,04 moles de anhídrido sulfuroso en 50 cc de metanol. Dentro de ella

285300

20 FEB.



se disuelven 0,9 g de polioximetileno y 4,4 g de tetraciclina. Se deja reaccionar 48 horas a temperatura ambiente. Tras elaboración como en el ejemplo 3, se obtiene un derivado de tetraciclina soluble en agua como polvo amarillo amorfo.

5. EJEMPLO 9.

4,4 g de tetraciclina se disuelven en 50 cc de metanol y se añaden 0,02 moles de una solución recién elaborada de formaldehído en metanol. Esta mezcla se combina a 45° C con una solución metanólica de 0,02 moles de bisulfito amónico. Se deja reaccionar 20 horas, se filtra del bisulfito amónico precipitado y se elabora según el ejemplo 2, con lo cual se obtiene un polvo, amarillo amorfo.

EJEMPLO 10.

4,4 g de tetraciclina se disuelven en 125 cc de alcohol o terciбутanol; a la solución se adicionan 2,6 g de sulfito sódico y 3,3 g de hidrato de cloral. La mezcla se hierve durante 8 horas a reflujo bajo nitrógeno. Seguidamente todavía caliente se filtra. Tras enfriado a 0° C precipita el producto de reacción. El precipitado se filtra, se lava con alcohol frío y se seca en vacío a 50° C. El rendimiento del polvo amorfo, de buena solubilidad en el agua, teñido ligeramente de amarillo pardo asciende al 45%.

En forma análoga se transforma la tetraciclina asimismo con hidrato de bromal y sulfito sódico en un derivado soluble en agua.

20



285300

EJEMPLO 11.

5. 4,4 g de tetraciclina, 0,9 g de paraformaldehido y 2,5 g de  $\text{NaHSO}_3$  se hierven a reflujo durante 12 horas con 150 cc de alcohol. Tras elaboración en forma análoga al ejemplo 10 se obtienen el derivado de tetraciclina soluble en agua.

EJEMPLO 12.

10. 38 g de clorotetraciclina se disuelven en 250 cc de alcohol y 250 cc de metanol y se hierven a reflujo durante 8 horas a baño de vapor bajo nitrógeno con 20 g de sulfito sódico y 16 cc de solución de formaldehido acuosa al 35%. Tras filtración se concentra a medias en vacio la solución bajo nitrógeno. El concentrado se enfría lentamente a  $0^\circ \text{C}$ ., se succiona el precipitado amarillo limón y se seca en vacio a  $50^\circ \text{C}$ .

15. El rendimiento del derivado de clorotetraciclina amorfo de buena solubilidad en agua asciende al 30%.

Mediante concentrado ulterior del agua madre se eleva el rendimiento en total al 60%.

EJEMPLO 13.

20. 8,3 g de dimetiltetraciclina se calientan a  $75^\circ$  bajo nitrógeno durante 8 horas en isopropanol con 3,8 g de bisulfito sódico y 3,6 cc de solución de formaldehido acuosa al 35%. En la elaboración, según el ejemplo 9 se obtiene un

285300

20



derivado de demétiltetraciclina amorfo, de buena solubilidad en agua.

EJEMPLO 14.

5. 9,6 g de clorhidrato de tetraciclina se disuelven en caliente en 250 cc de alcohol. A esto se adiciona la dosis calculada de lejía de sosa alcoholica, 5,2 g de sulfito sódico y 4 cc de solución de formaldehido acuosa al 30%, y se calienta hasta ebullición bajo nitrógeno durante 8 horas. Se filtra todavía caliente y se obtiene, tras en-

10. friado de la solución, 8,4 g de un polvo soluble en agua, amorfo, amarillo claro, cuyo valor de pH en solución acuosa es de 6,5.

EJEMPLO 15.

15. Se disuelven 8,8 g de tetraciclina en 40 cc de alcohol, se adicionan 0,02 moles de una solución de formaldehido acuosa al 30% y se hace pasar a temperatura de ebullición durante 6 horas cuidadosamente anhídrido sulfuroso. La mezcla todavía caliente se filtra y se trata con 10 cc de lejía de sosa alcohólica. Tras 12 horas de permanencia a

20. 0° C. Se filtra el precipitado amarillo y se seca en vacío a 50°C. Del agua madre se pueden obtener todavía dosis ulteriores de derivados de tetraciclina amorfos, solubles en agua, de forma que se obtiene un rendimiento total del 70%.

20 FEB



285300

NOTA

Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la patente alemana Nr. M 51 886 IVb/120 del 21 de Febrero de 1.962.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de tetraciclina solubles en agua, caracterizado porque se trata tetraciclina, un derivado de tetraciclina o una sal de estos compuestos con anhídrido sulfuroso, ácido sulfuroso o una de sus sales y un aldehído de la fórmula

10.  $R-CHO$

en la que

R significa hidrógeno, triclorometilo o tribromometilo o bien un agente que cede tales compuestos carbonilo en presencia de agua y/o un disolvente orgánico inerte.

15. 2. Procedimiento, conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado porque como aldehído se utiliza formaldehído.

20. 3. Procedimiento, conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados porque para la reacción, se utilizan sulfito sódico, bisulfito sódico, o anhídrido sulfuroso.



285300

4. Procedimiento, conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado, porque como material de partida, se utiliza tetraciclina o clorotetraciclina.

5. Procedimiento para la preparación de derivados de tetraciclina solubles en agua.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de catorce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 FEB. 1963

E. MERCK, A.G.

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P.P.