



298251

PATENTE
DE
INVENCION

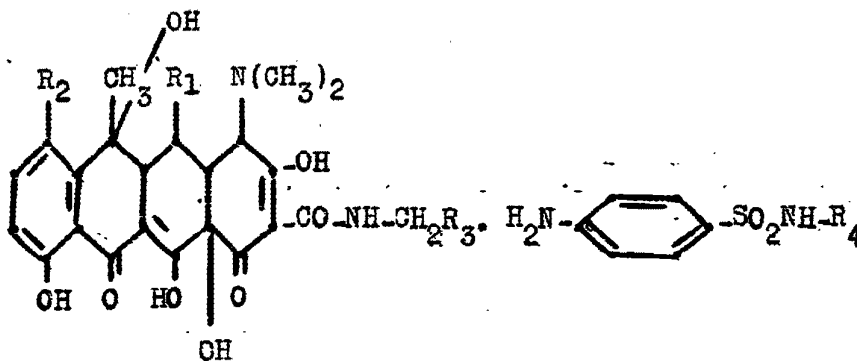
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE SULFAMIDAS CON DERIVADOS CARBOXIAMIDICOS DE TETRACICLINA", a favor de la razón social española ANTONIO GALLARDO, S.A., residente en BARCELONA, calle Cardener 72 y 74.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención se refiere a la preparación de sales sulfamidas con derivados carboxiamídicos de tetraciclinas, cuya fórmula general es:

5.





298251

- A $R_1 = R_2 = H$ tetraciclina.
- B $R_1 = H ; R_2 = X$ halotetraciclinas (X = halógeno)
- C $R_1 = OH; R_2 = H$ oxitetraciclina
 $R_3 =$ base orgánica (morfolina, pirrolidina, piperidina, etc.)

5.

existiendo en dicha fórmula las tres variantes de R_1 y R_2 de acuerdo con la tetraciclina de partida.

La formación de estas sales muy poco solubles en agua se lleva a cabo merced al carácter ácido del grupo $-SO_2NH-$ de la sulfamida y el carácter básico de los grupos amínicos terciarios del derivado de la tetraciclina.

10.

Estos compuestos tienen gran interés terapéutico por poseer un amplio espectro de actividad antibacteriana. A partir de ellos es posible preparar suspensiones estables para uso oral y soluciones inyectables con efecto depot.

15.

La síntesis de tales compuestos se lleva a cabo en diferentes disolventes orgánicos, por reacción directa entre la tetraciclina y la sulfamida, y la separación de los mismos se lleva a cabo por enfriamiento de la masa en donde ha tenido lugar la reacción. También por doble descomposición en solución acuosa de sales alcalinas de sulfamidas con sales de Tetraciclina.

20.

EJEMPLO 1

Se suspenden 519 g de tetraciclina anhidra en 6 litros de alcohol butílico terciario, se añaden 120 gr de

25.



298251

- morfolina recientemente destilada y 84 gr de solución de formaldehído al 37%. La mezcla resultante mantenida en agitación continua, se va calentando gradualmente hasta alcanzar la ebullición en un intervalo de 30 minutos, Manteniendo la agitación
5. y la ebullición a reflujo, se añade 320 grs de sulfadimetoxina y se mantiene la ebullición durante 10 minutos. La solución resultante se filtra en caliente y se enfría rápidamente a 30°. El producto sólido obtenido se separa por filtración, se lava 3 veces con alcohol butílico y se deseca mediante una corriente
10. de aire caliente a 30°C durante 24 horas. Se obtienen 989 grs de la sal de sulfadimetoxina.

E J E M P L O 2 .

- Se suspenden 519 grs de tetraciclina base anhidra en 25 ml de alcohol butílico terciario, se añade con agitación
15. 986 ml de pirrolidina y 98 ml de solución de formaldehído al 37%. La mezcla resultante, mantenida en agitación continua, se va calentando gradualmente hasta alcanzar la ebullición en un intervalo de 10 minutos. Manteniendo la agitación y la ebullición a reflujo, se añaden 327 grs de sulfametoxipiridacina, se eliminan 18 litros de alcohol butílico terciario por
20. destilación, se enfría rápidamente a 30° y se lava con alcohol butílico terciario. El producto sólido obtenido se separa por filtración y se elimina el disolvente mediante una corriente de aire a 30° durante 24 horas. Se obtienen 990 gr de la sal de
25. sulfametoxipiridacina con la pirrolidino-tetraciclina.



298251

EJEMPLO 3

- Se suspenden 519 grs de oxitetraciclina con 113 grs de morfolino y 110 ml de solución de formaldehído al 37% en 25 litros de alcohol butílico terciario. La mezcla resultante, mantenida en agitación continua se va calentando gradualmente hasta alcanzar la ebullición en un intervalo de 10 minutos. Manteniendo la agitación y la ebullición a reflujo, se añaden 325 grs de sulfadimetoxina y se mantiene la ebullición durante 10 minutos. Por destilación se eliminan 18 litros de alcohol butílico terciario y la mezcla se enfría a 30°. El producto sólido obtenido se separa por filtración, se lava y se deseca mediante una corriente de aire caliente a 30° durante 24 horas. Se obtienen 960 grs de derivado de morfolino-metil-oxitetraciclina con sulfadimetoxina.

15. EJEMPLO 4

- Se suspenden 519 grs de clorotetraciclina en 20 litros de alcohol butílico terciario. Se añaden con agitación 120 ml de morfolina y 115 ml de solución de formaldehído a 37%. La mezcla resultante, mantenida en agitación continua se va calentando gradualmente hasta alcanzar la ebullición en un intervalo de 5 minutos. Manteniendo la agitación y la ebullición a reflujo, se añaden 271 grs de sulfadiazina y se mantiene la ebullición durante 5 minutos. Se eliminan 19 litros de alcohol butílico por destilación y se enfría rápidamente a 30°. El producto sólido obtenido se se-



29825

para por filtración y se elimina el disolvente mediante una corriente de aire caliente a 40°. Se obtienen 780 grs de la sal de sulfadiazina con la morfolino-metil-clorotetraciclina.

EJEMPLO 5

5. Se disuelven 31 gr de sulfadimetoxina en 200 ml de agua alcalinizada con 10,6 gr de carbonato sódico anhidro. Aparte se prepara una solución de 54 gr de clorhidrato de morfolino-metil-tetraciclina en 500 ml de agua. La solución resultante se añade a la anteriormente preparada con enérgica agitación.
10. Rapidamente se separa un precipitado insoluble de la sal de tetraciclina con sulfadimetoxina

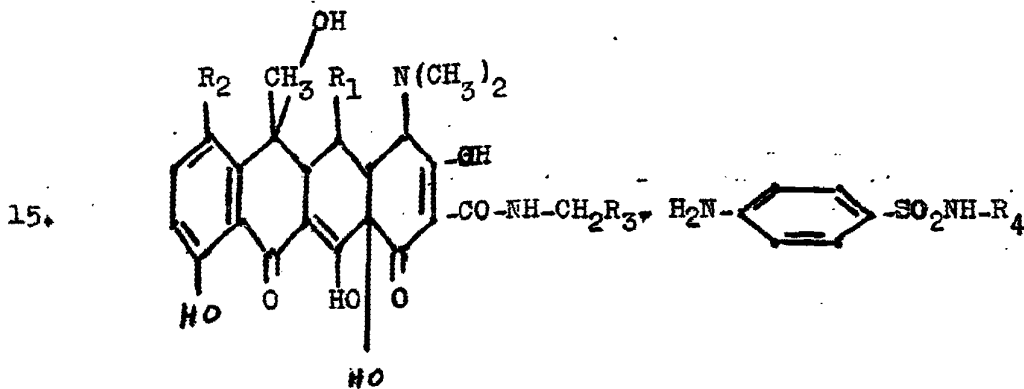


298251

NOTA

Hecha la descripción del presente invento se declaran de novedad y propia invención las siguientes reivindicaciones:

- 5. 1. Un procedimiento para la preparación de sales de sulfamidas con derivados carboxiamídicos de tetraciclina, caracterizado esencialmente por el hecho de que se realiza la reacción directa de un derivado carboxiamídico de tetraciclina con sulfamidas, en un medio disolvente orgánico o en solución acuosa por doble descomposición de una sal alcalina de sulfamida con una sal del derivado de tetraciclina, para llegar a sales de la fórmula general:



en donde

- 1º $R_1 = R_2 = H$ tetraciclina.
- 2º $R_1 = H ; R_2 = X$ halotetraciclinas (X = halógeno)
- 3º $R_1 = OH ; R_2 = H$ oxitetraciclina



298251

R_3 = base orgánica (morfolina, pirrolidina, piperidina y similares).

existiendo en dicha fórmula general las tres variantes de R_1 y R_2 de acuerdo con la tetraciclina de partida.

5. 2. Un procedimiento para la preparación de sales de sulfamidas con derivados carboxiamídicos de tetraciclina.

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

10. Madrid, a 2 de Abril de 1964

p.a.

JAIME ISERN

p.p.