



299489

299489

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una Patente de Invención por 20 años, para todo el territorio español y protectorados.

Por: "Procedimiento para la obtención de derivados tetraciclinopenicilínico" .

A favor de : DON CONRADO FOLCH VAZQUEZ, de nacionalidad española, residente en BARCELONA, Avda. de José Antonio nº 512.

=====

La presente patente describe un método para llegar sintéticamente a productos antibióticos, que integran en su molécula grupos penicilínicos o parapenicilínicos con grupos tetraciclínicos o paratetraciclínicos unidos químicamente con sustancias de enlace que sirven no tan solo para efectuar la unión química de las dos grandes moléculas, sino, también para dar al producto propiedades que lo ha-



299489

10 cen más apto para su aplicación farmacológica, como solubilidad en el agua, p.H de la disolución, condiciones de hidrólisis etc...

Estos intentos se han llevado últimamente a cabo, en algunos laboratorios, utilizando, por ejemplo, la N- [4-(beta hidroxietil)-(1-hidroximetil)] piperazina, que se une a la tetraciclina para formar la N- [4-(beta hidroxietil)-piperazil-(1-metil)] -tetraciclina, que se hace reaccionar con la fenoximetilpenicilina para obtener compuestos que constituyen especies químicas determinadas, aunque es difícil establecer su fórmula estructural exacta pues existen varias posibilidades de unión del carboxilo penicilínico.

15

20

Estos productos encuentran útil aplicación en farmacoterapia pues presentan muchas ventajas en comparación con los antibióticos originarios, como la gran solubilidad en el agua, su p.H próximo a la neutralidad y su amplio espectro de acción fisiológica debido a su acción no solo bacterioestática sino antipenicilinásica.

25

Es sabido que para su obtención se ha recurrido a la acción de la N- [4-(beta hidroxietil)-1-hidroximetil] piperazina (obtenida por la reacción de Mannich) sobre la tetraciclina y a la reacción posterior o simultánea, del producto formado con la fenoximetilpenicilina.

30

El procedimiento que se describe en la presente patente es una nueva ruta para llegar a estos mismos productos finales constituidos por moléculas que con-

35



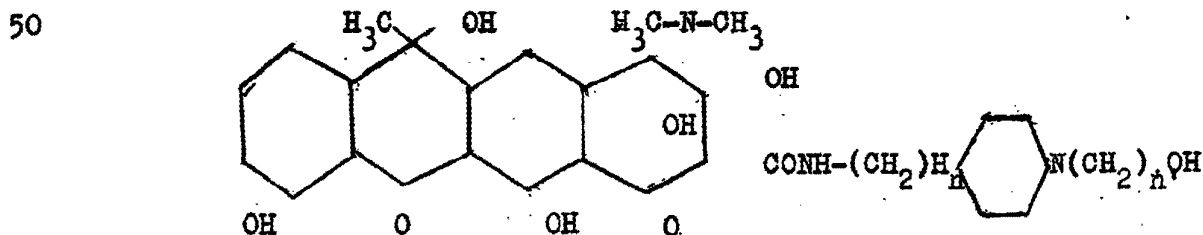
2,994,89

tengan los grupos penicilínicos, tetraciclínicos y piperazínicos u otros análogos.

40 El nuevo método, descrito aquí por primera vez, consiste en hacer reaccionar la tetraciclina con compuestos piperazínicos de la fórmula general:

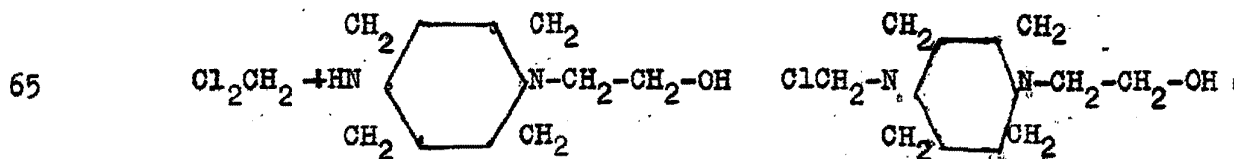


donde X representa un halógeno y n y n' pueden tener valores comprendidos entre 1 y 4, ambos inclusive. De esta manera se llega a compuestos que corresponden a la fórmula general:



55 que pueden reaccionar a su vez con la fenoximetilpenicilina, dando los antibióticos deseados.

Los compuestos piperazínicos halogenados pueden obtenerse haciendo reaccionar las N-hidroxiálquilpiperazinas (que suelen obtenerse hirviendo a reflujo las glicolclorhidrinas correspondientes con piperazina, Pyman, Soc. 93,1802) con los compuestos alquílicos dihalogenados, en la proporción de 2 mols de las primeras por 1 mol de los segundos, por ejemplo:



299489



El derivado bromado correspondiente, aunque no es tan activo químicamente, permite, por el punto de ebullición más elevado, llevar el reflujo a temperatura más alta (de 40°C. a 80°C.).

70

Los derivados piperazínicos halogenados así obtenidos, se hacen reaccionar con tetraciclina, preferentemente en un disolvente orgánico, por ejemplo, alcohol n-butílico, pudiéndose añadir un captador de ácido, como el carbonato sódico anhidro finamente pulverizado, agitando la mezcla. De todas maneras, ambos productos utilizados son de por sí captadores de ácido, por lo que hay que emplear la relación estequiométrica de 2 mols de hidroxialquilpiperazina halogenada por 1 mol de tetraciclina. La formación de los clorhidratos correspondientes de estos dos productos no representa una pérdida importante pues de los clorhidratos es fácil recuperar los productos iniciales.

75

80

La reacción con la fenoximetilpenicilina puede llevarse a cabo posterior o simultáneamente y en disolvente acuoso u orgánico inerte.

85

EJEMPLO 1

A una disolución de 14,2 g. de N- [4-(beta hidroxietil)-(1-clorometil)] piperazina en 500 cc. de n-butanol se añaden 11,2 g. de tetraciclina anhidra y 10 g. de carbonato sódico recién calcinado y finamente pulverizado. La mezcla se agita ocho horas a 50°C. en atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo se filtra en embudo de porcelana y lava con n-butanol a 50°C. hasta que éste no arrastre más producto disuelto. Del producto sólido que queda en el filtro, se separa, por disolución en agua y cristalización, el carbonato y cloruro sódicos de los clorhidratos de las bases empleadas, clorhidratos que se

90

100



105

destinan a la recuperación de éstas. La solución butanó-
 lica se concentra al vacío y se hace cristalizar a baja
 temperatura con lo que se obtienen cristales de N- [4-
 -(beta hidroxietil)-piperazil-(1-metil)] -tetraciclina,
 que puede purificarse por recristalización. Rendimiento
 86% del teórico.

110

EJEMPLO 2

115

A una disolución de 14,2 g. de N- [4-(beta hidroxie-
 til)-(1-clorometil)] piperazina en 500 cc. de n-butanol,
 se añaden 11,2 g. de tetraciclina anhidra, como en el
 ejemplo anterior. A la mezcla se le añaden 8,7 g. de fe-
 noximetilpenicilina anhidra y se mantiene entre 30 y 35°C,
 en el vacío o en atmósfera inerte con agitación, durante
 dos días. Después se filtra y enfría la mezcla, se le añ-
 den 1200 cc. de éter anhidro y se deja un día en la nevera.
 El precipitado de fenoximetilpenicilinato de N- [4-(beta-
 hidroxietil)-piperazil-(1-metil)] -tetraciclina se filtra,
 recristaliza, si hace falta, y seca al vacío. Rendimiento
 55 a 65 % del teórico.

120

N O T A

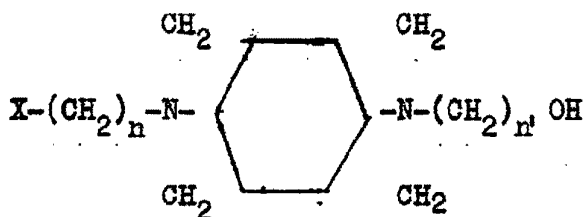
125

La presente Patente de Invención declara como nuevas
 y de exclusiva invención y aplicación para la propiedad y
 explotación las siguientes:

REIVINDICACIONES
 ::::: ::=:

130

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados te-
 traciclinopenicilínicos por reacción de compuestos piper-
 zínicos de la fórmula general:



299489

135

donde X representa un halógeno y n y n' pueden tener valores comprendidos entre 1, y 4. ambos inclusive, con la tetraciclina y subsiguiente reacción del producto formado con la fenoximetilpenicilina.

140

2^a.- Procedimiento para la obtención de derivados tetraciclino-penicilínicos, en la forma indicada en la reivindicación anterior, pero haciendo reaccionar el compuesto hidroxipiperazínico halogenado anterior simultáneamente con la tetraciclina y la fenoximetilpenicilina.

145

3^a.- Procedimiento para la obtención de derivados tetraciclino-penicilínicos, en la forma indicada en las dos reivindicaciones anteriores, llevando a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte, como alcohol metílico, etílico, propílico y butílico o análogos.

150

4^a.- Procedimiento para la obtención de derivados tetraciclino-penicilínicos, en la forma indicada en las reivindicaciones 1 y 2 llevando a cabo la reacción en medio acuoso y procediendo o no, después, a la obtención por liofilización, del producto final.

155

5^a.-Procedimiento para la obtención de derivados tetraciclino-penicilínicos, en la forma indicada en las reivindicaciones anteriores, añadiendo a la mezcla reaccionante un captador de ácido, como el carbonato sódico o potásico anhidros.

6^a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS TETRACICLINOPENICILINICOS".



99489

160

Todo ello tal como se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas mecanografiadas por una sola de sus caras, debidamente numeradas.

Madrid, 4 de Mayo de 1964.-

W. GONZALEZ
S. S.