

302715

302715

302715



1964

PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS ANTIBIOTICOS  
DERIVADOS DE LA TETRACICLINA-PENICILINA", a favor de DON ANTONIO  
MASSAGUE VENDRELL, de nacionalidad española, domiciliado en  
BARCELONA, San Ants M<sup>e</sup> Claret, n<sup>o</sup> 51, 5<sup>a</sup> 1<sup>a</sup>.

- . -

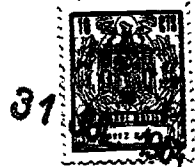
MEMORIA DESCRIPTIVA

Los continuos avances de la terapéutica en el campo de  
las enfermedades producidas por gérmenes y virus, merced al empleo  
de nuevos antibióticos, exigen de los investigadores nuevas  
aportaciones que vengan a llenar los huecos que hay en el trata-  
miento de múltiples afecciones producidas, como se ha dicho,  
por gérmenes y virus que por ahora son insensibles a los anti-  
bióticos conocidos y en particular algunos gérmenes que con el  
tiempo han llegado a adquirir una resistencia frente a determina-  
do antibiótico, tal es el caso del *Stafilococcus aureus* que a causa  
de su penicilinasa invalida la acción terapéutica de la penicili-

5.

10.

302715



na.

Con objeto de conseguir una acción más amplia e inespecífica se han estudiado en estos últimos tiempos la asociación de antibióticos de diverso espectro para que, completándose ambos pudieran conseguirse mejores resultados. Sin embargo, los mejores resultados se han conseguido al formar compuestos químicos, definidos entre antibióticos y otros compuestos químicos que al asociarse dotan de características específicas al compuesto, debido no tan solo a la sinergia de ambos sino, a los nuevos grupos introducidos en ella, que confieren ventajosas propiedades por su solubilidad, pH neutro, difusibilidad, estabilidad.

5.

10.

Entre los antibióticos que actualmente tienen más predicamento en la terapéutica de las enfermedades producidas por gérmenes figuran la penicilina y la tetraciclina por cuanto sus espectros antibióticos se complementan. Por esta causa nuestras investigaciones se han llevado a cabo en el sentido de conseguir un compuesto terapéutico activo que asociara a ambos antibióticos. A tal fin se ha conseguido llegar a la formación de un compuesto integrado por una molécula de tetraciclina, otra de N 4-(B hidroxietil)-(1 hidroximetil)-piperazina, y finalmente otra de fenoximetilpenicilina.

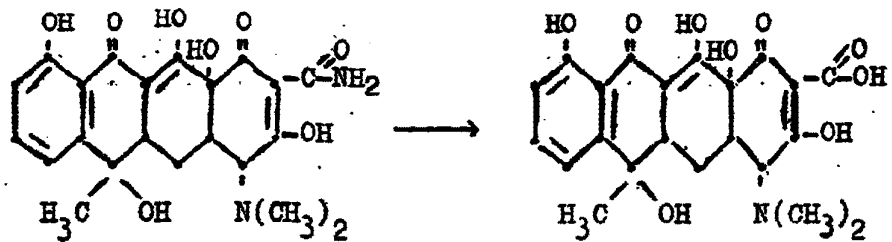
15.

20.

El proceso seguido para conseguir con muy buen rendimiento y técnica asequible este compuesto, se basa esquemáticamente en los siguientes procesos parciales que más tarde ampliaremos.

12 Transformación del grupo amino de la tetraciclina

25.



302715



29. Preparación de la N-[4 beta-hidroxi-etil] (1-metil-amino) piperazina.

30. Preparación a partir de ambos de la N-[4 beta-hidroxi-etil] (1-Hidroximetil) piperazina-tetraciclina.

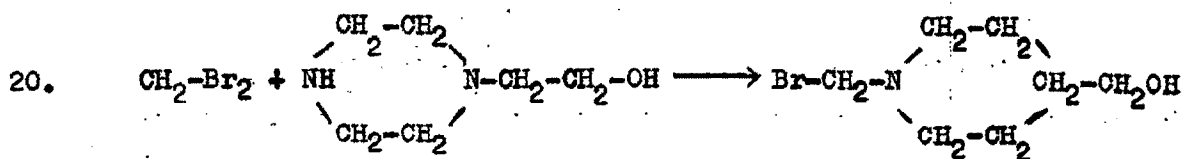
5. 40. Obtención finalmente del compuesto fenoximetilpenicilinato de N-[4 beta-hidroxi-etil]-(1-hidroximetil)piperazina-tetraciclina.

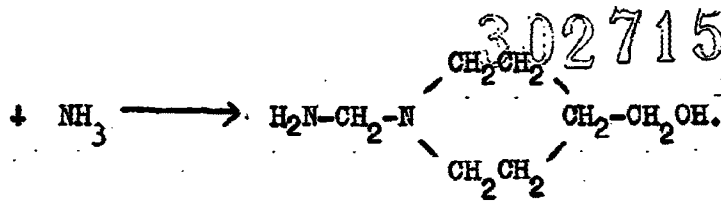
10. Conocido es el procedimiento para la transformación de las aminas en el correspondiente ácido por hidrólisis suave con ácido nitroso en medio acuoso según el esquema siguiente:



donde R = tetraciclina.

15. 20. La preparación de una amina-derivada de la piperazina, en este caso la 4beta-hidroxi-etil-1'-metilaminopiperazina, que se obtiene haciendo reaccionar la hidroxietilpiperazina con dibromometano. El producto bromado o sea la 4'-(beta-hidroxi-etil)-(1'-bromometil) piperazina se trata con un exceso de amoníaco, a baja temperatura consiguiéndose substituir el Br por un grupo NH<sub>2</sub> dando la 4 (beta-hidroxi-etil)-1'-metilamino-piperazina según el esquema siguiente:





3<sup>a</sup> Conocida es asimismo, la reacción de los ácidos con las aminas en presencia de la dicitclohexilcarbodiimida. De esta forma la amidación se lleva a cabo de una manera suave sin someter a los productos a condiciones demasiado drásticas. De esta

5. manera se lleva a cabo la reacción del derivado ácido de la tetraciclina obtenido en el 1<sup>o</sup> proceso con el grupo amino de la N [4-(beta-hidroxi-etil)-(1' aminometil)] piperazina, obtenida según el proceso 2<sup>o</sup> en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, en medio acuoso, en condiciones adecuadas, para obtener la correspondiente amida, que por ser soluble en el agua se separa de la dicitclohexilurea que se ha formado en la reacción por filtración. De la solución acuosa es posible separar por liofilización la N-(4'-beta-hidroxi-etil-hidroxi-metil)-piperazina-tetraciclina p.f. 160-163.
- 10.
- 15.

4<sup>a</sup> Este producto en solución tal y como se ha obtenido en el proceso anterior se hace reaccionar con fenoximetil-penicilina ácida, dando como producto final el penicilinato de hidroxi-etil-hidroxi-metil piperazinatetraciclina en solución que puede liofilizarse para su empleo en terapéutica.

20.

EJEMPLO 1.

Se hace reaccionar 1 mol de dibromoetano con un mol de hidroetilpiperazina en cloroformo a reflujo por espacio de ocho horas. Se separa el precipitado formado y se alcaliniza con solución amoniacal, dejando en reposo. El precipitado final se extrae con cloroformo para separarlo de la sal amoniacal formada. Del

25.

302715



cloroformo se separa por evaporación la amida.

EJEMPLO 2.

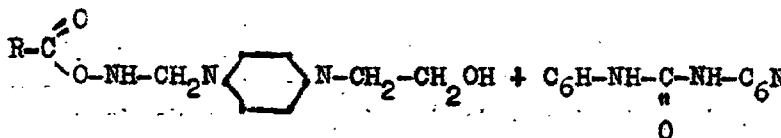
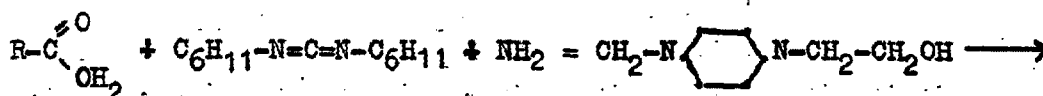
Se hace reaccionar en frío 1 mol de ácido nitroso con un mol de clorhidrato de tetraciclina. El derivado ácido de la tetraciclina puede separarse de la solución.

5.

EJEMPLO 3.

Se lleva a cabo la amidación del derivado ácido de la tetraciclina utilizando cantidades molares de este y de la N-(4'-hidroxietil)-1-(aminometil)-piperazina, en solución acuosa y en presencia de 1,2 mol de dicitclohexilcarbodiimida. Se forma la amida correspondiente según el esquema

10.



15.

o R = grupo tetraciclínico.

El nuevo compuesto formado se separa de la dicitclohexil-urea formado por filtración. Pudiendo separar el compuesto de la solución por liofilización.

302715



El producto obtenido es un polvo cristalino amarillento, inodoro, amargo soluble en agua metanol. Poco soluble en etanol e isopropanol. Insoluble en éter, benceno y cloroformo P.F. 160-163º con descomposición.  $[\alpha]_D^{20} = 175 \pm 3$  / CH 0,5 sal metanol  $[\alpha]_D^{20} = -195 \pm 3$  (en 0,5 de agua).

5.

ANALISIS: teórico C 59,37 H = 6,53 N = 9,55  
hallado C 59,55 H = 6,47 N = 9,50

EJEMPLO 4.

La solución acuosa obtenida en el ejemplo anterior se trata con la cantidad equivalente de fenoximetilpenicilina en forma ácida. La condensación se lleva a cabo en dificultad a baja temperatura. Para la purificación del producto final, se separa de la solución por liofilitización. El polvo obtenido se solubiliza en tres veces y media su peso de alcohol etílico absoluto. Se filtra la solución y se precipita con éter absoluto en cantidad tres veces superior en volumen a la del alcohol empleado.

10.

15.

La sal obtenida se seca al vacío presentando las siguientes características. Polvo blanco amarillento, amargo, soluble en agua, etanol y metanol. Insoluble en éter. El pH de la sal acuosa al 2% 5,8 R. fusión 150-155º c/d.  $[\alpha]_D^{20} = -50,52$  (solución metólica 2%).

20.

ANALISIS: teórico C 57,67 H = 6,02 N-8,96 = 3,42  
hallado C 56,95 H = 6,08 N-8,00 = 3,40



3027/5

NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la obtención de compuestos anti-bióticos derivados de la tetraciclina penicilina, caracterizado esencialmente por el hecho de que comprende el hacer reaccionar, en medio acuoso y en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, la tetraciclina ácida de la fórmula



la que R corresponde al grupo tetraciclínico

10. con la N-(4 beta-hidroxietil) (1-metilamino) piperazina para llegar a la N-(4 beta-hidroxietil) (1-hidroximetil) piperazina-tetraciclina, que se hace reaccionar con fenoximetil-penicilina ácida para llegar, como producto final, al fenoximetilpenicilinato de N-(4 beta-hidroxietil) (1-hidroximetil) piperazina-tetraciclina
15. en solución que se liofiliza para su utilización terapéutica.

2. Procedimiento para la obtención de compuestos anti-bióticos derivados de la tetraciclina-penicilina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de ocho hojas, foliadas y escritas a má-

302715



quina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a

ANTONIO MASSAGUE VENDRELL

p.a.

5.

J A I M E I S E R N  
p. p.