

3 02 929



10. 1964

302929

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS ANTIBIOTICOS
DERIVADOS DE TETRACICLINA-PENICILINA", a favor de DON FRANCISCO
VILADOT VENDELL, residente en BARCELONA, Paseo de Gracia nº 26.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El campo de experimentación y aplicación de los antibió-
ticos es tan dilatado que los investigadores no cesan de buscar
nuevos antibióticos o bien derivados de los mismos que amplien
el campo de aplicaciones, ya por las características específicas
de cada uno de ellos y de la que les confieren los grupos o
funciones químicas de sus moléculas o bien las asociaciones en-
tre los antibióticos conocidos, que las hacen interesantes
y prácticas desde el punto de visto terapéutico. El nuevo com-
puesto que se reivindica en esta patente goza de un gran núme-
ro de ventajas sobre los antibióticos que lo componen usados



302929

- por separado, ya que este compuesto tiene un campo de acción antibiótico mucho más amplio y potencializado por la acción sinérgica de sus componentes. Por otra parte es sabido que el uso parenteral de la tetraciclina está limitado a causa de que sus sales, como ocurre con el clorhidrato que provoca una necrosis en los tejidos, que lo hacen inapropiado para su uso terapéutico.
5. Otros compuestos de la misma tienen un grado elevado de toxicidad que impide su uso como medicamento. El compuesto de tetraciclina-penicilina reivindicado en esta patente goza de amplio espectro antibiótico, bajo toxicidad, estabilidad y de aplicación indolora. El proceso para la obtención de este preparado es original y comprende la preparación previa de la hidroxietilaminometilpiperacina, luego el compuesto de éste con tetraciclina y finalmente el complejo Tetraciclina-hidrometil-hidroetil-piperacina-penicilinato según los procesos detallados a continuación.
- 10.
- 15.

- Es conocida la reacción para la obtención de amidas sustituidas, basado en el hecho de que el grupo amido, puede ser desplazado en determinadas condiciones por un grupo de carácter básico más acentuado, de manera que durante el proceso se va desprendiendo amoníaco procedente del grupo amido conforme la reacción se va llevando a cabo.
- 20.

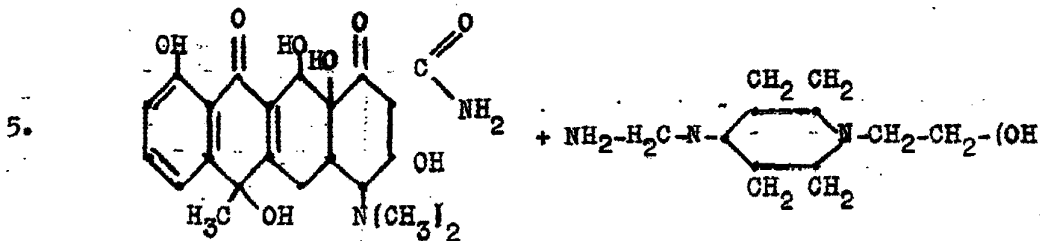
- Teniendo la tetraciclina un grupo amido, que por la especial configuración de la molécula no le confiere carácter básico a sus soluciones acuosas sino neutro o debilmente ácido por predominar este carácter en la molécula no es excepción en este comportamiento y en consecuencia el grupo amido en posición 2, es fácilmente desplazado y sustituido por una base más fuerte, como es, en nuestro caso, la aminometilhidroxietilpiperacina,
- 25.



302929

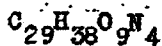
preparada según el proceso que se indica en ésta patente.

La reacción se lleva a cabo según el esquema siguiente:



10. y en medio acuoso u otro líquido neutro apropiado poniendo en contacto durante unas horas la tetraciclina con la aminometil-hidroxietilpiperacina a la temperatura de 70°. El producto resultante de la reacción deberá purificarse y a tal fin se le separará del medio por liofilización con objeto de no alterar su constitución disolviéndolo posteriormente con alcohol absoluto del cual se precipita pura con éter. El producto así
15. obtenido es un polvo amarillento inodoro, ligeramente amargo y muy soluble en agua, soluble en metanol, menos soluble en alcohol e isopropanol, e insoluble en éter, cloroformo, dicloroetano. El pH de la solución al uno por ciento es neutro muy ligeramente alcalino 7 - 7'2. Punto de fusión 160-162° con descomposición
- 20.

El análisis da unos valores mediados de C=58,80 H=6,69 N=9,45 que corresponden a unos valores teóricos de C=59,37 H=6,53 N=9,55 en concordancia a la fórmula condensada

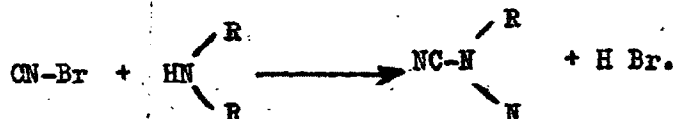




302929

La hidroxietilaminometil piperacina se obtiene por un proceso adecuado basado en la reacción del bromuro cianógeno con las aminas secundarias para dar un derivado según el siguiente esquema.

5.



10.

Este producto es sometido en condiciones adecuadas a la acción del hidrógeno con catalizador dando por reducción un aminoderivado que en nuestro caso será la hidroxietilaminometil piperacina.

15.

El compuesto obtenido por la acción de esta última con la tetraciclina da finalmente, al ponerlo en contacto con el ácido fenilmetil-penicilínico, un derivado soluble en agua cuyas propiedades terapéuticas le hacen apropiado para su uso como medicamento antibiótico de alta eficacia.

20.

El proceso para conseguir este compuesto se hará más comprensible ilustrado con los siguientes ejemplos.

1º Se hace reaccionar agitando en baño de agua a una temperatura de unos 60º, 50 gramos de tetraciclina y 30 gramos de la hidroxietilaminometil piperacina, preparada ésta como se especifican con el ejemplo segundo.

25.

El producto de la reacción se trata con alcohol y precipita con éter empleando 300 cc del primero y 900 cc del segundo. El producto separado por filtración y seco, se emplea para la preparación de la sal de penicilina según el ejemplo 3.

302929



2º Se hacen reaccionar 1 mol de hidroxietil-etilpiperidino con un mol de bromuro de cianogeno. La reacción se lleva a cabo en éter isopropílico del cual se separa el compuesto formado. Este se disuelve en metanol y se le añade como catalizador carbón paladrado al 10% y todo ello en un autoclave, donde se introduce hidrógeno a una presión de 20 atmósferas, hasta que no absorbe más hidrógeno. La sal formada se trata con metilato sódico, que libera la base.

5. El aminometileno derivado de la hidroxietil-piperacina es separada de la solución por desecación al vacío.

10. 3º) El producto obtenido según el ejemplo o sea la hidroetil, hidroximetil tetraciclina se hace reaccionar por su carácter básico con la fenoximetil penicilina de carácter ácido en medio acuoso y en cantidades equimoleculares dando como consecuencia de sus características al compuesto penicilinato de hidroxietil-hidroximetil piperacina-tetraciclina que puede ser separado de la solución por liofilización y posteriormente purificando por disolución en cantidad suficiente de alcohol absoluta, aproximadamente unas tres veces y media el peso del compuesto. La solución se filtra y se precipita con éter absoluto, aproximadamente tres veces el volumen del alcohol empleado.

15. Las características del producto final son las siguientes: Polvo amarillento, amargo, pH de la solución acuosa al 2% es de 6. Soluble en metanol, etanol, insoluble en éter, cloroformo y dicloroetano. Punto de fusión se inicia a 140º pero difícilmente puede fijarse al final, por descomponerse.

20.

25.



302929

La fórmula empírica es $C_{43} H_{34} N_6 O_m S$.

Correspondiente teóricamente C=57,67 H= 6,02 N=8,96 S=3,42
y hallados C=56,92 H= 6 N=9 S=3,40

= . =

NOTA

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran
5. nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:
1. Procedimiento para la obtención de compuestos anti-
bióticos derivados de tetraciclina-penicilina, en especial del
ácido fenoxipenicilínico y de la tetraciclina, que se caracteri-
za esencialmente por el hecho de hacer reaccionar la tetraciclina
10. con la N-(4-beta-hidroxi-etil)-(1-Metilamino piperacina para lle-
gar a la N-(4beta-hidroxi-etil)-(1 metilamino)-tetraciclina que a
su vez reacciona con el ácido fenosimetilpenicilénico para for-
mar el penicilinato de N (4 beta-hidroxi-etil)(1-hidroximetil)
15. piperacina-tetraciclina en solución liofilizada es empleable
para uso terapéutico.

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

Según se describe en la presente memoria descriptiva
que consta de seis hojas foliadas y escritas a máquina una
20. sola de sus caras.

Madrid, a 7 de Agosto 1964

p.a.

JAIME ISERN