

306047



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 DE PENICILINA Y TETRACICLINA Y DE SUS DERIVADOS", a favor de DON LUIS FERREIRO DE BABOT, de nacionalidad española, domiciliado en Barcelona, Travesera de Gracia nº 99.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de antibióticos y en especial para la obtención de fenoximetilpenicilinato de N-(4-beta-hidroxietilpiperazil-l-metil)-tetraciclina.

5. En esencia la invención consiste en un nuevo método para llegar a la síntesis de productos antibióticos caracterizados por sus grandes propiedades farmacotécnicas, además de una mayor solubilidad, estabilidad y escasa toxicidad y que contienen en su molécula grupos penicilínicos o para-penicilínicos con grupos tetraciclínicos o para-tetracíclicos unidos quí-
- 10.



30604

micamente con sustancias de enlace derivadas de la piperazina.

Se han llevado a cabo, últimamente, intentos para su obtención, utilizando, por ejemplo, derivados halogenados de las piperazinas que se hacen reaccionar con tetraciclina y simultánea o posteriormente con fenoximetilpenicilina.

5.

Otra vía de síntesis consiste en hacer reaccionar, por ejemplo N-4-(beta-hidroxiethyl)-(1-hidroximetil)-piperazina que se une a la tetraciclina mediante una reacción de Mannich y simultánea o posteriormente a la fenoximetilpenicilina.

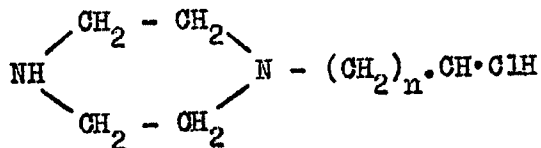
10.

El procedimiento que se describe en la presente invención es una nueva ruta para llegar a estos mismos productos finales, constituidos por moléculas que contengan grupos penicilínicos o para-penicilínicos, tetraciclínicos o para-tetraciclínicos y piperazínicos o análogos, o derivados de estos.

15.

Este nuevo método, descrito aquí por primera vez, consiste en hacer reaccionar la tetraciclina base con compuestos de la fórmula general I

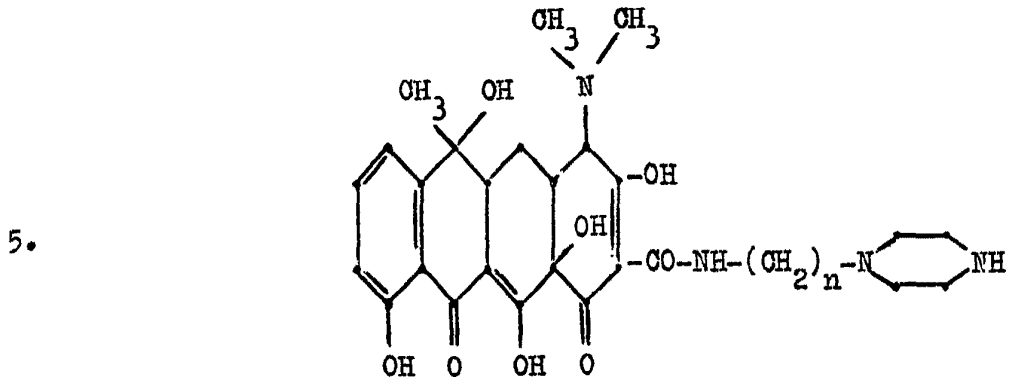
20.



25.

donde n puede tener valores comprendidos entre 1 y 4, dando lugar a compuestos de la fórmula general II

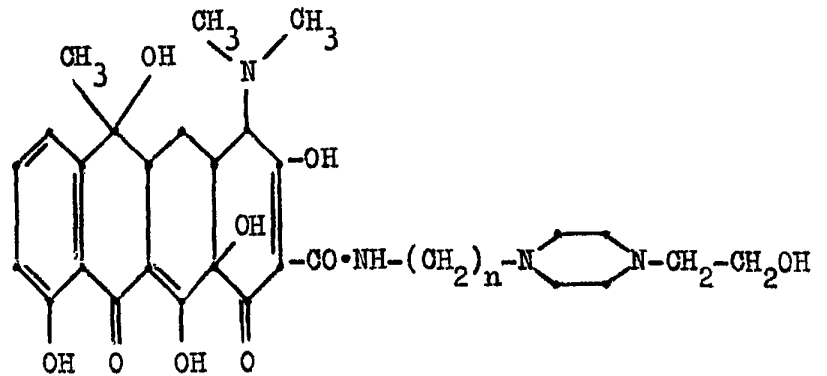
306047



10.

que se pueden o bien hacer reaccionar con óxido de etileno para dar lugar a compuestos del tipo

15.



25. o bien hacerlos reaccionar simultáneamente con óxido de etileno y fenoximetilpenicilina, en un disolvente orgánico o acuoso para dar lugar a los antibióticos deseados.

Al hacer reaccionar, por ejemplo, el clorhidrato de 1-metanol-piperazina con tetraciclina base en presencia o no de carbonato sódico o potásico recién calcinados y finalmente pulverizados, como captadores de ácido y en un disolvente ade-



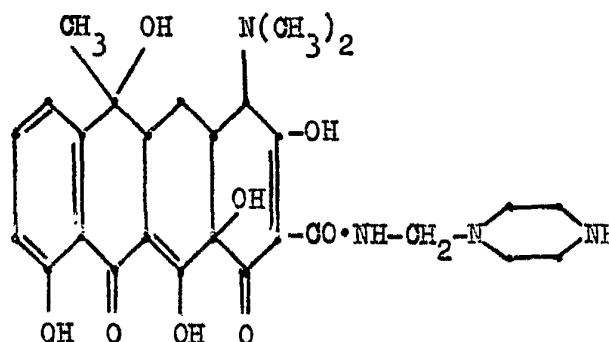
30047

- cuado, como butanol, con temperaturas que oscilan entre 40 y 100°, y agitación entre 3 y 15 horas, obtendremos N-(piperazil-1-metil)-tetraciclina. Es sumamente importante, el notar que se cita aquí por vez primera un nuevo compuesto químico: N-(piperazil-1-metil)-tetraciclina, obtenido por la vía citada anteriormente. Si posteriormente se trata en una sacudidora con un tiempo comprendido entre 8 y 72 horas N-(piperazil-1-metil)-tetraciclina con óxido de etileno, se obtiene N-4-(beta-hidroxi-etil-piperazil-1-metil)-tetraciclina. La reacción con fenoximetilpenicilina puede llevarse a cabo con la N-(piperazil-1-metil)-tetraciclina tratando con óxido de etileno, o bien a partir de tetraciclina anhidra y clorhidrato de 1-metanol-piperazina, en presencia de óxido de etileno.

15. EJEMPLO 1.

Obtención de la N-(piperazil-1-metil)-tetraciclina

20.



25.

A 1,500 cc de n-butanol se añaden con agitación 44,2 g de tetraciclina anhidra y 15,3 g de clorhidrato de 1-metanol-piperazina, se calienta a 50° en atmósfera de nitrógeno, y se añaden lenta-

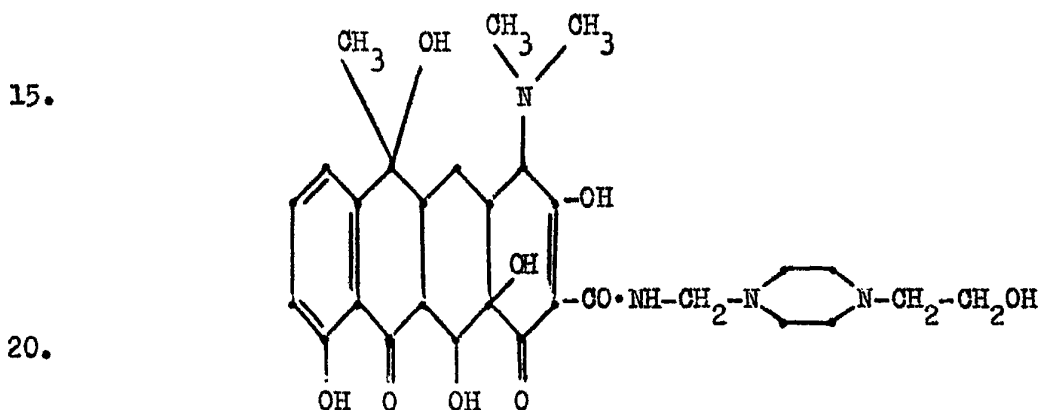


306047

- mente 12 g de carbonato sódico recién calcinado y finamente pulverizado, se deja agitando 8 horas a 50° y se filtra después en caliente, lavando la torta con n-butanol caliente hasta que no arrastra producto. La solución se concentra al vacío y se deja
5. cristalizar en frío obteniéndose cristales de N-(piperazil-1-metil)-tetraciclina. El rendimiento es 80-90% del teórico.

EJEMPLO 2.

- Obtención de la N-(beta-hidroxi-etil-piperazil-1-metil)-tetraciclina
10. ciclina



- a) 54 g de N-(piperazil-1-metil)-tetraciclina se disuel-
25. ven en 1.500 cc de n-butanol y se añaden 4,4 g de óxido de etileno; se tapa el frasco y se deja en la sacudidora aproximadamente dos días; la solución se concentra al vacío y se deja cristalizar en frío obteniéndose cristales de N-(4-beta-hidroxi-etil-piperazil-1-metil)-tetraciclina con punto de fusión 162 (descom-



100047

posición); el rendimiento es prácticamente cuantitativo.

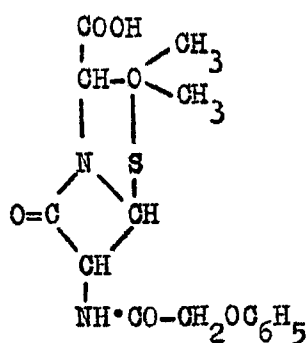
- b) La solución butanólica obtenida en la obtención de la N-(piperazil-1-metil)-tetraciclina se valora y se le añade la cantidad necesaria (mol/mol) de óxido de etileno, se tapa y se trata como en el apartado anterior.
- 5.

EJEMPLO 3.

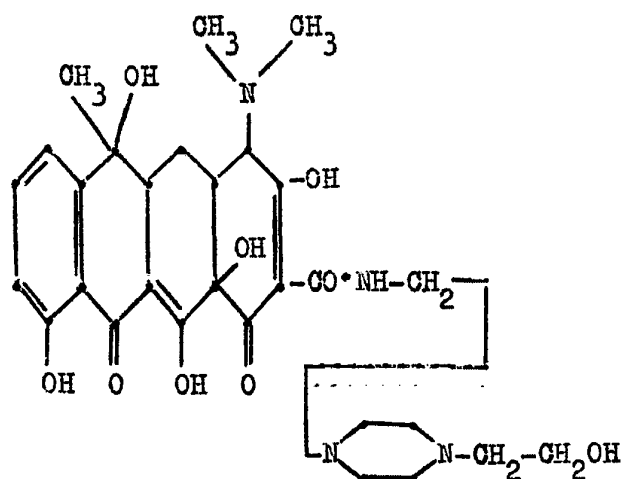
Obtención del fenoximetilpenicilinato de N-(4-beta-hidroxietil-piperazil-1-metil)-tetraciclina

10.

15.



20.



25.

- a) 54 g de N-(piperazil-1-metil)-tetraciclina se disuelven en 1.500 cc de n-butanol y se añaden 4,4 g de óxido de etileno; se tapa el frasco y se deja en la sacudidora aproximadamente dos días; a dicha solución se le añaden 35 g de fenoximetilpenicilina y se agita hasta disolución; la solución se filtra y concentra al vacío hasta unos 500 cc, se le añaden 1.500 cc de éter anhidro agitando vigorosamente y se filtra el precipitado



306047

formado; éste se lava dos veces con 50 cc de éter y se seca al vacío dando un 85-95% del fenoximetilpenicilinato de N-(4-beta-hidroxietil-piperazil-1-metil)-tetraciclina.

5.                   b) a 1.500 cc de n-butanol se añaden con agitación 44,2 g de tetraciclina anhidra y 15,3 g de clorhidrato de 1-metanolpiperazina, se calienta a 50° en atmósfera de nitrógeno, y se añaden lentamente 12 g de carbonato sódico recién calcinado y finamente pulverizado, se deja agitando 8 horas a 50° y se filtra en caliente
10. lavando la torta con n-butanol caliente hasta que no arrastre producto. Esta solución se valora y se le añade la cantidad necesaria de óxido de etileno (mol/mol), se tapa el frasco y se deja en la sacudidora aproximadamente dos días; entonces se le añade la cantidad necesaria (mol/mol) de fenoximetilpenicilina y se agita hasta
15. disolución completa; la solución se filtra y se concentra al vacío hasta unos 500 cc, se le añaden 1,500 cc de éter anhidro agitando vigorosamente y se filtra el precipitado formado; éste se lava dos veces con 500 cc de éter y se seca al vacío dando un
20. 80-90% de fenoximetilpenicilinato de N-(4-beta-hidroxietil-piperazil-1-metil)-tetraciclina.

- La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse en los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.
- 25.



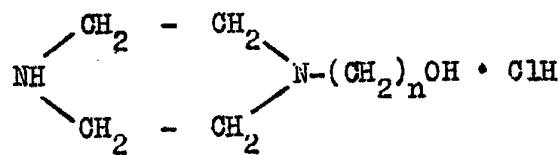
038047

N O T A

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

5. 1. Procedimiento para la obtención de compuestos de penicilina y tetraciclina y de sus derivados, que contienen en su molécula grupos penicilínicos o para-penicilínicos con grupos tetraciclínicos o para-tetraciclínicos unidos químicamente con sustancias de enlace derivadas de la piperazina, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar la tetraciclina base con compuestos de la fórmula general I
- 10.

15.



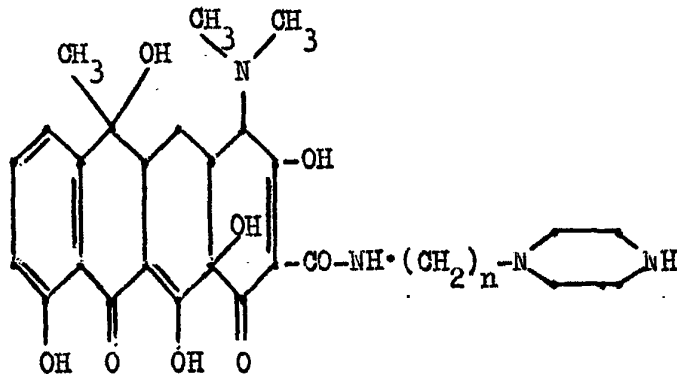
20.

donde n puede tener valores entre 1 y 4, dando lugar a compuestos de la fórmula general II

306047



5.



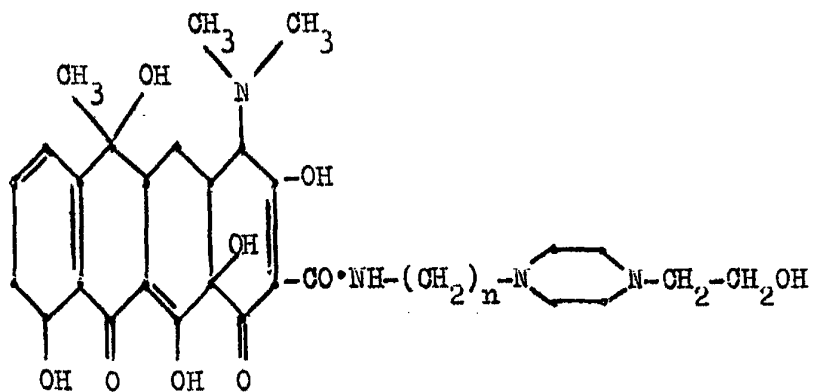
10.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar compuestos de la fórmula general II, simultáneamente con óxido de etileno y fenoximetilpenicilina.

15.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar las N-piperazil-(R)-tetraciclina, en las que R puede ser cualquier radical alquileo, con óxido de etileno para llegar a derivados tetraciclino-piperazínicos de la fórmula general

20.



25.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado esencialmente por el hecho de que la reacción se lleva



a cabo en etanol, metanol, propanol, butanol o disolvente orgánico análogos.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar la fenoximetilpenicilina con tetraciclina base -clorhidrato de 1-metanol-piperazina y óxido de etileno para llegar a derivados fenoximetil-tetraciclino-piperazínicos.
10. 6. Procedimiento según la reivindicación 2 y 5, caracterizado por el hecho de utilizar como disolventes: etanol, metanol, propanol, butanol o cualquier disolvente orgánico análogo, aislando posteriormente el producto mediante precipitación por éter y filtración.
15. 7. Procedimiento según la reivindicación 2 y 5, caracterizado esencialmente por el hecho de utilizar un disolvente acuoso y proceder posteriormente o no, a la obtención por liofilización del producto final.
20. 8. Procedimiento para la obtención de compuestos de penicilina y tetraciclina y de sus derivados.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 10 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 de noviembre de 1964.

D. a. JAMES ICHIM

P. P.