



332069

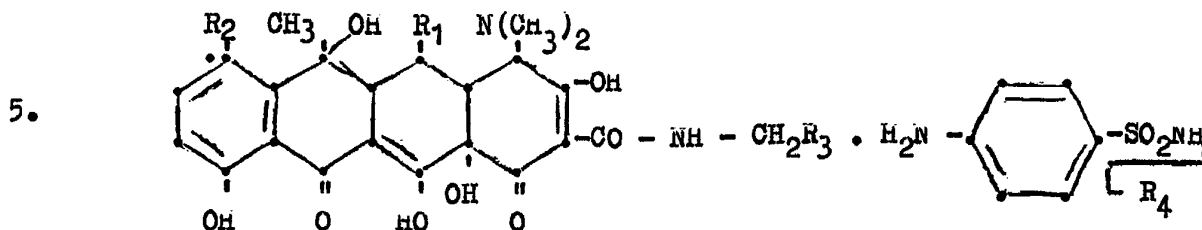
PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES SOLUBLES DE  
SULFAMIDAS CON DERIVADOS CARBOXIAMIDICOS DE TETRACICLINAS",  
a favor de la firma española ANTONIO GALLARDO, S.A., domici-  
liada en BARCELONA, calle de Cardoner, núm. 72-74.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente patente es la preparación de  
sales solubles de sulfamidas con derivados carboxiamídicos de  
tetraciclinas, cuya fórmula general es:





A  $R_1 = R_2 = H$  tetraciclina

B  $R_1 = H$  ;  $R_2 = X$  halotetraciclinas (X = halógenos)

C  $R_1 = OH$  ;  $R_2 = H$  oxitetraciclina.

$R_3 =$  base orgánica (morfolina, pirrolidina, piperidina, etc)

5.  $R_4 =$  2-6 dimetoxi pirimidinil - 6 metoxi piridazinil - thiazolil.

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

10. La síntesis de tales compuestos se lleva a cabo en diferentes disolventes orgánicos, por reacción directa entre un derivado carboxamídico de la tetraciclina y una sulfamida, y la separación de los mismos se lleva a cabo por enfriamiento de la masa en donde ha tenido lugar la reacción.

15. Estos compuestos que tienen gran interés terapéutico por poseer un amplio espectro de actividad antibacteriana presentan sin embargo una poca solubilidad en agua y en disolventes acuosos.

20. Con el fin de obtener los productos citados en forma soluble, se ha recurrido al uso de disoluciones acuosas ligeramente alcalinas de Polivinil pirrolidona, obtenidas con bases orgánicas como piridina, pirrolidina, morfolina, etilendiamina, etc. o con bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico etc.



E J E M P L O 1.

5. A) Se añaden 519 gr. de tetraciclina anhidra en 6 l. de alcohol butílico terciario, se añaden 120 gr. de morfolina recientemente destilada y 84 gr. de solución de formaldehído al 37 %.
10. La mezcla resultante mantenida en agitación continua, se va calentando gradualmente hasta alcanzar la ebullición en un intervalo de 30 minutos. Manteniendo la agitación y la ebullición a reflujo, se añaden 320 gr. de sulfamimetoxina 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 de aire caliente a 30°C durante 24 horas. Se obtienen 989 grs. de la sal de sulfadimetoxina con morfolino-metil-tetraciclina (a).
15. B) Se tratan 5 grs. de la sal (a) con 50 ml. de una disolución acuosa al 5% de polivinil pirrolidona alcalinizada con hidróxido sódico hasta pH = 7'8. Se obtiene una disolución completa del producto la cual se liofiliza obteniéndose 5'2 grs. de un producto cristalino soluble en agua.
- 20.

E J E M P L O 2.

- 25A) 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.
5. Se obtienen 960 grs. de derivado de morfolino-metil-oxitetraciclina con sulfadimetoxina. (b)
10. B) 5 gr. del compuesto (b) se tratan con 50 ml. de una disolución acuosa de polivinil pirrolidona al 5% alcalificada con Trietilamina a pH = 7'8. Se obtiene una disolución completa del producto la cual se liofiliza obteniéndose 5'25 gr. de un producto cristalino soluble en agua.

15.

E J E M P L O 3.

- A) 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 al 37%. La mezcla resultante, mantenida en agitación continua va calentándose gradualmente hasta alcanzar la ebullición en un intervalo de 5 minutos. Manteniendo la agitación y la ebullición a reflujo, se añaden 271 grs. de sulfadiacina 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 separa por filtración y se elimina el disol-
- 20.
- 25.



vente mediante una corriente de aire caliente a 40°. Se obtienen 780 grs. de la sal de sulfadiazina con la morfolino-metil-clorotetraciclina. (c)

5. b) 5 gr. del derivado (c) se tratan con 50 ml. de una disolución acuosa al 5% de polivinil pirrolidona alcalinizada con trietanolamina a pH = 8. Después de agitar bien, se obtiene una disolución completa del producto la cual se liofiliza y se obtiene un producto cristalino soluble en agua.

10. E J E M P L O 4.

15. 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 energía agitación. Rápida-mente se separa un precipitado insoluble de la sal de la tetraciclina con sulfadimetoxina.

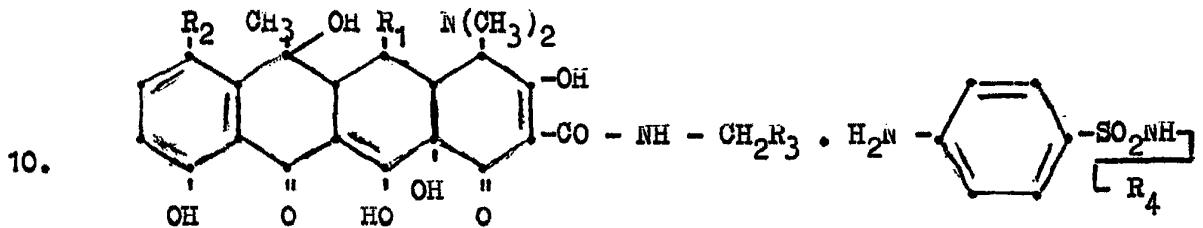
= . =



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de sales solubles de sulfamidas con derivados carboxiamídicos de tetraciclinas, que corresponden a la fórmula general
- 5.



- A  $R_1 = R_2 = H$  tetraciclina.
- B  $R_1 = H$  ;  $R_2 = X$  halotetraciclinas ( $X =$  halógenos)
15. C  $R_1 = OH$  ;  $R_2 = H$  oxitetraciclina.
- $R_3 =$  base orgánica (morfolina, pirrolidina, piperidina, etc)
- $R_4 =$  2-6 dimetoxi pirimidinil - 6 metoxi piridazinil - thiazolil,

20. caracterizado porque se hace reaccionar, en presencia de disolventes orgánicos, un derivado carboxiamídico de la tetraciclina con una sulfamida, estabilizando la sal resultante en una disolución acuosa, ligeramente alcalina.



2. Procedimiento para la preparación de sales solubles de sulfamidas con derivados carboxiamídicos de tetraciclinas.

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

5.

Madrid, a 7 OCT. 1965

ANTONIO GALLARDO, S.A.

p. a.

JAIME ISERN

FORMA 100 REV PADILLA