

339655



PATENTE DE INVENCION

339655

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

S o b r e:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SALES DE LA TETRACICLINA".

Solicitante: COMPAÑIA INTERNACIONAL DE FARMACIA, LABORATORIOS
LANDERLAN, S.A.E., entidad española, domiciliada
en Agastía, s/n. MADRID.

Inventor: D. José BENSADON LAREDO.

339655 22



La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención de sales de la tetraciclina.

Estas nuevas sales son muy eficaces en infecciones del aparato respiratorio y presenta acciones analgésicas, anti-inflamatorias y antibióticas en general.

5.

Para obtener esta serie de nuevos compuestos se parte, en cada caso, de una serie de antibióticos que de ahora en adelante denominaremos como compuestos A_1 en forma de bases libres o de clorhidratos.

10.

A_1) Tetraciclina.

Oxitetraciclina.

Clorotetraciclina.

6-Deoxitetraciclina.

7 Cloro-6-demetiltetraciclina.

15.

Por otra parte, se parte también de las sales cálcicas, básicas, plumbosas, sódicas o potásicas de los siguientes ácidos aromáticos que denominaremos de ahora en adelante como compuestos A_2 :

A_2) Acido carvacrolsulfónico.

20.

Acido carvacrol-etileter-sulfónico.

Acido carvacrol-metiléter-sulfónico.

Acido 6 bromo-carvacrolsulfónico.

Acido canfosulfónico.

Acido timético

25.

Acido etil-eter-timolsulfónico.

Acido timol-eso-disulfónico.

Acido metileter timol-sulfónico.

Acido 2 Iodo timolsufónico.

Acido timolsufónico.

30.

Acido 2 bromo timolsulfónico.

33965522



Acido bensoiltimolsulfónico.

Acido isoamiletertimolsulfónico.

Acido acetilsalicílico.

Acido salicílico.

5. El proceso mediante el cual hacemos reaccionar cada uno de los compuestos enumerados en A₁, con cada uno de los reñados en A₂, resultando en total 80 compuestos nuevos distintos, consistente en una adición "electrofílica" de los grupos sulfónicos y carboxílicos al grupo amínico terciario de los -
10. distintos derivados de la tetraciclina formándose así los nuevos compuestos de tipo orgánico-salino, que precipitan de sus correspondientes soluciones acuosas.

Los nuevos compuestos obtenidos según el presente proceso son:

15. Carvacrolsulfonato de Tetraciclina.
Carvacrolsulfonato de Oxitetraciclina.
Carvacrolsulfonato de Clorotetraciclina.
Carvacrolsulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
Carvacrolsulfonato de 7 Cloro-6-demetiltetraciclina.
20. Carvacrol-etileter-sulfonato de Tetraciclina.
Carvacrol-etileter-sulfonato de Oxitetraciclina.
Carvacrol-stileter-sulfonato de Clorotetraciclina.
Carvacrol-etileter-sulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
Carvacrol-etileter-sulfonato de 7 Cloro-6-demetiltetraciclina.
25. Carvacrol-metileter-sulfonato de Tetraciclina.
Carvacrol-metileter-sulfonato de Oxitetraciclina.
Carvacrol-metileter-sulfonato de Clorotetraciclina.
Carvacrol-metileter-sulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
Carvacrol-metileter-sulfonato de 7 Cloro-6-demetil-tetraciclina.
30. 6 Bromo-carvacrolsulfonato de Tetraciclina.



- 6 Bromo-carvacrolsulfonato de Oxitetraciclina.
- 6-Bromo-carvacrolsulfonato de Clorotetraciclina.
- 6 Bromo-carvacrolsulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
- 6 Bromo-carvacrolsulfonato de 7 Cloro-6-demetiltetraciclina.
- 5. Canfosulfonato de Tetraciclina.
- Canfosulfato de Oxitetraciclina.
- Canfosulfato de Cloretetraciclina.
- Canfosulfato de 6-Deoxitetraciclina.
- Canfosulfato de 7 Cloro-6-demetiltetraciclina.
- 10. Timonato de Tetraciclina,
- Timonato de Oxitetraciclina.
- Timonato de Clorotetraciclina.
- Timonato de 6-Deoxitetraciclina.
- Timonato de 7 Cloro-6-demetiltetraciclina.
- 15. Etil-eter-timolsulfonato de Tetraciclina.
- Etil-eter-timolsulfonato de Oxitetraciclina.
- Etil-eter-timolsulfonato de Clorotetraciclina.
- Etil-eter-timolsulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
- Etil-eter-timolsulfonato de 7 Cloro-6-demetiltetraciclina.
- 20. Timol-ese-disulfonato de Tetraciclina.
- Timol-ese-disulfonato de Oxitetraciclina.
- Timol-ese-disulfonato de Clorotetraciclina.
- Timol-ese-disulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
- Timol-ese-disulfonato de 7 Cloro-6-demetiltetraciclina.
- 25. Metileter timol-sulfonato de Tetraciclina.
- Metileter timol-sulfonato de Oxitetraciclina.
- Metileter timol-sulfonato de Clorotetraciclina.
- Metileter timol-sulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
- Metileter timol-sulfonato de 7 Cloro-6-demetiltetraciclina.
- 30. 2 Iodo timolsulfonato de Tetraciclina.

339655

22



- 2 Iodo timolsulfonato de Oxitetraciclina.
- 2 Iodo timolsulfonato de Clorotetraciclina.
- 2 Iodo timolsulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
- 2 Iodo timolsulfonato de 7 Cloro-6-demetil-tetraciclina.
- 5. Timolsulfonato de Tetraciclina.
Timolsulfonato de Oxitetraciclina.
Timolsulfonato de Clorotetraciclina.
Timolsulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
Timolsulfonato de 7 Cloro-6-demetil-tetraciclina.
- 10. 2 Bromo timolsulfonato de Tetraciclina.
2 Bromo timolsulfonato de Oxitetraciclina.
2 Bromo timolsulfonato de Clorotetraciclina.
2 Bromo timolsulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
2 Bromo timolsulfonato de 7 Cloro-6-demetil-tetraciclina.
- 15. Benzoiltimolsulfonato de Tetraciclina.
Benzoiltimolsulfonato de Oxitetraciclina.
Benzoiltimolsulfonato de Clorotetraciclina.
Benzoiltimolsulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
Benzoiltimolsulfonato de 7 Cloro-6-demetil-tetraciclina.
- 20. Isoamiletertimolsulfonato de Tetraciclina.
Isoamiletertimolsulfonato de Oxitetraciclina.
Isoamiletertimolsulfonato de Clorotetraciclina.
Isoamiletertimolsulfonato de 6-Deoxitetraciclina.
Isoamiletertimolsulfonato de 7 Cloro-6-demetil-tetraciclina.
- 25. Acetilsalicilato de Tetraciclina.
Acetilsalicilato de Oxitetraciclina.
Acetilsalicilato de Clorotetraciclina.
Acetilsalicilato de 6-Deoxitetraciclina.
Acetilsalicilato de 7 Cloro-6-demetil-tetraciclina.
- 30. Salicilato de Tetraciclina.

33965522 ABR.



Salicilato de Oxitetraciclina.

Salicilato de Clorotetraciclina.

Salicilato de 6-Deoxitetraciclina.

Salicilato de 7 Cloro-6-demetiltetraciclina.

5. Si partimos de los clorhidratos de los compuestos A_1 , y de las sales alcalinas de los A_2 , la reacción la verificamos en frío y ambos componentes en solución saturada con objeto de favorecer la precipitación de nuevo compuesto orgánico.

- Cuando los productos de partida son las sales alcalino
10. térreas de los compuestos A_2 , partimos de los distintos derivados de tetraciclina en forma de bases libres formando primero - sus sulfatos; la reacción la verificamos estando los productos de partida en disolución muy diluida y en caliente, precipitando el sulfato alcalinotérreo correspondiente y quedando en la -
15. solución el compuesto orgánico; parte del que precipita en extraído con varias porciones de metanol.

EJEMPLO I: TIMOL SULFONATO DE TETRACICLINA.

- Hicimos reaccionar 1 mol (480,93 gr) de hidrocloreuro de tetraciclina en solución acuosa saturada con 1 mol de Timol
20. sulfonato potásico (289,39 gr.), también a saturación. La reacción se produce espontáneamente en frío precipitando el compuesto orgánico y quedando en solución C1K. Parte del producto quedó en la solución acuosa y fué recuperado por concentración a - vacío. Precipitaron varias fracciones que fuimos identificando
25. por su punto de fusión y su espectro ultravioleta-visible y fueron unidas al precipitado original.

Obtuvimos 657,4 gr. de timol sulfonato de tetraciclina. Rendimiento 95%. Punto de fusión 194°C.

EJEMPLO II: ACETILSALICILATO DE TETRACICLINA:

30. 1 Mol (498,5 gr.) de tetraciclina base trihidrato, en



solución acuosa al 1% y en caliente, la tratamos con un equivalente 49 gr. de SO_4H_2 al 5%. Después de agitar durante 1 hora, adicionamos 1 mol (434 gr.) de acetilsalicilato de calcio. Inmediatamente se produjo un p.p. de SO_4Ca que fué separado por filtración y lavado con cinco porciones de metanol. La mayor parte del acetyl-salicilato de tetraciclina quedó en solución aislándose de este por p.p. fraccionada a vacío. Del metanol procedente del lavado fué recuperada una segunda fracción del producto.

Descompone a $230^{\circ}C$.

10. La solicitante se reserva el derecho de extender esta demanda a los países extranjeros, reivindicando la misma prioridad de la presente solicitud al amparo del Convenio Internacional para la protección de la Propiedad Industrial.

15. Igualmente la solicitante se reserva el derecho de introducir en la presente Invención cuantos perfeccionamientos sobre la misma puedan derivarse, mediante la solicitud de los correspondientes Certificados de Adición en la forma señalada por la Ley.

N O T A

20. La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SALES DE LA TETRACICLINA", según las características esenciales de las siguientes

R E I V I N D I C A C I O N E S

25. 1ª.- Procedimiento de obtención de sales de la tetraciclina, caracterizado porque se hacen reaccionar en forma de base libre o de clorhidrato un antibiótico con la sal cálcica, básica, plumbosa, sódica o potásica de un ácido aromático mediante una adición electrofílica de los grupos sulfónicos y carboxílicos al grupo amínico terciario de los distintos derivados de

30.

339655 22



tetraciclina para formar así los nuevos compuestos de tipo orgánico-salino que precipitan de sus correspondientes soluciones acuosas.

5. 2ª.- Procedimiento de obtención de sales de la tetraciclina, según reivindicación 1ª, caracterizado porque --
partiendo de los clorhidratos de los antibióticos y de las sales alcalinas de los ácidos aromáticos, la reacción se verifica en frío y ambos componentes en solución saturada con objeto de favorecer la precipitación del nuevo compuesto orgánico.

10. 3ª.- Procedimiento de obtención de sales de la tetraciclina, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque partiendo de las sales alcalinotérreas de un ácido aromático se hacen reaccionar con distintos derivados de tetraciclina en forma de bases libres formando primero unos sulfatos, dicha reacción se realiza estando los productos en partida en disolución muy diluida y en caliente, precipitando el sulfato alcalinotérreo correspondiente y quedando en la solución el compuesto orgánico, extrayéndose parte del que precipita con varias porciones de metanol.

20. 4ª.- Procedimiento de obtención de sales de la tetraciclina, según anteriores reivindicaciones, caracterizado porque los antibióticos empleados para desarrollar este nuevo proceso son:

25. Tetraciclina.
Oxitetraciclina.
Clorotetraciclina.
6 Deoxitetraciclina.
7 Cloro-6-demetiltraciclina.

30. 5ª.- Procedimiento de obtención de sales de la te-



tra ciclina, según reivindicaciones anteriores y caracterizado porque los ácidos aromáticos reaccionantes en este proceso --- son:

- 5. Acido carvacrolsulfónico.
Acido carvacrol-etileter-sulfónico.
Acido carvacrol-metileter-sulfónico.
Acido 6 bromo-carvacrolsulfónico.
Acido canfosulfónico.
Acido timótico.
- 10. Acido otil-eter-timolsulfónico.
Acido timol-eso-disulfónico.
Acido metileter timol-sulfónico.
Acido 2 Iodo timolsulfónico.
Acido timolsulfónico.
- 15. Acido 2 bromo timolsulfónico.
Acido benzoiltimolsulfónico.
Acido isoamiletertimolsulfónico.
Acido acetilsalicílico.
Acido salicílico.
- 20. 6ª.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SALES DE LA TE-
TRACICLINA.

..../....

339655 22 ABR.



Según queda sustancialmente descrita en la presente memoria, que consta de diez hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 22 de Abril de 1967.

COMPañIA, INTERNACIONAL DE FARMA-
CIA, LABORATORIOS LANDERLAN S.A.E.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera