

355262

20



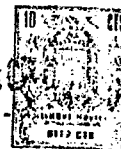
MEMORIA DESCRIPTIVA  
=====

Correspondiente a una patente de invención por 20 años, para todo el territorio español y territorios africanos, a favor de PRODES, S.A., entidad española residente en Barcelona, calle Sepúlveda, 85, siendo el inventor don ANTONIO VILA CASAS, por: PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO GRUPO DE TETRACICLINA N-SUBSTITUIDAS

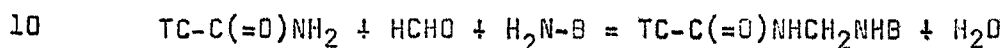
=====

La presente Patente de Invención comprende a un nuevo grupo de tetraciclinas N-substituidas, con sus sales básicas y ácidas y el proceso de su preparación.

Tales compuestos se obtienen por reacción del grupo amino de las 2-amino-2-deoxihexosas con formalde-



hido y el grupo carboxamido de las tetraciclinas (tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, demtilclortetraciclina, bromotetraciclina, etc.). El Proceso de obtención puede resumirse:



en que TC representa la molécula de tetraciclina, a excepción del grupo carboxamido y B la molécula de deoxihexosa. La reacción se lleva a cabo en medio acuoso, en presencia de disolventes orgánicos o en ausencia de los mismos y también en medio de disolventes orgánicos. La separación de los compuestos se lleva a cabo por liofilización, por evaporación de los disolventes orgánicos o bien por dilución de la masa reaccionante con algún disolvente orgánico.

20 Los productos obtenidos son anfóteros por cuyo motivo pueden formar sales y bases. Se caracterizan por su elevada solubilidad en agua. Se absorben muy bien al ser administrados por vía oral y parenteral, dando lugar a niveles hemáticos con actividad antibiótica elevada y prolongada.

Los siguientes ejemplos facilitan la comprensión de lo anteriormente expuesto y no deben ser tomados como limitaciones de las muchas variaciones que pueden llevarse a cabo.

30 Se disuelven 8,88 gramos de tetraciclina base anhidra en 100 ml de tetrahydrofurano, separándose por filtración las impurezas insolubles. A parte, se prepara una solución de 4,3 gr. de 2-amino-2-deoxiglucosa en 20 ml de agua, conteniendo 2 ml de formaldehído al 37%. Se mezclan las dos soluciones y se agitan bien. A



los 20 minutos se observa la separación de dos capas. La capa inferior se echa lentamente sobre 660 ml de alcohol isopropílico, mantenido en agitación. Se separa la amido-N-(2-deoxi- $\beta$ ,D-glucosa-2-aminometil) tetraciclina en forma de precipitado amarillento, que se deposita en el fondo. Se separa por filtración y se calienta en estufa de vacío a 60° durante el tiempo preciso para eliminar el disolvente.

El producto obtenido pesa 7 gramos y muestra una actividad de 490 unidades/mg, determinada por procedimiento USP, empleando como organismo de prueba el *Streptococcus faecalis*. El espectro de absorción al ultravioleta presenta un máximo a 268 m $\mu$ .

Ejemplo 2.- Se disuelven 8 gr. de tetraciclina clorhidrato en 50 ml de metanol, se añaden 2 ml de formaldehído al 37% y 4,3 gr de 2-amino-2-deoxi-galactosa disueltos en 15 ml de agua. Se reduce el volumen del metanol a 25 ml a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con alcohol isopropílico. El sólido separado se lava con acetona y se seca al vacío para eliminar las trazas de disolvente.

Ejemplo 3.- El producto obtenido en el ejemplo 1 se disuelve en agua y se le añade la cantidad estequiométrica correspondiente de metafosfato sódico disuelto en agua. Se obtendrá un precipitado de la sal complejo fosfato, que una vez separada por filtración se deseca al vacío.

Ejemplo 4.- El clorhidrato de amido-N-(2-deoxi- $\beta$ ,D-glucosa-2-aminometil)tetraciclina obtenido en el ejemplo 1 se disuelve en agua y se le añade la



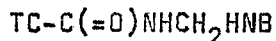
70 cantidad estequiométrica de bicarbonato sódico en solución acuosa. La solución resultante se echa sobre metanol y el sólido se separa por filtración. Así se obtiene la base libre del compuesto. La base puede reaccionar con hidróxidos alcalinos y alcalino-terreos, así como también con bases orgánicas para obtenerse las sales correspondientes.

N O T A

75 Hecha la descripción de la presente patente, se declara como nuevo y de propia invención, las siguientes

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

80 1ª.- Procedimiento de obtención de un nuevo grupo de tetraciclina N-sustituidas, caracterizado por la preparación de compuestos de la fórmula general siguiente



en que TC es el radical de un antibiótico del grupo de las tetraciclinas y B el radical de un aminoazúcar (natural o sintético)

85 2ª.- Procedimiento de preparación, según la primera reivindicación, caracterizado por la reacción del grupo carboxamido de una tetraciclina, en forma básica o como sal, con el formaldehído y el grupo amino de una 2-amino-2-deoxihexosa.

90 3ª.- Procedimiento de preparación de estos derivados de tetraciclinas que se lleva a cabo en medio acuoso o acuoso-orgánico fundamentalmente y también en medio orgánico.

95 4ª.- Procedimiento de preparación de las sales de los compuestos definidos por la fórmula general deta-



llada en la reivindicación primera, con ácidos minerales y orgánicos.

5a.- Procedimiento de preparación de sales de compuestos definidos por la fórmula general detallada en la reivindicación primera, con hidróxidos alcalinos y alcalino-terreos, así como también bases orgánicas.

6a.- Procedimiento de obtención de un nuevo grupo de tetraciclina N-sustituidas, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por la separación de los compuestos del medio de reacción por liofilización, adición de disolventes orgánicos o bien por evaporación del medio orgánico en donde ha tenido lugar la reacción.

7a.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO GRUPO DE TETRACICLINA N-SUBSTITUZADAS.

Madrid, 20 de junio de 1.968

VIGENTE OCHOA  
P.A.