

356167



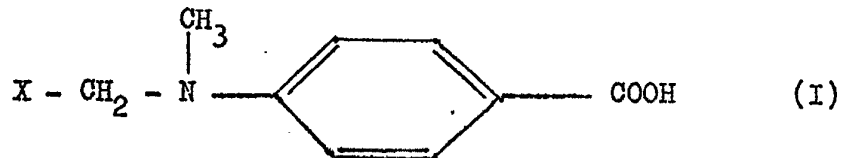
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de ITALCHEMI s.r.l. ISTITUTO CHIMICO FARMACEUTICO, de entidad italiana, domiciliada en Sesto S. Giovanni (Milán, Italia), Via Giuseppe Di Vittorio, 307/15, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE TETRACICLINA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

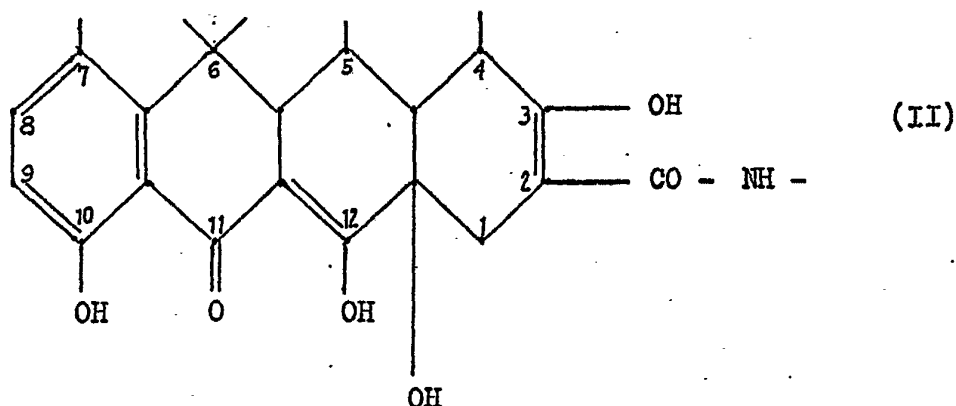
La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de nuevos derivados antibióticos de tetraciclina que responden a la fórmula:



5. en la cual X representa un núcleo de tetraciclina procedente de la tetraciclina base o de un derivado antibiótico de la misma, fijado por su átomo de nitrógeno amido.



Por núcleo tetraciclina es necesario entender en la presente una agrupación de esqueleto:



- que representa la tetraciclina base o un derivado de ella, tal como la clortetraciclina, la bromotetraciclina, oxitetra-
5. traci-
ciclina, dedimetilaminotetraciclina, dedimetilamino-7-
clorotetraciclina, dedimetilamino-5-oxitetra-
ciclina, 6-deso-
xitetraciclina, 6-desoxi-5-oxitetra-
ciclina, 6-demetiltetra-
ciclina, 6-demetil-7-clorotetra-
ciclina, 6-desoxi-6-demetil-
tetraciclina, 6-desoxi-6-demetil-4-dedimetilaminotetraciclina,
10. metaciclina, etc.

- La invención contempla igualmente la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de fórmula (I), formadas con bases o ácidos minerales u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido láurico, el ácido laurilsulfúrico, etc.
15.

Según la invención, para preparar los compuestos de fórmula (I) se hace reaccionar la tetraciclina base o un derivado de ella, con ácido p-metilaminobenzoico y formaldehído.

20. La reacción es efectuada en un disolvente apropiado.

28 JUL.



do, por ejemplo un alcohol alifático, tal como el etanol, el metanol, etc.

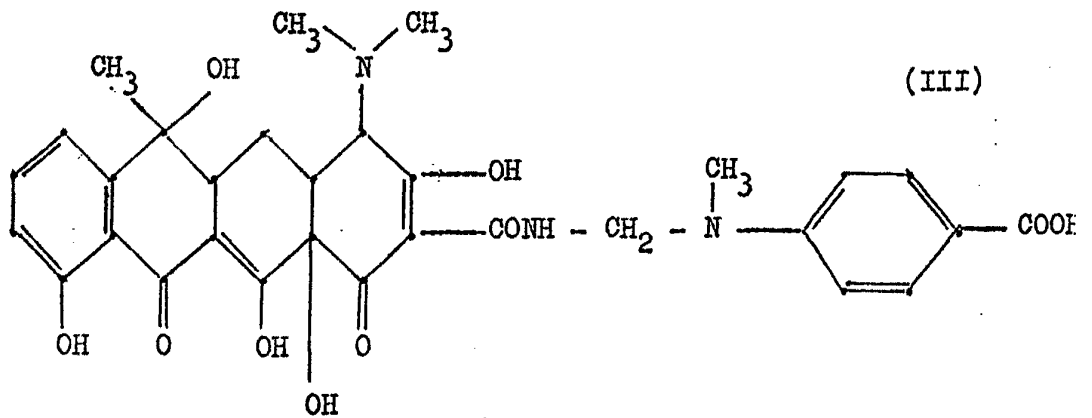
5. El formaldehído puede ser utilizado bajo forma de solución acuosa o en solución en un disolvente orgánico, incluso bajo forma sólida o gaseosa. Se puede aislar el producto de fórmula (I) obtenido, por precipitación mediante un segundo disolvente, por liofilización o por precipitación espontánea a partir de la solución de reacción.

10. Las sales de los derivados de fórmula (I) son obtenidas a partir de estos últimos mediante reacciones clásicas.

El ejemplo no limitativo siguiente ilustra la invención.

E J E M P L O .

15. Preparación de la N [(N' -metil-p-aminobenzoico)-metil]-tetraciclina.



20. Se disuelve bajo agitación 1 g de tetraciclina base en 40 ml de etanol absoluto. A la solución así obtenida se añade, siempre bajo agitación, una solución compuesta por 0,364 g de ácido p-metilaminobenzoico en 20 ml de una



mezcla de etanol y agua en las proporciones de 2:1.

Siempre agitando, se añade todavía 0,252 ml de aldehído fórmico en solución acuosa al 40%.

5. Se conserva la solución obtenida a una temperatura de 35°C durante 2 horas, y se la pone luego en un refrigerador a una temperatura de -20°C.

10. Al cabo de poco tiempo el producto precipita bajo la forma de un polvo amarillo que es filtrado. Las aguas madre, después de haber sido dejadas nuevamente en el refrigerador a -20°C, son filtradas otra vez.

15. El producto obtenido después de estas dos filtraciones es recristalizado con un poco de etanol absoluto. Se presenta bajo la forma de un polvo amarillo, muy soluble en el agua y en el alcohol y que se disuelve con efervescencia en una solución de bicarbonato de sodio. Su punto de fusión es de 180°C. Este producto da sales con diversas bases.

20. Los derivados de fórmula (I) conservan toda la actividad antibiótica del núcleo de tetraciclina que entra en su composición. Son notablemente mejor tolerados por el organismo que el clorhidrato de tetraciclina; son asimilados mejor y proporcionan niveles de antibiótico activo en la sangre más elevados y más duraderos que el derivado de tetraciclina de base correspondiente. Poseen, por otra parte, propiedades antirreactivas particularmente marcadas.

25. Estas propiedades, muy interesantes, de los derivados de fórmula (I) están ilustradas por los resultados de ensayos toxicológicos, farmacológicos y quimioterápicos facilitados a continuación, que han sido efectuados sobre



la N $\left[\text{(N' -metil-p-aminobenzoico)-metil} \right]$ -tetraciclina, perfectamente representativa de los compuestos de fórmula (I).

I.- Ensayos toxicológicos

5. La DL/50 del producto administrado por vía venosa (en forma de clorhidrato) es, en el ratón, de 240 mg/kg (DL/50 del clorhidrato de tetraciclina: 165 mg/kg). En la rata se puede administrar por vía oral más de 3 g/kg del producto sin que se vea aparecer signos de toxicidad. La administración por vía oral, en el caso de la rata, de 100 mg/kg de producto todos los días, durante sesenta días consecutivos no ha puesto de evidencia ninguna alteración de carácter tóxico en los principales órganos ni en las constantes biológicas más importantes.

15. II.- Concentraciones inhibitorias mínimas.

- Se ha determinado las concentraciones mínimas de inhibición para diferentes cepas bacterianas. A contenido igual de tetraciclina son aproximadamente iguales a las del clorhidrato de tetraciclina, de la pirrolidino-metiltetraciclina y de la demetil-clorotetraciclina. Se ha utilizado las cepas siguientes: E. coli 100, Salmonella tiphi 199, Salmonella paratiphi B, Staphilococcus aureus, Sarcina lutea, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus subtilis, Bacillus cereus var. mycoides 9634.

25. III.- Niveles hemáticos.

En la rata y en el conejo, después de la administración oral, así como después de la administración endomuscular del producto, se alcanza, ya a partir de la primera

18 JUL.



hora, concentraciones hemáticas del antibiótico activo superiores a las que se puede obtener con dosis iguales de tetraciclina.

5. Estas diferencias son aún más sensibles al cabo de seis horas. Las cantidades de antibiótico activo presentes al cabo de 18 horas aún son dosificables, mientras que ya no lo son para la tetraciclina.

IV.- Propiedades antirreactivas.

10. El producto está dotado de propiedades antirreactivas que pueden ser puestas de evidencia por medio de diversos ensayos, tal como el del shock anafiláctico (la administración de 500 mg del producto impide la aparición del shock anafiláctico en los animales previamente sensibilizados), la reacción de Sanarelli-Schwartzmann (la administración de 500 mg/kg de producto al conejo, por vía oral, reduce la gravedad de la lesión local al punto de inhibirla casi enteramente), el ensayo de la toma de los homoinjertos de piel (el rechazo de los homoinjertos es retardado de una manera significativa en el caso de las
15. ratas tratadas cotidianamente por vía intraperitoneal con 200 mg/kg de producto), el ensayo del granuloma provocado por un cuerpo extraño (el peso del granuloma reactivo es disminuido de casi la mitad en las ratas tratadas con 500 mg/kg de producto, por vía oral).
20. En todas estas experiencias se han realizado ensayos comparativos con cantidades iguales de tetraciclina, y todos ellos han dado resultados negativos.

Los derivados de fórmula (I) son administrables



por vía oral, parenteral o tópica y utilizables en terapéutica humana como antibiótico en todos los casos de infecciones debidas a gérmenes sensibles a la tetraciclina, Las propiedades antirreactivas permiten a su acción quimioterápica extenderse incluso hasta la componente de irritación o de inflamación que acompaña frecuentemente a estas infecciones.

5. Para la administración oral o parenteral pueden ser presentados bajo la forma de dosis unitarias tales como grageas, cápsulas, ampollas inyectables y, para la administración tópica, en forma de pomada, siendo el derivado de fórmula (I) asociado, en todos los casos, a los vehículos y excipientes apropiados.

10. A continuación se facilita, a título no limitativo, algunos ejemplos de formulaciones farmacéuticas:

A) Cápsulas que contienen, cada una, de 0,15 a 0,500 g de principio activo en un excipiente apropiado.

B) Ampollas inyectables que contienen, cada una, de 0,1 a 0,3 g de principio activo en un líquido para solución inyectable.

20. C) Pomada que contiene 10% de principio activo en una base apropiada.

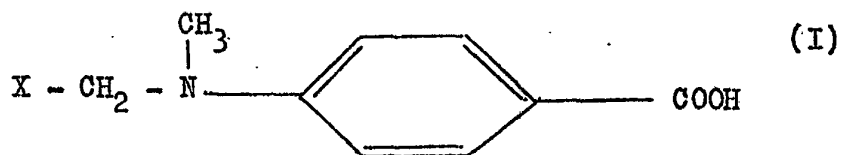
25. Las dosis administrables cada 24 horas varían según los casos. La dosis media es de una cápsula cada 4 a 6 horas para la administración oral, una ampolla cada 6 horas o una o dos veces por día para la administración por vía parenteral, y, para el uso tópico, de 3 a 4 aplicaciones por día.



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de tetraciclina de fórmula:



5. en la cual X representa un núcleo de tetraciclina, procedente de la tetraciclina base o de un derivado antibiótico de la misma, fijado por su átomo de nitrógeno amido, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar la tetraciclina base o un derivado antibiótico de la misma, con ácido p-metilaminobenzoico y formaldehído.
- 10.

2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de tetraciclina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa en un disolvente orgánico.

15. 3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de tetraciclina, según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el disolvente orgánico es un alcohol alifático.

20. 4. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de tetraciclina, según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que el alcohol alifático es el metanol o el etanol.

5. Procedimiento para la obtención de nuevos deri-

8 JUL



vados de tetraciclina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar la tetraciclina base con el ácido p-metilaminobenzoico y el formaldehido, obteniéndose la N $\left[\text{(N}^1\text{-metil-p-aminobenzoico)-metil} \right]$ -tetraciclina.

5.

6. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de tetraciclina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar el derivado de tetraciclina de fórmula (I) con un ácido o una base, obteniendo de esta manera una sal de dicho derivado.

10.

7. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de tetraciclina.

La presente memoria consta de nueve hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 8 de julio de 1968

ITALCHEMI s.r.l. ISTITUTO CHIMICO FARMACEUTICO

p. a.