

368590



C07 C 103/19 A61K 31/00 368590

PATENTE
DE
INVENCION

C07/A61
D/K

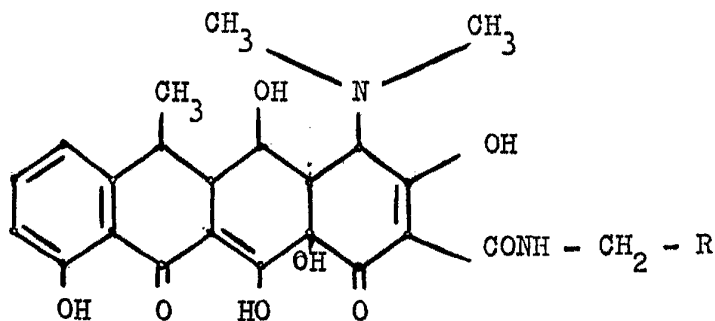
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS TETRACICLINICOS", a favor de la razón social española ANTONIO GALLARDO, S.A., domiciliada en BARCELONA, calle Cardener, 72 y 74.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a la preparación de derivados de la 6 Desoxi-5-hidroxitetraciclina de fórmula general:

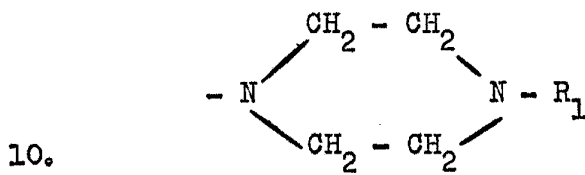
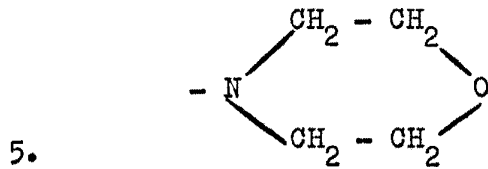
5.



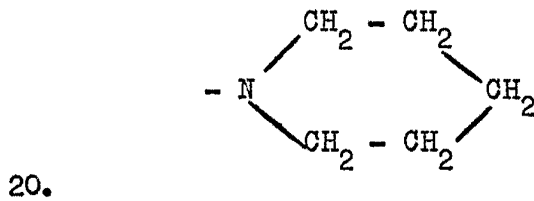
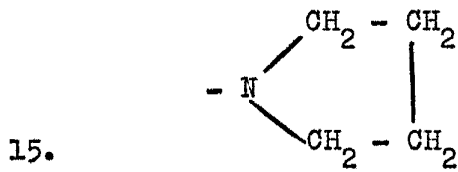


368590

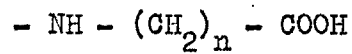
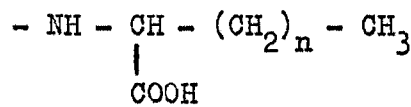
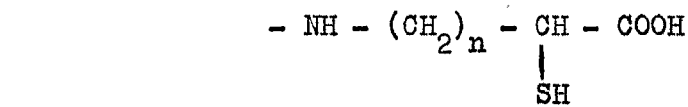
donde R es un radical derivado de una amina secundaria como por ejemplo:



Siendo R₁ un radical alquil o hidroxi alquil



o también un radical procedente de un aminoacido tal como

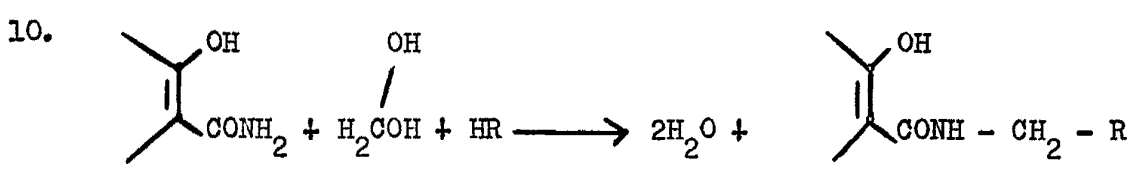


siendo n = 1, 2, ó 3

368500



Todos estos derivados son de gran interes terapeutico ya que por su gran actividad y perfecta solubilidad en agua, pueden ser administrados por vía inyectable y en pequeñas dosis. Por otra parte, su efecto prolongado hacen que puedan ser administrados a intervalos minimos de 12 horas. La preparaci3n de estos compuestos se efectua haciendo reaccionar la 6-Desoxi-5-hidroxitetraciclina con la amina o el amino-ácido junto con formaldehido. De este modo se establece la siguiente reacci3n:



Se puede usar bromuro de metileno o cloruro de metileno en vez del formaldehido, en cuyo caso se forma en la reacci3n BrH o ClH en vez de agua. Como disolventes se pueden usar isopropanol, alcohol butilico terciario, dioxano, acetona, tetrahidrofurano, etc., y en general cualquier disolvente organico apropiado. Una vez finalizada la reacci3n, la mezcla se enfria con lo que cristaliza el producto en rendimiento aproximado del 85-90%

EJEMPLO I

Preparaci3n de Morfolino-Metil-6-desoxi-5-hidroxitetraciclina

A una suspensi3n de 2 gr. de 6-desoxi-5-hidroxitetraciclina en 40 ml. de tetrahidrofurano, se añaden 0,38 ml. de morfolina y 0,38 gr. de formaldehido del 35-40%. Se calienta a ebullici3n con reflujo hasta que se llegue a la disolu-

368590

20



ción completa, y la disolución obtenida se enfria con lo que cristaliza la morfolino-Metil-6-desoxi-5-hidroxitetraciclina. Se obtienen 1,83 gr. lo que representa un rendimiento del 74,7%. $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 290 a 273 m μ en agua.

5.

EJEMPLO II

Preparación de 4'-hidroxietil-piperacin-metil-6-desoxi-5-hidroxitetraciclina

A una suspensión de 1,5 gr. de 6-desoxi-5-hidroxitetraciclina en 25 ml. de isopropanol, se añaden 0,44 gr. de 4- β -hidroxietilpiperacina y 0,28 gr. de formaldehído al 25 - 40%. Se calienta a ebullición con reflujo y cuando se ha disuelto toda la 6-desoxi-5-hidroxitetraciclina, se enfria la disolución obtenida con lo que cristaliza la 4'- β -hidroxietilpiperacin-metil-6-desoxi-5-hidroxitetraciclina. Rendimiento 80%. $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 255 a 273 m μ en agua.

10.

15.

EJEMPLO III

Preparación de piperidino-metil-6-desoxi-5-hidroxitetraciclina

Este producto se obtiene siguiendo un procedimiento analogo al que se describe en el ejemplo II con un rendimiento de 79,8%. $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 274 a 273 m μ en agua.

20.

EJEMPLO IV

Preparación de pirrolidino-metil-6-desoxi-5-hidroxitetraciclina

Este derivado se prepara siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo II. El rendimiento es del 81,26%. $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 284 a 273 m μ en agua.

25.

368590

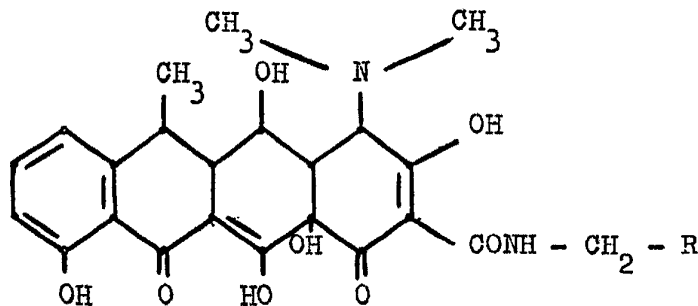


N O T A

Hecha la descripción del presente invento, lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las reivindicaciones siguientes:

- 5. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados tetraciclínicos, esencialmente de la 6-desoxi-5-hidroxitetraciclina de la fórmula general

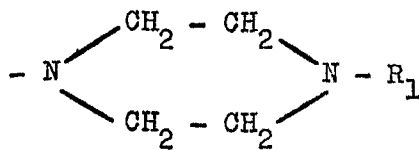
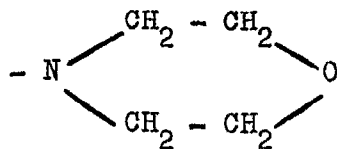
10.



20.

donde R es un radical derivado de una amina secundaria como por ejemplo:

25.

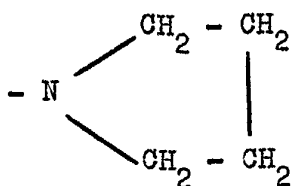


Siendo R₁ un radical alquil o hidroxi alquil

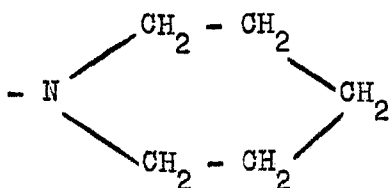
20 JUN



368500

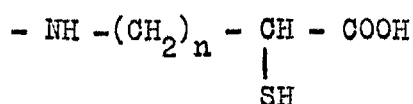


5.

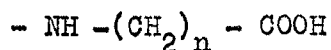
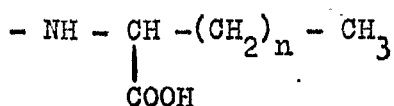


10.

o también un radical procedente de un aminoácido tal como



15.

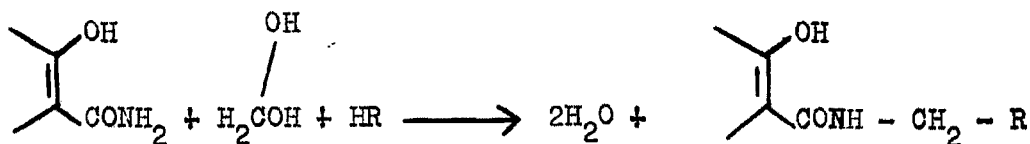


20.

siendo n = 1, 2, ó 3

caracterizado porque se obtienen al hacer reaccionar la 6-desoxi-5-hidroxitetraclina con la amina o el aminoácido junto con formaldehido, estableciéndose la reacción siguiente:

25.



363590

1969

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porqué en una alternativa de realización se utiliza en lugar de formaldehído, bromuro ó cloruro de metileno, dando como productos secundarios ácido bromhídrico ó clorhídrico en lugar de agua.

3.- Procedimiento para la preparación de derivados tetraciclínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 JUN. 1969

P. a.

JUAN DE LOS REYES PAULLA

F. P.



JUAN DE LOS REYES PAULLA