



372011

372011

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>AGI</u>
SUBCLASE <u>K</u>

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional a favor de:

LABORATORIOS FERRER S.L.

Sociedad española con residencia en Barcelona, -
calle Diputacion N^o 304, por:

"MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCION
N^o 302.954 que se refiere a PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE TETRACICLINA".



MEMORIA DESCRIPTIVA

Este primer Certificado de Adicion se -
refiere, conforme indica su enunciado, a unas me-
joras introducidas en el procedimiento quimico in-
dustrial que se reivindico en la Patente de Inven-
cion N° 302.954, con las que se logra simplificar
5 algunas de las operaciones basicas de dicho proce-
so sin alterar la esencialidad del procedimiento,
pero haciendo posible obtener los mismo compues-
tos balsamicos de la tetraciclina, partiendo ini-
cialmente del clorhidrato de la tetraciclina, oxi-
10 tetraciclina y clortetraciclina, que son mas faci-
les de adquirir y mas estables que la tetraciclina
base, y asimismo sustituyendo los acidos fenolsul-
15 fonicos por una de sus sales alcalinas que tambien
son mas estables que los propios acidos, y para
ello se han tenido que producir en las fases ope-
rativas del procedimiento, habiendose logrado ade-
mas, simplificar dichas fases operativas, que son
20 mas sencillas que como se habian previsto en la -
Patente, sin que, naturalmente quede excluida la
posibilidad de ejecutar el procedimiento tal como
en ella se indica.

Asi estas mejoras se caracterizan prin-
cipalmente en que la reaccion del grupo sulfonico
25 del derivado balsamico con el grupo dimetilamino
de la tetraciclina, se lleva a efecto haciendo -
reaccionar una sal alcalina del acido fenolsulfo-
nico con el clorhidrato de tetraciclina, de oxi-
30 tetraciclina o de clortetraciclina, en condicio-
nes tales, que el radical acido de la sal de te-
traciclina reacciona con la base alcalina de la -

372011

29 SEP



35 sal fenolsulfonica con formacion del cloruro alcalino correspondiente, efectuandose esta reaccion por dispersion de ambos productos en un medio liquido en el que no es soluble dicho cloruro alcalino que es asi facilmente separado de la solucion por precipitacion y filtracion, y seguidamente se trata la solucion resultante, con un disolvente -
40 en el que es soluble el medio liquido anteriormente empleado, pero no lo es el compuesto de tetraciclina resultante, es decir el compuesto balsamico de la tetraciclina, el cual se separa por centrifugacion y seguidamente se deseca, con lo que
45 se logra obtener practicamente en dos fases operatorias, el fenolsulfonato de tetraciclina de oxitetraciclina o de clortetraciclina, segun se haya partido del clorhidrato de uno de estos tres derivados.

50 Asinismo es caracteristica de estas mejoras que como fase previa, la sal alcalina del acido fenolsulfonico se suspende en metanol con agitacion y a esta suspension se le adiciona lentamente, manteniendo la agitacion, la cantidad proporcional de clorhidrato de la tetraciclina (o de
55 alguno de sus derivados ya citados) y una vez efectuada la reaccion de ambos compuestos, se filtra en Büchner para separar primeramente el cloruro alcalino formado, que por ser insoluble en el metanol queda retenido en el filtro, separandose la
60 solucion en metanol de la sal fenolsulfonica de la tetraciclina, sin que esta contenga residuo alguno de dicho cloruro alcalino ni del fenolsulfo-

372011



65 nato alcalino que pudiera haber en exceso, ya que este, por ser tambien insoluble en el metanol, queda asimismo retenido en el filtro.

70 Es tambien caracteristica de las mismas mejoras que la solucion en metanol de la sal fenol sulfonica de la tetraciclina, se vierte despues - en alcohol butilico terciario (terbutanol) manteniendose la agitacion hasta que, disolviendose el metanol en el terbutanol, la sal fenolsulfonica de la tetraciclina precipita y una vez lograda dicha precipitacion, se separa la citada sal fenol-
75 sulfonica por centrifugacion de la solucion terbutanol-metanol y por ultimo se deseca el producto obtenido y se prosigue las fases de elaboracion y dosificacion ya previstas en el procedimiento segun la Patente.

80 Como es facil comprobar el procedimiento asi mejorado es mas sencillo, puesto que ademas - de partir de productos mas estables se suprimen - las fases de evaporacion y cristalizacion.

85 No obstante para que se comprendan mejor las fases operatorias enumeradas, se relaciona seguidamente, solo a titulo de ejemplo ilustrativo sin caracter limitativo, un caso practico de realizacion, concretamente para la obtencion del Guayacolsulfonato de tetraciclina partiendo del Guayacolsulfonato de potasio y del clorhidrato de -
90 tetraciclina.

Ejemplo

Se dispersan 5,2 g. de Guayacolsulfonato potasico en 30 cc. de Metanol y se agita hasta ob



372011

95 tener dicha suspension, que es lograda manteniendo la agitacion durante 10 minutos.

100 A la suspension anterior se añaden, lentamente y con agitacion, 10 g. de Clorhidrato de Tetraciclina, manteniendose la agitacion durante un tiempo que va de los 60 a los 90 minutos, hasta que se haya verificado la reaccion de la sal fenol sulfonica con la de tetraciclina y se hayan formado el Guayacolsulfonato de tetraciclina y el cloruro potasico. A continuacion se filtra en Büchner

105 la mezcla asi obtenida para separar el cloruro potasico que se mantiene insoluble, consiguiendose asi una solucion clara, coloreada y transparente de Guayacolsulfonato de tetraciclina en metanol quedando en el papel de filtro el cloruro potasico

110 y el exceso que pudiera haber quedado sin reaccionar del Guayacolsulfonato, potasico.

115 La solucion metanolica de Guayacolsulfonato de Tetraciclina, se vierte lentamente en 75 cc. de alcohol butilico terciario (terbutanol) con agitacion que se mantiene hasta que el metanol se disuelve en el terbutanol y precipita el producto es decir el Guayacolsulfonato de tetraciclina, que es separado de la solucion de terbutanol-metanol por centrifugacion. Finalmente se deseca el producto.

120

Evidentemente dentro del mismo proceso descrito se puede obtener, como ya se ha indicado dicho Guayacolsulfonato de tetraciclina o el timolsulfonato de tetraciclina, partiendo respectivamente del Guayacolsulfonato potasico o del ti-

125



372011

molsulfonato potasico, y asimismo se obtendran -
los mismos compuestos de la oxitetraciclina y de
la clortetraciclina, partiendo de clorhidrato co-
rrespondiente.

130 Describas suficientemente las caracteris-
ticas fundamentales de las mejoras sobre el obje-
to de la Patente principal a que se refiere este
primer Certificado de Adicion, se hace constar que
en las mismas se podran introducir todas aquellas
135 modificaciones que la experiencia, la practica y
la tecnica pudieran aconsejar, siempre que con -
ellas no se cambie, altere o modifique su idea -
fundamental que es la que se resume y concreta en
la siguiente:

140 N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para
todo el territorio nacional las siguientes:

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

145 1ª.-Mejoras en el objeto de la Patente de Inven-
cion N° 302.954 que se refiere a procedimiento de
fabricacion de nuevos compuestos de tetraciclina
que se caracterizan en que la reaccion del grupo
sulfonico del derivado balsamico con el grupo di-
metilamino de la tetraciclina, se realiza hacien-
150 do reaccionar una sal alcalina del acido fenolsul-
fonico con el clorhidrato de tetraciclina o de sus
derivados, en condiciones tales, que el radical -
acido de la sal de tetraciclina reacciona con la
base alcalina de la sal fenolsulfonica con forma-
155 cion del cloruro alcalino correspondiente, efec-
tuandose esta reaccion en un medio liquido en el



que es soluble el compuesto fenolsulfonico de la tetraciclina pero no son solubles ni la sal alcalina del acido fenolsulfonico ni el cloruro alcalino resultante al objeto de separarlo despues por precipitacion y seguidamente la solucion resultante se trata con otro disolvente en el que es soluble el medio liquido anteriormente empleado pero no lo es el compuesto fenolsulfonico de la tetraciclina, el cual se separa por precipitacion y ulterior centrifugacion, y seguidamente se deseca dicho compuesto.

2ª.-Mejoras en el objeto de la Patente de Inven-
cion N° 302.954 que se refiere a procedimiento de fabricacion de nuevos compuestos de tetraciclina segun la reivindicacion anterior que se caracterizan tambien, en que como fase previa, la sal alcalina del radical fenolsulfonico, se suspende en metanol con agitacion y a esta suspension se le adiciona lentamente, manteniendo la agitacion, la cantidad proporcional de clorhidrato de tetraciclina o de sus derivados, y una vez efectuada la reaccion de ambos compuestos, se filtra en Büchner separandose el cloruro alcalino que se mantenia insoluble en el metanol.

3ª.-Mejoras en el objeto de la Patente de Inven-
cion N° 302.954 que se refiere a procedimiento de fabricacion de nuevos compuestos de tetraciclina segun las reivindicaciones anteriores que se caracterizan tambien, en que la solucion en metanol de la sal fenolsulfonica de la tetraciclina o sus derivados, se vierte despues en alcohol butilico ter



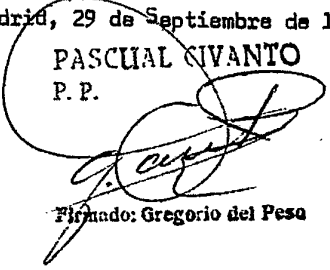
190 ciario (terbutanol), manteniendo la agitacion has
ta el metanol se disuelva en el terbutanol y di-
cha sal fenolsulfonica de la tetraciclina preci-
195 pite en dicha solucion, de la que por centrifuga-
cion es despues separada de la solucion terbutanol
metanol y por ultimo se deseca el producto obteni-
do.

195 4ª.-"MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVEN-
CION N°302.954 que se refiere a PROCEDIMIENTO DE
FABRICACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE TETRACICLINA".

200 Todo ello tal y como ha quedado descri-
to y reivindicado en la presente memoria que cons-
ta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por
una sola de sus caras.

Madrid, 29 de Septiembre de 1.969.

PASCUAL CIVANTO
P. P.


Firmado: Gregorio del Peso