

406.998



406998

Int. Cl.²: C07C11A01K

C E R T I F I C A D O

D E

A D I C I O N

por MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N^o 397.675 por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO ANTI-BIOTICO DE TETRACICLINA", a favor de D^a PIEDAD AMEZUA FERNANDEZ, de nacionalidad española, domiciliada en Madrid, Avda. del Poblado, s/n - Edificio Montefresno, Escalera A, 1^a dcha. Puerta de Hierro.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- El procedimiento de obtención de un nuevo derivado antibiótico, amparado en la patente de invención número 397.675, está caracterizado principalmente porque se hace reaccionar en un medio adecuado la Doxiciclina base con el
5. ácido acetilaminoacético (ácido acetúrico); ahora - y ello constituye la esencia del presente Certificado de Adición - se hace extensivo dicho procedimiento al empleo como materia de partida de ciertos productos intermedios de la síntesis de la Doxiciclina, lo que si bien alarga la síntesis
10. y complica aparentemente el procedimiento, supone una evi-

406998



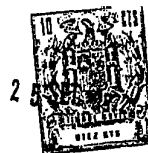
5. dente mejora, ya que permite el empleo de estos productos intermedios, disponibles en el mercado nacional y de precio sensiblemente más bajo. Por otra parte, la estabilidad de estos productos intermedios, concretamente los fosfatos o polifosfatos de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina, es considerablemente superior a la de la Doxiciclina base, y análoga o ligeramente superior a la del hclato.

10. Como es sabido, la preparación de estos fosfatos, o mejor, metafosfatos complejos del derivado halogenado de tetraciclina, antes citado, se realiza mediante deshidratación del semicetal -6,12 con pentóxido de fósforo en un disolvente inerte.

15. Nosotros hemos encontrado que cuando se hace reaccionar en un medio adecuado dichos complejos de metafosfato con el ácido acetilaminoacético, también denominado acetilglicina, se obtiene fácilmente y con rendimiento cuantitativo, el acetilglicinato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina que, sometido a una deshalogenación en 11a, acompañada de una simultánea hidrogenación, empleando hidrazina en presencia de un metal noble como catalizador, ya sea platino, ya sea paladio, se transforma en el acetilglicinato de Doxiciclina. Normalmente, este acetilglicinato se obtiene acompañado de acetilglicinato de metaciclina y eventualmente también de acetilglicinato de beta-6-deoxi-5-hidroxitetraciclina, pero ajustando el proceso a condiciones que pueden ser fácilmente determinadas por persona experta en la materia, condiciones que luego se describirán con más detalle en los ejemplos,

20.

25.



406998

se consigue el acetilglicinato de la 6-deoxitetraciclina (Doxiciclina) con un grado de pureza que permite su empleo como especialidad farmacéutica cumpliendo las normas oficiales vigentes para este tipo de productos.

5. La deshalogenación en lla, mediante el empleo de carbón-paladio-hidrazina, cuando se emplea solamente la cantidad equimolecular de hidrazina, o bien, tan solo un ligero exceso de este reactivo, conduce fundamentalmente a la formación de acetilglicinato de metaciclina, que es también un antibiótico valioso y por tanto con notables aplicaciones dentro de la terapéutica tetraciclínica. Pero cuando bajo ciertas condiciones de reacción, y a saber, cuando se emplean por lo menos dos equivalentes molares de hidrazina, supuestas las mismas las restantes condiciones
10. de pH y temperatura, pero no así el tiempo de reacción que entonces se alarga considerablemente, se llega sorprendentemente a obtener casi exclusivamente el acetilglicinato de 6-deoxi-oxitetraciclina, acompañado de una pequeña porción de acetilglicinato de 6-deoxi-6-demetilo-6-metileno-
15. -5-hidroxitetraciclina y entonces puede lograrse una separación de ambos con el tratamiento adecuado de la mezcla de reacción, lográndose así un producto de la pureza conveniente.

25. El disolvente en el cual se lleva a cabo todo el proceso, ha de ser cuidadosamente seleccionado, ya que en determinados casos, se han observado reacciones secundarias que interfieren y disminuyen notablemente el rendimiento de la reacción. Así, habrá de evitarse el empleo de ácidos, como el trifluoroacético, prefiriéndose gene -



- ralmente alcoholes alcánicos inferiores, aunque también otros disolventes son susceptibles de utilización. Los numerosos experimentos realizados nos han permitido establecer la gama óptima de pH para cada fase del proceso, que normalmente ha de variarse al pasar de una a otra y que ha de ser cuidadosamente comprobada y controlada, ya que la formación de productos de degradación está notablemente influenciada, cuando se trabaja en un medio con pH inadecuado. Principalmente deberá evitarse una elevada alcalinidad de la disolución, siendo aconsejable, siempre que sea posible, mantener el pH dentro de pequeñas variaciones alrededor del punto de neutralidad; la temperatura de reacción no es crítica, estando comprendida entre -15 y $+ 50^{\circ}\text{C}$. Aunque en alguna fase del proceso se emplean de hecho temperaturas más bajas, en otras es necesario mantener la mezcla de reacción por encima de 0°C , prefiriéndose entonces los intervalos de temperaturas entre 30° y 35°C . El catalizador empleado es preferentemente el carbono platino, pero también el paladio con soporte de carbón o de asbesto dá, de hecho, buenos resultados.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento que se sigue para la obtención del acetilaminoacetato de doxiciclina y, por ende, la naturaleza de la invención que presentamos, que no se circunscribe de ninguna manera a los detalles referidos en estos ejemplos, que son solamente descriptivos y de ningún modo limitativos.

25.

EJEMPLO 1

En un aparato esmaltado o matraz de vidrio, de unos 40 litros de capacidad, al que se ha adaptado una ca-

406998



misa de calefacción por baño de agua, y que va provisto de agitador y termómetro, se prepara una solución de 479 gramos (0,5 mol) de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-
5. -hidroxitetraclina en forma de complejo del ácido meta-
fosfórico, de fórmula empírica $C_{22}H_{22}ClN_2O_8 \cdot (HPO_3)_6$, en 20 litros de alcohol etílico absoluto a pH inferior a 2, ca-
lentando suavemente, si es preciso, aunque sin sobrepasar los 30-35°C.

10. Con agitación vigorosa, se añade sobre esta solu-
ción otra de potasa cáustica en etanol. Esta adición se ha-
ce en pequeñas porciones y se continua hasta que la mezcla
tenga un pH próximo al punto de neutralidad o superior a
éste, cuidando que la temperatura no sobrepase los 30-35°C.

15. Al cabo de un cierto tiempo, que puede ser varias
horas, se observa la aparición de un precipitado, que se
separa cuidadosamente por técnicas usuales en estos casos.
A la solución clara se va agregando con buena agitación,
una solución de 58,6 gramos (0,5 mol) de ácido acetilamino-
acético en 1.000 cc. de alcohol etílico absoluto, mante -
20. niendo la temperatura a 30-35°C.

25. Se prolonga la agitación durante 60 minutos y se
deja, al mismo tiempo, que la solución vaya alcanzando lon-
tamente la temperatura ambiente. Entonces, agitando conve-
nientemente, se agregan 58 gramos de platino sobre carbón
al 10% y 50 cc. de hidrato de hidracina al 15%, añadiendo
nuevas porciones de ésta hasta completar 500 cc. de hidra-
to de hidracina en 90 minutos. Se agita la mezcla durante
36 horas aproximadamente y al cabo de dicho tiempo se fil-
tra, añadiéndose al filtrado 50 gramos de carbón decoloran

406998



te y continuando la agitación durante una hora más. Finalmente se filtra a través de un filtro esterilizado en ambiente estéril.

5. El líquido filtrado se liofiliza, congelándolo previamente a -20°C y terminando la liofilización con un período de secado final de dos horas a 40°C y 10 micrones de presión. De este modo se obtienen aproximadamente 280 gramos de acetilaminoacetato de doxiciclina, acompañado de trazas de acetilaminoacetato de metaciclina. La pureza del acetilaminoacetato de doxiciclina, es aproximadamente del 94%.

EJEMPLO 2

15. En un aparato esmaltado o matraz de vidrio, de unos diez litros de capacidad, provisto de agitación, termómetro y camisa de calefacción, se prepara una solución de 131 gramos (0,125 mol) de complejo hexametáfosfato sodio de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxite-traciclina, de fórmula $(\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_8) \cdot (\text{NaPO}_3)_4 \cdot (\text{HPO}_3)_2$, en cuatro litros de alcohol etílico absoluto, saturado previamente con HCl gas.

20. A esta disolución se agrega otra de sosa cáustica en alcohol etílico absoluto hasta elevar el pH por encima de 5 y entonces se deja reposar. El precipitado que se forma se separa y sobre la disolución neutra filtrada se va vertiendo, con buena agitación, otra de 14,7 gramos (0,125 mol) de ácido acetilamino acético en 300 cc. de alcohol etílico absoluto, manteniendo la temperatura a $30-35^{\circ}\text{C}$.

Se agregan entonces 65 gramos de paladio sobre

406998



carbón al 5% y 30 cc. de hidracina, en forma de hidrato diluido con agua al 15%, seguido de la adición de cuatro porciones más de 30 cc. cada una, de modo que la adición dure una hora aproximadamente.

5. Se mantiene una constante agitación sobre la mezcla durante un tiempo que llega a ser de varias horas y entonces se filtra. La turbidez que presenta el líquido se hace desaparecer agregando 15 gramos de carbón decolorante, y agitando durante una hora mas.

10. El líquido se pasa con presión, a través de un filtro para retener el carbón, a un evaporador rotativo de vacío, donde se evapora el alcohol a presión de 5-10 mm. Hg y no más de 30-35°C. Así se obtienen 75 gramos de un producto amarillento, que contiene aproximadamente un 86% de

15. acetilamino acetato de doxiciclina, de acuerdo con las determinaciones realizadas.

Descrito suficientemente en lo anteriormente expuesto la naturaleza y objeto de esta invención, se hace constar que las características del procedimiento desarrollado son susceptibles de modificaciones o variaciones en detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, que queda expuesto en las siguientes reivindicaciones:

N O T A

25. 1.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 397.675, por procedimiento de obtención de un nuevo derivado antibiótico de tetraciclina, caracterizadas porque se hacen reaccionar en un medio adecuado 11a-cloro-6-deoxi-6-dometil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina en forma de complejos del ácido metafosfórico, de fórmula empíri-

406998



ca $(C_{22}H_{22}ClN_2O_8)_z \cdot (HPO_3)_n$, en donde $n=1$ a 6, $z=1$ a 6 y $z \leq n$, con el ácido acetilaminoacético (ácido acetúrico), tratando la mezcla de reacción con hidracina en presencia de un metal noble como catalizador.

5. 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas en que la hidracina se emplea en una proporción de al menos dos, cuatro, seis, ocho, diez y doce moles por mol de complejo del ácido metafosfórico de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5 hidroxitetraclina, cuando en la fórmula empírica de dicho complejo z tiene respectivamente los valores 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

15. 3.- Mejoras, según la reivindicación 1, caracterizadas en que la 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraclina se emplea en forma de sales alcalimetálicas de los complejos del ácido metafosfórico, de fórmula empírica $(C_{22}H_{22}ClN_2O_8)_z \cdot (MePO_3)_x \cdot (HPO_3)_y$, donde Me es un metal alcalino, preferentemente sodio o potasio, $z=1$ a 5, $x=1$ a 5, $y=1$ a 5, siendo $x + y \leq 6$ y $z \leq y$.

20. 4.- Mejoras, según la reivindicación 3, caracterizadas en que la hidracina se emplea en una proporción de al menos dos, cuatro, seis, ocho y diez moles por mol de sal alcalimetálica del complejo del ácido metafosfórico de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraclina, cuando en la fórmula empírica de dichas sales alcalimetálicas z tiene respectivamente los valores 1, 2, 3, 4 y 5.

25. 5.- Mejoras según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, en el que el metal noble empleado como catalizador es paladio, platino o rodio sobre soporte de carbón.

406998



6.- Mejoras en el objeto de la patente principal núm. 397.675 por procedimiento de obtención de un nuevo derivado antibiótico de tetraciclina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 de Septiembre de 1972

p.a.

JAMME ISEBN

P.

Firmado: JOSE L. MCRA

MLA.