

407123



Int. Cl.: C07C // A61K

CERTIFICADO **407123**
DE
ADICION

por MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 392.136 por "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA SAL DE DOXICICLINA", a favor de la firma FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A., "FAES", entidad española domiciliada en BILBAO (VIZCAYA).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Nuestra patente de invención n.º 392.136, describe el procedimiento de obtención de una sal de doxiciclina, caracterizado principalmente porque se hace reaccionar en un medio adecuado la doxiciclina base con el ácido

5. L-2-acetamido-3-mercapto-propiónico (L-acetil-cisteína).

Las mejoras descritas en el presente Certificado de Adición, hacen extensivo dicho procedimiento al empleo, como producto de partida, de ciertos compuestos intermedios en la síntesis de la doxiciclina.

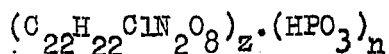
10. Cuando se emplean este tipo de compuestos, con-

407 123

295



- cretamente complejos del ácido metafosfórico de lla-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina y sus sales alcalimetálicas, la síntesis se alarga y complica aparentemente, a pesar de lo cual supone una mejora del procedimiento descrito en la patente principal, ya que permite el empleo como material de partida de productos disponibles en el mercado nacional a precios sensiblemente más bajos que el de doxiciclina base o doxiciclina hiclato. Estos metafosfatos complejos, obtenidos por tratamiento de la correspondiente tetraciclina-6,12-semicetal con pentóxido de fósforo, tienen como fórmula general empírica



donde $n=1$ a 6 , $z=1$ a 6 y $z \leq n$,

y a sus sales alcalimetálicas corresponde la siguiente :

15. $(C_{22}H_{22}N_2O_8)_z \cdot (MePO_3)_x \cdot (HPO_3)_y$

donde Me es un metal alcalino, usualmente sodio o potasio, $z=1$ a 5 , $y = 1$ a 5 , $x=1$ a 5 , siendo $x + y \leq 6$ y $z \leq y$. Presentan una estabilidad mayor que la de doxiciclina base y análoga o ligeramente superior a la del hiclato de doxiciclina, así como a la de lla-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina.

20. Hemos encontrado que, cuando se opera en condiciones que determinamos experimentalmente, dichos complejos del ácido metafosfórico y sus sales alcalimetálicas se combinan con el ácido l-2-acetamido-3-mercapto-propiónico cuantitativamente, formando el acetilcisteinato de lla-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina. Este compuesto no es necesariamente aislable de la mezcla de reacción, sino que, de acuerdo con nuestro procedimiento,

407 123



5. es sometido "in situ" a la acción de la hidracina en presencia de un catalizador de metal noble, preferentemente platino o paladio sobre carbón, con lo cual experimenta una deshalogenación en 11a-, acompañada de una simultánea hidrogenación, transformándose en el acetilcisteinato de doxiciclina.

10. Generalmente el acetilcisteinato de doxiciclina se obtiene acompañado del acetilcisteinato de metaciclina, y eventualmente también del acetilcisteinato de beta-6-deoxi-
15. -tetraciclina; pero si se ajusta el proceso a condiciones que pueden ser fácilmente determinadas por persona experta en la materia, se consigue el acetilcisteinato de doxiciclina con un grado de pureza elevado y farmacéuticamente aceptable, que permite su empleo como especialidad farmacéutica de acuerdo con las normas oficiales vigentes al respecto.

20. La cantidad de hidracina empleada para la deshalogenación en 11a-, que va acompañada de una simultánea hidrogenación, condiciona la pureza del acetilcisteinato de doxiciclina así obtenido y, lógicamente, el balance económico del proceso, pues en determinados casos se forman productos secundarios que se hace preciso separar. Así, cuando se emplea solamente una cantidad equimolecular de hidracina, o tan sólo un ligero exceso de la misma, se forma
25. preferentemente el acetilcisteinato de metaciclina, que, por otra parte, también constituye un valioso antibiótico, susceptible de utilización como tal. Cuando, aún sin modificar las condiciones de reacción, se emplean al menos dos equivalentes molares de hidracina por mol de acetilcistei-

407 123₂₉



nato de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina, se obtiene casi exclusivamente el acetilcisteinato de doxiciclina, en algunos casos acompañado tan solo de una pequeña proporción de acetilcisteinato de metaciclina, que se separa fácilmente, obteniéndose acetilcisteinato de doxiciclina de gran pureza.

5. Como catalizador se emplea un metal noble preferentemente paladio o platino sobre carbón. La mejor acción para la obtención del acetilcisteinato de doxiciclina, es la ejercida por el platino sobre soporte de carbón, aunque también el paladio da buenos resultados e incluso puede emplearse el rodio.

10. La temperatura de reacción no es crítica, estando comprendida entre -15 y 50°C, aconsejándose operar por debajo de los 35°C, a fin de evitar al máximo una posible destrucción de la molécula y formación de productos secundarios.

15. El medio apropiado para llevar a cabo la reacción es un disolvente elegido entre los alcoholes alifáticos inferiores, o mezclas de los mismos, pero también otros disolventes son susceptibles de empleo. El pH de la disolución ha de ser comprobado cuidadosamente en cada fase del proceso, ya que un pH inadecuado puede modificar notablemente la buena marcha de la reacción. Ha de evitarse siempre una excesiva alcalinidad y se recomienda operar lo más cerca posible del punto de neutralidad.

20. Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento que se sigue para la obtención del acetilcisteinato de doxiciclina y, por lo tanto, la naturaleza de la invención que

407 123



29 SEP 1954

presentamos, invención que no se circunscribe en modo alguno a los detalles descritos en estos ejemplos, que son solamente descriptivos y en ningún caso limitativos.

Ejemplo 1.-

5. En un aparato esmaltado o de vidrio, de unos veinte litros de capacidad, provisto de agitación, termómetro y camisa de calefacción por baño de agua, se prepara una solución de 144,6 gramos (0,05 mol) de complejo hexametáfosfato sodio de 11a-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina de fórmula $(C_{22}H_{22}ClN_2O_8)_5 \cdot NaPO_3 \cdot 5 HPO_3$, en 8 litros de alcohol etílico (saturado previamente con HCl gas a una temperatura comprendida entre -15 y 35°C), templando si es preciso y no sobrepasando los 30-35°C.

10. A esta solución se agrega otra de sosa cáustica en alcohol etílico absoluto, hasta elevar el pH por encima de 5, dejando reposar la solución un tiempo suficientemente largo para que se deposite un precipitado, que puede ser floculento, y que se separa por los procedimientos usuales.

15. Sobre la solución neutra filtrada se va vertiendo, con buena agitación, otra de 41 gramos (0,25 mol) de acetilcisteína en 500 cc. de alcohol etílico absoluto, manteniendo la temperatura de 30 a 35°C. Terminada dicha adición, se añaden 5 gramos de carbón decolorante y se continúa agitando una hora más.

20. El líquido se pasa con presión a través de un filtro para retener el carbón y a la solución transparente se añaden 62,5 gramos de platino en carbón al 10% y 50 cc. de hidrato de hidracina diluido al 15%, seguido por la adición de otras porciones de 25 cc. de hidrato de hidracina

- 25.

407 123



- al 15%, a intervalos de 15 minutos, hasta completar un total de 250 cc. Después de agitarlo durante toda la noche, se filtra la mezcla de reacción, obteniéndose un líquido ligeramente amarillo con muy ligera turbidez, que se agita una hora con 30 gramos de carbón decolorante y se filtra a continuación por filtro esterilizante en ambiente estéril.
- 5.

- El líquido limpio se liofiliza a granel o dosificado en viales, congelándolo previamente a -20°C y terminando la liofilización con un período de secado final de 2 horas a 40°C y 10 micrones de presión, tras lo cual se procede al cerrado de los viales o al envasado estéril del producto a granel. Se obtienen unos 145 gramos de producto que contiene aproximadamente un 93% de acetilcisteinato de doxiciclina, según la prueba cromatográfica correspondiente.
- 10.

15. Ejemplo 2.-

- En un aparato esmaltado o de vidrio, de unos veinte litros de capacidad, provisto de agitación, termómetro y camisa de calefacción por baño de agua, se prepara una solución de 139,5 gramos (0,25 mol) de 11a-cloro-6-deoxi-6--demetil-6-metilén-5-hidroxitetraclina en forma de complejo del ácido metafosfórico, de fórmula empírica $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_8 \cdot \text{HPO}_3$, en 8 litros de alcohol etílico absoluto a pH 1, templando si es preciso sin sobrepasar los $30-35^{\circ}\text{C}$.
- 20.

- Sobre esta disolución, agitando vigorosamente, se añade en pequeñas porciones solución etanólica saturada de potasa cáustica, hasta alcanzar un pH no inferior a 6, enfriando convenientemente a fin de que la temperatura no sobrepase los $30-35^{\circ}\text{C}$ e incluso suspendiendo la adición hasta que se comience a observar un descenso en la temperatura.
- 25.

407123



Dejada en reposo la solución algún tiempo, que pueda ser varias horas, se forma un precipitado que se filtra y sobre el filtrado neutro se va vertiendo con buena agitación, una solución de 41 gramos (0,25 mol) de ácido

5. L-2-acetamido-3-mercapto-propiónico en 500 cc. de alcohol etílico absoluto, manteniendo la temperatura entre 30 y 35°C.

Se agita una hora más, dejando que la solución alcance la temperatura ambiente, agregándose entonces, con

10. vigorosa agitación, 62,5 gramos de paladio sobre carbón al 10% y 50 cc. de hidrato de hidracina al 15%, seguido por la adición de 150 cc de hidrato de hidracina en pequeñas porciones durante una hora. Se agita durante un día y la mezcla de reacción se filtra, añadiéndose al filtrado

15. 30 gramos de carbón decolorante, y continuando la agitación durante una hora más.

El líquido se pasa con presión, a través de un filtro para retener el carbón, a un evaporador rotativo a vacío, donde se evapora el alcohol a presión de 5- 10 mm. Hg y no más de 30-35°C. De esta forma se obtienen 150 gra-

20. mos de L-2-acetamido-3-mercapto-propionato de doxiciclina, acompañado de una cantidad de L-2-acetamido-3-mercapto-propionato de metaciclina no superior al 15%, comprobado por cromatografía de papel.

25. 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

407123



queda expuesto en las siguientes reivindicaciones :

N O T A

- 1.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 392.136 por un procedimiento de obtención de una sal doxiciclina, caracterizadas porque se hacen reaccionar en un medio adecuado lla-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina en forma de complejos del ácido metafosfórico, de fórmula empírica $(C_{22}H_{22}ClN_2O_8)_z \cdot (HPO_3)_n$, en donde $n=1$ a 6, $z=1$ a 6 y $z \leq n$, con el ácido L-2-acetamido-3-mercaptopropiónico, tratando la mezcla de reacción con hidracina en presencia de un metal noble sobre soporte de carbón como catalizador.
- 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 del complejo del ácido metafosfórico de lla-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina, cuando en la fórmula empírica de dichos complejos z tiene respectivamente los valores 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- 3.- Mejoras, según la reivindicación 1, caracterizadas en que la lla-cloro-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraciclina, se emplea en forma de sales alcaliméticas 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 alcalimetal, preferentemente sodio o potasio, $z=1$ a 5, $x=1$ a 5, $y=1$ a 5, siendo $x + y \leq 6$ y $z \leq y$.
- 4.- Mejoras según la reivindicación 3, en el que la hidracina se emplea en una proporción de al menos dos, cuatro, seis, ocho y diez moles por mol de sal alcali-

407 123



1972

metálica del complejo del ácido metafosfórico de 11a-cloro-
-6-deoxi-6-demetil-6-metileno-5-hidroxitetraclina, cuando
en la fórmula empírica de las mismas z tiene respectivamente
los valores 1, 2, 3, 4 y 5.

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

10. 6.- Mejoras en el objeto de la patente princi-
pal núm. 392.136, por un procedimiento de obtención de una
sal de doxiciclina.

Según se describe y reivindica en la presente me-
moria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escri-
tas a máquina por una sola cara,

Madrid, a 29 SET, 1972

15. p. s. JAIME ISERN

p. p.


~~Firmado: JOSE F. NIETO~~

MIA

