

AÑO 1958

Expediente núm. _____



D44819

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por VEINTE años, en España

a favor de

AMERICAN CYANAMID COMPANY, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en 30 Rockefeller Plaza,
ciudad de Nueva York, N.Y., E.U.A.

por:

UN METODO DE PREPARAR UNA SAL DE TETRACICLINA"

Nº 10799

Agente Sr. ELZABURU

31 OCT. 1936

P.- 17.477.-
A 36143 Case 16673



1936 244819

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

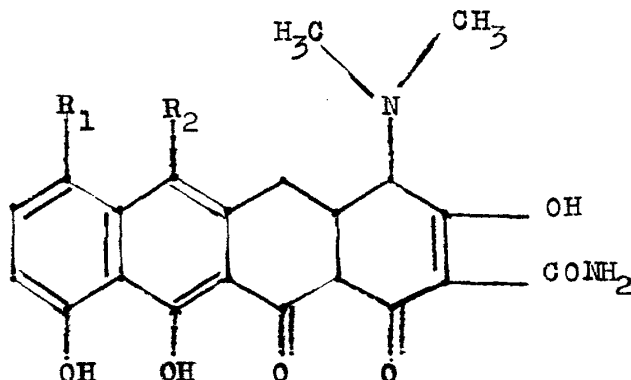
por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE PREPARAR UNA SAL DE TETRACICLINA".

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos compuestos de la serie tetraciclina y más particularmente a ciertas 12a-desoxianhidrotetraciclinas que pueden representarse por la siguiente fórmula estructural:

5



10 en la que R₁ es hidrógeno o cloro y R₂ es hidrógeno o metilo,

244819

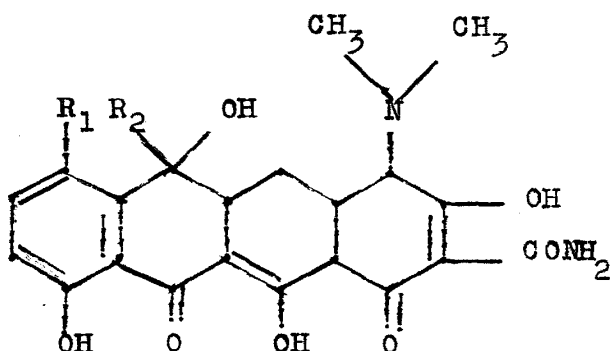


con la condición de que, cuando R_1 es cloro, R_2 es hidrógeno.

Por razones de conveniencia, se denominan aquí los nuevos compuestos de esta invención como 12a-deoxianhidro tetraciclina de un modo general. De acuerdo con la nomenclatura de Chemical Abstracts, un nombre químico adecuado para el análogo tetraciclina de esta invención es 4-dimetilamino-1,4,4a,5,12,12a-hexahidro-3,10,11-trihidroxi-6-metil-1,12-dioxo-2-naftaceno-carboxamida. Un nombre común adecuado para este compuesto es 12a-desoxianhidrotetraciclina. Nombres vulgares apropiados para los otros análogos de tetraciclina de esta invención son 7-cloro-6-desmetil-12a-desoxianhidrotetraciclina y 6-desmetil-12a-desoxianhidrotetraciclina y son los que se utilizarán de un modo general en las líneas que siguen.

Los nuevos compuestos se preparan por la deshidratación de ciertas 12a-desoxitetraciclinas que en si mismas son nuevos compuestos y constituyen la materia objeto de la solicitud 244.811 de la misma fecha que ésta.

Las 12a-desoxitetraciclinas de esta solicitud, que son de interés en la presente invención, pueden representarse por la siguiente fórmula general:



donde R_1 y R_2 significan lo mismo que se ha dicho arriba.

Los nombres vulgares de estas 12a-desoxitetraciclinas particulares de interés para esta invención son los siguientes:



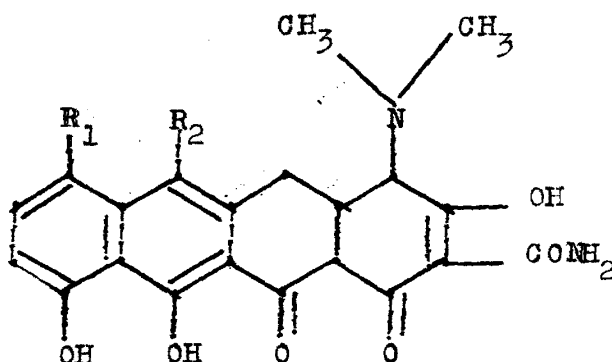
12a-desoxitetraciclina ($R_1 = H, R_2 = CH_3$)

7-cloro-6-desmetil-12a-desoxitetraciclina ($R_1 = Cl, R_2 = H$)

6-desmetil-12a-desoxitetraciclina ($R_1 = R_2 = H$).

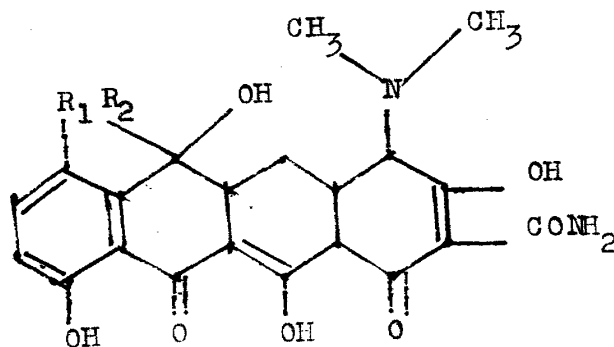
Pueden prepararse por la reducción química de la correspondiente tetraciclina. Es decir, la 12a-desoxitetraciclina, por ejemplo, puede prepararse por la reducción química de la misma tetraciclina empleando cinc metálico en una solución acuosa de amoníaco a una temperatura comprendida entre 10°C. y 50°C. aproximadamente. Como se ha indicado, esta reacción da por resultado la eliminación del grupo hidroxilo de la posición 12a del sistema anular tetraciclina.

La presente invención proporciona un método para la preparación de una sal de adición ácida de una 12a-desoxianhidrotetraciclina y la base libre de la misma, teniendo dicha base libre la fórmula general



20

en la que R_1 es hidrógeno o cloro y R_2 es hidrógeno o metilo, con la condición de que, cuando R_1 es cloro, R_2 es hidrógeno partiendo de una 12a-desoxitetraciclina que tiene la fórmula general



5

en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes, que comprende tratar la 12a-desoxitetraciclina con un agente deshidratante a una temperatura comprendida entre 0°C . y 100°C . aproximadamente, y neutralizar posiblemente una sal de adición ácida así obtenida para producir la base libre.

Son agentes deshidratantes adecuados cualquiera de los ácidos minerales fuertes, es decir, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o los agentes deshidratantes corrientes tales como los cloruros de ácido; por ejemplo cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo. Preferiblemente, la reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como un ácido alcanoico de peso molecular bajo; por ejemplo, ácido acético glacial, ácido propiónico, etc. o disolventes tales como los alcoholes de bajo peso molecular, 1,2-dimetoxietano, 2-metoxietanol o 2-etoxietanol. La reacción deshidratante transcurre uniformemente a temperaturas de alrededor de 0 a 100°C . y produce buenos rendimientos del anhidrocompuesto correspondiente. Se emplea preferiblemente bromuro de hidrógeno como agente deshidratante y, cuando se utiliza así, el anhidrocompuesto se aísla en forma del hidrobromuro, pero los otros ácidos señalados arriba pueden usarse para la deshidratación. En este caso, el producto se aísla en forma de la sal del ácido mineral correspondiente. Cuando se emplea cloruro de tio-

244819

31



nilo, se obtiene la sal del ácido clorhídrico, mientras que, si se utiliza oxicloloruro de fósforo, se produce la sal del ácido clorhídrico y la del ácido fosfórico.

Utilizando el procedimiento de la invención puede prepararse 12a-desoxianhidrotetraciclina por la deshidratación de 12a-desoxitetraciclina; puede prepararse 7-cloro-6-desmetil-12a-desoxianhidrotetraciclina, por deshidratación de 7-cloro-6-desmetil-12a-desoxitetraciclina; y 6-desmetil-12a-desoxianhidrotetraciclina por deshidratación de 6-desmetil-12a-desoxitetraciclina.

Las 12a-desoxianhidrotetraciclinas de esta invención son biológicamente activas, poseyendo actividad contra una variedad de microorganismos gram-positivos y gram-negativos. El espectro antibacterial de las 12a-desoxianhidrotetraciclinas es análogo en muchos aspectos al de las tetraciclinas ya conocidas excepto que, en general, las 12a-desoxianhidrotetraciclinas poseen una actividad algo menor. Sin embargo, los anhidrocompuestos son valiosos porque son efectivos contra ciertas cepas de bacterias resistentes a la tetraciclina tales como *Streptococcus* γ Nº. 11, *Staphylococcus albus* Nº. 69 y *Streptococcus* β Nº. 80.

El espectro antibacterial de las 12a-desoxianhidrotetraciclinas, que representan la cantidad requerida para inhibir el desarrollo de varias bacterias típicas, se ha determinado de una manera corriente por la técnica de dilución de rayado en agar que se utiliza comúnmente en el ensayo de nuevos antibióticos. En la tabla que se da a continuación figuran las concentraciones inhibitoras mínimas, expresadas en gammas por mililitro, de 12a-desoxianhidrotetraciclina contra varios organismos de ensayo. Se incluye también, para comparación, la actividad antibacterial de tetraciclina contra los mismos organismos.

244819



Punto de fusión: 252°C. (con descomposición)

Espectro de absorción UV λ HCl N/10 270 m μ log ϵ
Max. 4,542; 425 m μ

5

log ϵ 3,922; λ Na₂B₄O₇ M/10
Max 268 m μ

log ϵ 4,572 y 425 m μ

log ϵ 4,062

10 **Análisis:** calculado para C₂₂H₂₃N₂O₆ Br; C, 53,8; H, 4,73; N, 5,72; Br, 16,32. Encontrado: C, 53,15; H, 5,49; N, 5,29; Br, 17,22.

EJEMPLO 2

Se repite el procedimiento del ejemplo anterior utilizando una cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno y ácido acético. Se obtiene clorhidrato de 12a-desoxianhidrotetraciclina.

15

EJEMPLO 3

Se disuelven 440 mg. del hidrobromuro preparado en el Ejemplo 1, en hidróxido sódico diluido, se clarifica y se filtra sobre Celite. El filtrado se diluye 5 veces y se acidifica cuidadosamente con ácido acético glacial. La solución acuosa se extrae con cloroformo, utilizando una cantidad total de unos 600 cc. El extracto clorofórmico se lava una vez con 200 cc. de agua y luego se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se concentra el cloroformo en vacío hasta solidificación. Los productos sólidos obtenidos se disuelven en dimetilformamida, se filtra sobre Celite y se diluye con tres volúmenes de agua caliente. Cristaliza la base libre de color rojo. Se repite esta recristalización obteniéndose 138,3 miligramos de 12a-desoxianhidrotetraciclina.

20

25

EJEMPLO 4

Se introducen en 4 cc. de ácido acético glacial 81 miligramos de 7-cloro-6-desmetil-12a-desoxitetetraciclina, preparada

30

TABLA 1 244819



| | <u>Organismo</u> | <u>Clorhidrato o Hidrocloruro de tetraciclina.</u> | <u>12a-desoxianhidro-tetraciclina.</u> |
|----|--|--|--|
| | <u>Mycobacterium ranae</u> | 1,6 | 2,0 |
| 5 | <u>Mycobacterium smegmatis</u> ATCC 607 | 1,6 | 7,8 |
| | <u>Staphylococcus aureus</u> 209 P | 0,8 | 7,8 |
| | <u>Sarcina lutea</u> 1001 | 1,6 | 7,8 |
| 10 | <u>Bacillus subtilis</u> ATCC 6633 | 0,8 | 3,9 |
| | <u>Streptococcus pyogenes</u> C 203 | 0,8 | 7,8 |
| | <u>Streptococcus</u> γ Nº. 11 | > 50 | 15,6 |
| 15 | <u>Staphylococcus albus</u> Nº. 69 | 50 | 7,8 |
| | <u>Streptococcus</u> β Nº. 80 | > 50 | 15,6 |
| 20 | <u>Staphylococcus aureus</u> NY 104 | 1,6 | 15,6 |
| | <u>Bacillus cereus</u> Nº. 5 | 0,8 | 7,8 |

La invención se describirá con más detalle en relación con los siguientes ejemplos específicos.

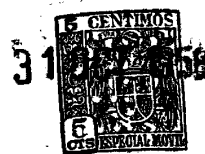
EJEMPLO 1

25 Se introducen en 4 cc. de ácido acético glacial 80 miligramos de 12a-desoxitetraclina (preparada de acuerdo con el procedimiento de la solicitud Nº. 244.811 por reducción química de tetraciclina con polvo de cinc en amoniaco acuoso al 15%).

La mezcla se calienta para conseguir la disolución y se filtra.

30 Al filtrado se agrega 1/2 cc. de una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético y la mezcla se calienta sobre baño de vapor. Cristaliza casi inmediatamente en hidrobromuro de 12a-desoxianhidrotetraciclina y se filtra, se lava con eter y se seca a 60°C. Peso, 70 miligramos.

244819



de acuerdo con el procedimiento de la solicitud Nº.

Se calienta la mezcla para lograr la disolución y se filtra.

Sobre el filtrado se añaden 1/2 cc. de una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético, y la mezcla se calienta so-

5 bre baño de vapor. Se produce bromo-hidrato de 7-cloro-6-desmetil-12a-desoxianhidrotetraciclina y se separa casi inmediatamente en forma cristalina. Se filtra, se lava con éter y se seca a 60°C. A partir de este compuesto se obtiene la base libre siguiendo el procedimiento del ejemplo 3.

10

EJEMPLO 5

Se introducen en 4 cc. de ácido acético glacial 80 miligramos de 6-desmetil-12a-desoxitetraclina preparada de acuerdo con el procedimiento de la solicitud Nº. 244.811. Se calienta la mezcla para conseguir la disolución y se filtra. Al fil-

15

trado se agrega 1/2 cc. de una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético y la mezcla se calienta sobre baño de vapor.

Se produce bromohidrato de 6-desmetil-12a-desoxianhidrotetraciclina y cristaliza casi inmediatamente. Se filtra, se lava con éter y se seca a 60°C. Partiendo de este compuesto, se prepara

20

la base libre siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 29 de Octubre de 1957, bajo el Número 693.018, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

25

- N O T A -

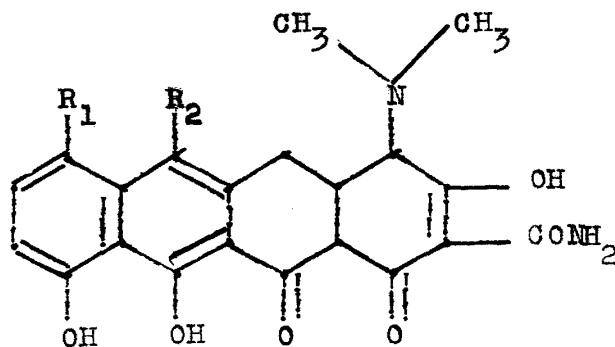
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

1º. Un método de preparar una sal de adición ácida de
30 una 12a-desoxianhidrotetraciclina y la base libre de la misma,



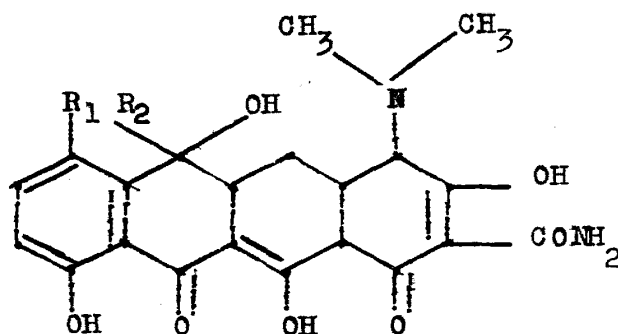
teniendo dicha base libre la fórmula general

5



donde R_1 es hidrógeno o cloro y R_2 es hidrógeno o metilo, con la condición de que, cuando R_1 es cloro, R_2 es hidrógeno, partiendo de una 12a-desoxitetraciclina que tiene la fórmula general

10



15

donde R_1 y R_2 tienen la misma significación que antes, caracterizado porque se trata una 12a-desoxitetraciclina con un agente deshidratante a una temperatura comprendida entre 0°C . y 100°C . aproximadamente, y, cuando se obtiene de este modo una sal de adición ácida, si se desea, se neutraliza dicha sal para producir la base libre.

20

2º. Un método según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque el agente deshidratante es un ácido mineral fuerte.

25

3º. Un método según se reivindica en la reivindicación 2, caracterizado porque el ácido mineral es ácido bromhídrico.

24481931



4°. Un método según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque el agente deshidratante es un cloruro de ácido.

5 5°. Un método según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque el cloruro de ácido es cloruro de tío-
nilo u oxiclорuro de fósforo.

6°. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la deshidratación se realiza en un disolvente orgánico.

10 7°. Un método según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque $R_1 = H$ y $R_2 = CH_3$.

8°. Un método de preparar una sal de tetraciclina.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

31 OCT. 1958

P. A.