

AÑO 1958

Expediente núm.



244897

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

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

a favor de

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

por:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA REDUCCION CATALITICA DE 6-HIDROXI HIDRONAFTACENOS"

Nº 10778

Agente Sr. **ELZABURU**

11 NOV. 1958

P.- 17.498.-

A 36087 Case B1 16.779/17.157



11 NOV 58

244897

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 PROCEDIMIENTO PARA LA REDUCCION CATALITICA DE 6-HIDROXI HIDRONAFTACENOS".

Esta invención se refiere a un procedimiento perfeccionado para la hidrogenolisis de 6-hidroxi-hidronaftacenos. La forma preferida de la invención se refiere a la hidrogenolisis de compuestos que tienen un núcleo tetraciclina.

5 De una manera general, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la reducción catalítica de un 6-hidroxihidronaftaceno, de manera que se forma el correspondiente 6-deoxiderivado del mismo, en el cual una solución en un disolvente polar de un 6-hidroxihidronaftaceno se
10 pone en contacto con hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio finamente dividido hasta que se ha reducido el grupo 6-hidroxi y se recupera el 6-desoxiderivado así formado.

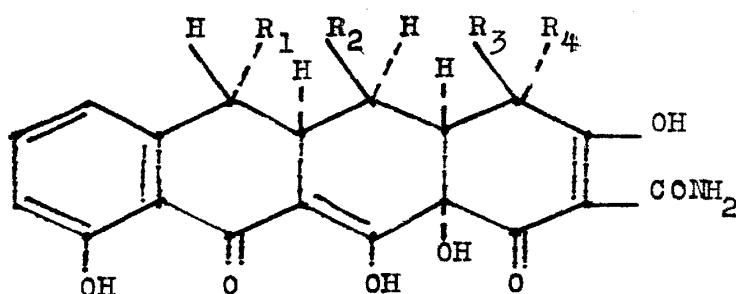
En una forma preferida de la invención, el 6-hidroxihidro-

244897



naftaceno tiene grupos que contienen oxígeno en las posiciones 11 y 12 del núcleo hidronaftaceno.

En nuestras solicitudes 240.205 y 240.203 hemos descrito una nueva familia de antibióticos de tetraciclina que se denomina 6-desoxitetraciclinas y 6-desmetil-6-desoxitetraciclinas. Estos nuevos compuestos tienen la siguiente forma estructural:



donde R_1 es hidrógeno o metilo, R_2 es hidrógeno o hidroxilo, y R_3 y R_4 son hidrógeno o dimetilamino, con la condición de que ambos pueden no ser hidrógeno o dimetilamino, siendo R_2 únicamente hidroxilo cuando R_1 es metilo.

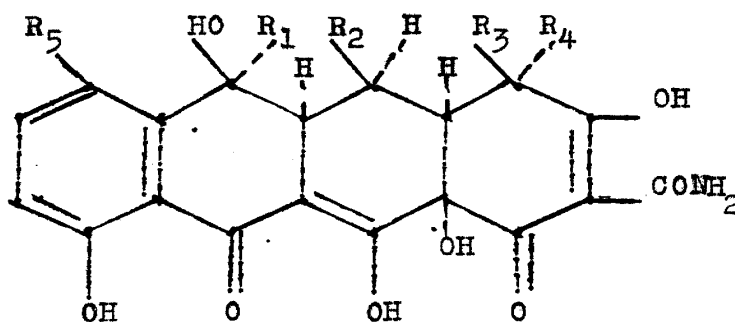
Entre los compuestos comprendidos dentro de la fórmula general anterior figuran: 6-desoxitetraciclina, 6-desoxi-4-epi-tetraciclina, 6-desoxioxitetraciclina, 6-desoxi-4-epi-oxitetraciclina, 6-desmetil-6-desoxi tetraciclina y 6-desmetil-6-desoxi-4-epi-tetraciclina. Las nuevas desoxitetraciclinas son biológicamente activas, poseyendo actividad apreciable contra una diversidad de microorganismos gram-positivos y gram-negativos. Los anteriores compuestos tienen la actividad antibacteriana típica de amplio espectro de la tetraciclina, lo cual es muy notable, si se tiene en cuenta que los nuevos compuestos carecen de un grupo hidroxilo en la posición 6 del núcleo tetraciclina, y algunos de ellos además, carecen también de un grupo metilo.

Como se ha descrito en nuestras solicitudes antes mencio-



nadas, los nuevos compuestos se producen por hidrogenolisis de la tetraciclina correspondiente con hidrógeno en presencia de paladio metálico u otro metal de la familia del platino. Es una característica esencial del procedimiento de nuestras solicitudes arriba citadas, la de que la reacción de hidrogenolisis debe realizarse en presencia de un agente formador de complejos, por ejemplo, ácido bórico o trifluoruro de boro, que sirve para prevenir la hidrogenación de las funciones oxigenadas en las posiciones 11 y 12 del sistema anular tetraciclina. Si se hidrogenan las posiciones 11 ó 12 del núcleo tetraciclina, con preferencia a la posición 6 (lo cual invariablemente ocurre en la reacción de hidrogenación normal), el compuesto resultante puede carecer en absoluto de actividad biológica. Sin embargo, el uso de los agentes formadores de quelatos, sirve para sujetar estas dos funciones oxigenadas y prevenir su hidrogenación de manera que se retiene la actividad antibacterial deseada del compuesto resultante.

De acuerdo con otra forma preferida de la presente invención, el 6-hidroxihidronaftaceno es un miembro de la serie tetraciclina que tiene la fórmula estructural:



o una sal de adición ácida del mismo, y se reduce a un 6-desoxi-derivado de la serie tetraciclina que tiene la fórmula

244897



oxitetraciclinas retengan la actividad antibacterial de ancho espectro típica de la tetraciclina, especialmente si se tiene en cuenta que la anhidrotetraciclina, a la que le falta también un grupo hidroxilo en la posición 6 del núcleo tetraciclina, presenta una actividad antibacterial de orden considerablemente menor que la tetraciclina, teniendo una actividad solamente de 1/10 a 1/4 de la que posee la 6-desoxitetraciclina (ensayo turbidimétrico contra S. aureus). Además, es completamente inesperado el hecho de que un compuesto al que le faltan los grupos metilo e hidroxilo de la tetraciclina sea un agente antibacterial más activo que la misma tetraciclina. Así, se sabe ahora que la actividad antibacterial de la tetraciclina (ensayo turbidimétrico frente a S. aureus) queda prácticamente inalterado al sustituir el átomo de hidrógeno en posición 5 por OH o el hidroxilo en posición 6 por H, o el CH₃ en posición 6 por H, o el H en posición 7 por Cl o Br.

La sustitución del grupo hidroxilo en posición 6 de la tetraciclina, la 5-hidroxitetraciclina y la 6-desmetil-tetraciclina se ha ampliado ahora a los restantes miembros de esta familia de antibióticos tetraciclina, a saber, 7-clorotetraciclina, 7-bromotetraciclina, 7-cloro-6-desmetiltetraciclina y 7-bromo-6-desmetiltetraciclina. Así, pues, la presente invención abarca los nuevos compuestos 7-cloro-6-desoxitetraciclina, 7-cloro-6-desoxi-4-epi-tetraciclina, 7-bromo-6-desoxitetraciclina, 7-bromo-6-desoxi-4-epi-tetraciclina, 7-cloro-6-desmetil-6-desoxitetraciclina, 7-cloro-6-desmetil-6-desoxi-4-epi-tetraciclina, 7-bromo-6-desmetil-6-desoxitetraciclina y 7-bromo-6-desmetil-6-desoxi-4-epi-tetraciclina.

Los productos neutros del proceso de la invención pueden convertirse en una sal ácida mineral, por ejemplo, el hidroclo-



244897

ruro, por tratamiento con ácidos tales como el ácido clorhídrico a un pH de menos de 4, aproximadamente. Pueden formarse de una manera análoga otras sales ácidas como el sulfato, fosfato, tricloracetato, oxalato, citrato, gluconato, etc. Preferiblemente, se pone en suspensión en un disolvente adecuado la 6-desoxitetra-
5 cilitrina durante la acidificación.

Las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos pueden formarse sencillamente tratando el compuesto anfótero con un equivalente, aproximadamente, de la base elegida, es decir, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido bórico, etc. Las sales metálicas pueden prepararse en solución acuosa o en un disolvente adecuado. Preferiblemente las sales básicas se preparan a un pH de 6 o más. La base libre puede obtenerse a un pH comprendido entre los límites aproxima-
10 dos de 4-6.
15

Los complejos, tal como por ejemplo el complejo de gluconato de aluminio 6-desoxitetra-
20 cilitrina, pueden formarse por simple mezcla de la sal hidrocioruro de una 6-desoxitetra-
cilitrina y gluconato de aluminio en una solución acuosa. La formación de los nuevos complejos puede lograrse, pues, fácilmente de un modo prácticamente igual a como se conoce ya para la preparación de complejos análogos con otros antibióticos tetracilitrina, por ejemplo, los descritos en la patente americana 2.736.725 de Ritter.

Los nuevos antibióticos de esta invención tienen también una forma epimera en el átomo de carbono 4 del núcleo tetracilitrina, la misma que se ha descrito al tratar de otros compuestos tetracilitrina. Estos nuevos isómeros deben formarse ajustando simplemente la concentración de ion hidrógeno de una solución concentrada del compuesto normal dentro de los límites de pH 3,0 a 5,0, y dejando la solución en reposo hasta que la isomeriza-
30

244897



1958

ción ha llegado a un equilibrio. El método de preparación de los nuevos isómeros es análogo al empleado en la conversión de las tetraciclinas anteriormente conocidas en sus epímeros (J. Am. Chem. Soc. 79, 2849 (1957)).

5 El modo más conveniente de realizar la isomerización es a la temperatura ambiente, aunque a temperaturas más elevadas el índice de conversión es mayor. El pH tiene que estar entre 3,0 y 5,0, aproximadamente, preferiblemente entre 3,5 y 4,5. A concentraciones de ion hidrógeno fuera de estos límites se
10 producirán algo de epimerización, e incluso en agua destilada; pero la velocidad es muy lenta. La concentración del antibiótico en la solución acuosa debe ser lo mayor posible para obtener las velocidades de epimerización más rápidas. El equilibrio completo puede requerir un tiempo de unas 24 horas a
15 25° C., pero el equilibrio satisfactorio puede exigir un tiempo mucho menor bajo condiciones específicas. Sin embargo, ordinariamente, los resultados mejores se obtienen dejando las soluciones en reposo durante un tiempo de una semana o más. Parece que, en la mayoría de los casos, se llega a un equilibrio
20 a aproximadamente al 50%; es decir, aproximadamente la mitad del antibiótico está convertida en el epímero en el equilibrio.

Como la concentración es un factor importante para obtener rendimientos elevados en periodos de tiempo breves, hay que escoger un sistema disolvente que dé la máxima concentración
25 del antibiótico. Estos sistemas disolventes tienen que estar tamponados para obtener un pH comprendido dentro de los límites preferidos. Entre los diversos disolventes figuran: metanol, etanol, butanol, acetona, 2-etoxietanol, 2-metoxipropanol, ácido acético glacial, tetrahidrofurano, dimetilformamida y mez-
30 clas de estos disolventes. Pueden usarse también otros disol-

244897



ventas. Un agente de tamponado preferido es el fosfato sódico dihidrógeno, aunque pueden utilizarse otros tampones y pares de tampones que mantendrán la concentración de ion hidrógeno dentro de los límites deseados.

5 También es posible preparar las nuevas 6-desoxi-4-epi-tetraciclinas de esta invención por la reducción catalítica de la correspondiente 4-epi-tetraciclina. Las 4-epi-tetraciclinas están descritas en la revista J.A.C.S. 79, 2849 (1957). En este aspecto de la presente invención, la reacción de hidrogenolisis se realiza sobre una 4-epi-tetraciclina del mismo modo exactamente que se ha descrito anteriormente al tratar de la hidrogenolisis de tetraciclina. Al terminar la hidrogenación se forma la correspondiente 6-desoxi-4-epi-tetraciclina.

10 En la presente invención, hemos descubierto ahora que, si se emplea rodio como catalizador, bien sea como rodio metálico finamente dividido o suspendido en un soporte adecuado, tal como carbón activado, o alúmina, no se necesita agente formador de complejos, lo cual es sorprendente, para fijar las funciones oxigenadas en las posiciones 11 y 12, y la hidrogenolisis buscada del grupo 6-hidroxil transcurre de un modo regular dando como resultado la correspondiente 6-desoxitetraciclina con buenos rendimientos. El procedimiento de esta invención, por tanto, aporta una ventaja considerable con respecto al de nuestras solicitudes, en el sentido de que, como no se necesitan agentes formadores de complejos, cuando se utilizan los nuevos catalizadores de esta invención, se elimina un problema de purificación molesto y se consiguen buenos rendimientos de productos puros. En el proceso de nuestras solicitudes se ha encontrado que es extraordinariamente difícil eliminar cantidades residuales de estos agentes formadores de com-

15
20
25
30

244897



jos por los procedimientos de extracción y purificación ordi-
narios. Como se ha indicado, el problema de extracción y pu-
rificación se elimina utilizando el nuevo catalizador de esta
invención. Además, el uso de rodio ofrece una ventaja adicio-
5 nal sobre el paladio metálico que se venía utilizando hasta aho-
ra, puesto que, mediante el uso del nuevo catalizador, puede uti-
lizarse un pH dentro de límites amplios, en la reacción de hi-
drogenolisis descrita.

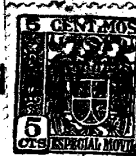
La descripción detallada de esta invención que se da a
10 continuación se referirá principalmente a la hidrogenolisis de
compuestos que tienen el núcleo tetraciclina. Sin embargo, ha
de sobrentenderse que se da únicamente a título ilustrativo,
ya que la reacción de hidrogenolisis descrita puede aplicarse
con la misma facilidad a otros 6-hidroxi-hidronaftacenos.

15 La nueva reacción de hidrogenolisis de esta invención pue-
de hacerse por contacto de una solución en un disolvente polar
de la tetraciclina correspondiente, con hidrógeno, en presen-
cia de rodio finamente dividido como catalizador. Como se ha
indicado anteriormente, puede emplearse el material puro, o me-
20 jor, se pone en suspensión el catalizador sobre uno de los so-
portes corrientes, tal como alúmina finamente dividida, carbón
activado, tierra diatomácea, etc. La hidrogenolisis puede rea-
lizarse a temperaturas comprendidas entre 0 y 100° C., aproxi-
madamente, y preferiblemente a temperaturas comprendidas entre
25 aproximadamente la ambiente, es decir, unos 25 a 35° C., y a
Presiones de hidrógeno desde 1 a 140 atmósferas.

Son disolventes inertes adecuados que pueden utilizarse en
la reacción, varios disolventes polares tales como agua, dioxo-
no, ácido acético glacial, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, aceta-
30 to de etilo, etc. Se ha encontrado que es particularmente ade-

244897

11



cuada como disolvente para esta reacción una mezcla de agua y dimetilformamida en la relación de 1:1. Es conveniente una concentración de catalizador de 5% en peso, por lo menos, de la tetraciclina correspondiente, pudiendo emplearse hasta 400% en peso, aproximadamente. La hidrogenolisis se realiza generalmente hasta que se ha absorbido un mol de hidrógeno, cuando el material de partida es tetraciclina, en cuyo momento la velocidad de absorción tiende a disminuir. Cuando se emplea cloro-tetraciclina y hay que eliminar el átomo de cloro, se necesitan, como es natural, dos moles de hidrógeno. Hay que tener algún cuidado en que la hidrogenolisis no continúe durante un tiempo indebido, puesto que pueden producir-se reducciones adicionales e indeseables, originándose productos menos convenientes.

Quando se ha completado la hidrogenolisis, se recupera el compuesto 6-desoxitetraciclina así formado, por cualquier medio conveniente; por ejemplo, eliminando el catalizador y concentrando la solución. El producto puede evaporarse a sequedad, purificarse por precipitación fraccionada en metanol, y purificarse luego nuevamente por recristalización de un modo corriente, en alcohol.

La invención se describirá con más detalle a base de los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

Se disuelve una porción de 0,5 gramos de hidrocloreuro de tetraciclina en 10 mililitros de ácido acético. Sobre esta solución se añaden 2,0 gramos de rodio sobre óxido de aluminio al 5% (alúmina). La mezcla resultante se pone en contacto con un exceso de hidrógeno a una presión de 2,1 kg./cm² durante 3 horas, y luego se filtra. Los análisis espectrofotométrico y cromatográfico sobre papel indican la presencia de 6-desoxitetraciclina



en el filtrado. Rendimiento 10%.

244897

EJEMPLO 2

Se disuelve una porción de 0,5 gramos de clorotetraciclina neutra en 12 mililitros de una mezcla 1:1 de dimetilformamida y agua. El pH se ajusta a 9,0-9,5 con trietilamina. A esta solución se añade 1,0 gramos de rodio al 5% sobre óxido de aluminio (alúmina). La mezcla resultante se pone en contacto con un exceso de hidrógeno a una presión de 2,1 kg/cm² durante una hora y luego se filtra. El pH del filtrado se ajusta a 3,0, aproximadamente, con ácido clorhídrico. Los análisis espectrofotométrico y cromatográfico en papel indican la presencia de 6-desoxitetraciclina en el filtrado.

EJEMPLO 3

Se disolvió una porción de 0,5 gramos de hidrocloreuro de tetraciclina en 12 mililitros de una mezcla de dimetilformamida y agua 1:1. Sobre esta solución se añadieron 2,0 gramos de rodio sobre carbono al 5%. La mezcla resultante se puso en contacto con un exceso de hidrógeno a una presión de 2,1 kg./cm.² durante 16 horas y luego se filtró. Los análisis espectrofotométrico y cromatográfico en papel indican la presencia de 6-desoxitetraciclina en el filtrado.

EJEMPLO 4

Se disuelve una porción de 0,5 gramos de hidrocloreuro de tetraciclina en 12 mililitros de una mezcla de dimetilformamida y agua 1:1. A esta solución se añade 1,0 gramos de rodio sobre carbono al 5%. La mezcla resultante se pone en contacto con un exceso de hidrógeno a una presión de 2,1 kg./cm² durante 16 horas y media y luego se filtra. El ensayo espectrofotométrico de este filtrado acusa un rendimiento de 35% de hidrocloreuro de 6-desoxitetraciclina. El filtrado se evapora a semi-sequedad y

244897



luego se redisuelve en 10 mililitros de agua destilada y ^{11 NOV 1956} se
ca por congelación. El producto se disuelve en 4 mililitros de
alcohol metílico, se concentra hasta un volumen de 0,5 milili-
tros, se agregan unas gotas de ácido clorhídrico concentrado
5 y se siembra para iniciar la formación de cristales. Los cris-
tales de hidrocioruro de 6-desoxitetraciclina pesan 50 milígra-
mos y acusan 985 meg/mg. en el ensayo espectrofotométrico.

EJEMPLO 5

Se disuelve una porción de 5,18 miligramos de hidroclo-
10 ruro de 7-cloro-6-desmetil-tetraciclina (J.A.C.S. 79, 4561 (1957),
en 4 mililitros de una mezcla de dimetilformamida y agua 1:1.
Sobre esta solución se añaden 10,54 miligramos de rodio sobre
carbono al 5%. La mezcla resultante se pone en contacto con un
exceso de hidrógeno durante 5 horas y media y luego se filtra.
15 Los análisis espectrofotométrico y cromatográfico en papel in-
dicar la presencia de 6-desmetil-6-desoxitetraciclina en el
filtrado. Rendimiento 15%.

EJEMPLO 6

Se disuelve una porción de 0,5 gramos de 4-epi-tetracicli-
20 na (J.A.C.S. 79, 2849 (1957) en 10 mililitros de ácido acético,
2 mililitros de agua y 0,05 mililitros de ácido perclórico.
A esta solución se añaden 2,0 gramos de rodio sobre óxido de alu-
minio al 5% (alumina). La mezcla resultante se pone en contacto
por un exceso de hidrógeno a una presión de 2,1 kg./cm² durante
25 3 horas y luego se filtra. Los análisis espectrofotométrico y
cromatográfico en papel indican la presencia de 6-desoxi-4-epi-
tetraciclina en el filtrado. Rendimiento 10%.

EJEMPLO 7

Se repite el procedimiento del Ejemplo 6, a excepción de
30 que se utiliza como material de partida una porción de 0,5 gra-

244897



mos de 4-epi-clorotetraciclina (J.A.C.S. 79, 2849 (1957)). Este compuesto se pone en contacto con un exceso de hidrógeno en presencia de rodio como se ha descrito en el ejemplo 6. Los análisis espectrofotométrico y cromatográfico en papel señalan la presencia de 6-desoxi-4-epi-tetraciclina.

EJEMPLO 8

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 6 a excepción de que se utiliza como material de partida una porción de 0,5 gramos de 4-epi-bromotetraciclina (J.A.C.S. 79, 2849 (1957)). Este compuesto se pone en contacto con hidrógeno según se especifica en el Ejemplo 6. Los análisis espectrofotométrico y cromatográfico en papel acusan la presencia de 6-desoxi-4-epi-tetraciclina.

EJEMPLO 9

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 6, a excepción de que se usa como material de partida 4-epi-oxitetraciclina (J.A.C.S. 79, 2849 (1957)). Este compuesto se pone en contacto con hidrógeno según se describe en el ejemplo 6 y después se filtra. Los análisis espectrofotométrico y cromatográfico en papel indican la presencia de 6-desoxi-4-epi-oxitetraciclina. Rendimiento 15%.

EJEMPLO 10

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 5 sustituyendo hidrocloreuro de clorotetraciclina como material de partida. La hidrogenolisis se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 5. Se obtiene 6-desoxitetraciclina. Rendimiento 10%.

EJEMPLO 11

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 5 utilizando bromotetraciclina como material de partida. La hidrogenolisis se realiza según se ha descrito en el Ejemplo 5. Se obtiene 6-desoxi-



244897

tetraciclina.

EJEMPLO 12

Se disuelve una porción de 5,18 miligramos de 6-desmetil-4-epi-tetraciclina (J.A.C.S. 79, 4561 (1957) en 4 mililitros de una mezcla de dimetilformamida y agua 1:1. A esta solución se añaden 10,54 miligramos de rodio sobre carbono al 5%. La mezcla resultante se pone en contacto con un exceso de hidrógeno durante 5 horas y media y luego se filtra. Los análisis espectrofotométrico y cromatográfico en papel indican la presencia de 6-desmetil-6-desoxi-4-epi-tetraciclina en el filtrado. Rendimiento 25%.

EJEMPLO 13

Se disuelve una porción de 5,18 miligramos de 7-cloro-6-desmetil-4-epi-tetraciclina (J.A.C.S. 79, 4561 (1957) en 4 mililitros de una mezcla de dimetilformamida y agua 1:1. Sobre esta solución se agregan 10,54 miligramos de rodio sobre carbono al 5%. La mezcla resultante se pone en contacto con un exceso de hidrógeno durante 5 horas y media luego se filtra. Los análisis espectrofotométrico y cromatográfico en papel indican la presencia de 6-desmetil-6-desoxi-4-epi-tetraciclina en el filtrado. Rendimiento 15%.

EJEMPLO 14

Se disuelve una porción de 0,5 gramos de hidrocloreuro de 5-hidroxitetraciclina (hidrocloreuro de terramicina) en 12 mililitros de una mezcla de dimetilformamida y agua 1:1. A esta solución se añade 1,0 gramos de rodio sobre carbono al 5%. La mezcla resultante se pone en contacto con un exceso de hidrógeno a una presión de 2,1 kg./cm² durante 16 horas y media y luego se filtra. El ensayo espectrofotométrico de este filtrado acusa un rendimiento de 32% de hidrocloreuro de 5-hidroxi-6-des-

oxitetraciclina.

EJEMPLO 15

244897



Se disuelve una porción de 0,5 gramos de 6-desmetiltetra-
ciclina neutra (J.A.C.S. 79, 4561 (1957) en 12 mililitros de
5 una mezcla de dimetilformamida y agua 1:1. Se ajusta el pH a
2,2 con ácido clorhídrico concentrado. A esta solución se aña-
de 1,0 gramos de rodio sobre carbono al 5%. La mezcla resul-
tante se pone en contacto con un exceso de hidrógeno a una pre-
sión de 2,1 kg./cm² durante 16 horas y luego se filtra. El en-
10 sayo espectrofotométrico de este filtrado indica un rendimien-
to de 26% de hidrocioruro de 6-desmetil-6-desoxitetraciclina.
La cromatografía en papel no acuosa hidrocioruro de 6-desmetil-
tetraciclina residul. Rendimiento 26%.

EJEMPLO 16

15 Sobre 240 mililitros de dimetilformamida acidificada por
adición de 1,0 ml. de HCl concentrado, se agregan 10 gramos de
7-clorotetraciclina y 10 gramos de cloruro de rodio sobre car-
bón activado al 30%. La mezcla se pone en contacto con hidró-
geno a una presión de 3,36 kg./cm² agitando durante 2 horas.
20 La mezcla se filtra y el filtrado indica contener 7-cloro-6-
desoxitetraciclina, 6-desoxitetraciclina, tetraciclina y 7-clo-
rotetraciclina. La mezcla se separa por cromatografía en pa-
pel preparativa dando 7-cloro-6-desoxitetraciclina pura. Ren-
dimiento 15%. El producto acusa actividad sustancial contra
25 Bacillus cereus ATCC 10702.

EJEMPLO 17

Se repite el Ejemplo 16, poniendo 7-bromotetraciclina en
lugar de 7-clorotetraciclina. Se produce una mezcla que con-
tiene la 7-bromo-6-desoxitetraciclina esperada. Se separa 7-
30 bromo-6-desoxitetraciclina por cromatografía en papel prepara-

244897



tiva. Rendimiento, 15%.

Se pueden emplear 1,5 gramos de ácido bórico como agente formador de quelatos en cualquiera de los ejemplos 16 ó 17 anteriores.

5

EJEMPLO 18

Preparación de 7-cloro-6-desoxi-4-epi-tetraciclina

Se añade la 7-cloro-6-desoxitetraciclina del Ejemplo 16 a 1 mililitro de ácido acético glacial. Se sacude la mezcla y se deja que llegue al equilibrio a la temperatura ambiente durante 18 horas. Rendimiento, aproximadamente 40% de epímero.

EJEMPLO 19

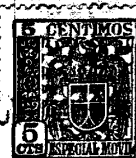
Preparación de 7-bromo-6-desoxi-4-epi-tetraciclina

Se añade la 7-bromo-6-desoxitetraciclina del Ejemplo 17 sobre 1 mililitro de ácido acético glacial. Se sacude la mezcla y se deja que se equilibre a la temperatura ambiente durante 18 horas. Rendimiento, aproximadamente 40% de epímero.

EJEMPLO 20

Sobre 240 mililitros de dimetilformamida acidificada por adición de 1,0 mililitros de HCl concentrado, se agregan 10 gramos de 7-cloro-6-desmetil-tetraciclina (J.A.C.S. 79, 4561 (1957)) y 10 gramos de catalizador de hidrogenación rodio sobre carbono al 30%. La mezcla se pone en contacto con hidrógeno a presión de 3,39 kg./cm² durante 1,75 horas y luego se filtra. El filtrado se desarrolla cromatográficamente sobre papel con cloroformo: butanol normal 20-80 durante 5 horas, después de lo cual el rendimiento de 7-cloro-6-desmetil-6-desoxitetraciclina es aproximadamente 15%. La identidad de la 7-cloro-6-desmetil-6-desoxitetraciclina se demuestra por hidrogenolisis catalítica en etilenoglicol monoetileter alcalino, formando 6-desmetil-6-desoxitetraciclina e ion cloruro. Rendimiento, 15%.

244897¹¹ NO



EJEMPLO 21

Se repite el Ejemplo 20 poniendo 7-bromo-6-desmetiltetraciclina en lugar de 7-cloro-6-desmetil-tetraciclina. El producto es 7-bromo-6-desmetil-6-desoxitetraciclina. Rendimiento 15%.

Pueden emplearse 2,5 gramos de cloruro cálcico como agente formador de quelatos en los Ejemplos 20 ó 21.

EJEMPLO 22

Preparación de 7-cloro-6-desmetil-6-desoxi-4-epi-tetraciclina.

Se agrega la 7-cloro-6-desmetil-6-desoxitetraciclina del Ejemplo 20 a 1 mililitro de ácido acético glacial. Se sacude la mezcla y se deja que se equilibre a la temperatura ambiente. Rendimiento, aproximadamente 35% de epímero.

EJEMPLO 23

Preparación de 7-bromo-6-desmetil-6-desoxi-4-epi-tetraciclina

Se agrega la 7-bromo-6-desmetil-6-desoxitetraciclina del Ejemplo 21 sobre 1 mililitro de ácido acético glacial. Se sacude la mezcla y se deja equilibrar a la temperatura ambiente. Rendimiento, aproximadamente 35% de epímero.

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América, el 5 de Noviembre de 1957, bajo el Número 694.483 y el 28 de Julio de 1958, bajo el Número 751.157, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

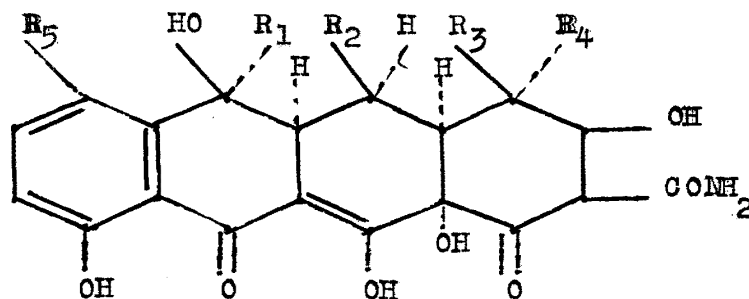
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:



1º. Un procedimiento para la reducción catalítica de 6-hidroxi-hidronaftacenos para formar el correspondiente 6-desoxiderivado del mismo, caracterizado porque una solución en disolvente polar de un 6-hidroxi-hidronaftaceno se pone en contacto
5 con hidrógeno en presencia de un catalizador de rodio finamente dividido, hasta que se ha reducido el grupo hidroxilo en posición 6 y se recupera el 6-desoxiderivado así formado.

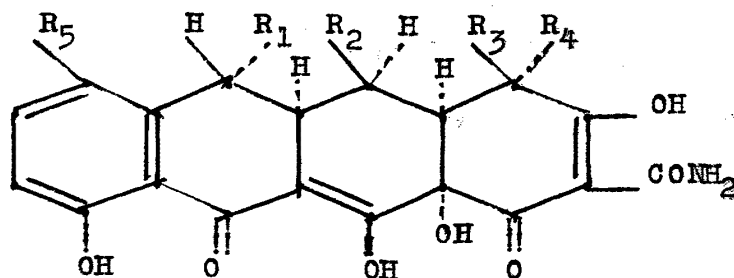
2º. Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado porque el 6-hidroxi-hidronaftaceno tiene grupos oxigenados en la posición 11 y en la 12 del núcleo hidronaftaceno.
10

3º. Un procedimiento según se reivindica en las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el 6-hidroxi-hidronaftaceno es un miembro de la serie tetraciclina que tiene la fórmula estructural
15



20

o una sal de adición ácida del mismo, y se reduce a un 6-desoxiderivado de la serie tetraciclina que tiene la fórmula



25



donde R_1 es hidrógeno o metilo, R_2 es hidrógeno o hidroxilo, R_3 y R_4 son hidrógeno o dimetilamino, con la condición de que ambos pueden no ser hidrógeno o dimetilamino y R_5 es hidrógeno o cloro o bromo, siendo R_2 únicamente hidroxilo cuando R_5 es hidrógeno y R_1 es metilo.

4°. Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 3, en el que R_5 es cloro o bromo en el 6-hidroxihidronaftaceno y caracterizado porque se absorbe aproximadamente un mol de hidrógeno por mol de 6-hidroxihidronaftaceno, en el que R_5 en la 6-desoxitetraciclina es cloro o bromo.

5°. Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 3, en el que R_5 es cloro o bromo en el 6-hidroxihidronaftaceno y caracterizado porque se absorbe aproximadamente 2 moles de hidrógeno por mol de 6-hidroxihidronaftaceno en el que R_5 en la 6-desoxitetraciclina es hidrógeno.

6°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el rodillo se suspende sobre un soporte.

7°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reducción se realiza a una temperatura comprendida entre 0°C. y 100° C.

8°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la reducción se realiza bajo una presión de hidrógeno de 1 a 140 atmósferas.

9°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el disolvente para la solución está formado por agua y dimetilformamida en partes iguales en volumen.

244897



10°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la concentración de catalizador es igual a 5% en peso, por lo menos, del 6-hidroxi-naftaceno.

5 11°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 6 a 10, caracterizado porque el 6-hidroxi-naftaceno es tetraciclina y el 6-desoxicompuesto producido es 6-desoxitetraciclina.

10 12°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 10, caracterizado porque el 6-hidroxi-naftaceno es clorotetraciclina o bromotetraciclina y el 6-desoxicompuesto producido es 6-desoxitetraciclina.

15 13°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 10, caracterizado porque el 6-hidroxi-naftaceno es 7-cloro-6-dimetiltetraciclina y el 6-desoxicompuesto producido es 6-desmetil-6-desoxitetraciclina.

20 14°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 6 a 10, caracterizado porque el 6-hidroxi-naftaceno es 4-epi-tetraciclina y el 6-desoxi compuesto producido es 6-desoxi-4-epi-tetraciclina.

25 15°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 10, caracterizado porque el 6-hidroxi-naftaceno es 4-epi-clorotetraciclina, o 4-epi-bromotetraciclina y el 6-desoxicompuesto producido es 6-desoxi-4-epi-tetraciclina.

30 16°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 6 a 10, caracterizado porque el 6-hidroxi-naftaceno es 4-epi-oxitetraciclina y el 6-desoxicompues-

244897¹N



to producido es 6-desoxi-4-epi-oxitetraciclina.

17°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 6 a 10, caracterizado porque el 6-hidroxi-naftaceno es 6-desmetil-4-epi-tetraciclina ó 7-cloro-6-desmetil-4-epi-tetraciclina y el 6-desoxicompuesto producido es 6-desmetil-6-desoxi-4-epi-tetraciclina.

18°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, ó 6 a 10, caracterizado porque el 6-hidroxi-naftaceno es 5-hidroxitetraciclina y el 6-desoxicompuesto producido es 5-hidroxi-6-desoxitetraciclina.

19°. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 6 a 10, caracterizado porque el 6-hidroxi-naftaceno es 6-desmetiltetraciclina y el 6-desoxicompuesto producido es 6-desmetil-6-desoxitetraciclina.

20°. Un procedimiento para convertir 6-desoxitetraciclinas normales obtenidas por el procedimiento de la reivindicación 4, en sus 4-epímeros, caracterizado porque la concentración de ion hidrógeno de una solución de las mismas se ajusta y se deja en reposo la solución hasta que la isomerización ha alcanzado el equilibrio.

21°. Un procedimiento para la reducción catalítica de 6-hidroxi hidronaftacenos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, ilustrado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

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

Madrid

P. A.

Abogado de Escrituras