

P.- 35.746

A 97367 P.C.4968 SDG

343089

19 SEP



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC.

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ALFA-6- DESOXITETRACILINAS" (Clase Internacional C07g).

13.9.67



La presente invención se refiere a un nuevo y útil procedimiento para producir alfa-6-desoxitetra-
ciclinas.

5 En la Patente U.S. 3.200.149 se expone y reivindica, entre otras cosas, un nuevo grupo de compuestos de tetraciclina que se denomina en general alfa-6-desoxitetra-
ciclinas. La denominación "6-epi" y "alfa" se utilizan in-
tercambiabilmente en esta Memoria refiriéndose a una orien-
tación espacial idéntica del sustituyente de 6-metilo. En
10 la Patente U.S. 3.165.531 se utiliza la denominación
"6-epi" en el mismo sentido en que se utiliza en la Patente
3.200.149, y de modo apropiado se utiliza "6-desoxite-
traciclina" al hacer referencia a los isómeros conocidos
de la técnica anterior. Estos últimos compuestos han sido
15 ahora denominados de modo más preciso en la literatura
científica beta-6-desoxitetra-
ciclinas, y en la presente
Memoria se utiliza la terminología "alfa" y "beta" en el
mismo contexto.

20 El procedimiento de la Patente U.S. 3.200.149 para producir alfa-6-desoxitetra-
ciclinas implica la hidro-
genación catalítica de una 6-desoxi-6-desmetil-6-metileno
tetraciclina para producir una mezcla que contiene la co-
rrespondiente beta-6-desoxitetra-
ciclina de la técnica an-
terior y la correspondiente alfa-6-desoxitetra-
ciclina. Es-
25 ta mezcla de reacción es separada después para obtener el
isómero alfa deseado. En la Patente U.S. 3.165.531 se des-
cribe y reivindica, entre otras cosas, un procedimiento
perfeccionado para producir altos rendimientos de alfa-6-
desoxitetra-
ciclinas por desulfuración con níquel Raney de
30 ciertas nuevas 6-desoxitetra-
ciclinas sustituidas en la po-



sición 13. Aunque este procedimiento es muy valioso, requiere largos procedimientos de purificación para obtener la eliminación de trazas del componente del catalizador de Ni Raney de la alfa-6-desoxitetraclina deseada.

5 Según la presente invención, ha sido descubier-
to inesperadamente que pueden evitarse las dificultades
antedichas de la desulfuración con níquel Raney, sin sa-
crificar el rendimiento, empleando ciertos fosfitos y fos-
finas. Aunque la desulfuración de ciertos mercaptanos sim-
10 ples empleando un fosfito de trialcoholo ha sido descrita
en la técnica anterior, por ejemplo en JACS 78:6414 (1956)
y este procedimiento ha sido extendido al empleo de otros
fosfitos y las fosfinas correspondientes, el procedimiento
de la presente invención implica ciertas desviaciones crí-
15 ticas e inesperadas del mismo.

 Según el procedimiento de la presente invención,
ha sido descubierto que la alfa-6-desoxi-13-mercapto-5-oxi-
tetraclina, la alfa-6-desoxi-13-mercapto-tetraclina,
y sus sales de adición de ácidos, pueden ser convertidas
20 en la correspondiente alfa-6-desoxitetraclina por trata-
miento con al menos una cantidad equivalente de un fosfi-
to de tri(alcoholo inferior), en presencia de desde apro-
ximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1,0 partes en peso,
con respecto al peso de reaccionante de mercaptano, de un
25 catalizador que genera radicales libres a una temperatura
de desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 150°C.

 Aunque la reacción puede ser llevada a cabo en
ausencia de disolvente añadido empleando un exceso de fos-
fito de tri(alcoholo inferior), se prefiere emplear un di-
30 solvente. La elección de disolvente no es crítica. Puede



ser empleado cualquier disolvente orgánico inerte frente a la reacción, esto es, un disolvente desprovisto de efecto perjudicial sobre los reaccionantes y productos en las condiciones del procedimiento. Se obtienen resultados excelentes con disolventes tales como el dioxano, tetrahydrofurano, acetonitrilo, formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, y alcanoles inferiores, incluyendo etanol, metanol e isopropanol. Otros disolventes apropiados incluyen los glicol éteres, especialmente los monoéteres de alcohol inferior de etileno glicol y dietileno glicol, por ejemplo el éter monoetílico de etileno glicol, éter monoetílico de dietileno glicol, y similares. Ordinariamente es deseable elegir un disolvente que hierve a la temperatura de reacción seleccionada o por encima de la misma, simplemente para evitar el inconveniente de trabajar a presión elevada en un recipiente cerrado. Un medio disolvente preferido es el dioxano a una temperatura de aproximadamente 100-105°C.

Los fosfitos de trialcoholo de la presente invención incluyen los de la fórmula $(RO)_3P$, en la que Res cualquier radical alcohílico inferior, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, etc. Además, hay todas las razones para creer que los fosfitos de triarilo, tal como el fosfito de trifenilo, han de demostrar ser equivalentes completos de los fosfitos de tri-(alcoholo inferior) antedichos. Además, las trialcoholil y triaril fosfinas correspondientes también han de ser consideradas equivalentes a los fosfitos de alcoholo de la presente invención:

"Catalizador que genera radicales libres", tal como se utiliza en la Memoria, se refiere a la muy conocida clase de catalizadores que comprenden los peróxidos inorgánicos, tales como el peróxido de hidrógeno y similares;



los compuestos peroxidados orgánicos tales como los peróxidos de dialcoholo, por ejemplo, el peróxido de dietilo, peróxido de diisopropilo, peróxido de dilaurilo, peróxido de dioleilo, peróxido de diesterilo, peróxido de di-butilo terciario, peróxido de di-amilo terciario, peróxido de di-cumilo, y similares; los peróxidos hidrogenados de alcoholo, tales como el hidroperóxido de butilo terciario, hidroperóxido de amilo terciario, hidroperóxido de cumeno, hidroperóxido de tetralina, hidroperóxido de diisopropil benzeno, y similares; los peróxidos de diacilo simétricos, por ejemplo el peróxido de acetilo, peróxido de propionilo, peróxido de lauroilo, peróxido de estearoilo, peróxido de malonilo, peróxido de succinoilo, peróxido de ftaloilo, peróxido de benzoilo, peróxidos de cetonas, tales como el peróxido de metil etil cetona, peróxido de ciclohexanona, y similares; los peróxidos de ácidos grasos de aceites, tales como los peróxidos de ácido de aceite de coco y similares; los peróxidos de diacilo asimétricos o mixtos, tales como el peróxido de acetil benzoilo, peróxido de propionil benzoilo, y similares; los compuestos azoicos, tales como el alfa, alfa-azobisisobutironitrilo, alfa, alfa-azobis-(2-metil-butironitrilo), 1-azobis-(1-ciclohexancarbonitrilo), y similares, y otros catalizadores que generan radicales libres conocidos por los expertos en la técnica.

Preferiblemente, el catalizador es un compuesto azoico tal como el alfa, alfa-azobisisobutironitrilo, ya que está desprovisto de la tendencia, demostrada típicamente por los peróxidos, de oxidar los mercaptanos. La cantidad de catalizador empleada varía desde 0,1 hasta 1,0 parte en peso de catalizador por cada parte en peso de reaccionante de mer-



captano, por ejemplo, desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 450 moles por ciento en el caso del alfa, alfa-azobisisobutironitrilo.

5 Basado en lo anterior, es evidente que el procedimiento de la presente invención, a diferencia de la técnica anterior, implica la reacción de mercaptanos relativamente complejos y requiere la presencia de una cantidad excesivamente grande de catalizador. Por ejemplo, mientras que con sólo 0,1 a 0,2 partes en peso de alfa, alfa-azobisisobutironitrilo se obtiene la conversión de mercaptotetraciclina, el rendimiento es relativamente bajo a pesar de 10 los relativamente altos tiempos de reacción y temperatura cuando se emplea dioxano en reflujo como medio de reacción, y utilizando sulfosalicilato alfa-6-desoxi-13-mercapto-5-oxitetraciclina como material de partida. Los mejores resultados se obtienen con dioxano a reflujo y este material de partida con desde aproximadamente 0,4 a aproximadamente 15 0,5 partes en peso de alfa, alfa-azobisisobutironitrilo.

Los tiempos de reacción varían según la elección 20 y la cantidad de catalizador, la temperatura y otros factores. En general, cuanto más largo es el tiempo de reacción, particularmente con temperaturas superiores, mayor es el grado de descomposición del reaccionante de tetraciclina y el producto de reacción. Como se ha indicado hasta 25 ahora, la presencia de grandes cantidades de radicales libres es necesario con el fin de obtener la conversión del material de partida en la alfa-6-desoxitetraciclina deseada, dentro de un límite de tiempo y de un valor de temperatura compatibles con la evitación de descomposición apreciable de los productos de partida y finales. 30



Aunque pueden emplearse materiales de partida de la base libre de 13-mercaptotetraciclina en la presente invención, así como sus sales comunes de adición de ácidos, un material de partida preferido es un sulfosalicilato de 13-mercaptotetraciclina, ya que las mercaptotetraciclina se preparan y aislan muy fácilmente en forma de sulfosalicilatos.

LA preparación de los materiales de partida de 13-mercaptotetraciclina de la presente invención se ilustra por la Patente U.S. 3.165.531, así como por los ejemplos prácticos que se exponen más adelante en la Memoria.

Los ejemplos siguientes se dan con el objeto de ilustrar la invención presente, pero no son limitativos de la misma.

15 Ejemplo 1

Una mezcla de 30 gramos de clorhidrato de 6-desoxi-6-desmetil-6-metileno-5-oxitetraciclina, 105 mililitros de alcohol metílico, 105 mililitros de agua, 135 mililitros de ácido tiolacético, y 30 gramos de alfa, alfa-azobisisobutironitrilo es calentada ligeramente bajo una atmósfera de nitrógeno hasta conseguir su disolución, y después es enfriada hasta la temperatura ambiente. La disolución resultante es sometida después a la acción de una lámpara solar de infrarrojos durante un período de aproximadamente 3 horas, aumentando su temperatura hasta aproximadamente 70°C durante el curso de la exposición. Después, la mezcla es evaporada hasta sequedad, y se añaden aproximadamente 450 mililitros de éter al sólido resultante, y se deja en agitación durante toda la noche. El producto es después filtrado y lavado con más éter, para obtener 39,75 gramos de



6-desoxi-13-(acetilmercapto)-5-oxitetraciclina.

Ejemplo 2

Una mezcla de 20 gramos del aducto de ácido tiol-
acético del ejemplo 1, 200 ml de alcohol metílico y 20 mi-
lilitros de ácido clorhídrico concentrado, se calienta ba-
5 jo reflujo con agitación durante aproximadamente 2 horas
y media. Después de tratada con carbón activo Darco G-60,
y filtrada. La torta del filtro es lavada con metanol, y
filtrado y los líquidos de lavado combinados son evapora-
10 dos hasta sequedad sobre un baño de vapor de agua. El pro-
ducto amarillo resultante es disuelto en 50 ml de alcohol
metílico al que se añaden 30 gramos de ácido sulfosalicí-
lico. Esta mezcla es después calentada, mientras se añaden
lentamente 50 ml de agua. Mientras la mezcla se mantiene
15 caliente sobre un baño de vapor de agua, se añade un cris-
tal de siembra de sulfosalicilato de 6-desoxi-13-(mercapto
-5-oxitetraciclina, resultando una rápida cristalización.
Después de la cristalización, la mezcla se deja enfriar has-
ta temperatura ambiente con agitación. Tres horas después
20 la mezcla es calentada de nuevo sobre el baño de vapor, y
se añaden lentamente 50 mililitros más de agua. Después
de una cristalización durante toda la noche a temperatura
ambiente, la suspensión resultante se filtra y se lava con
una mezcla de agua y metanol en una relación de 2:1. Los
25 sólidos son lavados, después con éter, para obtener 10,8
gramos de sulfosalicilato de 6-desoxi-13-(mercapto)-5-oxi-
tetraciclina.

Ejemplo 3

Una mezcla de 0,5 gramos del producto de mercap-
30 tano del Ejemplo 2, 100 miligramos de alfa, alfa-azobisiso-

butironitrilo y 1,5 mililitros de fosfito de trimetilo, es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 1/2 hora. Esta mezcla es trasladada a un matraz de tres bocas, se le añaden 3 mililitros de dioxano, y toda la mezcla se somete a reflujo bajo nitrógeno con agitación por medio de un agitador magnético. Después de aproximadamente 7 minutos de calentamiento bajo reflujo, se añaden 25 miligramos de alfa, alfa-azobisisobutironitrilo, y el calentamiento a reflujo se continúa durante aproximadamente 5 minutos. Después de la adición de 3 mililitros de agua, se añaden 0,5 gramos de ácido sulfosalicílico, y la mezcla se deja reposar durante aproximadamente 1/2 hora, tiempo al cabo del cual se añaden 6 mililitros más de agua. Aproximadamente 40 minutos después, se añaden 30 mililitros de agua adicionales. Después, la mezcla es filtrada, y los sólidos recogidos son lavados con una disolución acuosa al 10% de dioxano, y después se lavan con acetona y éter para obtener 0,24 gramos de sulfosalicilato de alfa-6-desoxi-5-oxitetraciclina cristalina amarilla.

20

Ejemplo 4

Una mezcla de 27 gramos de sulfosalicilato de 6-desoxi-13-(mercapto)-5-oxitetraciclina, 216 mililitros de dioxano, 135 mililitros de fosfito de triisopropilo y 13,5 gramos de alfa, alfa-azobisisobutironitrilo es combinada y sometida a reflujo bajo nitrógeno durante aproximadamente 35 minutos. Después de esto, la mezcla es enfriada en un baño de hielo y trasladada a un embudo de decantación, al que se añaden 250 mililitros de ácido clorhídrico 1,5 N y 150 mililitros de éter. Después de agitar, la capa acuosa es separada, retirada y combinada con más capas acuosas obtenidas por extracción de la capa de éter original tres

30

14.9.67



5 veces más con cantidades de 50 mililitros de ácido clorhídrico 1,5 N. Las capas acuosas combinadas son sometidas de nuevo a extracción con dos cantidades de 150 mililitros de éter. El extracto acuoso resultante es evaporado hasta un volúmen de aproximadamente 150 mililitros y después es trasladado a un matraz de Erlenmeyer, juntamente con 25 mililitros de agua de lavado. La disolución resultante es calentada hasta una temperatura de aproximadamente 50°C, y se añaden lentamente 40,5 gramos de ácido sulfosalicílico. Después de su cristalización durante toda la noche a temperatura ambiente, el material cristalino precipitado es separado por filtración, lavado con agua, acetona y éter en este orden, para obtener 18,1 gramos (70% de la cantidad teórica) de sulfosalicilato de alfa-6-desoxi-5-oxitetraclina cristalino.

Ejemplo 5

Es repetido el procedimiento del ejemplo 4, empleando 3,0 gramos de peróxido de benzoílo como catalizador en lugar de alfa, alfa-azobisisobutironitrilo, para obtener sulfosalicilato de alfa-6-desoxi-5-oxitetraclina cristalino.

Ejemplo 6

La sustitución del sulfosalicilato del Ejemplo 3 por una cantidad equivalente de sulfosalicilato de 6-desoxi-13-mercaptotetraclina, da como resultado la obtención del correspondiente sulfosalicilato de alfa-6-desoxitetraclina.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 31 de octubre de 1.966 con el número 590,472, se acoge a los beneficios del ar-



19
tículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

NOTA

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

10
15
20
25
30

1.- Un procedimiento para preparar alfa-6-desoxitetraciclinas, que comprende poner en contacto 6-desoxi-13-mercapto-5-oxitetraciclina, 6-desoxi-13-mercaptotetraciclina o una sal de adición de ácido de las mismas, con al menos una cantidad equivalente de fosfito de tri-(alcoholo inferior) en presencia de 0,1 a 1,0 partes en peso, basado en el peso de la tetraciclina, de un catalizador que produce radicales libres a una temperatura de 50 a 150°C hasta que se obtiene un producto de alfa-6-desoxitetraciclina, y aislar dicho producto a partir de la mezcla de reacción.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte a la reacción.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de dióxido de nitrógeno a una temperatura de 100 a 105°C.

4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el catalizador que produce radicales libres es alfa, alfa-azobisisobutironitrilo.



5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que se emplea, como reaccionante inicial, sulfosalicilato de 6-desoxi-13-mercapto-5-oxitetraciclina, y se separa, como producto recuperado, sulfosalicilato de alfa-6-desoxi-5-oxitetraciclina.

5

6.- Un procedimiento para preparar alfa-6-desoxitetraciclina.

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

10

Esta memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

19 SEP. 1968

Madrid,

P.A.

Alberto de Alzabert
Por Fidei