

15 ENE



PATENTE DE INVENCION

Your Case No. 21.899/I

349089

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la preparación de 7-(1,2-bis-sustituído-hidrazino)tetraciclinas sustituidas".

-----

*Solicitante:* AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE. UU. de A.

-----

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de la clase de 7-(1,2-bis-sustituído-hidrazino)tetraciclinas y 7-(1,2-bis-sustituído-hidrazino)-11a-halotetraciclinas, útiles como intermediarios en la preparación de

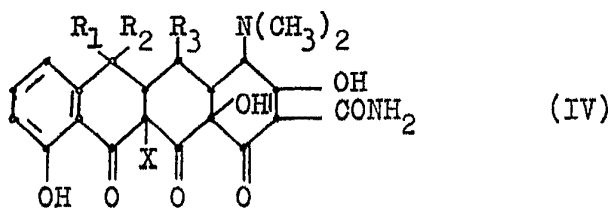
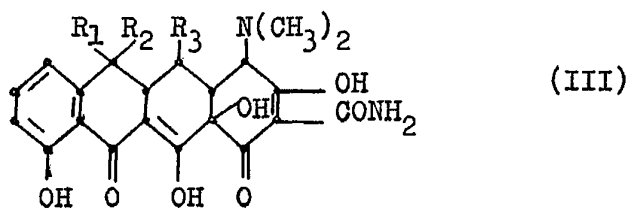




que cuando  $R_1$  es  $\phi$ -metilo  $R_2$  sea hidrógeno;  $R_1$  y  $R_2$  consideradas conjuntamente son metileno;  $R_3$  es hidrógeno o hidroxilo, a condición de que cuando  $R_3$  es hidroxilo  $R_1$  sea metilo, o  $R_1$  y  $R_2$  consideradas conjuntamente son metileno; y X es fluor, cloro o bromo.

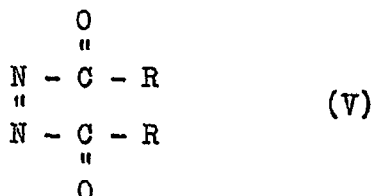
En las fórmulas generales (I) y (II) ilustradas más arriba, los grupos alquilamino inferior y alcoxi inferior apropiados, contemplados por la presente invención, son aquellos que tienen aproximadamente hasta 6 átomos de carbono tales como por ejemplo metoxi, etoxi, n-butoxi, metilamino, etilamino, iso-butilamino, etc Grupos fenilalcoxi inferior apropiados pueden ser por ejemplo benziloxi,  $\phi$ -feniletoxi,  $\Delta$ -feniletoxi, etc Grupos fenilalquilamino inferior apropiados pueden ser por ejemplo benzilamino,  $\phi$ -feniletilamino,  $\phi$ -fenil-n-propilamino, etc.

Se puede preparar estos nuevos derivados de tetraciclina mediante un nuevo procedimiento que comprende hacer interaccionar un compuesto de las siguientes fórmulas generales:





en las que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X están de acuerdo con lo definido más arriba, con un derivado de azodicarbonilo sustituido de la fórmula general,



- en la que R está de acuerdo con lo definido más arriba.
5. Se lleva convenientemente a cabo esta reacción en un medio ácido. La duración y temperatura de la reacción están determinadas en gran parte por la estabilidad y reactividad del derivado de azodicarbonilo empleado, y éstas son determinadas por prueba y error utilizando evidencia cromatográfica con papel y de otra clase para la desaparición del sustrato y reactivo y la aparición del producto deseado. En general, con los derivados de azodicarbonilo de pobre estabilidad y elevada reactividad, se lleva mejor a
  10. cabo la reacción a temperaturas de 0°C o menos durante un periodo de tiempo que no excede de varias horas. Con los derivados de azodicarbonilo más estables, se puede emplear temperatura ambiente durante periodos relativamente breves de tiempo que no exceden de 1 h. El medio ácido consiste principalmente
  15. en un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico concentrado, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico al 50%, ácido acético glacial con
  20. ácido glacial con ácido sulfúrico concentrado, ácido perclórico al 70% y similares. Cuando así fuera -
  - 25.



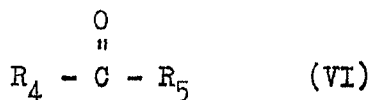
necesario, se puede agregar al medio ácido diversas cantidades de un solvente inerte para las finalidades de solubilizar los reactivos. Solventes inertes apropiados son por ejemplo benceno, tolueno, dioxano,

- 5. cloroformo, tetracloruro de carbono, dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares.

Los nuevos compuestos de la presente invención son intermediarios útiles en la preparación de las correspondientes 7-aminotetraciclinas -

- 10. por tratamiento de un compuesto de las fórmulas (I) o (II) con ácido iodhídrico al 57% aproximadamente a 100°C durante aproximadamente 1 h. o más.

- Los nuevos compuestos de la presente invención son también intermediarios útiles en la
- 15. preparación de las 7-mono(alquilo inferior) aminotetraciclinas y 7-di(alquilo inferior)aminotetraciclinas biológicamente activas mediante un procedimiento de alquilación reductiva que comprende hacer interactuar un compuesto de las fórmulas generales (I) y
  - 20. (II), ilustradas más arriba, con un compuesto carbonilo de fórmula general:



- en la que R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo inferior y R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo inferior, en presencia de un agente de reducción. Bajo la expresión "alquilo inferior"
- 25. deben considerarse incluidos aquí todos los grupos - alquilo inferior que tienen aproximadamente hasta 6



átomos de carbono. Por consiguiente, los aldehídos y cetonas útiles para llevar a cabo esta alquilación reductiva son por ejemplo formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, n-butiraldehído, acetona, metil etil cetona, dietil cetona, etc.

Las nuevas tetraciclinas de la presente invención son compuestos anfóteros y por lo tanto sales de adición de ácido, es decir se puede preparar fácilmente tanto mono- como di- sales con ácidos minerales tales como clorhídrico, sulfúrico, y similares, aunque se puede utilizar también ácidos orgánicos tal como tricloroacético. Se puede preparar las sales de adición de ácido tratando las nuevas tetraciclinas con aproximadamente 1 equivalente o más del ácido elegido en un disolvente apropiado.

Los siguientes ejemplos específicos describen más en detalle la presente invención.

EJEMPLO 1

Preparación de 7- $\sqrt{1,2}$ -bis-(carbocenciloxi)hidrazino-6-demetil-6-deoxitetraciclina

Se disuelve una porción de 3,84 g de 6-demetil-6-deoxitetraciclina neutra en una mezcla de 7,7 ml de tetrahidrofurano y 69 ml de ácido metan sulfónico. Se enfría las soluciones hasta 0-5°C en un baño de hielo. Se agrega gota a gota una solución de 3,32 g del éster dibencílico de ácido azodifórmico en 3,1 ml de tetrahidrofurano mientras se mantiene la temperatura a 0-5°C. Se agita la mezcla durante 10 min y luego se enfría bruscamente la mezcla de reacción en 1 lt de agua enfriada con hielo. Se ex-



15

- trae esta mezcla en 200 ml de butanol seguido por tres porciones sucesivas de 100 ml de butanol. Al extracto de butanol combinado se le lava repetidamente con una solución salina saturada y finalmente con agua. Se evapora hasta sequedad el extracto de butanol así lavado. Al residuo se le tritura con éter. Se separa por filtración el sólido, se le lava con éter y luego se le seca, proporcionando 5,55 g en peso de 7-1,2-bis-(carbобензилокси)hidrazino-6-demetil-6-deoxitetraciclina.

La cromatografía con papel muestra la presencia de un nuevo componente. El análisis infrarrojo muestra la presencia de una fuerte banda carbonilo a 5,85  $\mu$  y una banda éster a 8,2  $\mu$ .

Análisis ultravioleta

	0,1N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	
	max.	265, 344 m/ $\mu$ ;
	0,1N NaOH	
	max.	248, 384 m/ $\mu$ .

EJEMPLO 2  
Preparación de 7-1,2-bis-(carbetoxi)hidrazino-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina

- Se disuelve una porción de 10 g de 6-demetil-6-deoxitetraciclina en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado aproximadamente a 0°C. y se enfría entonces la solución hasta -10°C. Se agrega gota a gota una porción de 8,14 g de azodicarboxilato de dietilo y se agita la mezcla durante 5 min. a -10°C. Se agrega esta mezcla a 3 lt de éter. Se separa por filtración el precipitado que se forma, se le lava

15 ENE 1960



con éter y luego se le seca, proporcionando 17,63 g de 7-1,2-bis(carbetoxi)hidrazino7-6-demetil-6-deoxi tetraciclina bajo la forma de una sal de sulfato.

5. La cromatografía con papel muestra la presencia de un nuevo componente. El análisis infrarrojo muestra la presencia de una banda carbónico a 5,85  $\mu$  y una banda éster a 8,2  $\mu$ .

Análisis ultravioleta

0,1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 265, 344 m/ $\mu$   
max.

EJEMPLO 3

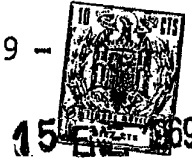
10. Hidrólisis de 7-1,2-bis-(carbetoxi)hidrazino7-6-demetil-6-deoxitetraciclina a 7-amino-6-demetil-6-deoxitetraciclina.

15. Se disuelve 1 g del producto del Ejemplo 2 en 20 ml de ácido iódhídrico al 57% y se calienta a 105°C durante 2 h. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se la agrega a 200 ml de agua. Se agrega bisulfito de sodio y se extrae la solución en 25 ml de tetracloruro de carbono. Se descarta el tetracloruro de carbono, se extrae la mezcla en 8 porciones de 25 ml de butanol y se la evapora hasta un residuo sólido, proporcionando 0,45 g de 7-amino-6-demetil-6-deoxitetraciclina según se identifica mediante cromatografía con papel.

EJEMPLO 4

25. Preparación de 7-1,2-bis-(carbetoxi)hidrazino7-6-deoxi-5-hidroxitetraciclina.

Se disuelve una porción de 0,5 g de 6-deoxi-5-hidroxitetraciclina neutra en una mez

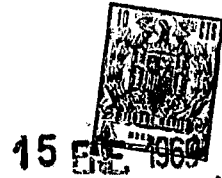


- cla de 0,5 ml de tetrahidrofurano y 4,5 ml de ácido metansulfónico a menos de 10°C. Se enfría la solución hasta 0-5°C en un baño de hielo. Se agrega gota a gota una porción de 0,242 g de azodicarboxilato de dietilo mientras se mantiene la temperatura a 0-5°C. Se agita la mezcla de reacción durante 5 min. y luego se la agrega a agua enfriada con hielo. A la solución acuosa se la extrae en metanol. Al extracto de butanol se le lava con solución salina saturada y agua y luego se le evapora hasta un residuo oleoso bajo presión reducida. Se tritura este residuo con éter y se separa por filtración la 7- $\beta$ ,2-bis(carbetoxi)hidrazino- $\beta$ -6-deoxi-5-hidroxitetraciclina sólida, se la seca y se la identifica mediante cromatografía con papel.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 5

Preparación de 7- $\beta$ ,2-bis(carbetoxi)hidrazino- $\beta$ -6-deoxitetraciclina

- Se disuelve una porción de 0,5 g de  $\beta$ -6-deoxitetraciclina neutra en una mezcla de 0,5 ml de tetrahidrofurano y 4,5 ml de ácido metansulfónico, a menos de 10°C. Se enfría la solución hasta 0-5°C en un baño de hielo. Se agrega gota a gota una porción de 0,242 g de azodicarboxilato de dietilo mientras se mantiene la temperatura a 0-5°C. Se agita la mezcla de reacción durante 5 min. y luego se la agrega a agua enfriada con hielo. A la solución acuosa se la extrae en butanol. A dicho extracto de butanol se le lava con solución salina saturada y agua, y luego se le evapora hasta un residuo oleoso
- 20.
- 25.
- 30.



se le tritura con éter y se separa por filtración la 7-1,2-bis-(carbetoxi)hidrazino-6-deoxitetraclina sólida, se la seca y se la identifica mediante cromatografía con papel.

5. EJEMPLO 6

Preparación de 7-1,2-bis-(carbenciloxi)hidrazino-6-cloro-6-demetil-6-deoxitetraclina.

Se disuelve una muestra de 4,0 g de 6-cloro-6-demetil-6-deoxitetraclina en 15 ml de tetrahidrofurano y se agrega a 60 ml de ácido metansulfónico pre-enfriado hasta 0°C. A la mezcla agitada se la trata gota a gota con una solución de 3,2 g de azodiformiato de dibencilo disuelto en 4,0 ml de tetrahidrofurano. Se lleva a cabo la reacción durante 15 min y luego se la vierte en 1 lt de agua enfriada con hielo. Cuando se la neutraliza hasta pH 5,5 mediante la adición de hidróxido de amonio acuoso al 25%, el producto se precipita. Cuando se le recoge por filtración y se le seca, se obtiene 5,1 g de 7-1,2-bis-(carbenciloxi)hidrazino-6-cloro-6-demetil-6-deoxitetraclina. La separación del átomo de cloro en 6-cloro-6-demetil-6-deoxitetraclina mediante reducción en solución alcohólica acuosa de bisulfito de sodio proporciona 7-1,2-bis-(carbenciloxi)hidrazino-6-demetil-6-deoxitetraclina que es idéntica al producto del Ejemplo 1.

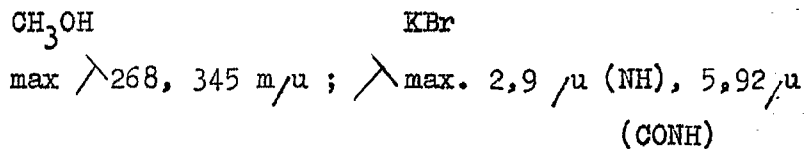
EJEMPLO 7

Preparación de 7-1,2-bis-(carbamoil)hidrazino-6-demetil-6-deoxitetraclina.

30. Se trata una solución de 828 mg -



- de 6-demetil-6-deoxitetraciclina en una mezcla enfria da con hielo de 3 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de ácido metansulfónico, con 278 mg de azodicarboxamida. Se agita la mezcla resultante a 5°C durante 35 min.
5. y luego se la vierte en 100 ml de éter dietílico. A la masa gomosa de sólido que se forma se la lava con éter dietílico y se la disuelve en el mismo volumen del metanol. Se vierte la solución en éter dietílico con lo cual el producto deseado se separa bajo la forma de un sólido amarillo
- 10.



EJEMPLO 8

Preparación de 7- $\beta$ ,2-bis-(carbetoxi)hidrazino7-6-deoxi-6-demetil-tetraciclina.

- Se disuelve una porción de 828 mg de 6-deoxi-6-demetiltetraciclina en 20 ml de ácido sulfúrico al 50%, a 0°C. A esta solución agitada se agrega 0,5 ml de azodicarboxilato de dietilo. A la mezcla de reacción se la agita vigorosamente a 0°C durante 40 min. y luego se la vierte en una mezcla de hielo y agua. Se aísla el producto mediante extracción en butanol. Al extracto de butanol se le concentra bajo presión reducida casi hasta sequedad. Se agrega un éter dietílico y se recoge por filtración una porción de 1,15 g del producto.
- 15.
- 20.

25.

EJEMPLO 9

Preparación de 7- $\beta$ ,2-bis-(carbenciloxi)hidrazino7-6-deoxi-6-demetiltetraciclina.

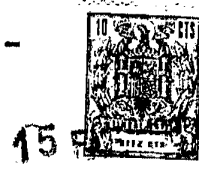


- Se disuelve una porción de 4,14 g de 6-deoxi-6-demetil-tetraciclina en 100 ml de ácido acético glacial. Se enfría la solución en un baño de hielo y se agrega 20 ml de ácido sulfúrico concentrado a un régimen tal que la temperatura no exceda de 25°C. Se enfría entonces la solución hasta 0-5°C y se agrega una mezcla de 4,14 g de azodicarboxilato de dibencilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se almacena la mezcla de reacción a 5°C durante la noche y luego se la vierte en 1 lt de agua. Se extrae la mezcla 3 veces en butanol. A los extractos de butanol combinados se los lava 3 veces con solución salina saturada y luego 3 veces con agua. Se evapora el butanol hasta sequedad y se disuelve el residuo en 50 ml de metanol. Se agrega la solución de metanol a 1 lt de éter dietílico y se recoge por filtración una porción de 6,37 g del producto.

EJEMPLO 10

- Preparación de 7- $\beta$ ,2-bis-(carbobenciloxi)hidrazino-6-deoxi-6-demetil-tetraciclina.

- A una solución fría (-15°C) de 207 mg de 6-deoxi-6-demetil-tetraciclina en 1 ml de tetrahidrofurano se agrega gota a gota 3,5 ml de ácido metansulfónico. No se deja aumentar por encima de -15°C la temperatura durante la adición. Se mantiene entonces la temperatura a 0°C mientras se agrega una solución de 207 mg de azodicarboxilato de dibencilo en 0,5 ml de tetrahidrofurano. Después de un tiempo de reacción de 10 min, las cromatografías con papel revelan la presencia del producto deseado.



EJEMPLO 11

Preparación de 7- $\beta$ ,2-bis(carbetoxi)hidrazino7-6-deoxi-6-demetil-tetraciclina

- Se disuelve una porción de 1,0 g
5. de 6-deoxi-6-demethyltetraciclina en 15 ml de ácido trifluoroacético a la temperatura ambiente. Se enfría la solución hasta 0-5°C y se agrega gota a gota 0,52 g de azodicarboxilato de dietilo. Se agita la mezcla de reacción a 0-5°C durante 18,5 h y luego se la agrega a 300 ml de agua. A la solución acuosa se la extrae en porciones de 3 X 50 ml de butanol. Al extracto de butanol se le evapora hasta un residuo bajo presión reducida y se disuelve entonces el residuo en 30 ml de agua. Se ajusta entonces
10. la solución acuosa hasta pH 7,0 con NaOH 1N y se la extrae en porciones de 3 X 15 ml de cloroformo. A los extractos clorofórmicos se los lava con porciones de 2 X 5 ml de agua y se los evapora hasta un residuo sólido que consiste en 0,50 g del producto deseado.
- 15.
- 20.

Ultravioleta:  $\lambda_{\text{max.}}$  0,1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 266, 342 m $\mu$

EJEMPLO 12

Preparación de 7- $\beta$ ,2-bis-(carbenciloxi)hidrazino7-6-deoxi-6-demethyltetraciclina

- Se disuelve una porción de 414 mg
25. de 6-deoxi-6-demethyltetraciclina neutra en 10 ml de ácido perclórico al 70% a 0-10°C. Se calienta la solución hasta 5°C y se la dispone en un baño de hielo-agua externo. Se agrega una solución de 414



- mg de azodiformiato de dibencilo en 2 ml de tetrahidrofurano. Después de 10 min, se enfría bruscamente la mezcla de reacción en 150 ml de solución salina acuosa al 50%. Se extrae el producto en porciones -
5. de 1 X 100 ml y 2 X 75 ml de butanol. Se identifica el producto mediante cromatografía con papel.

### EJEMPLO 13

#### Preparación de 7-/I,2-bis-(carbobenciloxi)hidrazino7-6-deoxi-6-dometiltetraciclina.

10. Se disuelve una porción de 414 mg de 6-deoxi-6-demetiltetraciclina neutra en 7 ml de ácido trifluoroacético a 0-5°C. Se agrega una porción de 414 mg de azodiformiato de dibencilo en 1,5 ml de tetrahidrofurano y se deja reposar la solución
15. durante la noche a 4°C. A la solución de reacción se la vierte en agua y se recoge por filtración el producto así precipitado y se le seca bajo presión reducida.

20. Infrarrojos:  $\begin{array}{l} \text{KBr} \\ \diagdown \end{array}$  max. 6,8  $\mu$ , 8,3  $\mu$ , 9,5  $\mu$

### EJEMPLO 14

#### Preparación de 7-/I,2-bis-(carbobenciloxi)hidrazino7-lla-cloro-6-demetil-6-deoxitetraciclina

25. Se disuelve una muestra de 4,0 g de lla-cloro-6-demetil-6-deoxitetraciclina en 15 ml de tetrahidrofurano y se agrega a 60 ml de ácido metanosulfónico pre-enfriado hasta 0°C. A la mezcla agitada se la trata gota a gota con una solución de
30. 3,2 g de azodiformiato de dibencilo disuelto en 4,0



- ml de tetrahidrofurano. Se lleva a cabo la reacción durante 15 min y luego se la vierte en 1 lt de agua enfriada con hielo. Cuando se neutraliza hasta pH - 5,5 mediante la adición de hidróxido de amonio acuoso al 25%, el producto se precipita. Cuando se reco
5. ge por filtración y se le seca, se obtiene 5,1 g de 7-1,2-bis-(carbenciloxi)hidrazino7lla-cloro-6-de-metil-6-deoxi-tetraciclina. La separación del átomo de cloro en lla por reducción en solución alcohólica
10. acuosa de bisulfito de sodio proporciona 7-1,2-bis-(carbenciloxi)hidrazino7-6-demetil-6-deoxitetraciclina que es idéntica al producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 15

- Preparación de 7-1,2-bis-(carbenciloxi)hidrazino7-
15. 6-deoxi-6-demetiltetraciclina.

- Se disuelve una porción de 4,14 g de 6-deoxi-6-demetiltetraciclina en 100 ml de ácido acético glacial. Se enfría la solución en un baño de hielo y se agrega 20 ml de ácido sulfúrico concen
20. trado a un régimen tal que la temperatura no exceda de 25°C. Se enfría entonces la solución hasta 0-5°C y se agrega una mezcla de 4,14 g de azodicarboxilato de dibencilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se almace
25. na la mezcla de reacción a 5°C durante la noche y lue go se la vierte en 1 lt de agua. Se extrae la mez
30. cla 3 veces en butanol. A los extractos de butanol combinados se los lava 3 veces con salina saturada y luego 3 veces con agua. Se evapora el butanol has ta sequedad y se disuelve el residuo en 50 ml de me
- tanol. Se agrega la solución metanólica a 1 lt de -



éter dietílico y se recoge por filtración una porción de 6,37 g del producto.

EJEMPLO 16

Preparación de 7- $\sqrt{1}$ ,2-bis-(carbobenciloxi)hidrazino7-6-deoxi-6-demetil-tetraciclina.

5. A una solución enfriada (-15°C) - de 207 mg de 6-deoxi-6-demetil-tetraciclina en 1 ml - de tetrahidrofurano se agrega gota a gota 3,5 ml de ácido metansulfónico. No se deja aumentar por encima de -15°C la temperatura durante la adición. Se mantiene entonces la temperatura a 0°C mientras se agrega una solución de 207 mg de azodicarboxilato de dibencilo en 0,5 ml de tetrahidrofurano. Después de un tiempo de reacción de 10 min, la cromatografía con papel revela la presencia del producto deseado.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 17

Preparación de 7- $\sqrt{1}$ ,2-bis-(carbobenciloxi)hidrazino7-6-deoxi-6-demetil-tetraciclina

20. Se disuelve una porción de 414 - mg de 6-deoxi-6-demetil-tetraciclina en 10 ml de ácido perclórico al 70% a 0-10°C. Se calienta la solución hasta 5°C y se la dispone en un baño externo de hielo-agua. Se agrega una solución de 414 mg de azo diformiato de dibencilo en 2 ml de tetrahidrofurano.
25. Después de 10 min., se enfría bruscamente la mezcla de reacción en 150 ml de salina acuosa al 50%. Se extrae el producto en porciones de 1 X 100 ml y 2 X 75 ml de butanol. Se identifica el producto mediante cromatografía con papel.

30.

EJEMPLO 18



Preparación de 7-(1,2-bis-(carbobenciloxi)hidrazino)-6-deoxi-6-demetil-tetraciclina.

5. Se disuelve una porción de 414 mg de 6-deoxi-6-demetil-tetraciclina neutra en 7 ml de ácido trifluoroacético a 0-5°C. Se agrega una porción de 414 mg de azodiformiato de dibencilo en 1,5-ml de tetrahidrofurano y se deja reposar la solución durante la noche a 4°C. A la solución de reacción se la vierte en agua, se recoge por filtración el producto precipitado y se le seca bajo presión reducida.
- 10.

EJEMPLO 19

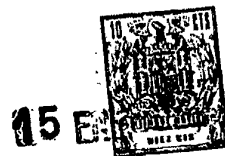
Preparación de 7-(N,N'-dicarbobenciloxihidrazino)-6-demetil-tetraciclina.

15. Se disuelve una porción de 1,0 g de 6-demetil-tetraciclina en una mezcla de 9,6 ml de tetrahidrofurano y 10,4 ml de ácido metan-sulfónico a -10°C. Se deja calentar la mezcla hasta 0°C. Se agrega gota a gota una solución de 0,86 g de azodicarboxilato de dibencilo en 0,5 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla durante 2 h mientras se mantiene la temperatura a 0°C. A la mezcla de reacción se la agrega a éter. Se separa por filtración el producto, se le lava con éter y luego se le seca. A la 7-(N,N'-dicarbobenciloxihidrazino)-6-demetil-tetraciclina se la identifica mediante cromatografía con papel.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 20

Preparación de 7-dimetil-amino-6-deoxi-5-hidroxi-tetraciclina.

30. Se almacena a 5°C durante la no-



- che una solución de 50 mg de  $\Delta$ -6-deoxi-5-hidroxitetraciclina y 39 mg de azodicarboxilato de dibencilo en 1,5 ml de ácido trifluoroacético. Se evapora en tonces la solución hasta sequedad y se la tritura -
5. con éter, proporcionando 50 mg de producto sólido. Se disuelve estos 50 mg en 3 ml de metil cellosolve y 0,5 ml de  $H_2SO_4$ , 2N. Se reduce esta mezcla con - 25 mg de catalizador paladio sobre carbón e hidrógeno a presión normal y temperatura ambiente durante
10. 2 h. A esta mezcla se agrega una solución de 0,75 ml de formaldehído al 37% en 3 ml de metil cellosolve. Se reduce entonces la solución durante otras 2 h. Se separa por filtración el catalizador y se evapora el filtrado hasta un pequeño volúmen y luego se le vierte en éter. Se evapora el disolvente
15. proporcionando 30 mg de la 7-dimetilamino- $\Delta$ -6-deoxi-5-hidroxitetraciclina deseada.

N O T A

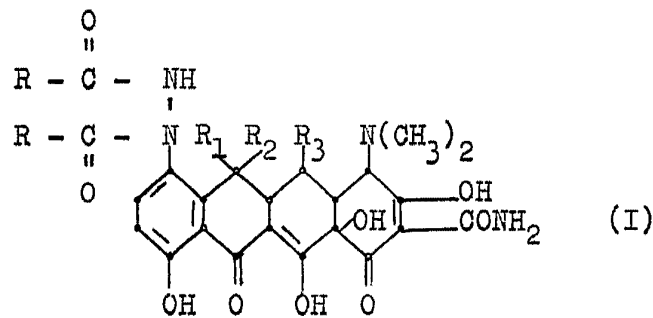
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de - modificaciones de detalle en cuanto no alteren su - principio fundamental. También se hace constar que
25. el invento corresponde a una solicitud de patentes - presentadas en Norteamérica con fecha 10 de enero de 1.967 y 3 de marzo de 1.967, bajo los números 608.264 y 620.294, acogiéndose por tanto a los beneficios - que conceden los Convenios Internacionales en vigor,
30. siendo lo que constituye la esencia del referido in



vento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 7-(1,2-bis-sustituído-hidrazino)TETRA CICLINAS SUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

5. te:

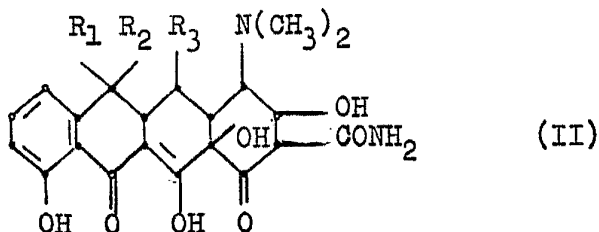
1ª.- Procedimiento para la preparación de 7-(1,2-bis-sustituído-hidrazino)tetraciclina sustituida, de fórmula general I,



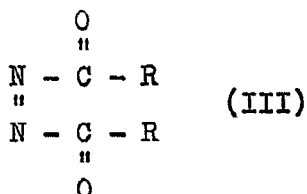
10. y sus lla Halo-12 ceto compuestos, en la que R se elige del grupo consistente en alcoxi inferior, fenilalcoxi inferior, fenoxi, amino, alquilamino inferior, fenilalquilamino inferior y anilino; R<sub>1</sub> se elige del grupo consistente en hidrógeno, α-metilo y β-metilo, R<sub>2</sub> se elige del grupo consistente en hidrógeno y β-hidroxilo, a condición de que cuando R<sub>1</sub> es β-metilo R<sub>2</sub> sea hidrógeno; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> consideradas conjuntamente con metileno; R<sub>3</sub> se elige del grupo consistente en hidrógeno e hidroxilo, a condición de que cuando R<sub>3</sub> es hidroxilo R<sub>1</sub> sea metilo, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> consideradas conjuntamente son metileno; siendo el átomo de halógeno en el caso de los lla Halo-12 ceto compuestos, fluor, cloro y bromo, caracterizado por
- 15.
- 20.



que un compuesto de fórmula general II,



5. en caso dado, su lla Halo-12 ceto compuesto, en la -  
 que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indi-  
 cados, y el átomo de halógeno en el caso de los lla  
 Halo-12 ceto compuestos está de acuerdo con lo defi-  
 nido más arriba, se hace reaccionar con un derivado  
 de azodicarbonilo de fórmula general III,



10. en la que R tiene el significado arriba indicado, -  
 efectuándose la reacción en un medio ácido a una -  
 temperatura de -15°C hasta 25°C aproximadamente, du-  
 rante un periodo de tiempo de 5 min. hasta varias ho-  
 ras, aproximadamente.

15. 2ª.- Procedimiento para la prepa-  
 ración de 7-(1,2-bis-sustituído-hidrazino)tetracicli-  
 nas sustituidas; tal y como queda sustancialmente des-  
 crito en la presente Memoria.



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

Madrid, 15 DE 1969

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

GOMEZ ACEBO Y MODEI  
Firmado: F. Hernández Ruiz