



Cas G.279

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>K</u>

**382541**

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE METILENTETRACICLINA", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, residente en MILAN (Italia)

= . =

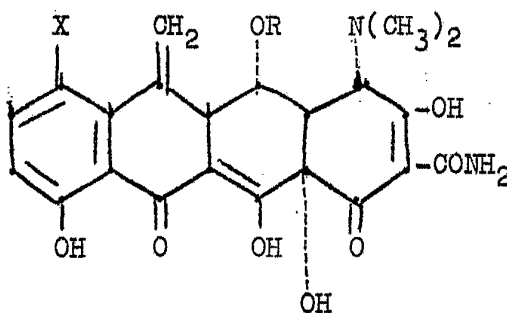
MEMORIA DESCRIPTIVA

Objeto de este invento es un procedimiento para preparar ésteres de metilentetraciclina, sus sales de adición con ácidos atóxicos y farmacéuticamente aceptables.

En particular, los nuevos derivados de tetraciclina preparados por el procedimiento de este invento tienen la estructura:

5.

**POOR  
QUALITY**



5.

- en la que R es un radical de un ácido orgánico que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y X se toma del grupo constituido por hidrógeno, cloro y bromo,
10. y manifiestan interesante actividad antibacteriana. Esta actividad antibiótica contra las cepas resistentes a la tetraciclina o una buena adsorción oral son características de estos compuestos. El procedimiento para la preparación de los nuevos ésteros consiste en tratar 11a-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-hidroxi-tetraciclina III, en forma de base libre o de su sal, preparada tal como se ha descrito y reivindicado en la solicitud de patente Nº 18792 A/69, depositada en Italia el 27 de Junio de 1969 por la peticionaria, con un ácido orgánico que contiene en la molecula de 1 a 10 átomos de carbono, en presencia de un agente tomado del grupo constituido por el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico y el ácido fluorhídrico, a temperatura entre 20 y 70°C y por un período que oscila entre 2 y 20 horas.
- 15.
- 20.

El éster II así obtenido se somete luego a reducción para obtener el respectivo éster declorurado I.

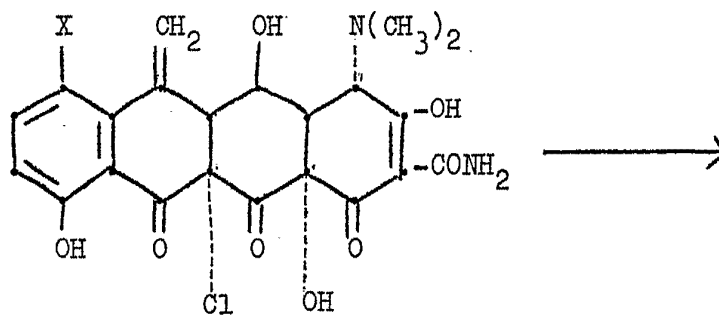
= 3 =  
382541



El agente reductor puede consistir en zinc en medio ácido, hidrosulfito de sodio y de potasio o bien hidrógeno en presencia de catalizadores.

El procedimiento del invento puede representarse

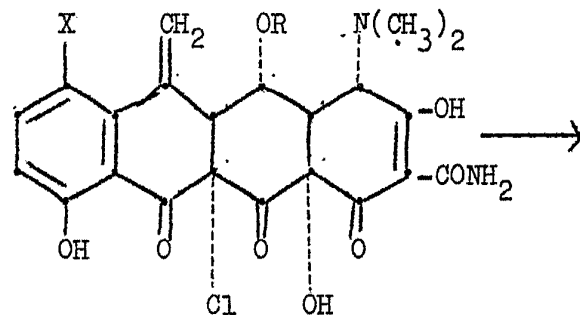
5. asi:



10.

III

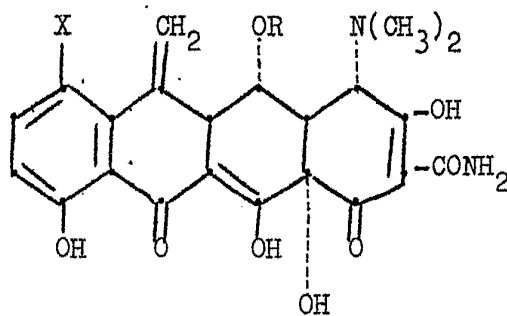
Esterif.



15.

II

Reducc.



20.

I

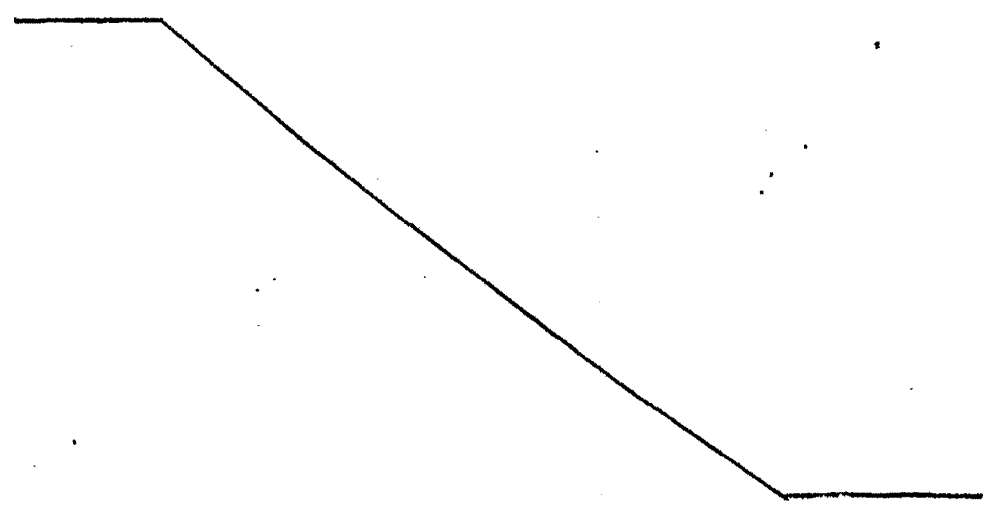


382541

Los compuestos de este invento son particularmente interesantes como medicamentos antibacterianos; muchos desarrollan una actividad antibacteriana muy intensa sobre las cepas resistentes a la tetraciclina, mientras otros manifiestan muy buena adsorción oral y dan niveles en sangre que son superiores a los deparados por la metaciclina o la 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-hidroxitetraciclina, con la cual los compuestos de este invento tienen estrecha analogía estructural.

10. La actividad sobre las cepas resistentes a la tetraciclina se ha ensayado "in vitro" comparándola con la manifestada por la metaciclina.

15. La tabla 1 expone los índices de la CIM, o Concentración Inhibidora Mínima (en microgramos/cc), que representa la cantidad mínima de substancia capaz de inhibir por completo, "in vitro", el desarrollo del organismo ensayado.







382541



En la Tabla 3 se exponen algunos resultados de una prueba de comparación "in vivo" entre la metaciclina y el primer miembro de los compuestos de este invento, o sea la 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-formiloxi-tetraciclina.

5: Esta prueba se efectuó en el ratón (12 animales por grupo) infectados por vía intraperitoneal con *Staphylococcus aureus* PV y los antibióticos ensayados se administraron por vía oral 4, 24, 48 y 72 horas después de la infección. El símbolo DP<sub>50</sub> significa "dosis protectora 50".

10:

Tabla 3

Compuesto.	Dosis en mg/kg	Porcentaje de mortalidad al 11º día	DP <sub>50</sub>
testigo	-	100	
15. Metaciclina	80	0	25
	40	33	
	20	66	
	10	92	
20. 6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-formiloxi-tetraciclina	80	0	15
	40	16	
	20	24	
	10	66	

382541



De la tabla anterior resulta evidente que el compuesto de este invento manifiesta una "dosis protectora 50" que es casi la mitad del respectivo índice de la metaciclina.

5. En la tabla 4 se exponen los niveles sanguíneos de la 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-formiloxi-tetraciclina comparados con los de la metaciclina, después de administración oral en el conejo (3 animales por grupo) de 100 mg por kg de peso corporal, en dosis única.

Tabla 4

10.

Compuesto	Microgramos por cc en el suero al cabo de horas		
	2	4	6
Metaciclina	0,41	0,46	0,46
6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-formiloxi-tetraciclina	1,49	1,27	0,89

15.

20.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos del invento y carecen de sentido limitativo.

105-9-573

382541



EJEMPLO 1

6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-acetiloxi-tetraciclina

5. Se agita a 45°-50°C por 4 horas una solución de 10 g de p-toluensulfonato (tosilato) de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-hidroxi-tetraciclina en una mezcla de 50 cc de ácido acético glacial y 50 cc de ácido metansulfónico al 99-100% y luego se la vierte en 1500 cc de éter. Se filtra en tierra de infusorios el precipitado oleoso, de color pardo oscuro, y luego se disuelve en metanol y se le decolora con carbón.

10. Se concentra hasta pequeño volumen la solución metanólica, bajo presión reducida, y se la diluye con isopropanol. Al diluir todavía con éter, se separa el producto, que se filtra, se lava varias veces con éter anhidro y se seca en vacío sobre anhídrido fosfórico. Se obtienen 8 g de mesilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-acetiloxi-tetraciclina (Rf = 0,70 sobre papel Whatman Nº 1, amortiguado a pH 4,6 con amortiguador de Mc Elvain y utilizando como diluyente la capa superior de la mezcla de disolventes metilisobutilcetona/acetato de etilo/butanol normal/agua, 80:80:35:88). Este producto puede usarse tal como está para la etapa siguiente. La muestra analítica se obtiene en forma de 5-sulfosalicilato, obtenido sobre la base libre. La base libre muestra máximos en el espectro ultravioleta en 238, 282 y 382 milimicras en

10-10-73



382541

MeOH-HCl (1:9) 0,01-n y en 235, 280 y 393 milimicras en NaOH 0,01-n.

5. En el espectro infrarrojo (KBr) muestra un máximo entre 3410 y 3458  $\text{cm}^{-1}$  y otros máximos en 1755, 1650, 1612, 1535 y 1230  $\text{cm}^{-1}$ . En la resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo) muestra las señales características siguientes:

	$\text{CH}_3\text{COO}$	$\delta 2,0$	s
	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\delta 2,4$	s
10.	$= \text{CH}_2$	$\left\{ \begin{array}{l} \delta 5,48 \\ \delta 6,00 \end{array} \right.$	 s s

protones aromáticos  $\delta 6,9-7,8$  m.

15. El 5-sulfosalicilato presenta en el espectro infrarrojo máximos en 3340, 1765, 1740, 1675, 1640, 1280, 1220, 1160 y 1050  $\text{cm}^{-1}$ . En el espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo) manifiesta las señales características siguientes:

	$\text{CH}_3\text{COO}$	$\delta 2,1$	s
	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\delta 2,9$	s
20.	$= \text{CH}_2$	$\left\{ \begin{array}{l} \delta 5,5 \\ \delta 6,0 \end{array} \right.$	 s s

protones aromáticos:  $\delta 6,8-8,2$  m.

POOR  
QUALITY

382541



Hallado % : C 50,10; H 4,10; N 4,19; O 32,37; Cl 4,88; S 4,41.

Calculado para  $C_{24}H_{23}ClN_2O_7 \cdot C_7H_6O_6S$  %C 50,51; H 3,97;  
N 3,80; O 32,56; Cl 4,81; S 4,35.

5. Se suspende en 20 cc de metanol/agua (1:1) 1 g de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-acetiloxi-tetraciclina, base libre (o su sal), y se añaden poco a poco 0,60 g de hidrosulfito sódico: se obtiene una solución, seguida por turbidez.
10. Al cabo de 30 minutos se ajusta la solución a pH 4 con hidróxido sódico normal, se la diluye con agua y se la extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. La cristalización en éter/éter de petróleo da 0,69 g de 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-acetiloxi-tetraciclina, Rf = 0,88.
15. En el espectro ultravioleta, el producto muestra un máximo en 239 milimicras, una inflexión alrededor de las 270 milimicras y otro máximo en las 343 milimicras, en MeOH-HCl (1:9) 0,01-n; un máximo en 234 milimicras, una inflexión alrededor de las 278 milimicras y otro máximo en las 382 milimicras, en NaOH 0,01-n.
20. En la resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo), el producto presenta los máximos característicos siguientes:

382541



$\text{CH}_3\text{COO}$	$\delta 2,1$	s
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\delta 2,45$	s
$= \text{CH}_2$	$\delta 5,52$	ancha
protones aromáticos	$\delta 6,8-7,7$	m.

5. El compuesto se caracteriza como clorhidrato.  
Análisis: hallado % : C 55,26; H 5,21; N 4,97; Cl 7,03  
Calculado por  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot \text{HCl}$  C 55,33, H 4,85 N 5,38;  
Cl 6,8.

EJEMPLO 2

10. 6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-acetiloxi-tetraciclina

Se hacen burbujear 18,4 g de ácido fluorhídrico en 16 cc de ácido acético glacial y luego se añaden 2 g de tosilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-hidroxi-tetraciclina. Se deja reposar por 18 horas la solución resultante, a la temperatura del ambiente, y luego se la vierte en una solución acuosa saturada que contiene 57 g de cloruro de calcio,

Se filtra el precipitado en tierra de infusorios y se extrae la solución acuosa por tres veces, con butanol.

Los extractos butanólicos se lavan con un poco de agua, y se concentran en vacío hasta volumen reducido.

La dilución con éter de petróleo da 1,4 g de tosilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-acetiloxi-

13 382541



-tetraciclina, el cual, después de reducido tal como se ha descrito en el Ejemplo anterior, da 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-acetiloxi-tetraciclina.

EJEMPLO 3

5. 6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-propioniloxi-tetraciclina

Procediendo tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero empleando ácido propiónico en vez de ácido acético, se obtiene mesilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-propioniloxi-tetraciclina, Rf = 0,80.

10. El producto se purifica en forma de 5-sulfosalicilato.

Análisis: Hallado %: C 51,17; H 4,28; N 3,48. Calculado para:  $C_{25}H_{25}ClN_2O_9$ ;  $C_{17}H_{16}O_6S$ ; % : C 51,17; H 4,16; N 3,73.

En la resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo); el producto muestra los máximos característicos siguientes:

$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COO}$	$\delta 1,05$	t	= J = 6,5 cps
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\delta 2,9$	s	
$\text{CH}_2$	$\delta 5,5$	s	}
	$\delta 6,0$	s	
protones aromáticos	$\delta 6,8\text{-}8,2$	m.	

Luego se reduce el mesilato de lla-cloro-6-demetil-



382541

-6-deoxi-6-metilen-5-propioniloxi-tetraciclina de la manera que se ha indicado antes, y se obtiene clorhidrato de 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-propioniloxi-tetraciclina, Rf = 0,92.

5. En el espectro ultravioleta, este producto muestra un máximo en las 240 milimicras, una inflexión en las 270 milimicras y otro máximo en las 342 milimicras, en MeOH-HCl (1:9) 0,01-n.

10. En la resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo), el clorhidrato muestra los máximos característicos siguientes:

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}$	$\delta 1,1$ t	J = 6,5 cps
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\delta 2,9$ s	
= $\text{CH}_2$	$\delta 5,4$ ancha	
protones aromáticos	$\delta 6,8-7,7$ m.	

15. En el análisis: hallado %: C 56,91; H 5,23; N 5,36.  
Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot \text{HCl}$  - C 56,12; H 5,10; N 5,24

20. EJEMPLO 4

6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-butiriloxi-tetraciclina

Procediendo como en el Ejemplo 1 y empleando ácido butírico en vez de ácido acético, se obtiene mesilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-butiriloxi-tetraci-



382541

clina, Rf = 0,9. El producto se purifica en forma de 5-sulfosalicilato.

Análisis: hallado %: C 53,74; H 4,60; N 4,08; Cl 5,49; S 2,76;

Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>9</sub> · 1/2 C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S - C 54,00; H 4,62;

5. N 4,27; Cl 5,40; S 2,44.

En la resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo), el producto muestra los máximos característicos siguientes:

	<u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COO	δ 0,9	t J = cps
10.	CH <sub>3</sub> - <u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COO	δ 1,5	m.
	= CH <sub>2</sub>	{ δ 5,5	s
		{ δ 6,0	s

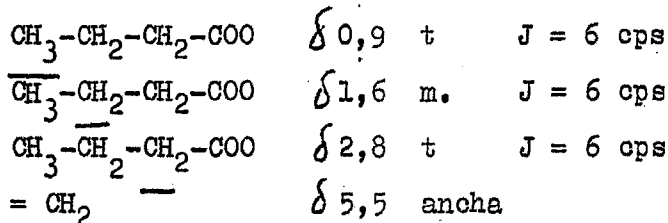
protones aromáticos δ 6,8-8,2 m.

15. Luego se reduce el mesilato de 11a-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-butiriloxi-tetraciclina, de la manera que se ha indicado antes, y se obtiene 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-butiriloxi-tetraciclina, Rf = 0,94. En el espectro ultravioleta, el producto muestra un máximo en las 240 milimicras, una inflexión en las 270 milimicras y un máximo en las 344 milimicras, en MeOH-HCl (1:9) 0,01-n.

20. En la resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo), la base libre muestra los máximos característicos siguientes:

382541

= 16 = 382541



5.            protónes aromáticos             $\delta$  6,8-7,7 m.

Análisis: hallado %: C 60,62; H 5,52; N 4,89; O 27,71.

Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$  - C 60,92; H 5,52; N 5,47; O 28,09.

EJEMPLO 5

6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-isobutiriloxi-tetraciclina

10.            Procediendo como en el Ejemplo 1 pero empleando ácido isobutírico en vez de ácido acético, se obtiene mesilato de 11a-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-isobutiriloxi-tetraciclina, que luego se reduce a 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-isobutiriloxi-tetraciclina,  $R_f = 0,93$ . En el 15. espectro ultravioleta en  $\text{CH}_3\text{OH-HCl}$  0,01-n, el producto muestra máximos en 240 milimicras, 275 milimicras (inflexión) y 345 milimicras.

En el espectro infrarrojo (KBr), muestra máximos en 1740 y 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

20.            En el espectro de resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo), el producto muestra las señales características siguientes:

17



382541

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\delta$ 1,11	d
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\delta$ 2,9	s
$=\text{CH}_2$	$\delta$ 4	
protones aromáticos	$\delta$ 6,8-7,7 m.	

5. En el análisis: hallado % : C 56,66; H 5,43; N 5,09; O 26,29; Cl 6,50. Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot \text{HCl}$  - C 56,87; H 5,33; N 5,10; O 26,23; Cl 6,46.

EJEMPLO 6

6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-pivaliloxi-tetraciclina

10.

Procediendo como en el Ejemplo 1 y empleando ácido piválico en vez de ácido acético, se obtiene mesilato de 11a-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-pivaliloxi-tetraciclina, que, al ser reducido, da 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-pivaliloxi-tetraciclina.

15.

En el espectro ultravioleta en  $\text{CH}_3\text{OH-HCl}$  0,01-n, el producto muestra máximos en 239, 273 (inflexión) y 344 milimicras.

20.

En el espectro infrarrojo (KBr), el producto muestra máximos en 1740 y 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

20.

En la resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ) el producto presenta los máximos característicos siguientes:

18

382541



$C(CH_3)_3$	1,21	s	
$N(CH_3)_2$	2,35	s	
$= CH_2$	} $\delta$ 5,20	d	J = 2 cps
		{ $\delta$ 5,35	d
5. protones aromáticos	$\delta$ 7,7-6,7.		

EJEMPLO 7

6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-caprililoxi-tetraciclina

10. Procediendo como en el Ejemplo 1 y empleando ácido caprílico en vez de ácido acético, se obtiene mesilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-caprililoxi-tetraciclina, el cual da luego 6'-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-caprililoxi-tetraciclina.

15. En el espectro ultravioleta en  $CH_3OH-HCl$  0,01-n, el producto muestra máximos en 239, 273 (inflexión) y 344 milimicras.

En el espectro infrarrojo (KBr), muestra máximos en 1740 y 1230  $cm^{-1}$ .

20. En la resonancia magnética nuclear (sulfóxido de dimetilo), la base libre muestra los máximos característicos siguientes:

$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$	$\delta$ 1,3 ancha
$N(CH_3)_2$	$\delta$ 2,5 s
$= CH_2$	$\delta$ 5,5 ancha

1941

382541



EJEMPLO 8

6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-dietilacetiloxi-tetraciclina

5. Procediendo como en el Ejemplo 1 y empleando ácido dietilacético en vez de ácido acético, se obtiene mesilato de 6-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-dietilacetiloxi-tetraciclina, que luego da 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-dietilacetiloxi-tetraciclina.

10. En el espectro ultravioleta en CH<sub>3</sub>OH-HCl 0,01-n, el producto muestra máximos en 239, 273 (inflexión) y 344 milimicras. En el espectro infrarrojo (KBr), muestra máximos en 1740 y 1230 cm<sup>-1</sup>. En la resonancia magnética nuclear, la base libre (sulfóxido de dimetilo) muestra los máximos característicos siguientes:

15.	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	δ 0,86 t	J = 6 cps
	—		
	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	δ 1,48 d	J = 6 cps
	—		
	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	δ 2,5 s	
	= CH <sub>2</sub>	δ 5,5 ancha	
	protones aromáticos	δ 7,7-8,7.	

20. EJEMPLO 9

6-Demetil-6-deoxi-6-metilen-5-formiloxi-tetraciclina

En un recipiente forrado de politeno se vierten



20 g de para-toluensulfonato de 6-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-oxitetraclina y 100 cc de ácido fórmico al 99%.

Luego se añaden alrededor de 100 cc de ácido fluorhídrico anhidro y se deja reposar la mezcla por una noche, a la temperatura del ambiente.

5.

Se hace burbujear a través del producto obtenido una corriente de nitrógeno, para eliminar el ácido fluorhídrico y se vierte el residuo en unos 2 litros de éter etílico. Se agita por 10 minutos y luego se filtra. La torta del filtro se lava con éter etílico y se seca en vacío. Se obtienen 16,9 g de producto, en forma de para-toluensulfonato.

10.

En un vaso que contiene 300 cc de una solución de metanol y agua se disuelven 16,9 g de para-toluensulfonato de 6-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-formiloxi-tetraclina, se añaden 8,5 g de hidrosulfito sódico y se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente por 30 minutos. Se ajusta el pH de la mezcla a 4, se evapora el metanol y se extrae el residuo por 3 ó 4 veces con acetato de etilo. Luego se lava el extracto con agua y se le seca sobre sulfato sódico anhidro. Se lleva la solución hasta volumen reducido y, por adición de éter de petróleo, se precipita una substancia, que se filtra, se lava con éter de petróleo y se seca en vacío. Se obtienen 9,6 g de producto, en forma de base libre, que está impurificada en el 5 a 10% aproximadamente de 6-demetil-6-deoxi-6-metilen-tetraclina.

15.

20.

25.

382541



Se disuelve este producto bruto en unos 100 cc de la capa superior de la mezcla de disolventes siguientes: metilisobutilcetona/acetato de etilo/butanol normal/ácido cítrico 0,1-n/fosfato sódico bibásico 0,1-n,

5. 48:48:21:55:55.

La solución así obtenida se sacude por dos o tres veces con la capa inferior de la citada mezcla de disolvente, se la recoge con acetato de etilo, se la lava por dos o tres veces con agua y se la seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de decolorar con carbón, se lleva el producto hasta volumen reducido y se precipita con éter de petróleo.

10.

Se obtienen 7,3 g de producto puro (rendimiento 58%).

15.

El espectro ultravioleta (solución en  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$  0,01-n, 1:9) muestra los máximos siguientes:

$\lambda_{\text{max}}$	240 m $\mu$	( $\epsilon = 20173$ )
	274 m $\mu$	( $\epsilon = 17079$ )
	343 m $\mu$	( $\epsilon = 11881$ )

20.

El espectro infrarrojo (en KBr) muestra las bandas en 1730 y 1170  $\text{cm}^{-1}$  características de los ésteres.

En la resonancia magnética nuclear en  $\text{CDCl}_3$ ,

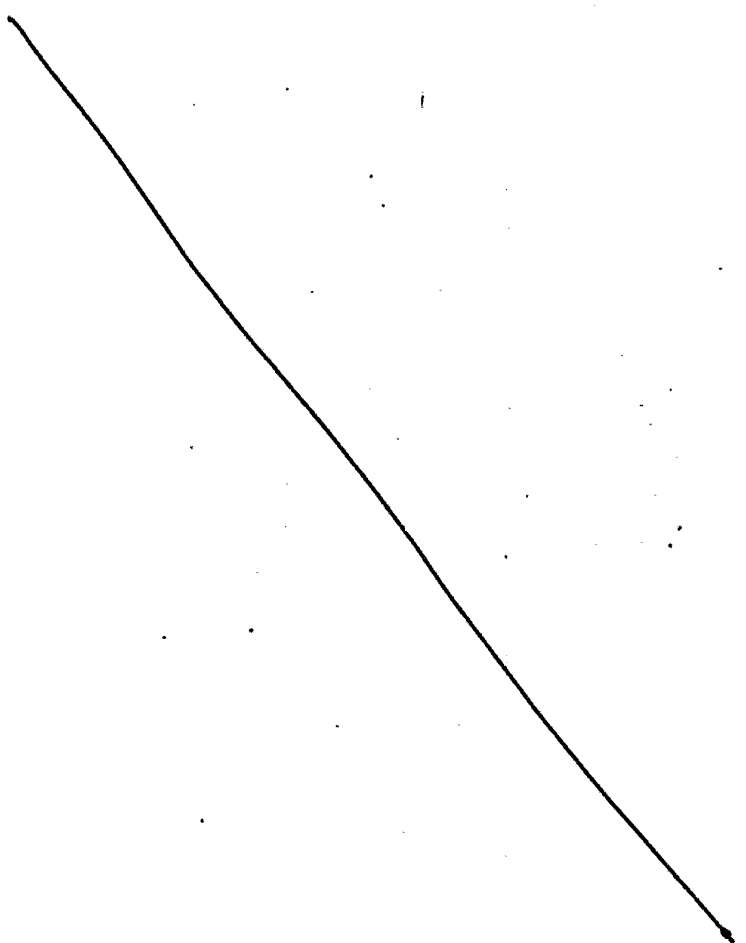
22



382541

el producto muestra los máximos característicos siguientes:

	-C=O (formiato)	$\delta$ 8,14
	H	
	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$\delta$ 2,49 s
5.	= CH <sub>2</sub>	$\delta$ 5,44 2d
	protones aromáticos	$\delta$ 6,80-7,70
	C <sub>5</sub> -H	$\delta$ 5,93 2d.



= 23 =

382541



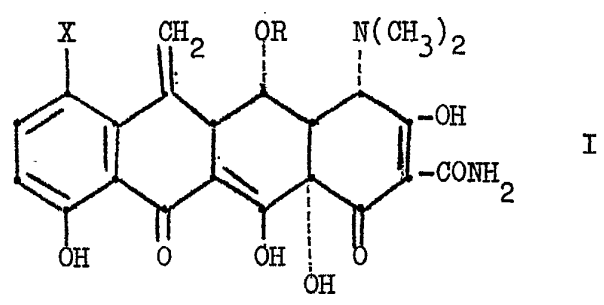
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 20699-A/69 del 8.8.69.

5.

1. Procedimiento para la preparación de ésteres de metilentetraciclina y de las sales de adición respectivas con ácidos atóxicos y farmacéuticamente aceptables, de la fórmula

10.

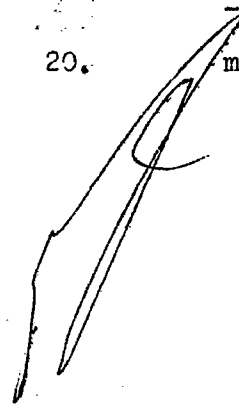


15.

en la que R es un radical de un ácido orgánico que contiene de 1 a 10 átomos de carbono y X se toma del grupo constituido por hidrógeno, cloro y bromo,

20.

caracterizado por tratarse lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-hidroxi-tetraciclina III con un ácido de la fórmula ROH (donde R tiene el mismo significado que antes),





382541

en presencia de un agente tomado del grupo constituido por el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico y el ácido fluorhídrico, y por reducirse, con un agente reductor apropiado, el compuesto respectivo esterificado en la posición

5. 5, para obtener 5-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-aciloxi-tetraciclina I, en forma de la base libre o de una sal de adición con ácidos atóxicos y farmacéuticamente aceptables.

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la esterificación a temperatura entre 20°C y 70°C, por un período de 2 a 20 horas.

3. Procedimiento para la preparación de ésteres de metilentetraciclina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 7. AGO. 1970  
p.a.

JAIME ISERN

P. P.

JIMENA RODRIGUEZ SANZ HERREDO