

420505

13 NOV



F. E. 27-9-75

Incl. Cl.º: C 07 F

MEMORIA DESCRIPTIVA

que corresponde a la solicitud de

PATENTE DE INTRODUCCION

por 10 AÑOS

en ESPAÑA

Solicitante: Don Ivan VILLAX

Nacionalidad: Portuguesa

Domiciliado en: LISBOA (Portugal) Travessa do Ferreriro, 3

Enunciado: "PROCESO DE PREPARACION DE COMPLEJOS HEXAMETAPOS-  
FATICOS DE LAS  $\alpha$ -6-DEOXITETRACICLINAS"

...oOo...



La solicitud de patente de invencion No. 54.708 describe la preparaci3n de complejos polimetafosfatos de  $\alpha$ -6-deoxi-5-hidroxi-tetraciclina partiendo de las  $\alpha$ -6-deoxitetraciclinas, en forma de base libre o de un derivado de la misma.

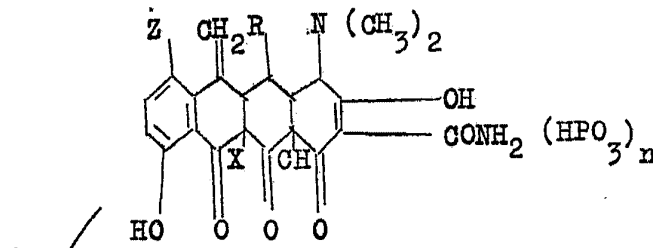
5.-

El presente invento prepara estos complejos polimetafosfatos de la doxiciclina por sntesis directa, permitiendo as3 la obtenci3n de los mismos por un camino m3s corto y dando como resultado una preparaci3n m3s econ3mica.

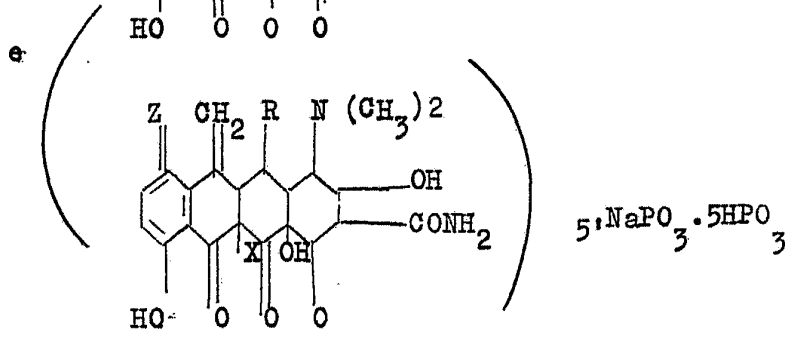
10.-

La preparaci3n de las materias primas utilizadas en el presente invento se describe en la solicitud de patente No. 55.009, siendo su f3rmula general la siguiente:

15.-



20.-



en la que Z y X son hidr3geno, cloro o bromo, R hidr3geno o hidroxilo y n un n3mero bajo desde 1 hasta aproximadamente 5.

25.-

Sometiendo los compuestos arriba indicados a una hidrogenaci3n catal3tica, se obtienen directamente los complejos polimetafosfatos de doxiciclina.

La hidrogenaci3n se realiza a una presi3n de 0,1 a 110 atm3sferas por cm2, en presencia de un catalizador y de un disolvente inerte en la reacci3n. El catalizador es un me-

30.-



5.- tal noble cualquiera, aunque se da preferencia al carbón paladio u óxido de platino. Como disolvente inerte se puede emplear un alcohol inferior, como por ejemplo, metanol, etanol, acetona, N-dietil-o dimetilformamida, N-dietil-o dimetilacetamida, tetrahidrofuran, dioxan, diglime, acetonitrilo y agua en cualquier combinación.

10.- Otra ventaja del presente proceso reside en el hecho de que, cuando se hidrogena la lla-halo-6-deoxi-6-desmetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina en forma de complejo polimetafosfórico, la presencia del isómero  $\alpha$ -6 es predominante en comparación con el isómero  $\beta$ -6, lo que no sucede cuando se hidrogena el medio compuesto en forma de base o de sal ácida de adición, como el clorhidrato, el hidrofluorato, p-toluensulfónico,

15.- El rendimiento puede aumentarse aún más, empleando el carbón paladio de acción suave y electiva, preparado de acuerdo con la solicitud de patente No. 55.008, el cual reduce las reacciones secundarias. La cantidad del catalizador no es crítica y puede estar comprendida entre 0,1 a 2 partes de compuesto que hay que hidrogenar. Utilizando una cantidad inferior, la hidrogenación transcurre más lentamente, no obteniéndose ningún beneficio adicional si se utilizan cantidades superiores.

20.- El tiempo de hidrogenación depende de la presión, de la cantidad y calidad del catalizador empleado, siendo generalmente necesario un periodo de 45 minutos a 7 horas hasta que se han sorbido 2 moles-equivalentes de hidrógeno, momento en el cual se detiene la reacción.

25.- A continuación se elimina el catalizador por filtración y se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico hasta contener, como mínimo, un 7% de colorato de hidrógeno

30.-



- y, acto seguido se calienta a una temperatura de 65°C a 85°C durante 30 minutos a 1 hora y se enfría a una temperatura inferior a 0°C, ajustándose el pH entre 1,6 y 1,9 con hidróxido de sodio diluido, provocando la precipitación del complejo hexametáfosfato sódico de las  $\alpha$ -6-deoxitetra-ciclinas, cuya fórmula, tratándose de la  $\alpha$ -6-deoxi-5-hidroxitetra-ciclina es  $(C_{22}H_{24}N_2O_8)_5 \cdot NaPO_3 \cdot 5HPO_3$ . Ajustando el pH a un valor inferior a 1,5, se obtienen los complejos polifosfáticos ácidos de la  $\alpha$ -6-deoxitetra-ciclinas, cuya fórmula general, tratándose de la  $\alpha$ -6-deoxi-5-hidroxitetra-ciclina es  $(C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot (HPO_3)_n$ .
- 5.-
- 10.- Naturalmente se puede también preparar la doxiciclina anfotérica, es decir, el monohidrato de la  $\alpha$ -6-deoxitetra-ciclinas por liberación del complejo. Para ello, se suspende el complejo ácido por la sal sódica en metanol acuoso de 50 a 85% y se neutraliza en seguida con la cantidad estequiométrica de una amina terciaria fuerte, preferentemente trietilamina diluida con etanol (1:1). Una dilución más fuerte de 1:3 a 1:5 de la mezcla de reacción con etanol, después de neutralización, provoca la cristalización de la doxiciclina pura.
- 15.-
- 20.- En vez de hidrogenación catalítica, se puede también emplear el proceso descrito en la patente <sup>española</sup> portuguesa Nº. 54.107 el cual utiliza la hidracina y el carbón paladio para la reducción del metileno en C6- y para la desalogenización simultánea del cloro en lla-
- 25.- Las demás condiciones para realizar el presente invento se encuentran ilustradas en los ejemplos que siguen, los cuales, sin embargo, no limitan la amplitud del mismo. Con el fin de que quede descrito el proceso completo a partir de la oxitetra-ciclina, se repiten a continuación los ejemplos más importantes de la solicitud de patente Nos. 36.099 y 555009.
- 30.-



PREPARACION DE LA MATERIA DE PARTIDA; SEGUN LAS SOLICITUDES  
DE PATENTE NUMEROS 36.099 Y 55.009

- 5.- a) Se añaden muy rápidamente 0,7 grs. de cloro anhidro en 25 cc. de 1,2-dimetoxietano a 9,5 g de clorhidrato de oxitetraciclina de elevado grado de pureza, en 25 cc. de dietoxietano, conteniendo 5,6 cc. de trietilamina, a una temperatura de 0°C, y a continuación se añaden 125 cc. de una mezcla de agua y hielo, y al cabo de 12 minutos otros 300 cc. de agua y hielo. Se filtra el precipitado, se lava con agua y acetona, y se seca a 10°C, proporcionando el lla-cloro-5- hidroxitetraciclina, en forma de 6,12-cetal. Temperatura de fusión 177-178°C con descomposición,  $\alpha/\beta$ -27,5 (c=1 en metanol, conteniendo 1% de ácido clorhídrico acuoso concentrado,)  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  430 a 266  $m_{\mu} \pm 2$  en metanol, conteniendo 1% de ácido clorhídrico concentrado. La curva en infrarrojo no presenta ninguna máxima de absorción en la zona de 5  $\mu$  a 5,9  $\mu$ .
- 10.-
- 15.- b) Se añaden 13,5 gr. de N-clorosuccinimida de manera rápida a una solución de 46,5 g. de oxitetraciclina, base anhídrida en 200 cc. de dietoxietano y 0,5 cc. de trietilamina a 0°C con buena agitación. Después de 6 minutos, se añaden 1.000 cc. de agua (o el pH se ajusta automáticamente, -- juntamente con el punto isoeléctrico), formando un precipitado casi blanco. Se filtra, se lava con agua. Se obtienen 11,6 g. de lla-cloro-5-hidroxitetraciclina bajo la forma de 6,12-hemicetal.
- 20.-
- 25.- c) Se unen 25 gr. de clorhidrato de oxitetraciclina en 225 cc. de dimetilformamida, 7,1 cc. de trietilamina en 25 cc. de dimetilformamida y se enfría la mezcla a -10°C, agitando fuertemente. Se añaden rápidamente 7 g. de N-clorosuc
- 30.-

420505

- 6 -

13 NOV 1973



- ccinimida y, después de dos minutos y medio, 750 cc. de una mezcla de agua y hielo. Después de 12 minutos, se diluye el precipitado espeso, así formado, por adición de 375 cc. de una mezcla de agua y hielo. Se filtra y se lava con agua de acetona. Después de seco, se obtiene el 11a-cloro-5-hidroxi-tetraciclina-6,12-hemicetal. Temperatura de fusión 180-185°C con descomposición,  $[\alpha]_D^{25} -25 \pm 2,5$  (c=1 en metanol, conteniendo 1% de ácido clorhídrico concentrado),  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  432 a 266 m $\mu$  y 91 a 340-345 m $\mu$  en metanol, conteniendo un 1% de ácido clorhídrico concentrado.
- 5.-
- 10.- d) Se mezclan 5 g. de 11a-cloro-5-hidroxitetraciclina en forma de 6,12-hemicetal base, obtenida según a), b) o c), con 4cc. de metanol y 30 cc. de alcohol isopropílico. Se añaden 26 cc. de etanol absoluto conteniendo un 17 % peso/peso de gas clorhídrico. El producto se disuelve y después empieza a cristalizar. Después de 18 horas a la temperatura ambiente se filtra y se lava el precipitado con alcohol isopropílico. La 11a-cloro-5-hidroxitetraciclina que no ha reaccionado, en forma de clorhidrato, se elimina de la mezcla por filtración (temperatura de fusión 212-216°C,  $[\alpha]_D^{25} -22,5$  (c=1 en metanol, conteniendo 1% de ácido clorhídrico concentrado),  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  -400 a 266-68 m $\mu$  85 a 337-341 m $\mu$ ). La adición de éter isopropílico al filtrado hace precipitar 1,1 g. de 11a-cloro-6-dioxi-6-desmetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina clorhidrato, teniendo una única máxima a 5,72 $\mu$  en la zona de 5 a 6 $\mu$ .
- 15.-
- 20.-
- 25.-
- 30.- Se tratan a continuación 3,3 g del derivado 11a-cloro que no ha reaccionado, y que anteriormente se aisló como clorhidrato con 10 cc. de gas clorhídrico anhidrico a una temperatura de -5°C, durante 3 horas. A continuación, se destila el gas fluorhídrico y se disuelve el residuo en metanol anhi-



- dro, ajustando el pH a 5,5 con trietilamina. La base del lla-cloro-6-deoxi-6-dimetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina cristaliza lentamente en forma de solvato. La base anhídrida presenta las siguientes características: descomposición a 176°C,  $\alpha_D^{20} + 35,1\%$  (c=1 en metanol, conteniendo 1% de ácido clorhídrico - concentrado),  $n_D^{20} 1,51$  cm. 371 a 270 m  $\mu$  y 430 a 237-239 m  $\mu$  en metanol, conteniendo 1% de ácido clorhídrico; 100mg. se disuelven en 18 cc. de etanol, 440 cc. de metanol, 22 cc. de dioxan, 60 cc. de acetona y 1cc. de dimetilformamida. La curva en infrarrojo
- 5.- presenta máximas principales en 2,8  $\mu$ , 2,98  $\mu$ , 3,25  $\mu$ , 5,72  $\mu$ , 6,08  $\mu$ , 6,3  $\mu$ , 7,8  $\mu$ , 8,1  $\mu$ , 8,42  $\mu$ , 9,0  $\mu$ , 9,18  $\mu$ , 9,73  $\mu$ , 10,6  $\mu$ , 10,76  $\mu$ , 10,82  $\mu$ , 11,6  $\mu$ , 12,1  $\mu$  y 12,3  $\mu$ .
- 10.- e) Se suspenden 5 g. de lla-cloro-5hidroxitetraciclina clorhidrato que no ha reaccionado y obtenida según el punto c) en 15 cc. de una mezcla de 1:3 de etilcelosolve y butanol, seguida por la adición de 15 cc. de gas fluorhídrico a -18°C. Después de agitar durante 3 horas entre -4°C y 0°C se elimina el gas fluorhídrico con una corriente de nitrógeno, y se precipita el producto por la adición de éter isopropílico.
- 15.- Se obtienen 4,4 g. de florhidrato del lla-cloro-6-deoxi-6-dimetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina, que se descompone a -- 220°C.  $n_D^{20} 1,51$  cm. 421 a 235 m  $\mu$  y 272 a 272-274 m  $\mu$  y 60 a 377-379 m  $\mu$  en metanol. En la zona de 5 a 6  $\mu$  la curva en infrarrojo presenta una única máxima de 5,72.
- 20.- f) se juntan 5 g. de clorhidrato de lla-cloro-5-hidroxitetraciclina-6,12-hemicetal con 10 cc. de dimetilformamida a 1,78 g. de pentóxido de fósforo en 25 cc de cloroformo absoluto, bajo agitación. Después de transcurridos 40 minutos, se calienta la mezcla de reacción a 60°C, durante 15 minutos, y se enfría acto seguido. Se evapora el cloroformo en el vacío y se añade éter isopropílico al residuo. La masa obtenida
- 25.-
- 30.-

420505<sup>3</sup>



- 5.- se cristaliza entonces con acetato de etilo. Acto seguido, se filtran los cristales y se lavan con alcohol isopropílico. El producto obtenido es el complejo metafosfórico de lla-cloro-6-deoxi-6-dimetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina. Punto de fusión 182-186°C. Al enfriarse más el capilar, el producto fundido carboniza a 215°C.  $\alpha/\beta$  -20 (c=1 en metanol, conteniendo un 1% de ácido clorhídrico concentrado).  $E_1^{1\%}$  cm. 357 a 237  $m\mu$ , 300 a 266  $m\mu$  y 58 a 370  $m\mu$ . En su curva de absorción en infrarrojo se ha obtenido una máxima de 5,7 $\mu$  en la zona de 5,5 $\mu$  a 6,0 $\mu$ .
- 10.-

EJEMPLOS SEGUN LA PRESENTE INVENCION

- 1) Se hidrogenan 10 g. del complejo metafosfórico de lla-cloro-6-deoxi-6-dimetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina, según se obtiene en el párrafo f), en 40 cc. de dimetilformamida acuosa al 70 % y 2,5 g de carbón paladio al 5%, a una presión equivalente a 1 m. de columna de agua. Después de 1h 30m, se consiguieron 2 moles-equivalentes de hidrógeno, deteniéndose entonces la hidrogenación. Se filtra el catalizador y se lava con 20 cc. de dimetilformamida acuosa al 50 %. La prueba cromatográfica demuestra que el filtrado contiene 3,7 g. de  $\alpha$ -6-deoxi-5-hidroxitetraciclina (100%), en forma de complejo metafosfático, dado que la cantidad de  $\beta$ -6-deoxi-5-hidroxitetraciclina (100%), también presenta en forma de complejo metafosfático es de 195 mg.
- 15.-
- 20.-

- 2) Se repite la hidrogenación, como se describe en el ejemplo 1), pero utilizando 2,5 g. de carbón paladio al 5% de acción suave, obtenido de acuerdo con la petición de patente No. 55.008, por reducción del clorato de paladio, por mezcla de gas de hulla e hidrógeno. El filtrado obtenido después de hidrogenación se diluye entonces en agua, conteniendo 1 g. de
- 25.-



hexametáfosfato de sodio y se acidifica a un pH de 1,8 con el fin de completar la precipitación del complejo. El precipitado consiste en metafosfato sódico de doxiciclina en estado impuro.

- 5.- 3) Se repite el ejemplo 2), pero se acidifica el filtrado obtenido después de la hidrogenación con 20 cc. de ácido clorhídrico y se calienta a 70°C, durante 40 minutos. Acto seguido se enfría la mezcla de reacción y a continuación se diluye con agua y hielo y se ajusta el pH a 2,5. Se obtiene el complejo metafosfático en estado puro, el cual pesa 6,3 g. --
- 10.-  $\frac{1\%}{E_1}$  cm. 288 a 268 m  $\mu$  y 238 a 349 m  $\mu$
- 15.- 4) Se repite el ejemplo 3), pero añadiendo a la mezcla de reacción acidificada y enfriada 8 g. de ácido sulfosalicílico en 100 cc. de agua, obteniéndose 7,1 g. de sulfosalicilato de  $\alpha$ -6-deoxi-5-hidroxitetraciclina puro.  $\frac{1\%}{E_1}$  cm. 284 a 267 m  $\mu$  y 224 a 349  $\mu$ m. Este compuesto puede transformarse en cualquiera de los complejos metafosfáticos de doxiciclina, según los procesos descritos en la solicitud de patente de invención número 54.708.
- 20.- 5) Se suspende del complejo metafosfático, obtenido en el ejemplo 3), en tres veces su peso de etanol acuoso al 75%, y se neutraliza con una cantidad estequiométrica de trietilamina diluida 1:1 en etanol, bajo agitación. Transcurridos 10 minutos, se diluye la mezcla de reacción con etanol cinco -
- 25.- veces, obteniéndose la doxiciclina monohidrato en estado puro.

#### NOTA

Se declara como de propiedad y novedad para todo el territorio español el contenido de las siguientes:

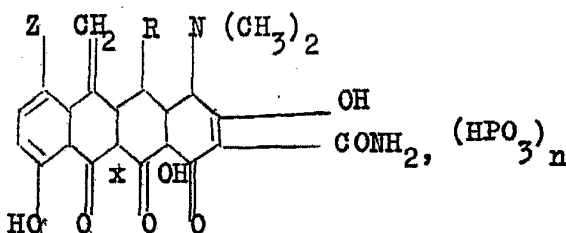
#### REIVINDICACIONES

- 30.- 1ª.- Proceso de preparación de complejos hexametáfosfáticos de las  $\alpha$ -6-deoxitetraciclinas, caracterizado por el



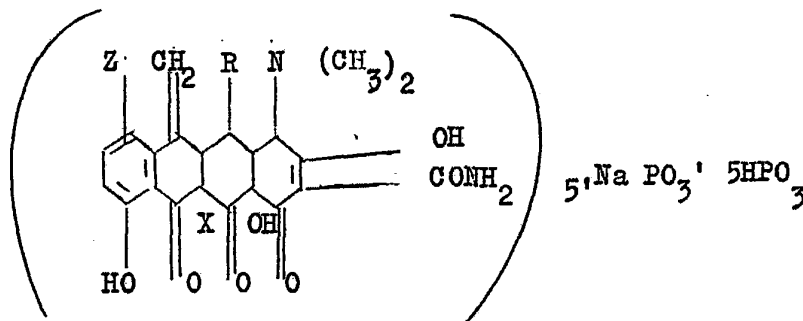
hecho de que se hacen reaccionar los complejos polifosfáticos de las 6-desmetil-6-deoxi-6-metilen-tetraciclinas, lla-halogenadas o no, con la fórmula:

5.-



y

10.-



15.-

en las que Z y X son hidrógeno, cloro o bromo, R hidrógeno o hidroxilo y n un número bajo de 1 hasta aproximadamente 5, con hidrógeno elemental a una presión de 0,1 a 110 atmósferas por cm<sup>2</sup>, en presencia de un catalizador de hidrogenación en un disolvente inerte en la reacción hasta que terminen los halógenos, cuando estén presentes, y el grupo metilénico exocíclico, hidrogenado simultáneamente, proporcionando los respectivos complejos polifosfáticos de las 6-desoxitetraciclinas, y en el que el isómero  $\alpha$ -6 es el predominante en la mezcla de reacción.

20.-

25.-

2<sup>a</sup>.- Proceso de preparación de complejos hexametafosfáticos de las  $\alpha$ -6-deoxitetraciclinas, según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el catalizador de la hidrogenación es carbón paladio u óxido de platino.

30.-

3<sup>a</sup>.- Proceso de preparación de complejos hexametafosfáticos de las  $\alpha$ -6-deoxitetraciclinas, según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el catalizador es "carbón de paladio de



acción suave y electiva", obtenido según la petición de patente No. 55.008, caracterizados en su empleo por el hecho de que las reacciones secundarias son considerablemente reducidas, y por lo tanto son de elevado rendimiento.

- 5.- 4ª.- Proceso de preparación de complejos hexametafosfáticos de las  $\alpha$ -6-deoxitetraclinas, según las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de catalizador empleada es de 0,1 a 2 partes por parte del compuesto a hidrogenar.
- 10.- 5ª.- Proceso de preparación de complejos hexametafosfáticos de las  $\alpha$ -6-deoxitetraclinas, según las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente inerte en la reacción es un alcohol inferior, así como acetona, formamida, N,N'-dietil o dimetilformamida, N,N'-dietil o dimetilacetamida, tetrahidrofuran, dioxan, diglina, acetonitrilo y agua en cualquier combinación.
- 15.- 6ª.- Proceso de preparación de complejos hexametafosfáticos de las  $\alpha$ -6-deoxitetraclinas, obtenidos según las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla de reacción, después de terminada la misma, se acidifica con ácido clorhídrico, hasta contener, por lo menos, un 7% de clorato de hidrógeno y se calienta, acto seguido, a una temperatura comprendida entre 65°C y 85°C durante 30 minutos hasta 1 hora, enfriándose después a una temperatura inferior a 0°C y ajustándose el pH entre 1,6 y 1,9 con hidróxido de sodio diluido, provocando la precipitación del complejo hexametafosfato sódico de las  $\alpha$ -6-deoxitetraclinas, cuya fórmula, tratándose de la  $\alpha$ -6-deoxi-5-hidroxitetraclina, es  $(C_{22}H_{24}N_2O)_5 \cdot NaPO_3 \cdot 5H_2O$ .
- 20.- 7ª.- Proceso de preparación de complejos hexametafosfáticos de las  $\alpha$ -6-deoxitetraclinas, según la reivindi
- 25.-
- 30.-

420505



cación 6ª, en el que el pH se ajusta en un valor inferior a 1,5, proporcionando los complejos polifosfáticos ácidos de las  $\alpha$ -6-deoxi-5-hidroxitettraciclinas, cuya fórmula general, tratándose de la  $\alpha$ -6-deoxi-5-hidroxitettraciclina, es  $(C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot (HPO_3)_n)$ .

5.-

8ª.- Proceso de preparación de complejos hexametafosfáticos de las  $\alpha$ -6-deoxitettraciclinas, caracterizado por el hecho de que se suspenden los productos aislados, según las reivindicaciones 6ª ó 7ª, en metanol acuoso de 50 a 85% y se neutralizan con una cantidad estequiométrica de una amina terciaria fuerte, diluyendo la mezcla de reacción con etanol, después de la neutralización.

10.-

9ª.- Proceso de preparación de complejos hexametafosfáticos de las  $\alpha$ -6-deoxitettraciclinas, según la reivindicación 8ª, en el que la amina terciaria es tritilamina.

15.-

10ª.- Proceso de preparación de complejos hexametafosfáticos de las  $\alpha$ -6-deoxitettraciclinas arriba especificado, cuando se preparan según los procesos reivindicados de 1 a 9.

11ª.- "PROCESO DE PREPARACION DE COMPLEJOS HEXAMETA-FOSFATICOS DE LAS  $\alpha$ -6-DEOXITETRACICLINAS"

Todo ello tal y como se describe y reivindica en la presente memoria que consta de DOCE hojas escritas a máquina - por una sola de sus caras.

Madrid, 13 de noviembre de 1973

E. GONZALEZ VACAS  
R. P.