

36958

EX-IT



430511

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

ANKERFARM S.p.A.

entidad italiana, domiciliada en Viale
Lombardia 5, Cinisello Balsamo (Milán),
Italia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AL
FA-6-DEOXITETRACICLINA"

=====

Inventor: Gino Cotti

Prioridad: Solicitud de patente en Italia nº
29487 A/73 de fecha 28 septiembre
1973.



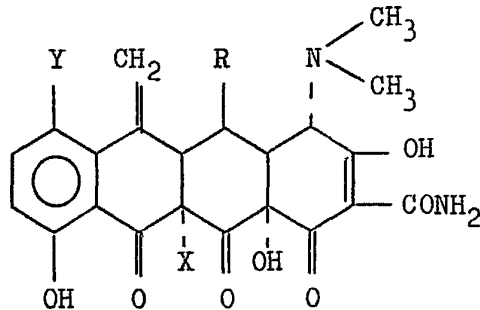
Int. CO 7C // A 61 / 28 SE

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de alfa-6-deoxitetraciclinas por medio de la deshalogenación reductora y la hidrogenación de las correspondientes 11a-halo-6-dimetil-6-deoxi-6-metilente traciclinas. - - - - -

10. Más exactamente, el procedimiento según la invención hace posible lograr simultáneamente, en una sola etapa, la deshalogenación reductora a 6-dimetil-6-deoxi-6-metilente traciclinas, obtenida con el uso adecuado de fosfinas, arsinas o estibinas terciarias, y la subsiguiente hidrogenación a 6-deoxitetraciclinas según un modo de acción de catálisis homogénea, basado en el uso de catalizadores solubles en los medios de reacción. - - - - -

15. En un disolvente polar adecuado, partiendo de compuestos del tipo I - - - - -



I



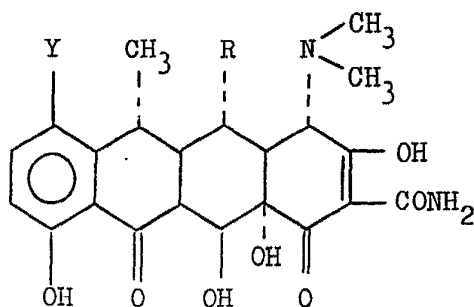
en la cual: - - - - -

X = halógeno - - - - -

R = -H, -OH, -O-COR' (R' = grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono) - - - - -

5. Y = -H, halógeno - - - - -

o de sus sales con ácidos minerales u orgánicos o de sus complejos con las sales de metales polivalentes, se obtienen los isómeros alfa de las correspondientes 6-deoxitetraciclinas del tipo III - - - - -



III

10. en la cual Y, R y R' tienen el mismo significado que el indicado anteriormente. - - - - -

Las 6-deoxitetraciclinas son antibióticos conocidos; las patentes U.S. 3 019 260 y 3 200 149, la patente SA 674 307, la patente británica 845 649, la patente francesa 1 238 750 y la patente belga 565 025 describen su preparación con el uso de metales nobles soportados de diversas formas. - - - - -

15.

Es también conocido el uso de catalizadores hete-

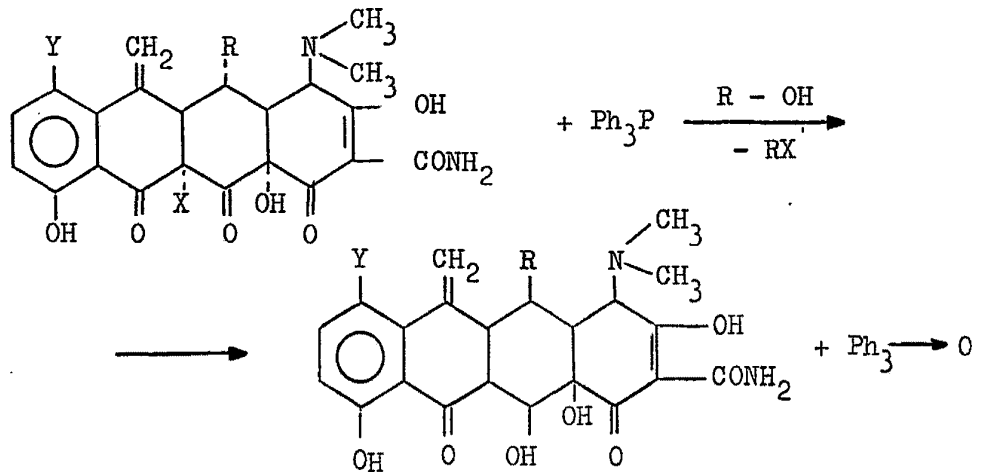


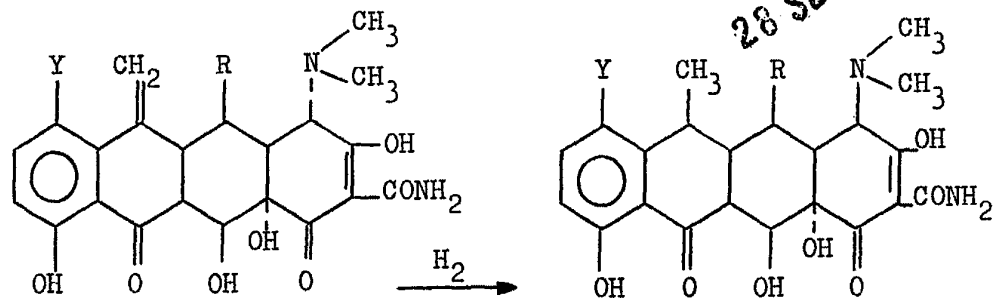
rogéneos parcialmente envenenados, descritos en la patente francesa 1 557 970, que favorecen el predominio de los isómeros alfa sobre los isómeros beta. En particular, el solicitante ha presentado la solicitud de patente alemana

- 5. P 23 08 227.1 referente a un método de preparación de alfa-6-deoxitetraciclinas por medio de la hidrogenación catalítica homogénea de las correspondientes 6-dimetil-6-deoxi-6-metilentetraciclinas; los catalizadores adecuados son compuestos de coordinación de metales nobles con grupos coordinadores dadores de electrones; los compuestos en cuestión pueden prepararse in situ poniendo en contacto cantidades adecuadas de grupos coordinadores y de haluro de metal noble.-

- 15. El solicitante ha presentado también otra solicitud de patente referente a un procedimiento para la preparación de 6-dimetil-6-deoxi-6-metilentetraciclina por medio de deshalogenación reductora provocada poniendo en contacto, en condiciones apropiadas y en un disolvente polar, una 11a-halo-6-dimetil-6-deoxi-6-metilentetraciclina con una fosfina, estibina o arsina terciarias. - - - - -

- 20. El solicitante ha hallado ahora que los dos procesos - - - - -





pueden realizarse simultáneamente, en una sola etapa, utilizando cantidades adecuadas de reaccionantes. - - - - -

5. Más exactamente, el procedimiento según la invención se realiza poniendo un compuesto del grupo de la tetraciclina que tiene la fórmula general I junto con una cantidad estequiométrica de una arsina, fosfina o estibina terciarias y una cantidad catalítica de un catalizador de hidrogenación homogénea constituido por un compuesto de coordinación de metal noble con grupos coordinadores dadores de electrones, en contacto con hidrógeno en un disolvente adecuado, a una temperatura, a una presión y durante un período de tiempo suficientes para obtener una conversión completa.
- 10.

La hidrogenación conduce, de manera selectiva, a la formación de isómeros alfa. - - - - -

15. El catalizador puede formarse in situ; en tal caso se introducirá un haluro de metal noble junto con cierto número de moles de grupo coordinador por mol de metal superior a 1. - - - - -

Son particularmente indicados la trifenilfosfina



5. y los complejos de rodio con trifenilfosfina del tipo $RhCl(Ph_3P)_3$, el dímero $Rh_2Cl_2(Ph_3P)_4$, los derivados hidruro y dihidruro $RhHCl_2(Ph_3P)_3$, $RhH_2Cl(Ph_3P)_3$ y el complejo $Rh(Ph_3P)_3Cl_3$; el modo de acción de la hidrogenación se describe en la solicitud de patente alemana P 23 08 227.1 presentada por el solicitante. - - - - -

10. Según el procedimiento de la presente invención, un compuesto del grupo de las tetraciclinas que tiene la fórmula general I, una cantidad estequiométrica de trifenilfosfina y una cantidad catalítica de un complejo, del tipo indicado anteriormente, se disuelven en un disolvente adecuado y se ponen en contacto con hidrógeno en condiciones tales que permitan la conversión total a compuesto hidrogenado. - - - - -

15. De la disolución clara que se obtiene al final de la reacción se separan, con muy altos rendimientos, las alfa-6-deoxitetraciclinas de la fórmula general III, mientras que el catalizador homogéneo y el óxido de trifenilfosfina permanecen en disolución en las aguas madres. - - - - -

20. Los disolventes adecuados son alcoholes mono- o polihidroxilados, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, metoxietanol, etoxietanol y sus mezclas con acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, acetona, N,N'-dimetilformamida y metilisobutilcetona. - - - - -

25. La velocidad de reacción depende ante todo de la



temperatura: a temperaturas inferiores a 10°C la reacción es excesivamente lenta y a temperaturas superiores a 100°C se forman productos de degradación. Los mejores resultados se obtienen entre 40°C y 80°C. La presión puede variar entre 1 y 160 kg/cm². La trifenilfosfina debe añadirse en la relación de un mol por mol de tetraciclina; si se deseara preparar el catalizador in situ, a la cantidad necesaria para la deshalogenación es necesario añadirle trifenilfosfina en la cantidad de 1-4 moles por mol de haluro de metal noble.

5. -----

10. -----

Las cantidades de grupo coordinador inferiores a 1 conducen a la separación de metal que actúa como catalizador heterogéneo con formación predominante de epímero beta. Las cantidades de grupo coordinador superiores a 4 conducen a catalizadores homogéneos con rendimientos gradualmente de crecientes y a conversiones incompletas del sustrato, mientras permanece alta la estereoespecificidad.

15. -----

Se dan ahora algunos Ejemplos no limitativos de la ejecución de la presente invención. -----

20. Ejemplo I

13,6 g de p-toluensulfonato de 11a-cloro-6-dimetil-6-deoxi-6-metilen-5-oxitetraciclina, 0,125 g de RhCl₃.3H₂O y 5,85 g de Ph₃P se disolvieron en 100 ml de MeOH en una atmósfera de gas inerte. -----

25. La disolución se transfirió a un autoclave y se hi



28 SET. 19

drogenó durante 2 horas a 80°C y a 30 kg/cm². - - - - -

Al final de dicho período se obtuvo una disolución clara de un color amarillo claro que, al contacto con el aire, oscurece rápidamente. - - - - -

5. La cromatografía en capa delgada (utilizando cromatoplacas cubiertas con Kieselguhr y tamponadas a pH 9, eluyente H₂O-Me₂CO (10:1), luz U.V. como detector) realizada sobre el producto bruto de reacción dio el siguiente resultado: alfa-6-doxiciclina, aproximadamente 95%; beta-6-doxiciclina, aproximadamente 5%; ligeras trazas de productos de degradación. - - - - -
- 10.

Utilizando los métodos convencionales se realizó el aislamiento de 6,8 g de base de alfa-6-doxiciclina dando un análisis espectrofotométrico de 98,9%. - - - - -

15. Ejemplo II

- A 27,2 g de p-toluensulfonato de 11a-cloro-6-dimetil-6-deoxi-6-metilen-5-oxitetraciclina se les añadieron 0,48 g de cloruro de tris-(trifenilfosfina)-rodio (I) y 5,486 g de Ph₃P en 200 ml de MeOH. La hidrogenación se realizó a 20 kg/cm² y a 80°C durante 2 horas. - - - - -
- 20.

Se utilizaron métodos convencionales para aislar, de la disolución clara que se obtuvo al final de la reacción, después de eliminación del catalizador por cristalización, 13,4 g de base de alfa-6-doxiciclina que dieron un



análisis espectrofotométrico de 99,3%. - - - - -

Ejemplo III

39,9 g de p-toluensulfonato de 11a-fluo-6-dime-
til-6-deoxi-5-oxitetraciclina se disolvieron en 1000 ml de
5. dimetilacetamida y 100 ml de MeO con 8,229 g de Ph_3P y 0,74 g
de $\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$; se realizó la hidrogenación durante 3 horas
a 60°C y a 60 kg/cm² y produjo una disolución clara cuya
subsiguiente cromatografía en capa delgada demostró una com-
pleta conversión y una relación de epímeros alfa/beta de
10. 18:1. - - - - -

Ejemplo IV

14,5 g de p-toluensulfonato de 11a-bromo-6-dime-
til-6-deoxi-6-metilen-5-oxitetraciclina se trataron con
0,25 g de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y 6,625 g de Ph_3P en 100 ml de MeOH. -
15. Después de 4 horas de hidrogenación a 60°C y de
35 kg/cm², se realizó una adición de 10 g de ácido sulfosa-
licílico; se cristalizaron 11 g de sulfosalicilato de alfa-
-6-doxiciclina a partir de los cuales se obtuvieron 6,55 g
de base de alfa-6-doxiciclina que tenía un alto grado de pu-
20. reza. - - - - -

Ejemplo V

3,58 g de mesilato de 11a-cloro-6-dimetil-6-deo-
xi-6-metilen-5-acetoxitetraciclina se disolvieron en N,N'-di



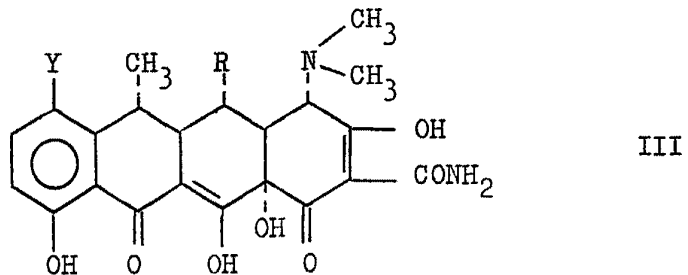
metilformamida-MeOH y se hidrogenaron como se ha descrito en el Ejemplo I, obteniéndose una conversión casi completa a alfa-6-deoxi-6-dimetil-6-metilen-5-acetoxitetraciclina. -

N O T A

5. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la preparación de alfa-6-deoxitetraciclina, que tiene la fórmula general III - - -

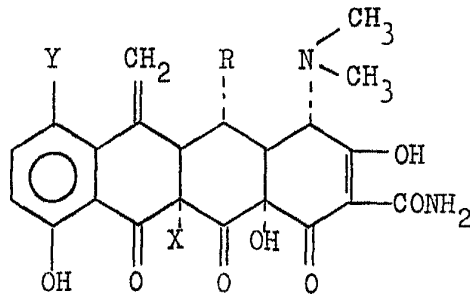


10. en la cual - - - - -

R = -H, -OH, -O-COR' (-R' = grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono) - - - - -

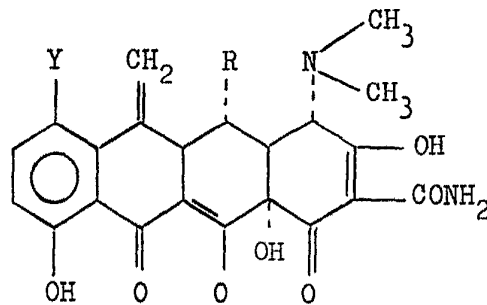
Y = H, -halógeno - - - - -

15. caracterizado porque consiste en la deshalogenación y la hidrogenación catalítica homogénea de 11a-halo-6-dimetil-6-deoxi-6-metilentetraciclinas que tienen la fórmula general I



I

efectuadas en una sola etapa sin aislamiento de productos intermedios de la fórmula general II - - - - -



II

en la cual - - - - -

Y, R tienen el significado indicado anteriormente - - - - -

5. X = halógeno - - - - -

con el uso de fosfinas, arsinas o estibinas terciarias, en la cantidad de un mol por mol de compuesto del grupo de la tetraciclina, de catalizadores solubles en los medios de reacción constituidos por complejos de metales nobles con

10. grupos coordinadores, dadores de electrones del tipo de las fosfinas, arsinas y estibinas terciarias, en disolven-



tes polares del tipo mono- o polihidroxilado que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, metoxietanol etoxietanol y sus mezclas con acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, acetona, N,N'-dimetilformamida y metilisobutilcetona, a temperaturas comprendidas entre 10°C y 100°C (preferentemente entre 60°C y 80°C), durante períodos de tiempo de 1 a 8 horas, en presencia de hidrógeno y a presiones de 1 a 160 kg/cm² (preferentemente entre 30 y 50 kg/cm²). - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la deshalogenación reductora se obtiene con trifenilfosfina y porque el catalizador homogéneo es un complejo de rodio con trifenilfosfina y, más exactamente, RhCl(Ph₃P)₃ ó RhCl(Ph₃P)₂, el dímero Rh₂Cl₂(Ph₃P)₄, el derivado hidruro RhHCl₂(Ph₃P)₃, el derivado dihidruro RhH₂Cl(Ph₃P)₃ o uno de los solvatos obtenidos de dichos complejos en disolución de los disolventes especificados en la reivindicación 1. - - - - -

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el catalizador soluble RhCl(Ph₃P)₃ o sus derivados según se ha especificado en la reivindicación 2, se preparan directamente en los medios de reacción haciendo reaccionar RhCl₃·3H₂O con trifenilfosfina empleada en una cantidad necesaria para la deshalogenación reductora. - - - - -

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALFA-6-DEOXITETRACICLINA". - - - - -



Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de trece hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras

MADRID, 28 SET. 1974

P. A. M. CURELL SUÑOL

maf.