



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 19. VI. 1962 (P 99 086)

Pierwszeństwo: 24. X. 1961 dla zastrz. 2-5,
7, 14, 16, 17

07. II. 1962 dla zastrz. 1, 6,
8-13

Stany Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 20. I. 1966

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 103/19

UKD BIBLIOTEKA

Współtwórcy wynalazku: Michael Joseph Marte, James Howard Baotche,
Joseph Peter Petisi

Właściciel patentu: American Cyanamid Company, Township of
Wayne (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych tetracykliny

1

Wynalazek dotyczy otrzymywania nowych związków z grupy tetracykliny, zwłaszcza 6-deoksy- lub 6-deoksydemetylotetracyklin zawierających grupę aminową znajdującą się w położeniu 7 i (albo) 9 rdzenia tetracykliny, przy czym grupa aminowa podstawiona jest jednym lub dwoma rodnikami o wzorze 1, w którym R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższą grupę alkilową, aryłową, podstawioną aryłową, aralkilową lub podstawioną grupę aralkilową.

Nowe pochodne tetracykliny można wytwarzać przez reakcję tetracykliny z grupą aminową w położeniu 7- i (albo) 9 przy czym grupa aminowa może powstawać in situ, z jednym lub dwoma mólami czynnika alkilującego, zdolnego do tworzenia wiązania węgla z atomem azotu aminy, w stosunku do grupy aminowej.

Jeżeli to jest potrzebne oddzielnie lub jednocześnie z poprzednim stadium prowadzi się reakcję produktu, otrzymanego w poprzednim stadium z wodorem, w celu redukcji nienasyconego wiązania między węglem i azotem, lub zastąpienia przez wodór rodnika odmiennego od wodoru w części alkilowej grupy aralkilowej, z zastrzeżeniem, że gdy przy atomie węgla związanym z atomem aminy znajduje się atom tlenu grupy karbonylowej, wówczas produktem reakcji reagującym z wodorem jest tylko 7- i (albo) 9-formyloamino-tetracyklina. Gdy stosuje się dwa mole na grupę

2

aminową czynnika alkilującego, aralkilującego lub podstawionego aralkilującego, drugi mol można wprowadzać oddzielnie lub jednocześnie z tworzeniem się wiązania między węglem i azotem i (albo) z reakcją wodorową.

Wynalazek szczególnie dotyczy sposobu wytwarzania 6-deoksy- lub 6-deoksydemetylo-7-(i/albo 9)-aminotetracykliny, w których co najmniej jedna z grup aminowych jest podstawiona jednym lub dwoma rodnikami o wzorze 1, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie. Sposób ten polega na kondensacji tetracykliny zawierającej w położeniu 7-(i/albo 9) grupę aminową, przy czym grupa aminowa może być utworzona in situ, z jednym lub dwoma mólami w stosunku do grupy aminowej związku karbonylowego jako czynnika alkilującego, aralkilującego lub podstawionego aralkilującego o wzorze 2, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i oddzielnej lub jednoczesnej redukcji otrzymanego produktu kondensacji.

Gdy stosuje się dwa mole związku karbonylowego na grupę aminową, drugi mol wprowadza się podczas lub po kondensacji i redukcji. W tej reakcji na przykład 7-(i/albo 9-) aminotetracyklina lub 7-(i/albo 9-) nitrotetracyklina może reagować z jednym molem związku karbonylowego (lub związku tworzącego związek karbonylowy w warunkach reakcji) i z wodorem w obecności katalizatora. Korzystnym katalizatorem jest pallad lub

platyna na obojętnym nośniku. Korzystnym związkiem karbonylowym jest formaldehyd, który tworzy ugrupowanie metylowe w 7-(i/albo 9-) aminotetracyklinie.

Ilość stosowanego związku karbonylowego powinna być co najmniej równa ilości molowej potrzebnej do alkiłowania 7-(i/albo 9-) aminotetracykliny. Gdy reagującą tetracykliną jest 7-(i/albo 9-) aminotetracyklina, wówczas często korzystnie jest stosować kwas mrówkowy jako czynnik redukujący. Sposób wytwarzania według wynalazku nowych pochodnych tetracykliny obejmuje bezpośrednią redukcję 7-(i/albo 9-) formyloaminotetracykliny wprost do 7-(i/albo 9-) metyloaminotetracykliny.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na wytwarzaniu 7-(i/albo 9-) tioacyloaminotetracykliny, którą następnie poddaje się odsiarkowaniu w celu otrzymania 7-(i/albo 9-) podstawionych (alkilo, aralkilo, lub podstawionych aralkilo) aminotetracyklin. Jest dużo korzystnych metod wytwarzania 7-(i/albo 9-) tioacyloaminotetracyklin, jak tioacylowanie 7-(i/albo 9-) aminotetracykliny, odpowiednim niższym alkiłowym (lub aralkilowym lub podstawionym aralkilowym) dwutioestrem i przemiana za pomocą P_2S_5 7-(i/albo 9-) acyloaminotetracykliny do odpowiedniej pochodnej tioacylowej. 7-(i/albo 9-) acyloaminotetracykliny można łatwo otrzymywać przez acylowanie 7-(i/albo 9-) aminotetracyklin w sposób ogólnie znany.

Sposób przez bezpośrednie tioacylowanie 7-(i/albo 9-) aminotetracykliny stosując na przykład dwutioester jest najkorzystniejszy, ponieważ w przypadku traktowania 7-(i/albo 9-) acyloaminotetracykliny za pomocą P_2S_5 następuje przekształcenie innych grup karbonylowych w cząsteczce tetracykliny oprócz grupy acylowej w 7-(i/albo 9-) aminie do grupy tiokarbonylowej i trzeba wówczas oddzielać te produkty uboczne. Reakcję odsiarkowania w celu usunięcia siarki z tioacylotetracykliny ażeby otrzymać 7-(i/albo 9-) alkilo (lub aralkilo lub podstawiona aralkilo) aminotetracyklinę można dogodnie przeprowadzić sposobem opisanym przez E. C. Kornfelda w J. Org. Chem. 16 str. 131 (1951). Traktowanie niklem Raneya jest korzystne w procesie usuwania siarki.

Sposób według wynalazku polega również na bezpośrednim alkiłowaniu 7-(i/albo 9-) aminotetracykliny czynnikiem alkiłującym, aralkilującym lub podstawionym aralkilo-alkilującym, takim jak halogenek, sulfonian lub siarczan. Sposób bezpośredniego alkiłowania przeprowadza się z/lub bez blokowania grupy dwumetyloaminowej w pozycji 4 tetracykliny poddawanej alkiłowaniu. Jako grupę blokującą korzystnie jest stosować grupę benzylową. Następnie grupę benzylową można usunąć po alkiłowaniu grupy 7-(i/albo 9-) aminowej tetracykliny ze znanymi sposobami katalitycznego odbenzylowania. A więc 7-(i/albo 9-) nitrotetracyklina może reagować z chlorkiem benzylu tworząc odpowiednią sól czwartorzędową 7-(i/albo 9-) nitro-4-benzylodwumetyloaminotetracykliny, następnie przeprowadza się grupę 7-(i/albo 9-) nitrową w 7-(i/albo 9-) alkilo, aralkilo lub podstawioną

aralkiloamino-4'-benzylodwumetyloaminotetracyklinę i produkt końcowy otrzymuje się przez katalityczne odbenzylowanie.

Inny sposób blokowania przy czwartorzędowaniu grupy 4-dwumetyloaminowej w cząsteczce tetracykliny w trakcie bezpośredniego alkiłowania — polega na wytwarzaniu soli. Sole otrzymuje się łatwo, ponieważ grupa 4-dwumetyloaminowa jest bardziej zasadowa wskutek tego tworzy łatwiej sól, od bardziej aromatycznych grup aminowych w położeniu 7-(i/albo 9-) cząsteczki tetracykliny poddawanej alkiłowaniu. Warunki reakcyjne alkiłowania są bardzo proste i polegają na wprowadzeniu w zetknięcie 7-(i/albo 9-) aminotetracykliny z pożądanym czynnikiem alkiłującym, zwykle w obecności rozpuszczalnika z ogrzewaniem lub bez ogrzewania.

Według wynalazku można również prowadzić kondensację 7-(i/albo 9-) aminotetracykliny z mieszaniną związków karbonylowych w warunkach reakcji Mannicha, po czym przeprowadza się redukcję grup funkcyjnych, innych niż wodór do wodoru.

Redukcję można prowadzić katalitycznie pod ciśnieniem atmosferycznym stosując na przykład jako katalizator platynę.

Wynalazek dotyczy w szczególności sposobu redukcyjnego alkiłowania w celu wytworzenia 6-deoksy- lub 6-deoksy-6-demetylotetracyklin, zwłaszcza związków, o wzorze ogólnym 3, w którym R oznacza wodór lub grupę metylową, a R^1 i R^2 oznaczają wodór lub grupę monoalkiloaminową lub dwu-alkiloaminową (przy czym alkil jest niższym alkilem) pod warunkiem, że R_1 i R_2 nie mogą oznaczać jednocześnie atomu wodoru.

Sposób według wynalazku polega na wprowadzeniu w zetknięcie związku, o wzorze ogólnym 4, w którym R oznacza wodór lub grupę metylową a Y i Z oznaczają wodór, grupę aminową, podstawnik, który można zredukować do grupy aminowej, grupę monoalkiloaminową lub podstawnik, który można zredukować do grupy monoalkiloaminowej, przy czym występujący alkil jest niższym alkilem, a Y i Z nie mogą oznaczać atomów wodoru, ze związkiem karbonylowym, o wzorze ogólnym 5, w którym R_5 oznacza wodór lub niższą grupę alkiłową, a R_6 — wodór lub niższą grupę alkiłową, w obecności czynnika redukującego.

Rozumie się pod określeniem „niższa grupa alkiłowa” grupy alkiłowe mające do 6 atomów węgla. Odpowiednimi aldehydami i ketonami do prowadzenia nowego redukującego alkiłowania według wynalazku są na przykład formaldehyd, acetaldehyd, propionaldehyd, n-butyraldehyd, izobutyraldehyd, aceton, metyloetyloketon, dwuetyloketon itd.

Odpowiednimi podstawnikami, dającymi się zredukować do grupy aminowej mogą być na przykład grupy: nitrowa, nitrozowa, halogenek dwuazoniowy, grupy benzenoazowa, podstawiona benzenoazowa itd. Gdy R_1 i/albo R_2 we wzorze ogólnym 3 oznaczają dwupodstawione grupy aminowe, takie produkty można wytwarzać według wynalazku dwoma drogami. W sytuacji gdy Y i (albo)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

osobnieniu surowe produkty można oczyszczać znanymi sposobami, jak rekrytalizacja z różnych rozpuszczalników lub z układów mieszanych rozpuszczalników, chromatografia, rozdzielanie w przeciwnie itp.

Typowymi związkami, które można wytwarzać za pomocą redukującego alkilowania według wynalazku są na przykład 7-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 7-etyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 7-izopropylamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 9-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 9-etyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 9-izopropylamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 7,9-dwu-(etyloamino)-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 7-dwumetyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 9-dwumetyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina 7-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 9-etyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 7,9-dwu-(metyloamino)-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 7-dwumetyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 9-dwumetyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 7,9-dwu-(metyloamino)-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, 7-metyloamino-9-etyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina i 9-metyloamino-5-hydroksy-6-deoksy-6-demetylotetracyklina.

Tetracykliny wytworzone za pomocą redukującego alkilowania prowadzonego sposobem według wynalazku są biologicznie czynne i posiadają szerszy zakres aktywności przeciwbakteryjnej od uprzednio znanych tetracyklin. W szczególności 7-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina posiada bardzo dużą aktywność przeciwko *Staphylococcus aureus*, szczep Rose'a, podawana zarówno doustnie jak i poza jelitowo zainfekowanym myszom.

Staphylococcus aureus, szczep Smitha był badany i opisany przez J. M. Smitha i R. J. Dubos w Journ. Exp. Med. 103, 87 (1956) w Instytucie Rockefellera. *Staphylococcus*, szczep Smitha jest pozytywny wobec koagulazy, negatywny wobec telluranu i wrażliwy na tetracyklinę, penicylinę, streptomycynę, erytromycynę, karbomycynę, neomycynę, chloramphenicol i nowobiocynę in vitro. Prowadzono próby nad fagiem typowym dla tego szczepu, lecz stwierdzono, że nie jest on nietypowy.

Staphylococcus, szczep Rose (ATCC nr 14,154) wyosobniono klinicznie z wrzodu pacjenta, który nie reagował na traktowanie tetracyklinami. Stwierdzono, że organizm ten był odporny na stosowanie klinicznie tetracykliny in vitro i in vivo. *Staphylococcus aureus*, szczep Rose, jest pozytywny wobec koagulazy i telluranu (Me_2TeO_4) i jest odporny na tetracyklinę, penicylinę, streptomycynę i erytromycynę. Jest wrażliwy na karbomycynę, neomycynę, chloramphenicol i nowobiocynę in vitro. *Staphylococcus aureus* szczep Rose bakteriofagowano z następującymi wynikami:

<i>Staphylococcus aureus</i>	Symbol bakteriofagu
szczep Rose	80/81

Stwierdzono, że podawana dożylnie myszom zakażonym przez *Staphylococcus aureus*, szczep Smitha 7-metyloamino-6-demetylo-6-deoksy-6-demetylotetracyklina, ma moc około 4 razy większą od tetracykli-

ny. Gdy wprowadzono pojedynczą dawkę 7-metyloamino-6-demetylo-6-deoksy-6-demetylotetracykliny sondą doustnie w przypadku zakażenia przez *Staphylococcus aureus*, szczep Smitha, okazało się, że jest ona 17 razy efektywniejsza od tetracykliny. W dodatku, po pojedynczych dawkach podawanych sondą doustnie myszom, poziom plazmy przy stosowaniu 7-metyloamino-6-demetylo-6-deoksy-6-demetylotetracykliny jest około 5-krotnie wyższy od otrzymanego przy stosowaniu demetylochlotetracykliny.

Szczególnie interesujący jest fakt, że jedynie 7-metyloamino-6-demetylo-6-deoksy-6-demetylotetracyklina jest spośród tetracyklin aktywna przy podawaniu doustnym, przy czym posiada nieoczekiwanie wysoką aktywność, wobec odpornego na tetracyklinę szczepu *Staphylococcus aureus*, szczep Rose. To jest jedyna tetracyklina z dotychczas znanych, która wykazuje aktywność doustną przeciwko temu odpornemu na tetracyklinę zakażeniu u myszy.

Przy dawkach doustnych tak małych jak 16 mg/kg 16 z 20 myszy zainfekowanych *Staphylococcus aureus*, szczep Rose i traktowanych 7-metyloamino-6-demetylo-6-deoksy-6-demetylotetracykliną żyło po 7 dniach od zakażenia, podczas gdy 19 z 20 myszy kontrolnych zainfekowanych i nie traktowanych padło w ciągu 1 dnia. W takich samych warunkach testowych sama tetracyklina jest nieskuteczna w maksymalnych dopuszczalnych dawkach 2048 mg/kg.

Wynalazek szczegółowiej wyjaśniają następujące przykłady.

Przykład I. 7-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina.

Roztwór 792,9 mg (1,5 milimola) siarczanu 7-amino-6-deoksy-6-demetylotetracykliny w 90 ml metylocellosolve, 1,5 ml 40%-owego wodnego roztworu formaldehydu i 300 mg katalizatora 10% palladu na węglu uwodorniano w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym. Pobranie jednego do półtora równoważnika wodoru zostało zakończone w ciągu 1 — 2 godzin. Katalizator odsączono i pomarańczowy roztwór wiano do 1,5 litra suchego eteru Wytrącony osad odsączono, przemyto dobrze suchym eterem i wysuszono, ważył 391 mg. Turbidymetryczne badanie dało 852 gamma na mililitr. 83 mg próbki chromatografowano na obojętnej ziemi okrzemkowej stosując system podziału między heptan, octan etylu, metanol i wodę w stosunku 45 : 55 : 15 : 6. Związek przechodził jako wolna zasada, wartość pH próbki wynosiła 5,0. Produkt eluowany ważył 15 mg. Analiza:

wyliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_3$; N — 9,47; $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 10,15
znaleziono: N — 9,71 $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ — 10,04

Badanie turbidymetryczne wykazało 219 gamma na mililitr R_f 0,65 (nitrometan : benzen : pirydyna : bufor o wartości pH 3,4 20 : 10 : 3 : 3).

Przykład II. 7-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina.

Roztwór 527 mg siarczanu 7-amino-6-deoksy-6-demetylotetracykliny, 0,25 ml 97% kwasu mrówkowego i 0,2 ml 37%-owego roztworu formaldehydu ogrzewano do wrzenia w ciągu 2 godzin. Oziębioną mieszaninę dodano do 100 ml wody. Chromato-

grafia bibułowa wykazała obecność 7-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracykliny i jej 4-epimeru.

Przykład III. 7-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina.

Roztwór 278,7 mg siarczanu 7-nitro-6-deoksy-6-demetylotetracykliny w 15 ml 93%-owego metylocellosolve (7% wody), 0,75 ml 40%-owego roztworu formaldehydu i 50 mg katalizatora w postaci 10% palladu na węglu uwodorniano w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym. W ciągu 2 godzin nastąpiła zakończenie pobierania (4 równoważniki) wodoru. Po usunięciu katalizatora przez odsączenie roztwór wiano do 300 ml suchego eteru. Wytrącony osad odsączony, przemyty dobrze suchym eterem, ważył 200 mg. Badanie turbidymetryczne wykazało 1,600 gamma na mililitr.

Przykład IV. 9-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina.

Roztwór 233,5 mg chlorowodoru 9-amino-6-deoksy-6-demetylotetracykliny w 8 ml 0,1 n metanolowego kwasu solnego, 15 ml metylocellosolve, 0,5 ml 40%-owego wodnego roztworu formaldehydu i 100 mg katalizatora w postaci 10% palladu na węglu uwodorniano w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym. W ciągu mniej niż 1 godziny zostało zakończone pobranie jednego do półtora równoważnika wodoru. Wówczas katalizator odsączono i roztwór wiano do 250 ml suchego eteru. Osad dobrze przemyto i wysuszono. Waga — 171 mg.

Przykład V. 9-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina.

Roztwór 114,8 mg 9-nitro-6-deoksy-6-demetylotetracykliny w 20 ml metanolu zawierającego 2,5 ml 0,1 n metanolowego roztworu kwasu solnego, 0,4 ml 40%-owego wodnego roztworu formaldehydu i 50 mg katalizatora w postaci 10%-owego palladu na węglu uwodorniano w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym. Pobieranie wodoru (85% teorii) zakończono w ciągu 1 godziny. Po odsączeniu katalizatora roztwór odparowano do sucha, ważył 115 mg.

Przykład VI. 7-etyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina.

Roztwór 396 mg siarczanu 7-amino-6-deoksy-6-demetylotetracykliny, w 50 ml metylocellosolve uwodorniano w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym stosując 2 ml acetaldehydu i 150 mg katalizatora w postaci 10%-owego palladu na węglu. Pobieranie wodoru przerwano po 3 godzinach i katalizator usunięto przez odsączenie, a roztwór wiano do 750 ml suchego eteru. Wytrącony osad odsączono, dobrze przemyto suchym eterem i wysuszono, ważył 64 mg.

Przykład VII. 7-etyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina.

W 30 ml metylocellosolve zawieszono 560 mg siarczanu 7-nitro-6-deoksy-6-demetylotetracykliny, 2,1 ml 1 n kwasu siarkowego, 1,0 ml acetaldehydu i 100 mg katalizatora w postaci 10% palladu na węglu drzewnym. Mieszaninę mieszano z wodorem w ciągu 1 i 1/2 godziny, po czym katalizator odsączono, a przesącz wiano do około 400 ml eteru,

z którego wytrącił się stały, lekko zabarwiony produkt. Produkt ten po odsączeniu i wysuszeniu ważył 582 mg i składał się głównie z 7-etyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracykliny.

Przykład VIII. 7-izopropylamino-6-deoksy-6-demetylotetracyklina.

Roztwór 200 mg siarczanu 7-nitro-6-deoksy-6-demetylotetracykliny i 0,15 ml acetonu w mieszaninie z 5,5 ml wody i 5,5 ml etanolu redukowano w wytrząsarce Paara z wodorem i tlenkiem platyny, jako katalizatorem. Katalizator odsączono, przesącz odparowano w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszczono w 3 ml etanolu i rozcieńczono 150 ml eteru. Wydzielony stały produkt ważył 155 mg.

Zastrzeżenia patentowe

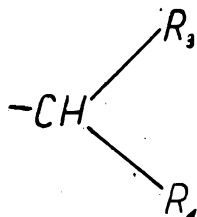
1. Sposób wytwarzania 6-deoksy- lub 6-deoksy-metylotetracyklin, zawierających w położeniu 7- i/ albo 9 grupę aminową, przy czym co najmniej jedna z tych grup aminowych jest podstawiona jednym lub dwoma rodnikami o wzorze 1, w którym R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższą grupę alkilową, arylową, podstawioną arylową, aralkilową lub podstawioną aralkilową, **znamienny tym**, że tetracyklinę mającą w pozycji 7 i/ lub 9 grupę aminową, przy czym grupa aminowa może być wytworzona in situ, poddaje się kondensacji ze związkiem karbonylowym, jako czynnikiem alkilującym, aralkilującym lub podstawionym aralkilującym, o wzorze 2, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, w ilości jednego lub dwu moli w stosunku do grupy aminowej tetracykliny, produkt kondensacji poddaje się jednocześnie lub oddzielnie redukcji, przy czym w przypadku stosowania 2 moli czynnika alkilującego, aralkilującego i/ lub podstawionego aralkilującego drugi mol tego czynnika wprowadza się w czasie reakcji kondensacji, lub w czasie redukcji i otrzymany produkt wyosobnia się i oczyszcza w znany sposób.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w reakcję ze związkiem karbonylowym o wzorze 2 wprowadza się tetracyklinę mającą w pozycji 7 i/ lub 9 grupę nitrową jednocześnie prowadząc redukcję katalityczną, przy czym stosuje się 1 mol związku karbonylowego na grupę nitrową tetracykliny.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się pallad naniesiony na obojętnym nośniku lub platynę.
4. Produkt według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako produkty wyjściowe stosuje się 7-nitro-(i/ lub 9-nitro)-6-deoksy-6-demetylotetracyklinę lub 7-amino-(i/ lub 9-amino)-6-deoksy-6-demetylotetracyklinę.
5. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, że jako związek karbonylowy stosuje się formaldehyd i redukcję prowadzi się zasadniczo w ciągu 1 — 2 godzin.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

7-(i/lub 9-) aminotetracyklinę wprowadza się w reakcję z 1 molem formaldehydu w stosunku do grupy aminowej w tetracyklinie, w obecności kwasu mrówkowego.

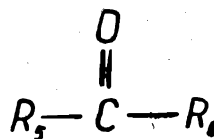
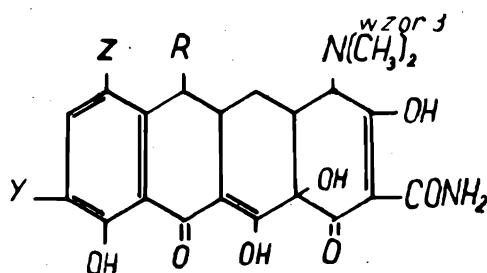
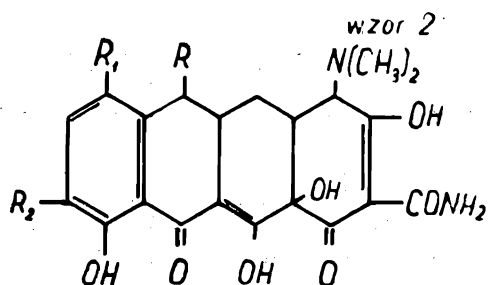
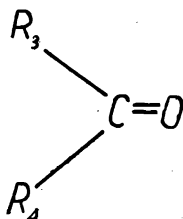
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-(i/lub 9) aminotetracyklinę wprowadza się w reakcję z czynnikiem formylującym i otrzymany produkt redukuje do 7-(i/lub 9-) metyloaminotetracykliny. 5
8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że 7-(i/lub 9-) aminotetracyklinę wprowadza się w reakcję z czynnikiem tioacylującym i otrzymany produkt redukuje się katalitycznie w celu zastąpienia atomu siarki wodorem. 10
9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że 7-(i/lub 9-) aminotetracyklinę wprowadza się w reakcję z jednym lub dwoma molami halogenku, sulfonianu lub siarczanu alkilu, aralkilu lub podstawionego aralkilu. 15
10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że sól czwartorzędową 7-(i/lub 9-) amino-4-benzylodwumetyloaminotetracykliny wprowadza się w reakcję z jednym lub dwoma molami halogenku, sulfonianu lub siarczanu alkilu, aralkilu lub podstawionego aralkilu, po czym usuwa się grupę benzyłową z utworzo-

nego produktu przez katalityczne odbenzylowanie.

11. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że 7-(i/lub 9-)aminotetracyklinę kondensuje się z aldehydem w warunkach reakcji Mannicha i utworzony związek poddaje katalitycznej redukcji (i/lub) hydrogenolizie. 5
12. Sposób według zastrz. 1 i 8 — 11, **znamienny tym**, że jako wyjściową tetracyklinę stosuje się 6-deoksy-7-amino-(i/lub 9-amino)-6-deoksy-tetracyklinę. 10
13. Sposób według zastrz. 1 i 8 — 11, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się 7-amino-(i/lub 9-amino)-6-deoksy-5-hydroksytetracyklinę. 15
14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-amino-(i/lub 7-nitro-) 6-deoksy-6-demetylotetracyklinę, alkiluje się redukująco w obecności wodoru i katalizatora w celu uzyskania 7-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracykliny. 20
15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się 9-amino-(lub 9-nitro)-6-deoksy-6-demetylotetracyklinę, którą alkiluje się redukująco w obecności wodoru i katalizatora w celu uzyskania 9-metyloamino-6-deoksy-6-demetylotetracykliny. 25



wzór 1



wzór 5

