

Case G.279/a

383337



CERTIFICADO  
DE  
ADICION

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>K</u>

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 382.541  
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE METILEN-  
TETRACICLINA" a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI  
ITALIA, residente en MILAN (Italia).

=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

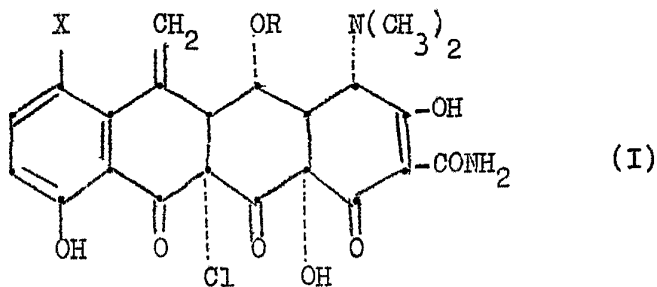
Objeto de este invento es la preparación de ésteres de clorometilentetraciclina, intermediarios para la preparación de derivados farmacéuticamente activos.

5. Más particularmente, se describe un nuevo método para la preparación de monoésteres de clorotetraciclina de la fórmula

440473

= 2 =

383337



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.

Estos compuestos se describen como intermedios para preparar derivados de tetraciclina que manifiestan interesante actividad antibacteriana, especialmente sobre las cepas resistentes a la tetraciclina, en la solicitud de la patente española nº 382.541, depositada el 7 de Agosto

15.

de 1970, titulada "Procedimiento para la preparación de ésteres de metilentetraciclina", a favor de la peticionaria. El procedimiento que aquí se describe consiste en tratar lla-  
-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-hidroxi-tetraciclina (II), en forma de base libre o de una de sus sales, con un ácido

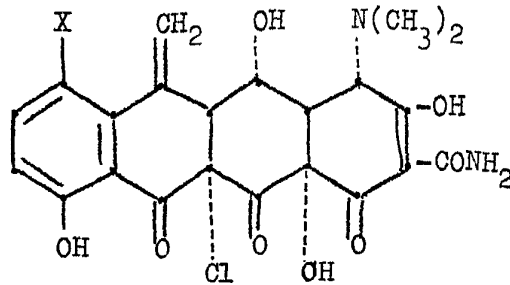
20.

orgánico que contenga en la molécula de 1 a 10 átomos de carbono, en presencia de un agente elegido del grupo constituido por <sup>el</sup>ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico y el ácido fluorhídrico, de manera que únicamente se esterifique el



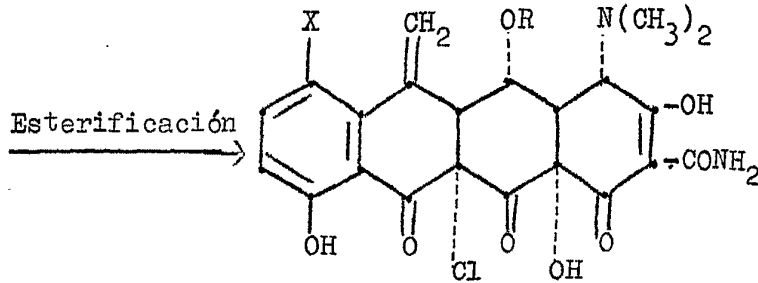
grupo hidroxílico de la posición 5. Según el procedimiento de la patente principal, se dechlorura luego el monoéster I por reducción, para obtener los compuestos tetraciclínicos farmacológicamente activos. El procedimiento del invento puede representarse así:

5.



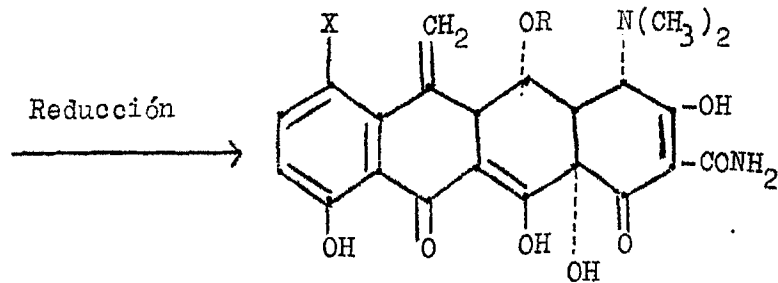
II

10.



I

15.



20.

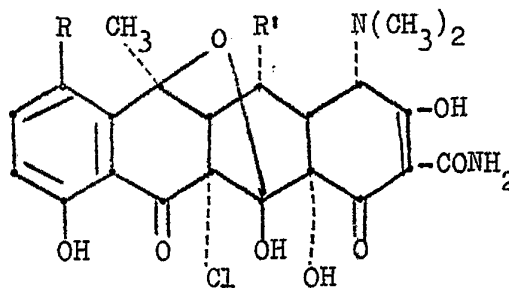
383337



donde X se toma del grupo constituido por hidrógeno, bromo y cloro.

5. La lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-hidroxi-tetraciclina II se prepara a su vez según el procedimiento descrito en la solicitud de patente Nº 18792 A/69 depositada en Italia el 27 de Junio de 1969, a favor de la peticionaria, procedimiento según el cual se hace reaccionar un lla-cloro-tetraciclina-6,12-hemicetal de la fórmula:

10.



III

15.

en la que R se toma del grupo constituido por hidrógeno, cloro, bromo y yodo, mientras que R' es hidrógeno o hidroxilo,

con un ácido alquilsulfónico apropiado, como el ácido metansulfónico o el ácido etansulfónico.

20.

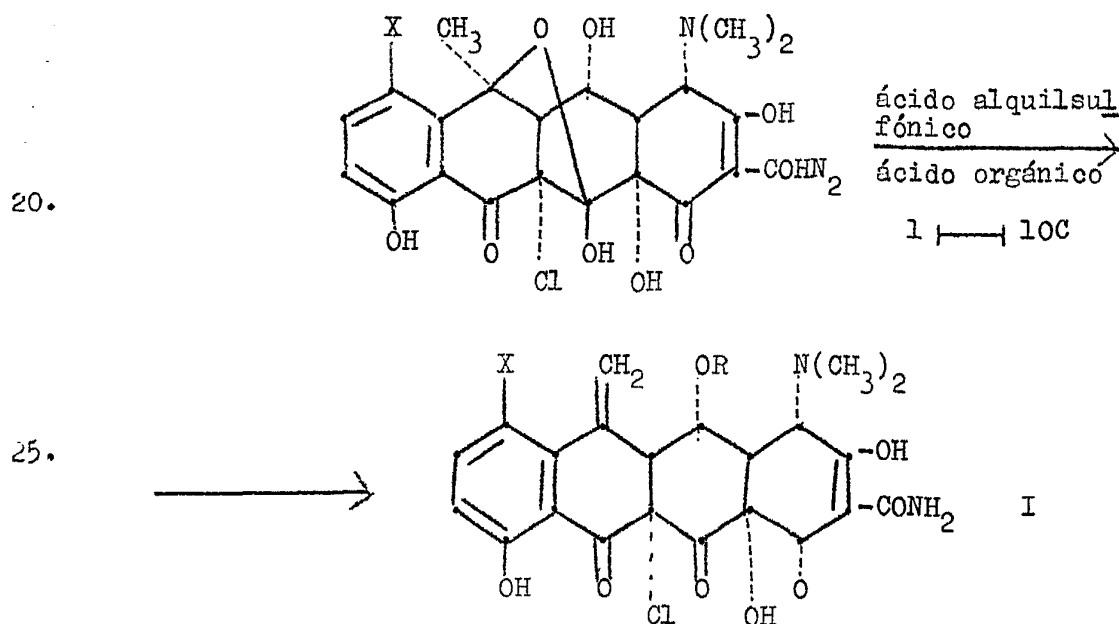
Ahora se ha descubierto, y este es el objeto del invento que aquí se expone, que haciendo reaccionar un

383337



- lla-cloro-5-hidroxi-6,12-hemicetal de la fórmula III, en el que R representa hidrógeno, cloro o bromo y R' es un grupo hidrofílico, con una mezcla formada por un ácido alquilsulfónico (como el ácido metansulfónico o el ácido etansulfónico) y un ácido orgánico que contenga en la molécula de 1 a 10 átomos de carbono, se obtiene directamente el éster clorado I, evitándose el paso por el derivado 6-demetil-6-deoxi-6-metilénico II. Es evidente la ventaja que representa actuar según se describe en el procedimiento de este invento, respecto a las dos solicitudes anteriores de patente: el nuevo método permite eliminar un paso, con la consiguiente facilidad de realización del procedimiento, ahorro de reactivos y acentuación de los rendimientos.

El procedimiento de este invento para preparar los intermediarios I se indica así:



383337



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

5. La reacción se efectúa a temperatura entre 5 y 50°C, por un período que abarca de 5 a 25 horas, y se aísla 5-monoéster de 11a-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-hidroxi-tetraciclina en forma de la base libre o de una de sus sales.

10. Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin limitarlo.

EJEMPLO 1

11a-Cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-acetiloxi-tetraciclina

15. Se suspenden en 250 cc de ácido acético glacial 50 g de 6,12-hemicetal de 11a-cloro-5-hidroxi-tetraciclina y luego se añaden 250 cc de ácido metansulfónico.

Se deja reposar por 16 horas a la temperatura ambiente la solución resultante y luego se la vierte en 10 litros de éter.

20. Se filtra en una capa de tierra de infusorios el precipitado semioleoso y de color pardo oscuro, se le disuelve en butanol y se le decolora con carbón. La solución resultante, límpida y de color amarillo claro, se concentra

383337



bajo presión reducida y se diluye con éter dietílico; después de secar, se obtienen 50 a 55 g de mesilato bruto de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-acetiloxi-tetraciclina, Rf 0,70 en cromatografía sobre papel Whatman Nº 1, amortiguado a pH 4,6 con tampón 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) (Farmaco Ed. Pr., 17, 728, 1962).

10. Para el revelado de las manchas con la lámpara de Wood, se rocía previamente el papel con una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  al 15%.

15. La base libre obtenida del mesilato de la manera conocida en la química de las tetraciclinas, muestra máximos de absorción en el espectro ultravioleta en 238, 282 y 382 milimicras en  $\text{CH}_3\text{OH} : \text{HCl}$  0,01-n (1:9) y en 235, 280 y 393 milimicras en  $\text{NaOH}$  0,01-n.

20. El espectro infrarrojo (KBr) muestra un máximo de absorción entre 3410 y 3458  $\text{cm}^{-1}$  y otros máximos en 1755, 1650, 1612, 1535 y 1230  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro NMR (DMSO) muestra las señales características siguientes:

$\text{CH}_3\text{COO}$	$\delta$ 2,0 s
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\delta$ 2,4 s
$=\text{CH}_2$	( $\delta$ 5,48 s $\delta$ 6,00 s
25. protones aromáticos	$\delta$ 6,9-7,8 mm.

383337



El 5-sulfosalicilato tiene máxima de absorción en el espectro infrarrojo en 3340, 1765, 1740, 1675, 1640, 1280, 1220, 1160 y 1050 cm<sup>-1</sup>. El espectro NMR (DMSO) muestra las señales características siguientes:

- 5.             $\text{CH}_3\text{COO}$                      $\delta$  2,1 s
- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$                  $\delta$  2,9 s
- =  $\text{CH}_2$                      $\left. \begin{array}{l} \delta 5,5 \text{ s} \\ \delta 6,0 \text{ s} \end{array} \right\}$
  
- protones aromáticos         $\delta$  6,8 - 8,2 m.

10.        EJEMPLO 2

11a-Cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-propioniloxi-tetraciclina

Actuando tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero empleando ácido propiónico en lugar de ácido acético, se obtiene mesilato de 11a-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-propioniloxi-tetraciclina (RF 0,80) y a continuación la base libre.

EJEMPLO 3

20.        11a-Cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-butiloxi-tetraciclina

Actuando tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero empleando ácido butírico en lugar de ácido acético,

383337



se obtiene mesilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-butiriloxi-tetraciclina (Rf 0,90) y a continuación la base libre.

EJEMPLO 4

5. lla-Cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-isobutiriloxi-tetraciclina

Actuando tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero empleando ácido isobutírico en lugar de ácido acético, se obtiene mesilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-isobutiriloxi-tetraciclina y a continuación la base libre.

10.

EJEMPLO 5

lla-Cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-pivaliloxi-tetraciclina

15.

Actuando tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero empleando ácido piválico en lugar de ácido acético, se obtiene mesilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-pivaliloxi-tetraciclina y a continuación la base libre.



383337

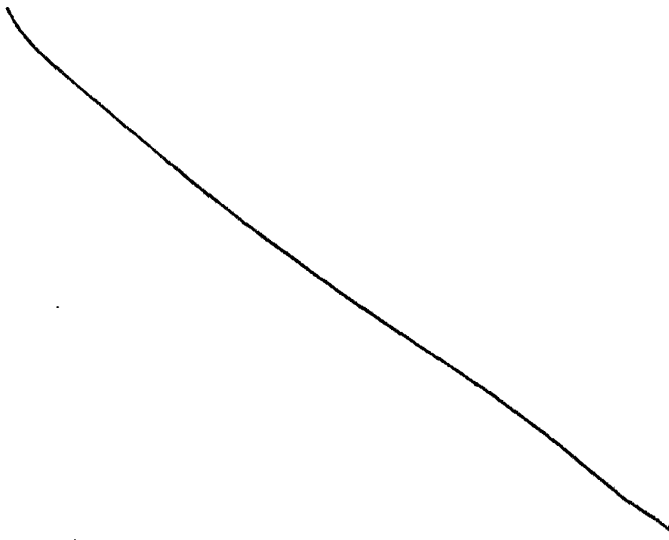
EJEMPLO 6

lla-Cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-caprililoxi-tetra-  
ciclina

5. Actuando tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero empleando ácido caprílico en lugar de ácido acético, se obtiene mesilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-capriloxi-tetraciclina y a continuación la base libre.

EJEMPLO 7

lla-Cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-dietilacetiloxi-  
-tetraciclina

10. Actuando tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero empleando ácido dietilacético en lugar de ácido acético, se obtiene mesilato de lla-cloro-6-demetil-6-deoxi-6-metilen-5-dietilacetiloxi-tetraciclina y a continuación la base libre.
- 15.
- 

383337

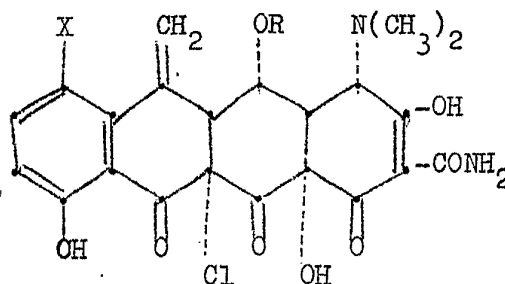


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, de declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 21624 A/69 del 4 de Septiembre de 1969.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 382.541 por "Procedimiento para la preparación de ésteres de metilen-tetraciclina" de la fórmula

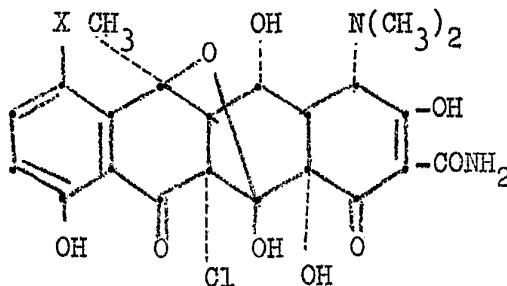
10.



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,  
caracterizado por hacerse reaccionar 6,12-hemicetal de lla-cloro-5-hidroxi-tetraciclina de la fórmula

383337



5.

en la que X tiene el mismo significado que antes, con una mezcla formada por un ácido alquilsulfónico y un ácido orgánico que contiene en la molécula de 1 a 10 átomos de carbono.

10.

2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado en que el ácido alquilsulfónico es ácido metansulfónico.

15.

3. Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado en que el ácido alquilsulfónico es ácido etansulfónico.

20.

4. Mejoras en el objeto de la patente principal nº382.541, por "Procedimiento para la preparación de ésteres de metilen-tetraciclina".

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de Septiembre de 1970

JAIMÉ ISERN

P. P.

Firmado: ROGUE SANZ HERRERO