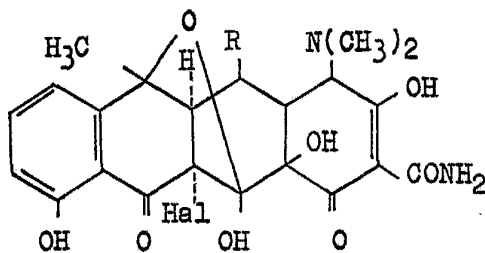


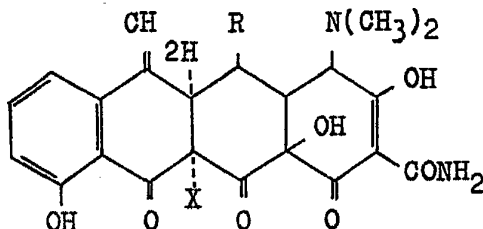


pendientes 11a-halo-6, 12-hemiketales de la siguiente fórmula:



en la que R = H ó OH, Hal = elemento halogeno.

Procedimientos preferidos son la clorinación y fluorización, que ofrecen los mejores resultados, Por esta razón, solamente los derivados de cloro y fluor son reivindicados en las Patentes de EE.UU. 3.109,007, y 3.165.551 y Patente Británica 995.031. Las mismas memorias describen un método para la deshidratación de 11a-cloro- o fluor-6, 12-hemiketales, convirtiéndolos en 6-dimetil-6-dioxi-6-metilen-11a-cloro ó derivados del fluor de la fórmula

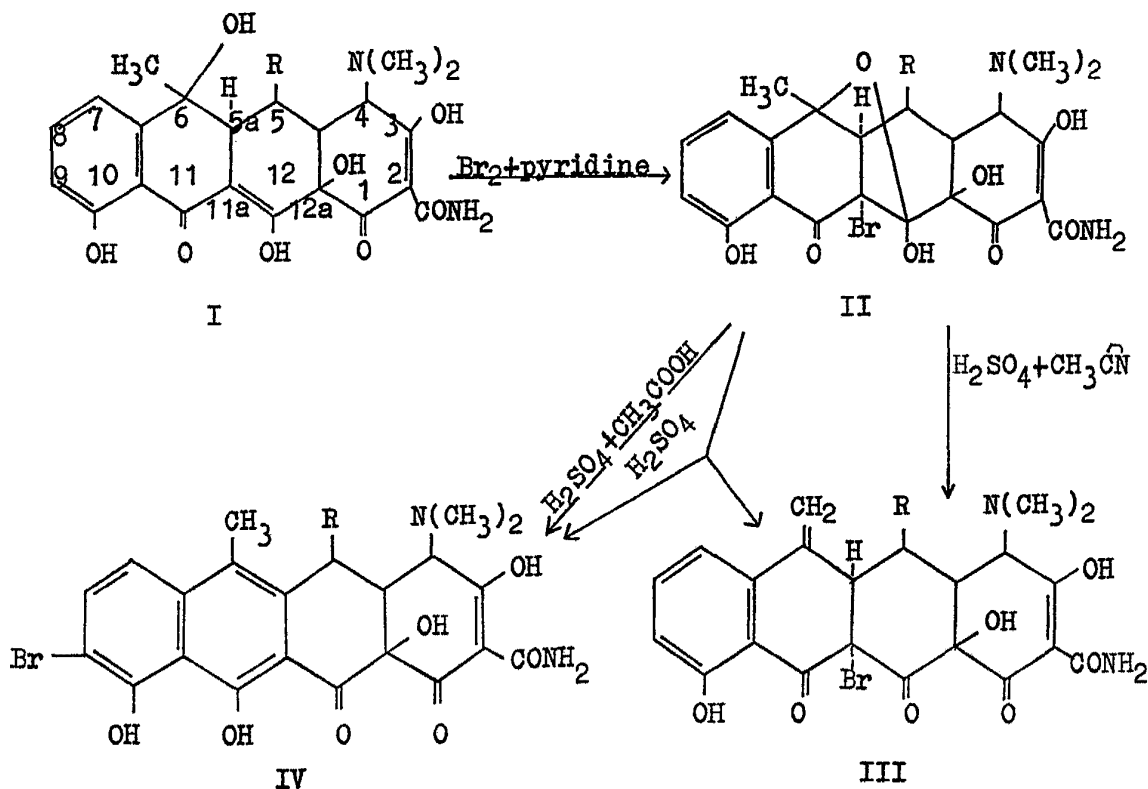


en la que R = H ó OH, X = Cl ó F. Se citan allí numerosos ácidos minerales como agentes de deshidratación. Los mejores resultados fueron obtenidos con 90 a 95 % de ácido sulfúrico, 80 a 85 % de ácido fosfórico, 60 a 70 % de ácido perclórico y ácido hidrofúrico líquido. Por deshalogenación de estos compuestos de acuerdo con los métodos químicos o catalítico-reductivos se obtienen sustancias con fuertes propiedades antibacteriales.



Se encontró que la brominación de tetraciclina y óxitetraciclina es llevada a cabo tan felizmente como la clo-
rinación y que los 11a-bromo-6, 12-hemiketales obtenidos son
deshidratados con el mismo rendimiento como sus cloro- ó fluor
homólogos. Se entiende que la dehalogenación de estos compues-
tos conduce a los mismos productos que cuando se aplica a -
los correspondientes derivados de cloro o flúor.

La invención se ilustra esencialmente en el siguien-
te esquema:



10 en donde R = H ó OH.

Por la brominación de anhidro tetraciclina-bases (I)
en un disolvente inerte, por medio del bromo, N-bromo-succini-
mida, N-bromo-acetamida y otros agentes de brominación, según
la Patente de EE. UU. 3.109.007, se obtienen rendimientos ex-
tremadamente bajos de los correspondientes 11a-bromo-6, 12-

15



hemiketales (II), mientras que, por el contrario, por la brominación de anhidro tetraciclina-bases, en un disolvente inerte, por medio de bromo en un disolvente orgánico y en presencia de bases convenientes, tales como piridina, morfolina, etc., se obtuvieron prácticamente puro 11a-bromo-6, 12-hemiketales, en los mismos rendimientos que cuando se preparan los correspondientes derivados de cloro ó flúor. La presencia de una base en esta reacción es de esencial importancia, y el disolvente se elige de conformidad con los reactantes y su reactividad específica en varios disolventes. Se obtienen óptimos resultados por medio de piridina y 1,2-dimetoxietano, y la mezcla de 1,2-dimetoxietano, respectivamente, en benceno como disolvente para tetraciclina y carbontetracloruro como disolvente para el bromo.

La deshidratación de 11a-bromo-6, 12-hemiketales, aplicada según el proceso descrito a los correspondientes derivados de cloro o flúor (para los derivados del bromo no hay datos disponibles) (Patente de EE. UU. 3.109.007, Patente Británica 995.031), no rindió resultados satisfactorios. Por la deshidratación de varias concentraciones de ácido sulfúrico se obtuvo una mezcla de productos, de los cuales se recuperaron las 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-bromotetraciclina (III) y 9-bromo-anhidrotetraciclina (IV) en un pobre rendimiento. Con el aumento de la concentración de ácido sulfúrico, el rendimiento del anhidro-derivado aumentó igualmente. Por medio de una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acético se obtiene prácticamente sólo 9-bromo-anhidrotetraciclina (R = H). La estructura de este compuesto es determinada por medio de absorción a la luz ultra-violeta, donde



aparece la característica máxima para los derivados-anhídrido de tetraciclina (λ_{max} 228, 276, 435 m μ), por el espectro-nmr que muestra la presencia de solamente dos átomos hidrógenos aromáticos y por comparación de los espectros ultra-violeta e infra-rojo con los de los conocidos 7-bromo-anhidrotetraciclina (P. Sensi, G.A. De Ferrari, G.G. - Gallo, R. Rolland; II Farmaco Ed. Sci. 10, 1955, 337). Esto muestra que los agentes de fuerte deshidratación conducen a un desplazamiento de bromo y a un curso de deshidratación diferente. Por esta razón, el mismo proceso para la deshidratación de 11a-cloro- ó flúor-6, 12-hemiketales en 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-cloro- ó flúor-derivados de tetraciclina, no puede ser aplicado con tanto éxito a los bromo-derivados. Las 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a bromo-tetraciclinas puras, son obtenidas en un alto rendimiento, por la deshidratación de los correspondientes 11a-bromo-hemiketales por medio de una mezcla de ácido sulfúrico con disolventes orgánicos, por ejemplo acetonitrilo.

Óptimos resultados fueron alcanzados por una mezcla de ácido sulfúrico y acetonitrilo en razón de 3 : 2 al : 2. La estructura de estos compuestos fué determinada sobre la base del espectro infra-rojo, mostrando una característica absorción para el grupo C = O a 5,7 μ , el espectro nmr, mostrando señales a 3,97 y 4,38 τ , dando evidencia del grupo metileno (R.K. Blackwood et al.; J. Am. Chem. Soc. 85, 1963, 3943). Estos datos, así como los espectros ultra-violeta, son prácticamente los mismos que los de los correspondientes 11a-cloro-derivados (Patente Británica - 995,031).



5 Como el proceso de brominación es, en principio, mas fácil de realizar que el proceso de clorinación ó fluorinación, en comparación con estos procesos la presente invención es mas ventajosa para preparar valiosos intermedios para la preparación de substancias antibacteriales altamente activas.

El proceso se ilustra mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

10 11a-bromotetraciclina-6, 12-hemiketal (II) R = H.

Anhidro tetraciclina (8.88g., 0.02 moles) es disuelto en 1,2-dimetoxietano (120 ml.). Bajo enfriamiento al hielo se añade piridina (1.8 moles) y después de 2 minutos se añade en forma de gotas una solución recién preparada de bromo en tetracloruro de carbono (9.2 ml.; la solución de bromo 15 1 ml. de bromo en 10 ml. de CCl₄). Después de agitar durante 2 minutos se añade agua (150 ml.) bajo enfriamiento y continuo agitado durante 15 minutos. El precipitado es filtrado, lavado con agua y subsiguientemente con acetona, y seca 20 do a temperatura ambiente. Se obtienen 4.3 g. (40 %) del producto como agujas incoloras.

Análisis: C₂₂H₂₃N₂O₈Br. H₂O = 541.37

Calc.: C 48.81 H 4.65 N 5.17 Br 14.76 %

25 Encontrado: C 48.32 H 4.85 N 5.15 Br 14.91 %

Ultravioleta: MeOH-0.01 N HCl 268, 350 m μ ; log 4.29, 3.57
max

Ejemplo 2

Brominación de tetraciclina por N-bromo-succinimida

Anhidro tetraciclina (4.33 g., 0.01 moles) es disuel



to en 1.29 dimetoxietano (60 ml.). A la solución enfriada al hielo se le añade N-bromo-succinimida (1.78 g., 0.01 moles) y es agitado durante 7 minutos. El precipitado formado es disuelto por adición de agua de hielo (60 ml.), se continúa el agitado durante 30 minutos y el producto cristaliza en forma de agujas incoloras. Por filtración, lavado con agua y acetona y secado a temperatura ambiente, se obtiene 11a-bromotetraciclina-6, 12-hemiketal (0.75 g., 14 %) de las mismas características físicas que el producto del ejemplo 1.

Ejemplo 3

Sulfato de 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-bromotetraciclina (III) R = H

11a-bromotetraciclina-6, 12-hemiketal (5.41 g., 0.01 moles) es añadido gradualmente a una mezcla de acetonitrilo (70 ml) y ácido sulfúrico (50 ml) a entre 5 y 10° bajo -- fuerte agitación y ésta continuada durante una hora. Entonces se añade n-butanol (500 ml.) y la temperatura se mantiene a 10° bajo agitación durante 30 minutos. Concluida la - cristalización, (la mezcla de reacción se deja en hielo durante toda la noche), el producto es filtrado, lavado con una mezcla de acetona y éter, después con éter solo, y secado a temperatura ambiente en ausencia de luz.

Se obtienen 5.10 g. (75 %) del producto.

Análisis: $C_{22}H_{23}N_2O_{11}SBr$ BuOH - 677.55

Calc.: C 46.09 H 4.91 N 4.13 Br 11.79%

Encontrado: C 45.97 H 5.00 N 4.30 Br 12.08%

Ultravioleta: MeOH-0.01 N HCl
max 237, 237, 377 m u;
log, 4.30, 4.24 3.59

Infra-rojo: KBr 5.7 u (absorción caracte. para el max grupo C=O)



nmr (CF_3COOH) 3.97 y 4.38 (señales para protones para el grupo metileno)

Ejemplo 4

5 Deshidratación de 11a-bromotetraciclina-6, 12-hemiketal por ácido sulfúrico.

11a-bromotetraciclina-6, 12-hemiketal (2.00g.) 0.0037 moles) se añade gradualmente mientras se agita fuertemente a 70 % de ácido sulfúrico (20 ml.) a 10°C y se continúa la agitación durante 90 minutos. Durante este periodo se precipitan cristales de la solución. Subsecuentemente se añade agua (50 ml.) y la temperatura es mantenida todavía a 10°C, el producto amarillo-naranja es filtrado, lavado con agua, una mezcla de acetona y éter, y secado a temperatura ambiente en ausencia de luz. Se obtiene una mezcla - (1.90 g.) de sulfato 9-bromoanhidrotetraciclina y sulfato 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-bromotetraciclina. De esta mezcla se obtiene por cristalización del dimetilformamida + dioxano el sulfato 9-bromo-annidrotetraciclina puro (IV) R = H (0.72 g., 31 %), que idéntico al producto del ejemplo 5, y por cristalización del metanol + N-butanol el sulfato 6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-bromotetraciclina puro -- (III) R = H (0.68 g., 27%) que es idéntico al producto del ejemplo 3.

Ejemplo 5

25 Deshidratación de 11a-bromotetraciclina-6- 12-hemiketal por medio de una mezcla de ácido sulfúrico y acético.

11a-bromotetraciclina-6, 12-hemiketal (3.3 g., 0.0061 moles) son añadidos gradualmente bajo agitación a ácido acético glacial (60 ml.) y subsiguientemente se añade, bajo enfriamiento, ácido sulfúrico concentrado (6.0ml.). La

401253

- 9 -



mezcla de reacción es mantenida durante 24 horas a temperatura ambiente, el producto precipitado extraído y lavado con una mezcla de acetona y éter, y secado a temperatura ambiente. Se obtienen 2.92 g. (77%) de sulfato 9-bromo-anhidrotetraciclina puro (IV) R = H.

Análisis: $C_{22}H_{23}N_2O_{11}SBr$ H O = 621.44

Calc: C 42.52 H 4.05 N 4.51 Br 12.86 %

Encontrado: C 42.90 H 4.03 N 4.44 Br 12.67 %

10 Ejemplo 6

5-hidroxi-11a-bromotetraciclina-6, 12-hemiketal (II) R=OH

Se disuelve anhidro oxitetraciclina (3.0 g. 0.0065 moles) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano y benceno (4 : 1, 50 ml) y se añade piridina (0.6 ml.). Después de 1 minuto se añade una solución de bromo en tetracloruro de carbono (3.1 ml., solución de bromo : 1 ml. de Br_2 en 10 mol. de CCl_4). Después de agitar durante un minuto se añade bajo agua de refrigeración (100 ml.), y se continúa el agitado por otros 30 minutos. El producto recuperado es filtrado, lavado con agua y acetona, y secado a temperatura ambiente. Se obtienen 1.06 g. (30%) del producto. El espectro infra-rojo es idéntico al espectro de 11a-bromotetraciclina-6, 12-hemiketal.

Ultravioleta $MeOH-0.01 N HCl$
Max 267,342 $m\mu$

25 Para el micro-análisis el producto es recuperado como hidrocloreuro.

Análisis $C_{22}H_{23}N_2O_9Br HCl$ = 575.82

Calc.: C 45.88 H 4.21 N 4.86%

Encontrado: C 45.73 H 4.46 N 4.97%



Ejemplo 7

Sulfato 5-hidroxi-6-dimetil-6-dioxi-6-metileno-11a-biomotetraciclina (III) R = OH.

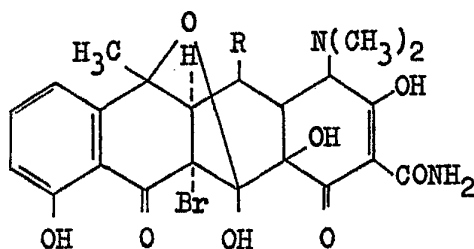
5 Se disuelve 5-hidroxi-11a-bromotetraciclina-6, 12-hemiketal (2.0 g., 0.0037 moles) en una mezcla (3 : 2) de ácido sulfúrico y acetonitrilo (20 ml), y se agita durante 90 minutos de 5º a 7º C. La mezcla de reacción es añadida con n-butanol (20 ml.) y después de 15 minutos con isopropil éter (150 ml.). El precipitado es filtrado, lavado con isopropanol, y secado a temperatura ambiente y en ausencia de luz.

10 Se obtienen 1.2 g. (52 %) de producto bruto. El espectro infra-rojo y el ultravioleta son aproximadamente los mismos que los del compuesto del ejemplo 3.

NOTA REIVINDICATORIA

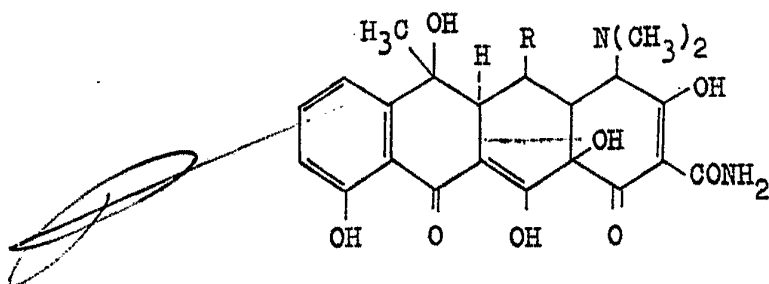
15 En esta Patente de Invención se reivindica:

1.- Proceso para la preparación de derivados de tetraciclina y sus análogos, caracterizado en que 11a-bromo-6, 12-hemiketal de la fórmula



en que R = H ó OH,

20 obtenida por la reacción anhidro tetraciclina-base de la fórmula,





en la que R = ó OH,
con bromo en presencia de bases, son deshidratados con una mezcla de ácido sulfúrico y un disolvente orgánico ó una mezcla de ácido sulfúrico y acético.


5 2.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la solución, enfriada al hielo, de anhídrido tetraciclina-base en un disolvente orgánico conveniente, por ejemplo 1,2-dimetoxietano ó una mezcla de 1,3-dimetoxietano, benceno, es adicionada por 4 a 6-veces exceso de bromo disuelto en tetracloruro de carbono y después de 2 minutos con agua y agitada durante otros 15 minutos.

10 3.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de reacción según la reivindicación 2, es filtrada, el producto es lavado con agua y acetona y secado a temperatura ambiente.

15 4.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto, según la reivindicación 3, es gradualmente adicionado a una cantidad de 10 a 30 veces de una mezcla de ácido sulfúrico y acetonitrilo (3 : 2 a 1 : 2) enfriado hasta 5 a 10°C, agitado durante una hora, adicionada por un disolvente conveniente, por ejemplo n-butanol, isopropil éter etc., continuando el agitado durante otros 30 minutos y dejándolo cristalizar.

20 5.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la suspensión, según la reivindicación 4, es filtrada, el producto lavado con un disolvente orgánico conveniente, por ejemplo una mezcla de acetona y éter (1 : 1), isopropanol etc., y éter, y secado a temperatura ambiente en ausencia de luz.

25



- 12 - 401253



5 6.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto, según la reivindicación 3, (R = H) es suspendido en una cantidad de 20-veces de ácido acético glacial y bajo enfriado y agitado, adicionados de una triple cantidad de ácido sulfúrico concentrado y dejada durante 24 horas a temperatura ambiente.

10 7.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la suspensión según la reivindicación 6, es -- filtrada, el producto lavado con un disolvente conveniente, por ejemplo una mezcla de acetona y éter, y secado a temperatura ambiente.

15 8.- " PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TETRACICLINA Y SUS ANALOGOS ", de conformidad en un todo en lo esencial y fines industriales a lo descrito en la precedente memoria descriptiva.

Esta memoria consta de DOCE hojas, escritas ó mecanografiadas por una sola cara a doble espacio.

Madrid 11 ABR. 1974

Por autorización de la interesada.