



IN. CL. <i>cotc</i>

P A T E N T E **418809**  
D E  
I N V E N C I O N

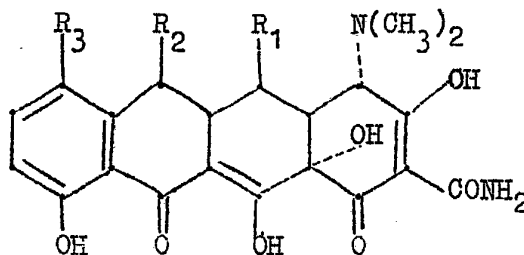
por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TETRACICLINA SUBSTITUIDOS EN LA POSICION 7", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA S.p.A., residente en MILAN (Italia)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de derivados de tetraciclina substituidos en la posici3n 7.

5. M3s concretamente, el objeto del presente invento es un nuevo procedimiento para la preparaci3n de derivados de tetraciclina substituidos en la posici3n 7 y que tienen la f3rmula estructural siguiente :



(I)

5.

en la que

R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, aciloxilo con 1 a 4 átomos de carbono,

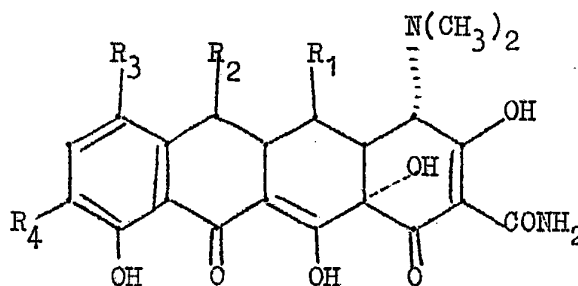
R<sub>2</sub> es hidrógeno, metilo,

10.

R<sub>3</sub> se elige del grupo constituido por nitro-, amino-, monoalquilamino-, dialquilamino, los radicales alquílicos con 1 a 4 átomos de carbono, de metilo, bencilo, aminometilo, acilaminometilo, carbalcoxiaminometilo y 4-hidantoinilo.

15.

El procedimiento del presente invento pasa a través de los correspondientes derivados substituidos en las posiciones 7 y 9, de la fórmula



20.

(II)

25.



en la que

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado indicado antes  
y

5.  $R_4$  se elige del grupo constituido por un radical alquílico y cicloalquílico, saturado o no, con 4 a 10 átomos de carbono.

10. Un objeto ulterior del presente invento son los derivados antes citados y el procedimiento para su preparación. Estos productos son nuevos y útiles de por sí como quimioterapéuticos o como intermediarios para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

15. Por la literatura se conocen cierto número de métodos para introducir un grupo nitro, amino, monoalquilamino o dialquilamino en la posición 7 de las tetraciclinas. Puede citarse, por ejemplo, J.J. Beereboom y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 82, 1960, pág. 1003 y J.H. Boothe y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 82, 1960, pág. 1253; Patentes estadounidenses nº 3.338.963, 3.148,212 y 3.226.436.

20. Según los métodos descritos en estas referencias de literatura y patentes, para preparar derivados con un grupo amino, monoalquilamino o dialquilamino en la posición 7, se pasa a través del derivado correspondiente 7-nitro.

25. Esto representa una gran desventaja, puesto que



la nitración de las tetraciclinas que tienen libres las posiciones 7 y 9 ofrecen mezclas inevitables de derivados 7- y 9-nitro, en donde prevalece el derivado 9-nitro sobre el otro. Este hecho implica un trabajo laborioso para la separación de los dos isómeros, de los que solo el isómero 7-nitro, formado en menor cantidad, se utiliza para la síntesis siguientes.

Por consiguiente, antes del presente invento, los compuestos de gran interés terapéutico como, por ejemplo, la 7-dimetilamino-6-deoxi-6-demetil-tetraciclina resultan difícilmente accesibles por el elevado coste de fabricación.

Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que dichos derivados mono-sustituidos en 7 pueden prepararse ventajosamente con elevado rendimiento y obtenerse productos unitarios a partir de los compuestos correspondientes que tienen la posición 7 libre de la fórmula IV.

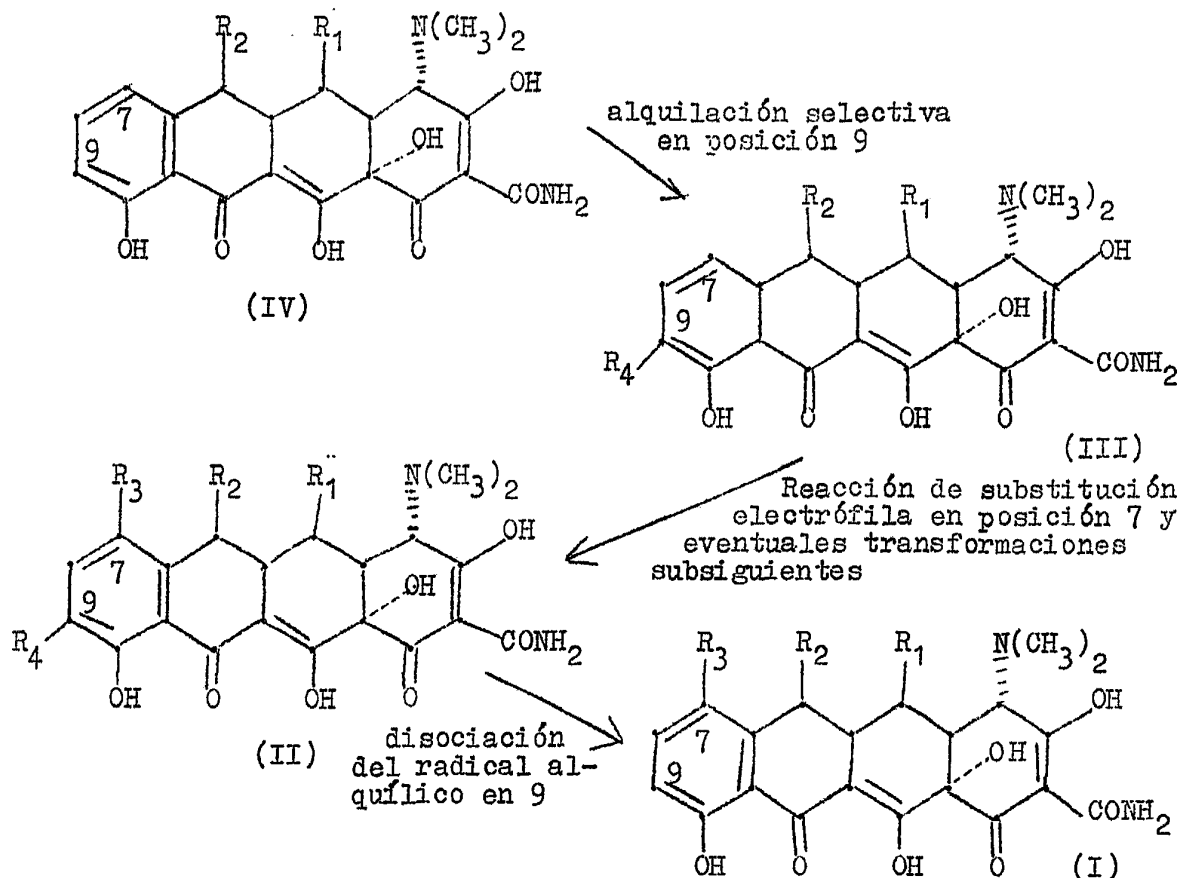
El procedimiento del presente invento, que se ilustrará a continuación con detalle, consiste esencialmente en una alquilación selectiva de dichos compuestos de la fórmula IV para obtener los mono-derivados correspondientes en 9 de la fórmula III, los cuales se someten a una reacción de sustitución electrófila en la posición 7 para obtener los derivados II, donde  $R_3$  puede ser cualquier sustituyente y en particular, nitro, bencilo, acilaminometilo, carbalcoxiaminometilo, 4-hidantoinilo y similares. Los 7-



derivados así obtenidos puede aislarse tal como son o transformarse, por medio de reacciones conocidas, en los correspondientes derivados 7-amino, 7-monoalquilamino y 7-dialquilamino, los radicales alquílicos con 1 a 4 átomos de carbono y en los correspondientes derivados de 7-metilo y 7-amino-metilo.

Subsiguientemente, estos derivados, tratados en condiciones apropiadas, eliminan el radical alquílico  $R_4$  en la posición 9 para dar, por último, el deseado mono-sustituido en 7 de la fórmula I.

El esquema que sigue muestra el procedimiento del presente invento





en donde

$R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$  tienen el mismo significado que el expuesto anteriormente.

- Dicho de otro modo, el progreso técnico del procedimiento del presente invento resulta evidente si se considera que, mientras se conoce del "arte anterior" que las sustituciones electrófilas en los compuestos de la fórmula IV conducen prevalentemente a productos 9 substituidos de los que se conoce la reducida actividad antibiótica, con el presente procedimiento se procede primero a la introducción de un substituyente en la posición 9, luego a la sustitución electrófila (por ejemplo, nitración) en posición 7, que es la única posición reactiva que queda libre y, por último, puede eliminarse el grupo protector en posición 9 mediante un tratamiento ácido para obtener el derivado monosubstituido en posición 7 deseado (I). La alquilación selectiva en la posición 9 de los productos de partida (IV) puede llevarse a cabo tratando dichos productos a la temperatura ambiente con un compuesto apropiado tomado del grupo constituido por un alcohol, un haluro alquílico y cicloalquílico, secundario y terciario, saturado o no saturado y por una olefina con 4 a 10 átomos de carbono, en presencia de un ácido fuerte de por sí incapaz de atacar el anillo D de las tetraciclinas. En calidad de ácido fuerte puede utilizarse un compuesto tomado del grupo constituido por el
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.

17 SEP



ácido metansulfónico, etansulfónico, etanolsulfónico, tri -  
fluorometansulfónico, fluorhídrico.

5. La reacción de alquilación puede efectuarse en presencia o no de un disolvente apropiado tal como dimetoxietano, diglima, dioxano, hexametilfosfotriamida.

10. Al final de la reacción el producto alquilado en 9 puede aislarse y purificarse según los métodos usuales. En la práctica se prefiere diluir la mezcla reaccional con agua, extraer el producto con disolventes miscibles con agua, concentrarlo a un reducido volumen e insolubilizarlo con la adición de éter etílico o éter de petróleo.

De forma alternativa, el producto obtenido puede precipitarse directamente de la mezcla reaccional mediante la adición de éter etílico o éter de petróleo.

15. El producto así obtenido III se somete a una reacción de sustitución electrófila en la posición 7. El sustituyente que entra en la posición 7 del producto III puede serlo cualquiera y particularmente nitro, bencilo, acilaminometilo, 4-hidantoinilo y análogos. Las condiciones  
20. experimentales para llevar a cabo la sustitución electrófila son bien conocidas por los expertos en el arte.

Los detalles operativos se exponen en los ejemplos.

25. Por lo general las operaciones se efectúan en medio de ácido anhídrico, utilizando ácidos del tipo del ácido



- alquilsulfónico, trifluoroacético, fluoruro de hidrógeno y análogos, a una temperatura comprendida entre 0<sup>o</sup> C y 50<sup>o</sup>C. La introducción de un grupo nitro puede llevarse a cabo con los agentes de nitración usuales. En ciertas ocasiones es
5. preferible operar con nitratos en presencia de ácidos fuertes. La introducción de un grupo de carbalcoxi-aminometilo puede efectuarse por reacción con un metilen-bis-alquilure-tano y la introducción de un hidantoinilo puede efectuarse por reacción con 5-alcoxi-hidantoina.
10. La introducción de un grupo de acilaminometilo pue de llevarse a cabo por reacción con una N-hidroximetilamida de un ácido apropiado, tal como el ácido trifluoroacético.
- Debe hacerse constar que es también objeto del presente invento la conversión usual del grupo en la posi-
15. ción 7, efectuada sobre la tetraciclina correspondiente de la estructura II, en otro obtenido por reducción, reducción alquilante, oxidación y acilación.
- En particular se refiere a la conversión del gru-
20. po 7-nitro en el 7-amino, la conversión del grupo 7-amino en el grupo 7-mono y dialquilamino, la conversión de un gru-po 7-aminometilo en 7-metilo y similares. En particular, la nitración de un compuesto de la estructura (III) puede efectuarse directamente como puede apreciarse en los ejem-plos que siguen a la descripción.
25. La nitración puede efectuarse con un nitrato apro



5. piado en presencia de un ácido fuerte frío, de preferencia entre  $-5^{\circ}$  y  $+20^{\circ}\text{C}$ . Por lo general se utiliza nitrato sódico o potásico y fluoruro de hidrógeno. Asimismo se obtienen buenos resultados con ácido sulfúrico anhidro concentrado. El tiempo de la reacción es bastante reducido; desde unos pocos minutos hasta una hora.

10. Al término de la reacción puede aislarse el producto de nitración y purificarse según los métodos usuales, teniendo presente que, contrariamente al "arte anterior" el derivado 7-nitro se forma siempre cuando la posición 9 está ocupada.

15. En el caso particular de la nitración en HF de 6-demetil-6-deoxi-9-alkil-tetraciclina (compuesto III donde  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ) al término de la reacción se concentra el residuo hasta reducido volumen y se recogen con un disolvente miscible en agua, del tipo de los alcoholes o las cetonas inferiores, tal como etanol y acetona.

20. Con la adición de un éter alquílico inferior, tal como éter etílico, precipita el producto bruto, el cual se disuelve en agua. Se ajusta el pH a valores alrededor de 5, y luego se extrae la solución acuosa con disolvente inmiscible en agua tal como el acetato de etilo. La dilución con éter etílico y éter de petróleo produce la precipitación de la 6-dimetil-6-deoxi-7-nitro-9-alkil-tetraciclina, que puede aislarse y caracterizarse como tal o someterse a una de

25.



- las conversiones del grupo 7-nitro antes indicadas. En particular, la 6-demetil-6-deoxi-7-nitro-9-alquil-tetraciclina puede reducirse tanto químicamente como catalíticamente para obtener la 6-demetil-6-deoxi-7-amino-9-alquiltetraciclina correspondiente. La reducción catalítica puede llevarse a cabo en un disolvente polar como es el agua, los alcoholes inferiores, los ácidos inorgánicos u orgánicos inferiores o en sus mezclas, en presencia de un catalizador constituido por un metal noble, tal como paladio, rodio, platino finamente dividido o depositado en los vehículos usuales, como por ejemplo, carbón paladiado. Asimismo pueden utilizarse ventajosamente los compuestos de los metales nobles antes citados tal como  $PtO_2$ .
- 5.
- 10.

- Las condiciones de dicha reducción catalítica no son críticas; generalmente se prefiere operar a la temperatura y presión ambiental. Al término de la reducción puede aislarse la 6-demetil-6-deoxi-7-amino-9-alquil-tetraciclina así formada de la mezcla reaccional según los métodos usuales para estos productos. Por lo general, después de la filtración del catalizador se prefiere concentrar hasta volumen reducido y mediante la adición de éter etílico el producto deseado, o sea cristaliza la 6-demetil-6-deoxi-7-amino-9-alquil-tetraciclina.
- 15.
- 20.

- Este producto, disuelto en alcohol, se somete luego a alquilación reductiva con un compuesto de carbonilo
- 25.



con 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un catalizador apropiado del tipo de los utilizados para la reducción del grupo 7-nitro antes indicado.

- Asimismo, las otras condiciones experimentales para esta reducción de alquilación no son críticas, siendo, preferible, por lo general, operar a la presión y la temperatura del ambiente. Al término de la reducción se filtra el catalizador, se concentra la solución hasta volumen reducido y se cristaliza el producto con éter etílico.
- 5.
10. En forma alternativa puede efectuarse, ventajosamente, en una sola etapa la reducción del grupo 7-nitro y la siguiente reducción alquilante en presencia de un aldehído o de una cetona con 1 a 4 átomos de carbono. Por último, una vez obtenidos los compuestos de la estructura II,
15. se elimina el grupo protector en 9 para obtener, finalmente, los compuestos deseados de la estructura I. Esta eliminación puede llevarse a cabo tratando los compuestos de la estructura II con los mismos ácidos utilizados para la alquilación selectiva (etapa IV ——— III) ya ilustrada anteriormente y expuesta, asimismo, con detalle en los ejemplos siguientes.
- 20.

Esta reacción de disociación puede llevarse a cabo en presencia o no de aceptores de carbocationes, tales como anisol, resorcina y sus éteres, fluorofluocina y sus éteres, dialquilsulfuros, mercaptanos, metionina, triptó-

25.



fano y análogos. Las condiciones experimentales son idénticas a las de la alquilación selectiva antes expuesta.

- Al término de la reacción se aísla el producto deseado de la estructura I de la mezcla reaccional y se purifica según los métodos convencionales para esta clase de compuestos. Por lo general es preferible insolubilizar el material bruto por la adición de un disolvente apropiado, volverlo a disolver en agua, ajustar el pH a un valor apropiado y extraer el producto con un disolvente inmiscible en agua.
- 5.
- 10.

El producto deseado cristaliza por concentración.

En particular, para obtener la 7-dimetilamino-6--demetil-6-deoxi--tetraciclina (compuesto I, donde  $R_1 = R_2 = H$  y  $R_3 = -N \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ) se procede, de preferencia, como sigue:

- 15.
- 20.
- 25.
- Se disuelve la 7-dimetilamino-6--demetil-6-deoxi--9-alquil-tetraciclina en uno de los ácidos antes indicados, como el ácido metansulfónico y sus derivados en presencia o no de resorcina o anisol y se deja a la temperatura ambiente durante un tiempo que varía entre 2 y 30 horas. Por último se precipita el producto reaccional por la adición de éter etílico. Se disuelve el material bruto en alcoholes y se decolora con carbón. Precipita un material bruto por concentración de la solución filtrada y subsiguiente dilución con éter etílico. Este se disuelve en agua, se ajusta el pH de la solución obtenida alrededor de 6 y se extrae a



- fondo con cloroformo. El extracto en cloroformo se concentra hasta un volumen reducido. Por dilución con un disolvente apropiado, tal como éter etílico y éter de petróleo cristaliza la 7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina que
5. tiene las mismas características que una muestra preparada según la literatura del mismo antibiótico conocido con el nombre genérico de Minociclina [J. Med. Chemistry 10, 1967, pág. 447].

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

EJEMPLO 1

9-terciobutil-6-demetil-6-deoxitetraclina.-

- Se disuelven 10,5 g de clorhidrato de 6-demetil-
15. -6-deoxitetraclina en 70 cc de ácido metan-sulfónico; se adicionan 25 cc de hexametilfosfotriamida y se satura la solución con isobutileno a 15°C. Después de agitar durante 5 horas a la temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccional con 200 cc de agua y se extrae tres veces con n-butanol. Se lavan con agua los extractos de butanol y se eva-
20. poran hasta un volumen reducido. Por dilución con éter se separa un sólido, que se suspende en 150 cc de agua, se ajusta el valor pH a 5 con NaOH 4 N, y luego se extrae tres veces con acetato de etilo.

- Se secan los extractos sobre sulfato sódico anhi-
25. dro, se concentran en vacio hasta volumen reducido y se di-



- luyen con éter de petróleo; luego se separa la 9-tercibutil-  
-6-demetil-6-deoxitetraciclina. Espectro UV en MeOH/HCl 0,01  
N:  $\lambda_{\text{max}}$  272 y 345 nm, ( $E_{272}/E_{345}=1,2$ ). Espectro de  
R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,40  $\delta$  (C ( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>); 6,53 y 7,33  $\delta$  (d,  
5. J=8HZ; protones aromáticos).

EJEMPLO 2

9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraciclina.-

10. Se disuelven 0,50 g de 6-demetil-6-deoxitetracicli-  
na en 5 cc de ácido metansulfónico; se adicionan 3 cc de ter-  
cibutanol y se agita durante 22 horas a la temperatura ambien-  
te. Se diluye la solución con agua y se extrae el producto  
con butanol.

15. Los extractos de butanol se tratan como en el ejem-  
plo 1. Se obtiene la 9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetracicli-  
na que tiene las mismas características que las indicadas en  
el ejemplo 1.

EJEMPLO 3

7-nitro-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraciclina.

20. Se disuelven en un reactor de teflón 4,4 g de 9-ter-  
cibutil-6-demetil-6-deoxitetraciclina en 50 cc de HF anhidro.  
Se adiciona 1 g de nitrato potásico con refrigeración externa  
con hielo, se agita durante 5 minutos y se evapora el HF.

25. Se recoge el residuo con acetona y metanol, se fil-  
tra, se decolora y se concentra: por dilución con éter etíli-



5. co precipita un sólido que se disuelve con agua. Se ajusta el pH de la solución a 5,3 y se extrae con acetato de etilo. Se lavan los extractos con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se concentran y se diluyen con éter y éter de petróleo lo que da la 7-nitro-9-tercibutil-6-demetil-deoxi-tetraciclina.

Espectro U.V. en MeOH/HCl 0,01 N:  $\lambda_{\max}$  268 y 350 ( $E_{268}/E_{350}=1,46$ ). Espectro de R.M.N. ( $CDCl_3$ ):

10. 1,43  $\delta$  ,  $\Delta$   $[-C(CH_3)_3]$   
8,05  $\delta$  ,  $\Delta$  ( $C_8$ -H aromático).

#### EJEMPLO 4

#### 7-nitro-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraciclina.-

15. Se disuelve 6-demetil-6-deoxi-tetraciclina (1g) en 3 cc de butanol terciario y 5 cc de ácido metansulfónico y se mantiene agitada la mezcla durante 12 horas a 30°C. Luego se adiciona 0,960 g de nitrato potásico y se mantiene con agitación durante 6 horas a 30°C. Se vierte la mezcla sobre hielo y la solución acuosa así obtenida se ajusta a pH de 5,5 con hidróxido sódico acuoso 5N y se extrae con cloroformo. Se lava la solución clorofórmica con agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta volumen reducido en vacío. El producto deseado precipita con la adición de éter de petróleo. Después
20. de permanecer 1 hora en el refrigerador se filtra el producto y se seca, en vacío, durante 2 horas a 50°C. Se ob-
- 25.



17

tienen 0,950 g de producto que tiene las mismas características que las indicadas al final del ejemplo 3.

EJEMPLO 5

7-amino-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraclina

5. Se hidrogena a la temperatura y presión del ambiente, en presencia de 0,25 g de PtO<sub>2</sub> una solución de 0,88 g de 7-nitro-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraclina en 60 cc de metanol conteniendo 4,1 cc de HCl 1N. Se filtra, se concentra, se diluye con isopropanol, se reconcentra y luego
10. se precipita con éter; el sólido comprende el diclorhidrato de 7-amino-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraclina.

Espectro de U.V. en MeOH/HCl 0,01N:  $\lambda_{max}$  269 y 349 nm, (E<sub>269</sub>/E<sub>349</sub>=1,52)

15. Espectro de R.M.N.  $\left[ \text{DMSO-d}_6 \right]$ : 1,30  $\delta$  ,  $\delta$   $\left[ \text{C}(\text{CH}_3)_3 \right]$  7,69  $\delta$  ,  $\delta$  (C<sub>8</sub>-H aromático).

EJEMPLO 6

7-dimetilamino-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraclina.

20. Se disuelven 0,85 g de diclorhidrato de 7-amino-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraclina en 80 cc de metanol; se adicionan 0,25 g de carbón paladiado al 10% y 3,2 cc de formaldehido acuoso al 40% y luego se hidrogena a la temperatura y presión del ambiente.

25. Se filtra el diclorhidrato de 7-dimetil-amino-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraclina, se concentra y se precipita con éter.



Espectro U.V. en MeOH/HCl 0,01N :  $\lambda_{\max}$  269 y 353 nm.

( $E_{269}/E_{353} = 1,42$ )

Espectro de R.M.N. ( $CDCl_3$ ) :

5.	1,42 $\delta$ , $\delta$	( $C(CH_3)_3$ )
	2,45 $\delta$ : $\delta$	( $N(CH_3)_2$ )
	2,59 $\delta$ , $\delta$	( $N(CH_3)_2$ )
	7,22 $\delta$ , $\delta$	( $C_8$ -H aromático)

Pueden lograrse los mismos resultados si se procede a la reducción de la 7-nitro-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraclina en presencia de formaldehído, obteniéndose directamente la 7-dimetilamino-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraclina.

10.

#### EJEMPLO 7

#### 7-dimetilamino-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraclina

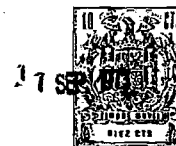
15.

Se hidrogena en presencia de catalizador de  $PtO_2$  (2g), a la presión y temperatura del ambiente, una solución de 7-nitro-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraclina (7,2 g) en 250 cc de metanol y 16 cc de ácido clorhídrico acuoso 2N.

20.

La reducción se completa al cabo de 2 horas, aproximadamente. Sin aislar el producto se elimina el catalizador por filtración y se adicionan 2 g de Pd/C al 10% y 25 cc de solución acuosa al 40% de formaldehído y todo ello se hidrogena a la presión y temperatura del ambiente hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se elimina el catalizador por filtración y se evapora todo el alcohol en

25.



vacío recogiéndose el residuo con agua.

5. Se ajusta el pH de la solución acuosa a 6,5 con hidróxido sódico acuoso 2N y se extrae con  $\text{CHCl}_3$ , lavándose la solución clorofórmica con agua destilada y secándose sobre sulfato sódico anhidro. Todo ello se concentra hasta volumen reducido en vacío y se precipita con éter de petróleo. Se filtra y se seca. Se obtienen 5,6 g de producto. La concentración de las aguas madres hasta un volumen muy reducido da 200 mg más de producto. Total 5,8 g (80,6%).

10.

EJEMPLO 8

7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxitetraciclina.-

15. Se disuelven 0,70 g de 7-dimetilamino-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraciclina en 8 cc de ácido trifluorometansulfónico y se deja en reposo durante 30 horas. Se vierte en 600 cc de éter etílico y se filtra. Se disuelve de nuevo el filtrado en metanol-isopropanol, se decolora la solución con carbón, se concentra hasta un volumen reducido y se diluye con éter. El sólido que se separa se disuelve en 50 cc de agua.
20. Se ajusta el pH de la solución a 6,5 con solución de hidróxido sódico. Se extrae cuatro veces con cloroformo: se concentra la fase orgánica hasta volumen reducido; por dilución con éter etílico y éter de petróleo precipita la 7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxitetraciclina que tiene las mismas características que la
25. muestra preparada según la literatura *J. Med. Chemistry*,

7 SEP



10, 44 (1967)7.

EJEMPLO 9

7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina (Minociclina)

5. Se calienta a 60°C, durante 8 horas, y se mantiene a la temperatura del ambiente durante 12 horas una solución de 5 g de 7-dimetilamino-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina en 2,5 cc de anisol y 50 cc de ácido trifluorometansulfónico. Luego se destila en vacío el ácido trifluorometansulfónico (28-30°C a 0,6 mm de Hg), se recuperan
10. 35 cc de éste (70%) mientras que se vierte el residuo sobre hielo. Se ajusta el pH de la solución resultante a 6,5 con hidróxido sódico acuoso 5N; se separa algo de alquitrán. Se ajusta el pH de la solución al valor 2 con ácido clorhídrico acuoso (2N), se decanta y se lava la solución acuosa con
15. éter etílico para eliminar el anisol. Luego se ajusta el pH a 6,5 con hidróxido sódico acuoso 2N y se extrae con cloroformo; luego se lava la fase orgánica con agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío hasta sequedad.
20. Luego se disuelve el residuo en 20 cc de cloruro de metileno precipitando el producto con éter de petróleo (200 cc). Se concentra todo ello a 70 cc y se ajusta de nuevo a 250 cc con éter de petróleo. Se filtra el precipitado y se seca (2 g). Se disuelven los alquitranes en metanol
25. y se ajusta la solución así obtenida a un pH de 6,5 con



4775

- hidróxido sódico acuoso 2N. Se evapora la solución en vacío hasta sequedad, se recoge el residuo con agua y se extrae unas pocas veces con cloroformo (total 500 cc). Se seca la solución sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío
5. hasta sequedad. Luego se disuelve el residuo en 20 cc de cloruro de metileno y se precipita el producto mediante la adición de éter de petróleo (100 cc). Se concentra hasta unos 30 cc y luego se diluye la solución concentrada hasta 120 cc con éter de petróleo. Se filtra el precipitado y se
10. seca (800 mg). Se obtienen en total 2,8 g de 7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina (Minociclina). (Rendimiento = 63 %). La base de Minociclina puede transformarse en monoclóridato en una forma de por sí conocida.

- Este monoclóridato sometido a análisis espectroscópico (U.V. I.R, y R.M.N. en DMSO -6d) resulta idéntico a una muestra auténtica.
- 15.

#### EJEMPLO 10

#### 9-terciobutil-alfa-6-deoxi-5-hidroxitetraciclina.-

- Se disuelven 3 g de clorhidrato de alfa-deoxi-5-hidroxitetraciclina en 20 cc de ácido metansulfónico y se satura la solución con isobutileno a 15°C. Después de agitar durante 5 horas a la temperatura del ambiente, se diluye la solución con 800 cc de éter etílico y se filtra. Se disuelve el residuo en 60 cc de agua, se ajusta el pH a
- 20.
25. 5 + 5,2 por adición de solución de hidróxido sódico y se



extrae con acetato etílico.

5. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta volumen reducido. Por adición de éter de etilo y éter de petróleo se obtiene la 9-tercibutil-alfa-6-deoxi-5-hidroxitetraciclina. Espectro U.V. en MeOH/HCl 0,01N:  $\lambda_{\max}$  272 y 346 nm. ( $E_{272}/E_{346}=1,32$ ) Espectro de R.M.N. [DMSO- $d_6$ ]: 1,36  $\delta$  [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 6,80 y 7,48  $\delta$  (d, J=8Hz, protones aromáticos).

10.

EJEMPLO 11

9-adamantil-alfa-6-deoxi-5-hidroxitetraciclina.

15. Se disuelve 1 g de clorhidrato de alfa-6-deoxi-5-hidroxitetraciclina en 10 cc de ácido metansulfónico, se adicionan 0,380 g de 1-hidroxi-adamantano y 0,3 cc de hexametilfosfotriamida y se deja durante 4 horas a la temperatura del ambiente con agitación.

20. Se diluye la solución con 300 cc de éter etílico; se disuelve el precipitado en 40 cc de agua, se ajusta el pH a 4,6 con solución de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta volumen reducido; por adición de éter y éter de petróleo se obtiene la 9-adamantil-alfa-6-deoxi-5-hidroxitetraciclina.

25.

Espectro U.V. en MeOH/HCl 0,01N:  $\lambda_{\max}$  272 y 346 nm. ( $E_{272}/E_{346}=1,26$ ) .



Espectro de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,65 y 2,09  $\delta$  (m, metilenos de adamantano); 6,85 y 7,35  $\delta$  (d,  $J=8\text{Hz}$ , protones aromáticos).

EJEMPLO 12

5. 9-adamantil-6-demetil-6-deoxitetraciclina.

Se disuelven 0,500 g de 6-demetil-deoxitetraciclina en 5 cc de ácido metansulfónico; se adicionan 0,260 g de 1-hidroxi-adamantano y 0,5 cc de hexametilfosfotriamida y se deja durante 5 horas a la temperatura ambiente con agitación.

10.

Procediendo como en el ejemplo 11, se obtiene la 9-adamantil-6-demetil-6-deoxitetraciclina.

Espectro U.V. en MeOH/HCl 0,01N:  $\lambda_{\text{max}}$  275 y 350 nm.

( $E_{275}/E_{350} = 1,38$ ).

15.

Espectro de R.M.N. [ $\text{COCl}_2$ ]: 1,78 y 2,12  $\delta$  (m, metilenos de adamantano); 6,39 y 7,27  $\delta$  (d,  $J=8\text{Hz}$ ; protones aromáticos).

EJEMPLO 13

20.

6-demetil-6-deoxi-7-(N-carbetoxi-aminometil)-9-tercibutil-tetraciclina.-

Se disuelve 1,08 g de 6-demetil-6-deoxi-9-tercibutil-tetraciclina y 0,410 g de metilen-bis-etil-uretano en 20 cc de ácido trifluoro-acético y se agita durante 16 horas a la temperatura del ambiente.

25.

Se separa por evaporación en vacío el ácido tri-



- fluoroacético, se recoge el residuo con 30 cc de acetato de etilo, se concentra hasta volumen reducido, se adicionan algunas gotas de isopropanol y se precipita el producto con éter de etilo. El sólido obtenido por filtración y lavado con éter de etilo se disuelve en acetato de etilo, se ajusta el pH de la solución a 7 con trietilamina y se lava tres veces con agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra hasta casi alcanzar la sequedad, se adiciona éter etílico (20 cc), se evapora hasta volumen reducido (4-5 cc) y se precipita el producto con éter de petróleo.
- 5.
- 10.

Espectro U.V. en MeOH/HCl 0,0LN:  $\lambda_{\max}$  273 y 345 nm.

( $E_{273}/E_{345}=1,22$ ).

- Espectro de R.M.N.  $\int$  CDCl<sub>3</sub>: 1,21  $\delta$  (t, ) = 7Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,38  $\delta$  (s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 4,10  $\delta$  (q) = 7Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 7,30  $\delta$  (s, C<sub>8</sub>-H aromático).
- 15.

#### EJEMPLO 14

##### 7-hidantoinil-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxitetraciclina.

- Se disuelven 3 g de base de 9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina en 40 cc de ácido trifluoroacético. Se adiciona 1,4 g de 5-n.butoxi-hidantoína y 3 cc de ácido metansulfónico. Se deja en reposo durante tres días a la temperatura ambiente y se evapora en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo con isopropanol y se precipita con éter etílico. Se disuelve en agua el precipitado, se ajusta el pH a 5 con solución de hidróxido sódico y se extrae con ace-
- 20.
- 25.



tato de etilo. Se lavan los extractos con agua, se decoloran y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se concentra y se precipita con éter de petróleo.

Espectro U.V. en MeOH/HCl 0,01N:  $\lambda_{\max}$  272 y 345 nm.

5. ( $E_{272}/E_{345} = 1,15$ )

Espectro de R.M.N. [ $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO } d_6$ ]: 1,38  $\delta$  (s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 5,26  $\delta$  (s,  $\text{C}_5$  -H de hidantoina); 7,35  $\delta$  (s,  $\text{C}_8$ -H aromático).

#### EJEMPLO 15

Dealquilación de la 9-tercibutil-alfa-6-deoxi-5-hidroxi-tetraciclina.

10.

Se disuelven 0,500 g de 9-tercibutil-alfa-6-deoxi-5-hidroxitetraciclina (ejemplo 10) en 5 cc de ácido metansulfónico y se deja en reposo durante 2 horas a la temperatura del ambiente. Esto se diluye con 400 cc de éter; se disuelve el sólido separado en agua y el pH de la solución se ajusta a 5 con NaOH y se extrae con butanol. Se concentra el extracto de butanol hasta volumen reducido; por dilución con éter se separa la alfa-6-deoxi-5-hidroxitetraciclina, que tiene las mismas características que las de una muestra preparada según la literatura [*J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2643, (1963)]7.

15.

20.

#### EJEMPLO 16

9-tercibutil-7-nitro-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina.

25.

Se disuelven 0,37 g de 9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina y 0,12 g de  $\text{NO}_2\text{BF}_4$  al 95% (10% en exce-



- so) en 10 cc de HF enfriado a  $-60^{\circ}\text{C}$ . Se evapora inmediatamente la solución bajo presión reducida y se disuelve el residuo en acetona. Se decolora la solución acetónica con carbón y se concentra hasta volumen reducido. Por dilución
5. con éter etílico/éter de petróleo precipita el fluorhidrato bruto, que se disuelve en agua y se extrae la solución con éter etílico/acetato de etilo, ajustándose luego el pH a 5,2 con NaOH 2N. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 4 veces con éter.
10. Los extractos recogidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran hasta volumen reducido.
- Por dilución con éter de petróleo se obtienen 0,25 g de 9-tercibutil-7-nitro-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina que
15. tiene las mismas características que las indicadas en el ejemplo 3.

#### EJEMPLO 17

##### 6-demetil-6-deoxi-7-hidantoinil-tetraciclina.

- Se disuelven 2 g de 9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-7-hidantoinil-tetraciclina en 1 cc de anisol y 30 cc de fluoruro de hidrógeno anhidro y se deja en reposo la solución resultante durante 3 días.
- 20.

- Se evapora el exceso de fluoruro de hidrógeno, se disuelve el residuo en metanol, se decolora la solución con carbón y se concentra hasta un volumen muy reducido; la di-
- 25.



lución con isopropanol/éter etílico precipita el fluorhi -  
drato de 6-demetil-6-deoxi-7-hidantoinil tetraciclina.

Espectro U.V. en CH<sub>3</sub>OH-HCl 0,01N: lambda<sub>max</sub> = 270 y  
348 milimicras con E<sub>270</sub>/E<sub>348</sub> = 1,28;

5. Espectro de R.M.N. (DMSO -d<sub>6</sub>): 2,33 δ (S, -N  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ )

5,35 δ (S amplia, C<sub>5</sub>-H de hidantoina)

6,71 δ ,d }  
7,23 δ ,d } aromático

EJEMPLO 18

10. 9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-7-5'-(1'-metil)-hidantoinil-7-tetraciclina.-

Se disuelven 5 g de 9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina en 50 cc de ácido trifluoroacético; se adicionan 2,4 g de 1-metil-5-n-butoxi-hidantoina, 4 cc de ácido metansulfónico y se mantiene a la temperatura ambiente durante 48 horas.

20. Se evapora el exceso de ácido trifluoroacético y se recoge el residuo con metanol, se decolora la solución con carbón y se concentra hasta volumen reducido: por dilución con isopropanol/éter precipita el producto. Se filtra el sólido y se disuelve con agua, se ajusta el pH a 5,2 con NaOH 4N y se extrae con acetato de etilo, el cual se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta volumen muy reducido.

25. Por dilución con éter de petróleo/éter etílico



precipita la 9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-7- $\gamma$ 5'-(1'-me -  
til)-hidantoinil $\gamma$ -tetraciclina.

Espectro U.V. en CH<sub>3</sub>OH. HCl 0,01N - lambda<sub>max</sub> : 272 y  
345 milimicras con E<sub>272</sub>/E<sub>345</sub> = 1,26.

- 5. Espectro de R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) : 1,38  $\delta$  (S, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  
 2,43  $\delta$  (S, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)  
 2,78  $\delta$  (S, N-CH<sub>3</sub> de hidantoina)  
 5,05  $\delta$  (S, C<sub>5</sub>-H de hidantoina)  
 7,05  $\delta$  (S, C<sub>8</sub>-H)

10. EJEMPLO 19

6-demetil-6-deoxi-7- $\gamma$ 5'-(1'-metil)hidantoinil $\gamma$ -tetraciclina.-

Se tratan 0,750 g de 9-tercibutil-6-demetil-6-deo  
xi-7- $\gamma$ 5'-(1'-metil)hidantoinil $\gamma$ -tetraciclina con 0,5 cc de  
anisol y 15 cc de fluoruro de hidrógeno anhidro, durante 4  
15. dias. Se evapora el fluoruro de hidrógeno en vacio y se di-  
suelve el residuo en acetona y metanol; se decolora con car  
bón, se concentra hasta volumen reducido y por dilución con  
éter se obtiene el fluorhidrato de 6-demetil-6-deoxi-7- $\gamma$ 5'-  
-(1'-metil)-hidantoinil $\gamma$ -tetraciclina.

- 20. Espectro U.V. en CH<sub>3</sub>OH . HCl 0,01N. Lambda<sub>max</sub> 270 y  
353 milimicras con E<sub>270</sub>/E<sub>353</sub> = 1,35.

Espectro de R.M.N. (en DMSO -d<sub>6</sub>): 2,52  $\delta$  (S, N-CH<sub>3</sub> de hi-  
dantoina)  
2,75  $\delta$  (S, N  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ )

25.



5,22  $\delta$  (amplia), C<sub>5</sub>-H de hidantoína)  
 7,06  $\delta$  , d J=8Hz } aromático  
 6,91  $\delta$  , d J=8Hz }

EJEMPLO 20

5. 9-tercibutil-7-trifluoroacetamidometil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina.-

Se adicionan 2,750 g (18,9 milimoles) de N-metilol-trifluoroacetamida a una solución de 6 g (12,6 milimoles) de 9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina en 50 cc de ácido trifluoroacético y se calienta la mezcla durante 6 horas a 50°C. Se adicionan otros 2,750 g de N-metilol-trifluoroacetamida y se calienta de nuevo durante 6 horas a 50°C. Luego se evapora el disolvente en vacío, se disuelve el residuo en acetato de etilo y se ajusta el pH a un valor de 5,5 con trietilamina. Se lava bien la solución con agua destilada, se seca la fase orgánica, se evapora el disolvente en vacío hasta sequedad y se recristaliza el residuo unas pocas veces en cloruro de metileno-éter de petróleo (rendimiento 4 g).

20. Espectro de R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>). 1,42  $\delta$  (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> C-)  
 2,47  $\delta$  (s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)  
 4,48  $\delta$  (señal ensanchada  
 -CH<sub>2</sub>-N(H) );  
 25. 7,34  $\delta$  (s, C<sub>8</sub>-H)



EJEMPLO 21

9-tercibutil-7-tricloroacetamidometil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina.

- Se disuelven 4 g de 9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina y 3,6 g (2 equivalentes) de N-clorometil-tricloroacetamida en 50 cc de ácido trifluoroacético y se mantiene la solución resultante durante 12 horas a la temperatura del ambiente. Se adicionan otros 1,5 g de N-clorometil-tricloroacetamida y se mantiene a la temperatura del ambiente durante 15 horas más. Se evapora la solución en vacío hasta sequedad, se disuelve el residuo en acetato de etilo y se ajusta el pH a 6,5 con trietilamina, lavándose cuidadosamente con agua destilada. Luego se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se evapora la solución en vacío hasta sequedad y se recristaliza el residuo dos veces en cloruro de metileno/éter etílico.
- 5.
- 10.
- 15.

Se obtiene una segunda cosecha de las aguas madres con la adición de éter de petróleo (total 4,5 g).

- Espectro de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) :
20.                    1,41  $\delta$  (s,  $(\text{CH}_3)_3 \text{C}-$ );  
                      2,50  $\delta$  (s,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  
                      4,48  $\delta$  (d,  $J=5,0 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2 \text{N}(\text{H})$ );  
                      7,36  $\delta$  (s,  $\text{C}_8\text{-H}$ )

De modo análogo se obtiene la 7-cloroacetamidometil- y la omega-cloro-butiramidometil-9-tercibutil-6-



-demetil-6-deoxi-tetraciclina.

EJEMPLO 22

7-aminometil-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina.

- Se disuelven 2 g de 9-tercibutil-7-tricloroacetamidometil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina en 30 cc de una solución de hidróxido sódico 1,5N en metanol y se agita durante 8 horas a la temperatura ambiente. Se guardan durante una noche en un refrigerador. Luego se neutraliza la masa reaccional con ácido clorhídrico acuoso 2N y se filtra el sólido y se lava con un poco de metanol frío y luego con éter etílico. Se disuelve el producto en metanol en forma de diclorhidrato, se decolora la solución con carbón y se neutraliza con trietilamina. Se filtra el sólido que se separa, se lava con metanol y luego con éter etílico. Se obtiene 1 g de producto (64,5 %).

Espectro de R.M.N.

- (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub> COOH en trazas):
- 1,28 δ (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> C-);
  - 2,85 δ (s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);
  - 4,00 δ (señal ensanchada, CH<sub>2</sub> - N(H<sub>2</sub>));
  - 7,49 δ (s, C<sub>8</sub>-H)

El derivado 7-aminometil bajo electroforesis con un valor pH de 1,2 muestra una rapidez que es el doble de la del material de partida.

- De modo análogo se obtiene, asimismo, la 7-ami-



5. nometil-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina a partir de la 9-tercibutil-7-trifluoroacetamidometil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina. Un método ulterior para preparar la 7-aminometil-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina consiste en hacer reaccionar la 9-tercibutil-7-cloroacetamidometil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina con 3-nitro-2-tiopiridona en bicarbonato sódico acuoso y subsiguientemente con ácido trifluoroacético a la temperatura del ambiente.

10. De forma todavía más sencilla puede obtenerse la 7-aminometil-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina calentando una solución de 9-tercibutil-7-clorobutiramidometil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina en metanol acuoso.

#### EJEMPLO 23

##### 9-tercibutil-7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina

15. Se disuelven 0,85 g de diclorhidrato de 7-aminometil-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina en 80 cc de metanol, se adiciona 0,25 g de carbón paladiado al 10% y 3,2 cc de formaldehido acuoso al 40% y se hidrogena a la temperatura y presión del ambiente. Se filtra la solución,  
20. se concentra y con la adición de éter etílico precipita el clorhidrato de 7-dimetilaminometil-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi tetraciclina.

#### EJEMPLO 24

##### 9-tercibutil-7-metil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina.

25. Se disuelven 1,5 g de diclorhidrato de 9-tercibu-



til-7-dimetilaminometil-6-demetil-6-deoxitetraciclina en 80 cc de metanol y se hidrogena a 10 atmósferas y 50°C en presencia de 0,300 g de carbón paladiado al 10%.

- 5. Se filtra el clorhidrato de 9-tercibutil-7-metil-6-demetil-6-deoxitetraciclina; se concentra y se precipita con éter etílico.

Espectro U.V. MeOH/HCl 0,01N:  $\lambda_{max}$  223, 275, 343 nm.

$E_{275}/E_{345} = 1,11$ .

- 10. Espectro de R.M.N. (DMSO -d<sub>6</sub>):
  - 1,31  $\delta$  (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> C-);
  - 2,13  $\delta$  (s, C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>);
  - 2,85  $\delta$  (s, >N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);
  - 7,28  $\delta$  (s, C<sub>8</sub>-H);

EJEMPLO 25

- 15. 7-metil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina.-

- 20. Se disuelven 0,4 g de clorhidrato de 7-metil-9-tercibutil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina en 10 cc de fluoruro de hidrógeno anhidro en presencia de 0,1 cc de anisol. Después permanecer durante 3 horas y media a la temperatura del ambiente se evapora el fluoruro de hidrógeno bajo presión reducida, se transforma el residuo en el clorhidrato por tratamiento con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol anhidro.
- 25. Luego se diluye la solución con n-butanol, se concentra hasta volumen reducido y se precipita el producto por dilución con éter de etilo/éter de petróleo.



5. Se obtienen 0,3 g del clorhidrato del derivado 7-metilo que se purifican en distribución de contra corriente con la mezcla disolvente metil-isobutil-cetona-acetato de etilo-n.butanol McElvain tampón a pH 4,6 (480:480:210:210).

Por precipitación en cloroformo/éter de petróleo se obtienen 0,150 g de 7-metil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina.

10. Espectro U.V. en MeOH/HCl 0,01 N:  $\lambda_{max}$  270 y 343 nm.  
 $E_{270}/E_{343} = 1,26$ .

Espectro de R.M.N.

15. (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub> al 50%): 2,17  $\delta$  (s, C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>)  
 2,45  $\delta$  (s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  
 6,21  $\delta$  }  
 7,26  $\delta$  } dos d, J= 90 Hz  
 (C<sub>8</sub>-H y C<sub>9</sub>-H).

EJEMPLO 26

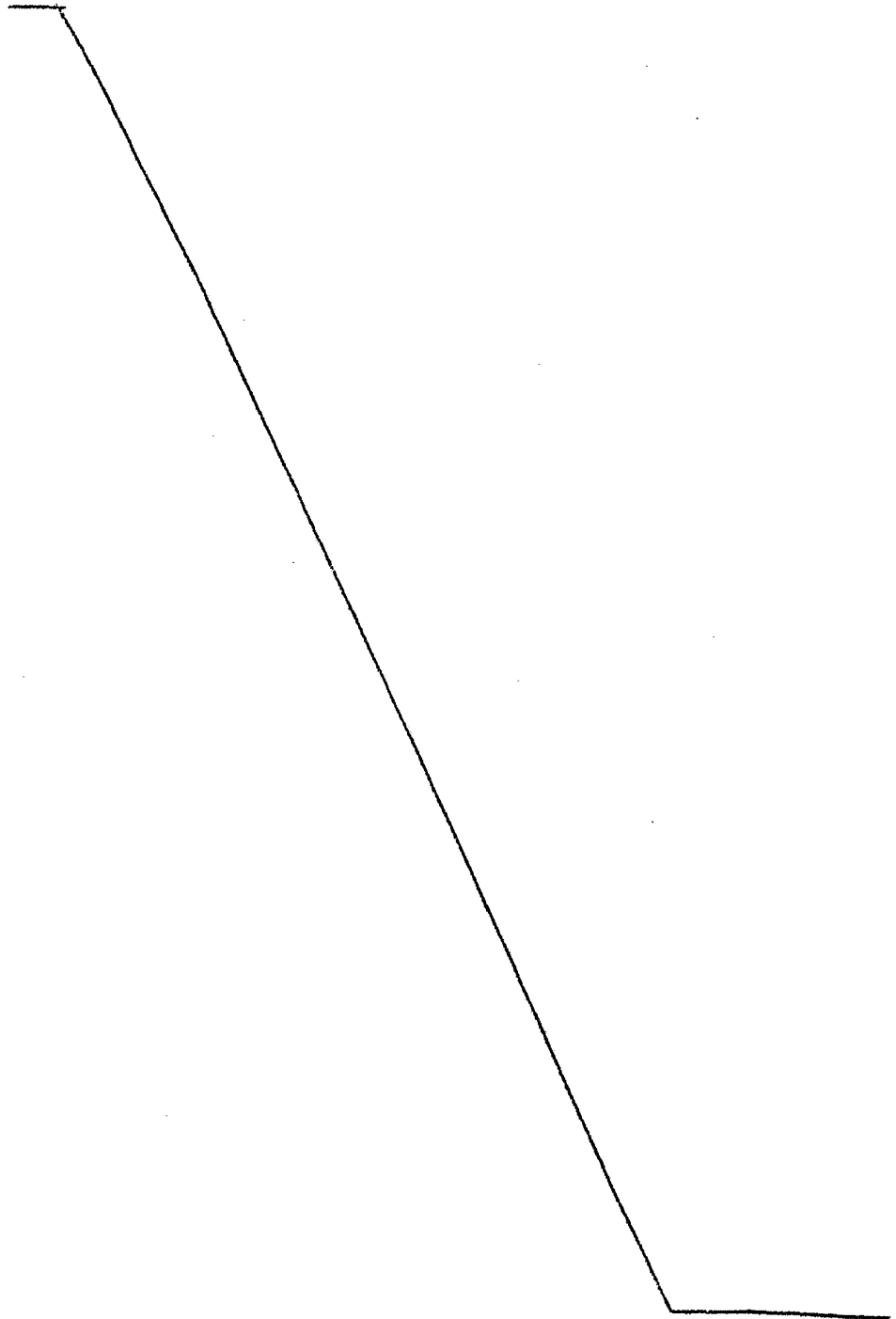
7-dimetilaminometil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina.-

20. Se disuelven 0,5 g de 9-tercibutil-7-dimetilaminometil-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina en 10 cc de fluoruro de hidrógeno anhidro en presencia de 0,1 cc de anisol.

25. Después de permanecer durante 24 horas a la temperatura del ambiente se evapora el fluoruro de hidrógeno bajo presión reducida, y se transforma el residuo en el clorhidrato por tratamiento con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol anhidro.



Se diluye la solución con n-butanol, se concentra y se precipita el producto por dilución con éter etílico.





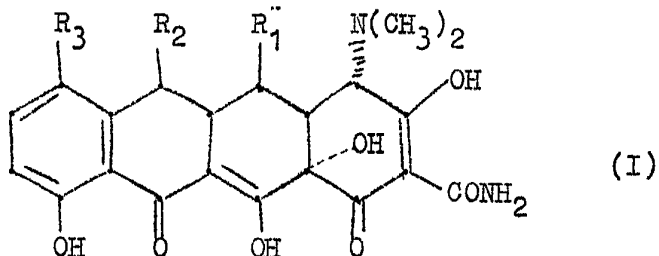
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana núm. 29328 A/72 del 18 de septiembre de 1972.

5.

1.- Un procedimiento para preparar derivados de tetraciclina substituidos en la posición 7, de la fórmula general (I) :

10.



en la que

15.

$R_1$  es hidrógeno, hidroxilo, aciloxilo con 1 a 4 átomos de carbono,

$R_2$ , es hidrógeno, metilo,

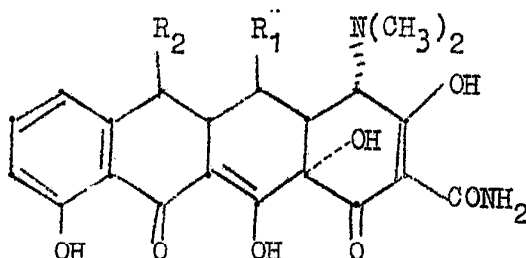
$R_3$  se elige del grupo constituido por nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, los

20.

radicales alquílicos con 1 a 4 átomos de carbono, de metilo, bencilo, aminometilo, acilaminometilo, carbalcoxiaminometilo y 4-hidantoinilo,

caracterizado porque se alquila selectivamente en la posición 9 un compuesto que tiene la fórmula (IV) :

25.

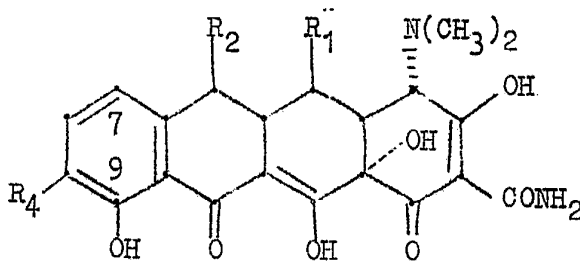


5.

(IV)

en la que

- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado antes, por tratamiento a la temperatura ambiente, con un compuesto apropiado elegido del grupo constituido por un alcohol, un haluro alquílico y cicloalquílico secundario o terciario, saturado o insaturado, y por una olefina, con 1 a 4 átomos de carbono en presencia de un ácido fuerte elegido de un grupo constituido por ácido metansulfónico, etansulfónico, etanolsulfónico, trifluorometansulfónico, fluorhídrico, en presencia o no de un disolvente apropiado, para obtener un compuesto de la fórmula (III):
- 10.
- 15.



20.

(III)

en la que

- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado antes y
- 25.





17 SEP.

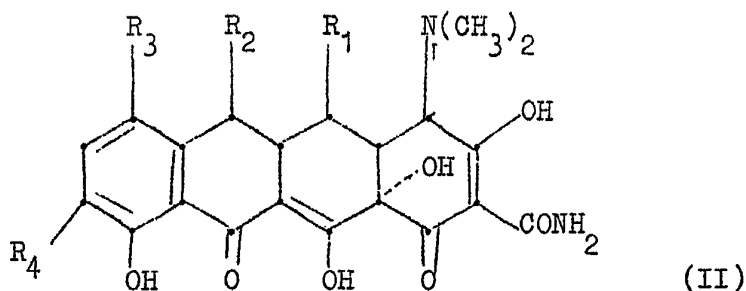
R<sub>4</sub>

se elige del grupo constituido por un radical alquílico o cicloalquílico, saturado o insaturado, con 4 a 10 átomos de carbono, cuyo

compuesto (III) puede aislarse y caracterizarse como tal

5. según los métodos usuales utilizados para estos compuestos, o puede someterse a una reacción de sustitución electrófila en la posición 7 para obtener un compuesto de la fórmula (II):

10.



15.

en la que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>  
R<sub>3</sub>

tienen el significado indicado antes y se elige de un grupo constituido por

20.

nitro, bencilo, acilaminometilo, carbaldcoxiaminometilo y 4-hidantoinilo y los derivados correspondientes, que pueden obtenerse con las reacciones conocidas, tales como 7-amino, 7-mono-alquilamino, 7-dialquilamino, los radicales alquílicos con 1 a 4 átomos de carbono,

25.

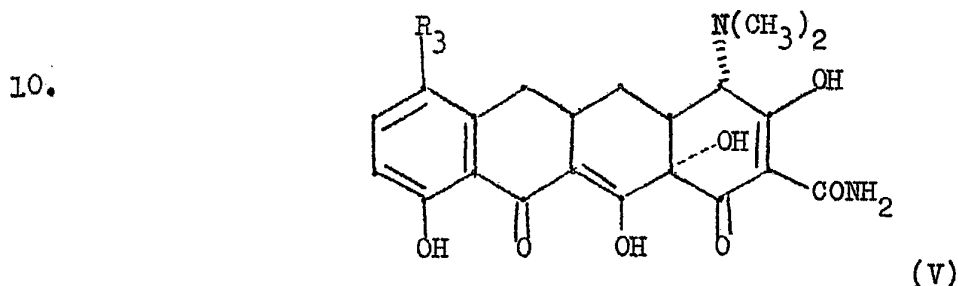
7-metilo y 7-aminometilo y porque el

compuesto obtenido puede aislarse y caracterizarse como



tal, según los métodos usuales, o someterse a la eliminación del grupo protector en la posición 9 por tratamiento con los mismos ácidos antes indicados empleados para la alquilación selectiva en la posición 9, para obtener por último un compuesto de la fórmula I.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula



en la que

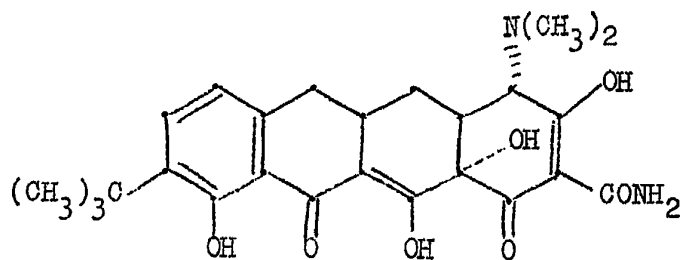
15.  $R_3$  se elige del grupo constituido por mono-alquilamino y dialquilamino, los radicales alquílicos con 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque la 5-demetil-6-deoxitetraciclina de la fórmula (V), donde  $R_3 =$  hidrógeno, se alquila selectivamente en la posición 9 por tratamiento, a la temperatura ambiente, con un compuesto elegido del grupo constituido por butanol terciario e isobutileno en presencia de ácido metansulfónico y sus derivados y en presencia o no de un disolvente apropiado para obtener un compuesto de la

20.

25. fórmula (VI) :



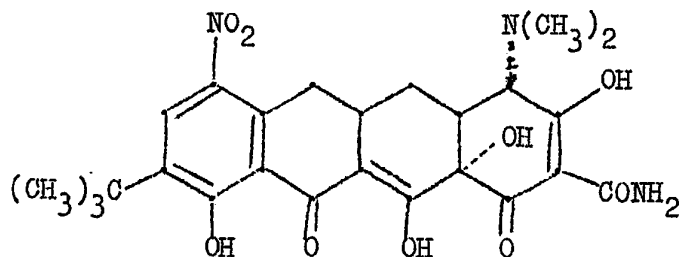
5.



(VI)

que se somete a nitración con los agentes nitrantes usuales en presencia de ácidos fuertes para obtener el derivado 7-nitro correspondiente de la fórmula (VII) :

10.

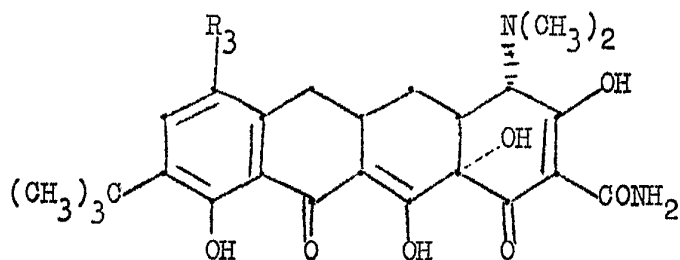


(VII)

15.

que, disuelto en un disolvente apropiado, se reduce catalíticamente en presencia de un aldehído y de una cetona que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener un compuesto de la fórmula (VIII) :

20.



(VIII)

25.



en la que

$R_3$  tiene el significado indicado antes, y porque este compuesto VIII se somete a eliminación del grupo tercibutílico por tratamiento con un ácido metansulfónico y sus derivados para obtener por último el compuesto deseado de la fórmula (V).

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, para la preparación de 9-tercibutil-7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxitetraciclina, caracterizado porque la 9-tercibutil-7-nitro-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina se disuelve en un alcohol, se somete a reducción alquilante en presencia de formaldehído y de un catalizador tal como platino o paladio y porque la 9-tercibutil-7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina se aísla como tal.

4.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 2 y 3, para la preparación de 7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina, caracterizado porque la 9-tercibutil-7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxi-tetraciclina se somete a la eliminación del grupo tercibutílico en la posición 9 por tratamiento con ácido trifluorometansulfónico y porque se aísla como tal la 7-dimetil-6-demetil-6-deoxitetraciclina y se transforma, subsiguientemente, en su sal con un ácido aceptable en farmacia.

5.- Un procedimiento para preparar derivados de tetraciclina substituidos en la posición 7.

*A*



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 41 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 Septiembre 1973

5.

p.a.

JAIME ISERN

p.p.

~~Firmado: JOSE F. NIETO~~

MLA.

M