



420504

Int. Cl. CO/F

MEMORIA DESCRIPTIVA

que corresponde a la solicitud de una

PATENTE DE INTRODUCCION

por: 10 AÑOS

en ESPAÑA

Solicitante: Don Ivan VILLAX

Nacionalidad: Portuguesa

Establecido en: LISBOA (Portugal) - Travessa do Ferreiro, 3

Enunciado: " PROCESO DE PREPARACION DE COMPLEJOS POLIPOSFA-
TICOS DE LAS 6-DESMETIL-6-DESOXI-6-METILEN-
TETRACICLINAS Y SUS DERIVADOS 11A-HALO"

...oOo...

420504
- 2 -



- Las tetraciclinas halogenadas fueron descritas por primera vez en la solicitud de patente portuguesa número 36.009, así como el tratamiento por ácido de las mismas suministrando las 11a-halo-6-desoxi-6-desmetil-6-metilen-tetraciclinas. Como estos compuestos son compuestos intermedios -
- 5.- que se utilizan en la preparación de los antibióticos metaciclina y doxiciclina y que, por consiguiente, presentan una gran importancia industrial, el perfeccionamiento en su preparación es también de gran utilidad práctica.
- 10.- Otro proceso de deshidratación de las tetraciclinas halogenadas por azeotropía en presencia de un catalizador de deshidratación fue descrito posteriormente en la solicitud de patente portuguesa número 54.473.
- 15.- La presente invención se refiere a otro proceso nuevo de deshidratación de las tetraciclinas halogenadas obtenidas de acuerdo con la solicitud de patente portuguesa número 36.099, suministrando los complejos polifosfáticos de las 11a-halo-6-desoxi-6-desmetil-6-metilen-tetraciclinas. Este proceso, además de permitir la obtención de rendimientos elevados, tiene también la ventaja, por una parte, de no utilizar ácidos fuertes para la deshidratación, como por ejemplo el ácido fluorhídrico anhidro, y por otra parte de poder realizarse a la temperatura del ambiente. Otra ventaja es la de proporcionar los productos deseados, en forma de complejos polifosfáticos, intermediarios éstos que son especialmente adecuados para la preparación directa de los complejos polifosfáticos de toxiciclina, antibiótico de gran importancia descritos en la solicitud de patente portuguesa número 54.708.
- 20.- Naturalmente, las 11a-halo-6-desoxi-6-desmetil-6-metilentetraciclinas pueden ser liberadas de los complejos por métodos -
- 25.-
- 30.-

420504



- 5.- conocidos, como por ejemplo, ajustando el pH al punto isoelectrico del medio que contiene el complejo. El medio utilizado preferentemente es el alcohol isopropilico. Procediendo de esta forma, se provoca la cristalización de la base libre correspondiente. También se podrá eliminar el halógeno en lla-después de la deshidratación por procesos conocidos, como por ejemplo, por tratamiento con bisulfito sódico, hidracina-paladio, etc, con el fin de obtener la metaciclina, un antibiótico igualmente valioso.
- 10.- Según la presente invención, la deshidratación se realiza por medio de pentóxido de fósforo en un disolvente orgánico anhidro inerte en la reacción. Estos disolventes son, entre otros, hidrocarbonatos halogenados, como por ejemplo cloroformo, diclorometano, mezclados eventualmente con un disolvente poco polar. No son pues adecuados los disolventes que
- 15.- contienen el grupo hidroxilo. La solubilización de las tetraciclinas halogenadas puede ser facilitada por la adición de un segundo disolvente, como por ejemplo la dimetilformamida, o la dimetilacetamida. No obstante, estos últimos deberán ser siempre mezclados con un exceso de cloroformo o diclorometano, ya
- 20.- que, en caso contrario, se formarán productos secundarios.
- 25.- El tiempo de reacción adecuado depende de la temperatura. Normalmente, se necesitan varias horas para completar la reacción a la temperatura ambiente, obteniéndose resultados satisfactorios si se deja la mezcla de reacción en reposo durante la noche. Se puede aumentar la temperatura, acelerando la
- 30.- reacción, no siendo sin embargo conveniente sobrepasar los 70°C. A esta temperatura, la reacción se termina en menos de una hora. En caso de que hubiese una sustitución de hidroxilo en C5-, el tiempo de deshidratación es más prolongado en relación con -

42050



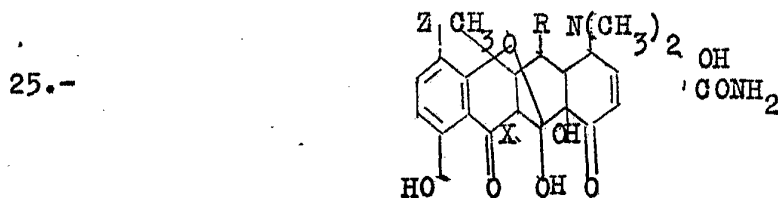
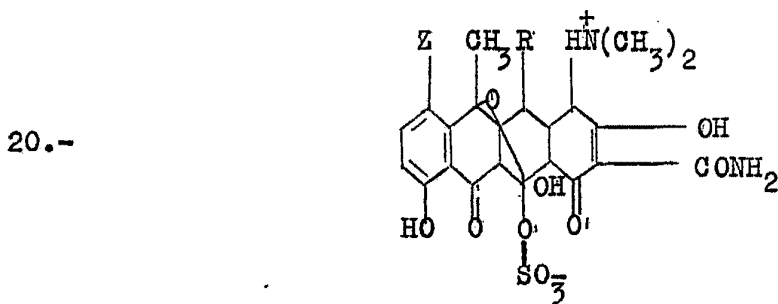
973

el necesario para la deshidratación de las otras tetraciclinas halogenadas que no contienen esta sustitución.

5.- Una vez completada la reacción, se aísla el producto deseado por adición de un no-disolvente, como por ejemplo alcohol isopropílico, éter isopropílico. El producto obtenido puede purificarse entonces por lavados con alcohol isopropílico o por recristalización de acetato de etilo.

10.- Otra ventaja del presente proceso de invención es la de que puede aplicarse igualmente a la deshidratación del 12-éster sulfuroso de los 6,12-hemicetales de las tetraciclinas, descritos en la patente alemana número 1.156.405, suministrando directamente la metaciclina en forma de complejo polifosfático.

15.- Así, la presente invención prepara los complejos polifosfáticos de las 6-desmetil-6-desoxi-6-metilen-tetraciclinas y sus derivados 11a-halo, haciendo reaccionar un compuesto con la fórmula:



30.- en las que Z y X son hidrógeno, cloro o bromo, y R hidrógeno o hidroxilo, presente en forma de base, de sal de adición de un ácido orgánico o inorgánico, de sal de metal o de amina, o

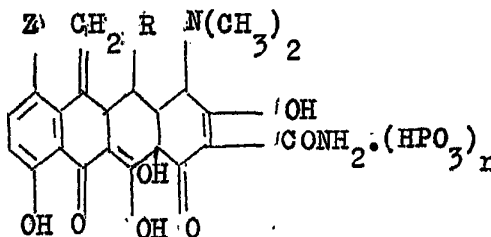
420504

- 5 -



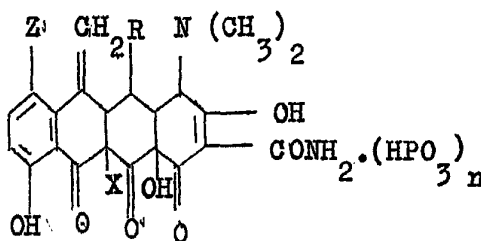
en forma de un complejo molecular, con pentóxido de fósforo en un disolvente inerte en la reacción, suministrando respectivamente los nuevos compuestos con la fórmula:

5.-



10.-

y



15.-

en las que Z, X y R representan los mismos sustituyentes anteriormente indicados y N es un valor bajo entre 1 y aproximadamente 5, y precipitando en el final de la reacción los nuevos compuestos por adición de un no-disolvente a la mezcla de reacción. Si se neutraliza con hidróxido de sodio o potasio

20.-

una o varias funciones ácidas del ácido metafosfórico presente en los complejos, se obtienen los nuevos complejos hexametafosfatos sódicos respectivos con la fórmula $(C_{22}H_{20}N_2O_7ZR)_5 \cdot MePO_3 \cdot (HPO_3)_5$ y la fórmula $(C_{22}H_{19}H_2O_7ZRX)_5 \cdot MePO_3 \cdot (HPO_3)_5$, en las que Z, X y R tienen el mismo significado anteriormente mencionado y Me es sodio o potasio.

25.-

Las demás condiciones de realización de la reacción pueden determinarse fácilmente para cada caso en especial, - por experimentación, aunque los ejemplos que sigue proporcionan una indicación amplia, y sin embargo no limitativa, sobre

30.-



la forma de ejecutar el presente invento.

Estos ejemplos ilustran las diversas condiciones de reacción describiendo al mismo tiempo la preparación de las tetraciclinas halogenadas según la solicitud de patente portuguesa número 36.099.

5.-

Preparación de la lla-cloro-5-hidroxitetraciclina, según la solicitud de patente portuguesa número 36.099:

- 10.- a) Se añade muy rápidamente 0,7 g de cloro anhídrido en 25cc de 1,2-dimetoxietano a 9,5 g de clorhidrato de oxitetraciclina de elevado grado de pureza. En 25cc de dietoxietano conteniendo 5,6cc de trietilamina a una temperatura de 0°C, y acto seguido se añaden 125cc de una mezcla de agua e hielo, y al cabo de 12 minutos otros 300 cc de agua e hielo. Se filtra el precipitado, se lava con agua y acetona, y se seca a 10°C, suministrando la lla-cloro-5-hidroxitetraciclina en forma de 6,12-cetal. Temperatura de fusión 177-178°C con descomposición, α_D -27,5 (c=1 en metanol, conteniendo 1% de ácido clorhídrico acuoso concentrado), $E_1^{1\%}$ cm 430 a 266 m μ + 2 en metanol conteniendo 1% de ácido clorhídrico concentrado. La curva en infrarrojo no presenta ninguna máxima de absorción en 5,9 μ en la región de 5 μ .
- 15.-
- 20.-

- 25.- b) Se añaden 13,5 g de N-clorosuccinimida de forma rápida a una solución de 46,5 g de oxitetraciclina base anhidra en 200 cc de dietoxietano y 0,5 cc de trietilamina a 0°C con buena agitación. Después de 6 minutos, se añaden 1000 cc de agua (el pH se ajusta automáticamente a la vez que el punto isoeléctrico), formando un precipitado casi blanco. Se filtra y se lava con agua. Se obtiene 11,6 g de lla-cloro-5-hidroxitetraciclinas en forma de 6,12-hemicetal.

30.-

c) Se unen 25 g de clorhidrato de oxitetraciclina-

420504



1973

- 7 -

- 5.- en 225 cc de dimetilformamida, 7,1 cc de trietilamina en 25 cc de dimetilformamida y se enfría la mezcla a -10°C , agitando fuertemente. Se añaden rápidamente 7 g de N-clorosuccinimida y, después de 2 1/2 minutos, 750 cc de una mezcla de agua e hielo. Después de 12 minutos, se diluye el precipitado espeso, así formado, añadiendo 375 cc de una mezcla de agua e hielo. Se filtra y se lava con agua y acetona. Después de seco, se obtiene el lla-cloro-5-hidroxitetraciclina-6,12-hemicetal. Temperatura de fusión $180-185^{\circ}\text{C}$ con descomposición, $n_D^{25} -25 \pm 2,5$ (c=1 en metanol conteniendo 1% de ácido clorhídrico concentrado), $E_D^{1\%}$ cm 432 a 266 m μ y 91 a 340-345 m μ conteniendo 1% de ácido clorhídrico concentrado.
- 10.-
- 15.- d) Se mezclan 5 g de lla-cloro-5-hidroxitetraciclina en forma de 6,12-hemicetal base, obtenida según a), b) o c), con 4cc de metanol y 30 cc de alcohol isopropílico. Se añaden 26 cc de etanol absoluto conteniendo un 17% peso/peso de gas clorhídrico. El producto se disuelve y después se empieza a cristalizar. A las 18 horas a la temperatura del ambiente, se filtra y se lava el precipitado con alcohol isopropílico.
- 20.- La lla-cloro-5-hidroxitetraciclina que no ha reaccionado, en forma de clorhidrato, se elimina de la mezcla por filtración (temperatura de fusión $212-216^{\circ}\text{C}$, $n_D^{25} -22,5$ (c=1% en metanol conteniendo 1% de ácido clorhídrico concentrado) $E_D^{1\%}$ cm 400 a 266-68 m μ , 85 a 337 341 m μ). La adición de éter isopropílico al filtrado hace que se precipite 1,1 g de lla-cloro-6-desoxi-6-demetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina clorhidrato, teniendo una única máxima a 5,72 μ en la región de 5 a 6 μ .
- 25.-

Se tratan entonces 3,3 g del derivado lla-cloro que no ha reaccionado y que se aisló anteriormente como clorhidrato con 10 cc de gas fluorhídrico anhídrido a una temperatura -

30.-



- de -5°C , durante 3 horas. Acto seguido, se destila el gas fluorhídrico y se disuelve el residuo en metanol anhidro, ajustando el pH a 5,5 con trietilamina. La base de lla-cloro-6-desoxi-6-desmetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina cristaliza lentamente en forma de solvato. La base anhídrida presenta las siguientes características: descomposición a 176°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 35$ ($c=1\%$ en metanol conteniendo el 1% de ácido clorhídrico concentrado). $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 371 a $270\text{ m}\mu$ y 430 a $237-239\text{ m}\mu$ en metanol conteniendo 1% de ácido clorhídrico; 100 mg se disuelven en 18 cc de etanol, 440 cc de metanol, 22 cc de dioxano, 60 cc de acetona y 1 cc de dimetilformamida. La curva en infrarrojo presenta máximas principales a $2,8\mu$, 298μ , $3,25\mu$, $5,72\mu$, $6,08\mu$, $6,3\mu$, $7,8\mu$, $8,1\mu$, $8,42\mu$, $9,0\mu$, $9,18\mu$, $9,73\mu$, $10,6\mu$, $10,76\mu$, $10,82\mu$, $11,6\mu$, $12,1\mu$, y $12,3\mu$.
- 5.- e) Se suspenden 5 g de lla-cloro-5-hidroxitetraciclina clorhidrato que no ha reaccionado y se ha obtenido según el punto C), en 15 cc de una mezcla de 1:3 de etilcelosolve y butanol, seguida por la adición de 15 cc de gas fluorhídrico a -18°C . Después de agitar durante tres horas entre -4°C y 0°C , se elimina el gas fluorhídrico con una corriente de nitrógeno y se precipita el producto por adición de éter isopropílico. Se obtienen 4,4 g de fluorhidrato de lla-cloro-6-desoxi-6-desmetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina, que se descompone a 220°C . $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 421 a $235\text{ m}\mu$, 272 a $272-274\text{ m}\mu$ y 60 a $377-379\text{ m}\mu$ en metanol. En la región de $5\text{ a }6\mu$ la curva en infrarrojo presenta una única máxima a $5,72\mu$.
- 10.-
- 15.-
- 20.-
- 25.-

Ejemplos según la presente invención:

- 1) Se unen 5 g de clorhidrato de lla-cloro-5-hidroxitetraciclina-6-,12-hemicetal en 10 cc de dimetilformamida a 1,78 g de pentóxido de fósforo en 25 cc de cloroformo absoluto, bajo agitación. Una vez transcurridos 40 minutos, se calienta
- 30.-



5.- la mezcla de reacción a 60°C, durante 15 minutos, y se enfría acto seguido. Se evapora el cloroformo en el vacío y se añade éter isopropílico al residuo. La masa obtenida se cristaliza entonces con acetato de etilo. A continuación se filtran los cristales y se lavan con alcohol isopropílico. El producto obtenido es el complejo metafosfórico de lla-cloro-6-desoxi-6-desmetil-6-metilen-5-hidroxitetraciclina. Temperatura de fusión 182-186°C. Al calentarse más el capilar, el producto fundido se carboniza a 215°C. $\alpha_D^{20} + 20$ (c=1 en metanol conteniendo 1% de ácido clorhídrico concentrado). n_D^{20} 1.57 a 237 m μ , 300 a 266 m μ y 58 a 370 m μ . En su curva de absorción en infrarrojo sólo tiene una máxima a 5,7 en la zona de 5,5 μ a 6,0 μ .

15.- 2) Se añaden 4 g de lla-cloro-oxitetraciclina, en forma de hemicetal clorhidrato, en 16 cc de dimetilformamida, a 16 cc de cloroformo conteniendo 1,18 g de pentóxido de fósforo. Se agita durante 5 minutos y se refluje acto seguido también durante 5 minutos. Se enfría entonces lentamente la mezcla (1,30 horas), se añade éter isopropílico y se decanta el disolvente. La masa formada se tritura entonces con acetato de etilo. Se filtran y se lavan los cristales con alcohol isopropílico. El producto obtenido en la lla-cloro-6-desoxi-6-desmetil-6-metilen-oxitetraciclina impura en forma de complejo polifosfático, conteniendo aproximadamente un 7% de la 5-12 lactona correspondiente.

25.- 3) Se añade 6 g de lla-cloro-oxitetraciclina hemicetal base en 20 cc de dimetilformamida a 30 cc de cloroformo conteniendo 3,5 g de pentóxido de fósforo. A continuación se agita la mezcla durante toda la noche, después de lo cual se calienta ligeramente hasta la disolución. Se añaden acto segui

30.-



0,25 cc de agua con el fin de destruir el pentóxido de fósforo presente en exceso, y después éter isopropílico, lo que provoca la formación de una masa que se cristaliza con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado, idéntico al obtenido en el ejemplo número 1.

5.-

4) Se repite el ejemplo 1), utilizando sin embargo el 12-éster fosforoso de oxitetraciclina 6,12-hemicetal, como producto de partida. El producto obtenido es el nuevo compuesto polimetafosfato de la 6-desoxi-6-desmetil-6-métilen-oxitetraciclina, es decir, el completo polimetafosfórico de la metaciclina, antibiótico éste de acción prolongada. Temperatura de fusión 187-192°C / α / β -230 (c=1 en metanol conteniendo 1% de ácido clorhídrico concentrado). $E_1^{1\%}$ cm 402 a 252 m μ y 234 a 349 m μ .

10.-

15.-

NOTA

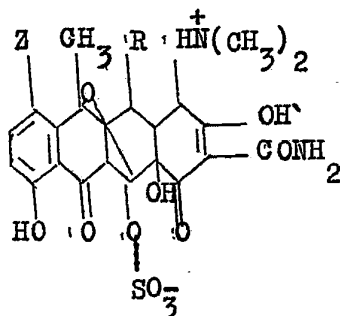
Se declaran como de propiedad y novedad para todo el territorio español el contenido de las siguientes:

REIVINDICACIONES

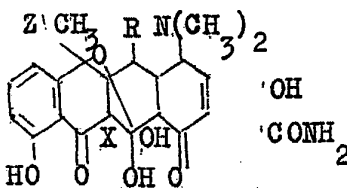
20.-

1ª.- Proceso de preparación de complejos polifosfáticos de las 6-desmetil-6-desoxi-6-metilen-tetraciclinas y sus derivados lla-halo, caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar un compuesto con la fórmula:

25.-



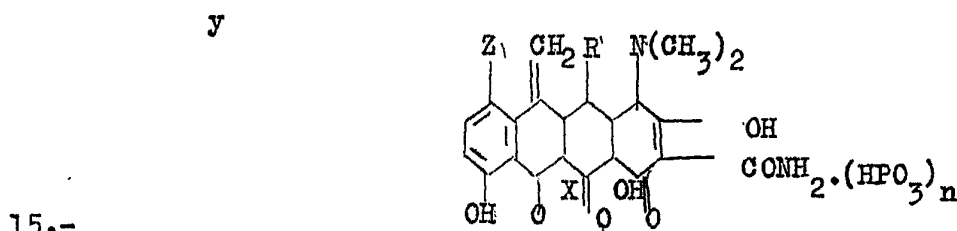
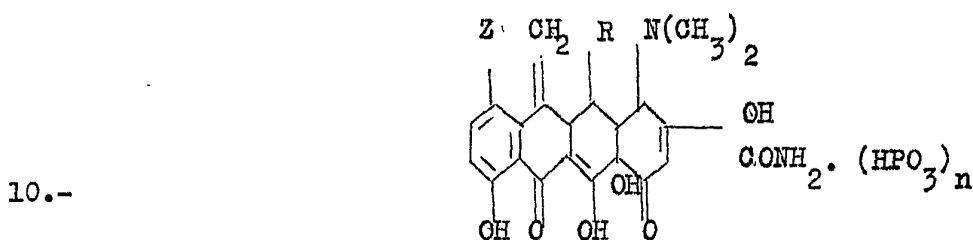
30.-



[Handwritten signature]



5.- en el que Z y X son hidrógeno, cloro o bromo y R hidrógeno o hidroxilo, presente en forma de base; de sal de adición de un ácido orgánico o inorgánico; de sal de metal o de amina; o en forma de un complejo molecular, con pentóxido de fósforo en un disolvente inerte en la reacción, suministrando respectivamente los nuevos compuestos de fórmula:



20.- en las que Z, X y R representan los mismos sustituyentes anteriormente indicados y n es un valor bajo entre 1 y aproximadamente 5, y se precipita en el final de la reacción los nuevos compuestos por adición de un no-disolvente a la mezcla de reacción.

25.- 2ª.- Proceso de preparación de complejos polifosfáticos de las 6-desmetil-6-desoxi-6-metilen-tetraciclinas y sus derivados lla-halo, según la reivindicación 1ª, en la que los compuestos finales son los nuevos complejos hexametáfosfatos sódicos respectivos de fórmula $(C_{22}H_{20}N_2O_7ZR)_5 \cdot MePO_3 \cdot (HPO_3)_5$ y $(C_{22}H_{19}N_2O_7ZRX)_5 \cdot MePO_3 \cdot (HPO_3)_5$, en las que Z, X y R tienen el mismo significado indicado en la reivindicación 1 y Me es sodio o potasio, cuando estos últimos iones de metal existen en la mezcla de reacción, y el pH final de la misma no es inferior a 1,5.



1973

- 3ª.- Proceso de preparación de complejos polifosfáticos de las 6-desmetil-6-desoxi-6-metilen-tetraciclinas y sus derivados lla-halo, según las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se realiza en condiciones anhidras.
- 5.- 4ª.- Proceso de preparación de complejos polifosfáticos de las 6-desmetil-6-desoxi-6-metilen-tetraciclinas y sus derivados lla-halo, según las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre -10°C y + 70°C.
- 10.- 5ª.- Proceso de preparación de complejos polifosfáticos de las 6-desmetil-6-desoxi-6-metilen-tetraciclinas y sus derivados lla-halo, según las reivindicaciones anteriores, en el que el no-disolvente es éter isopropílico.
- 15.- 6ª.- Proceso de preparación de complejos polifosfáticos de las 6-desmetil-6-desoxi-6-metilen-tetraciclinas y sus derivados lla-halo, cuando se preparan según las reivindicaciones 1ª a 5ª.
- 20.- 7ª.- PROCESO DE PREPARACION DE COMPLEJOS POLIFOSFATICOS DE LAS 6-DESMETIL-6-DESOXI-6-METILEN-TETRACICLINAS Y SUS DERIVADOS LLA-HALO".
4. Todo ello tal y como se describe y reivindica en la presente memoria que consta de DOCE hojas escritas a máquina - por una sola de sus caras.

Madrid, 13 de noviembre de 1973

E. GONZALEZ VACA

P. P.