

36979

EX-IT



20 SET

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N .

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

ANKERFARM S.p.A.

entidad italiana, domiciliada en Viale  
Lombardia 5, Cinisello Balsamo (Milán),  
Italia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-  
-DIMETIL-6-DEOXI-6-METILENTETRACICLINA"

= = = = =

Inventor: Gino Cotti

Prioridad: Solicitud de patente en Italia nº  
29488 A/73 de fecha 28 septiembre  
1973.



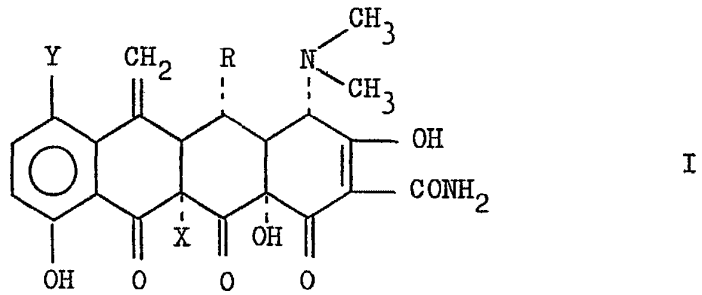
Int. COFC, COFB//AGAK

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 6-dimetil-6-deoxi-6-metilentetraciclina por medio de deshalogenación de las correspondientes 11a-halo-6-dimetil-6-deoxi-6-metilentetraciclina. - -

Más exactamente, el procedimiento según la invención consiste en una deshalogenación reductora, efectuada con el uso de una fosfina, arsina o estibina terciarias, en un disolvente inerte en las condiciones de reacción. - - -

10. Partiendo de compuestos del tipo: - - - - -



en la cual - - - - -

X = halógeno - - - - -

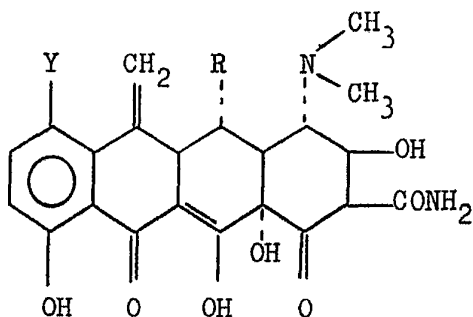
R = H, -OH, -O-COR' (R' = grupo alquilo que contiene de 1 a



6 átomos de carbono) - - - - -

Y = H, halógeno - - - - -

o partiendo de sus sales de ácido mineral u orgánico o de sus complejos con las sales de los metales polivalentes, se obtienen las correspondientes 6-metilentetraciclinas del tipo: - - - - -



II

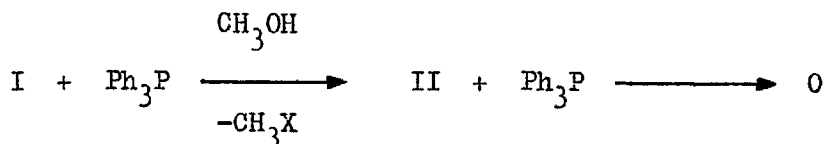
en la cual Y y R tienen el significado indicado anteriormente. - - - - -

10. Los compuestos que tienen la fórmula II son antibióticos conocidos, dotados de una notable actividad contra muchos organismos patógenos y en las patentes británicas 951 663 y 995 031, la patente norteamericana 2 984 686 y la patente alemana 2 037 292 se da una descripción de su preparación con el uso de agentes reductores tales como hidrosulfito sódico, polvo de zinc en ambiente ácido e hidrógeno en presencia de catalizadores de metales nobles. La presente invención se basa en el uso, en condiciones apropiadas, de fosfinas, arsinas o estibinas terciarias para realizar la eliminación reductora del átomo de halógeno en 11a. - - - -

15.



La trifenilfosfina es particularmente indicada y reacciona según el esquema: - - - - -



en el que - - - - -

X = halógeno. - - - - -

5. Según el procedimiento de la presente invención un compuesto del grupo de las tetraciclinas, que tiene la fórmula general I, y una cantidad estequiométrica de fosfina, arsina o estibina terciarias se ponen en contacto en un disolvente apropiado a temperaturas y concentraciones adecuadas durante un período de tiempo suficiente para obtener la conversión completa en el correspondiente compuesto que tiene la fórmula II. - - - - -

10. Se emplean métodos convencionales para separar las 6-dimetil-6-deoxi-6-metil tetraciclinas de la disolución de reacción. - - - - -

15. Son disolventes adecuados los alcoholes mono- o polihidroxilados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, metoxietanol, etoxietanol y sus mezclas con dioxano, tetrahydrofurano, acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida y acetona. - -

20. La velocidad de reacción y el grado de conversión



dependen de la temperatura: a temperaturas inferiores a 20°C, la reacción es excesivamente lenta mientras que las temperaturas superiores a 80°C pueden provocar la descomposición de la substancia de partida. Las temperaturas preferidas están comprendidas entre 20°C y 80°C. - - - - -

5.

El tiempo de reacción necesario para una conversión completa depende de la temperatura pero en general está entre 30 y 60 minutos. - - - - -

La reacción se realiza en atmósfera de gas inerte a fin de excluir la presencia de oxígeno que podría convertir la trifenilfosfina en óxido inactivo de trifenilfosfina. - - - - -

10.

La cantidad óptima de trifenilfosfina es de un mol por mol de tetraciclina; cantidades menores conducen a conversiones incompletas y cantidades mayores no proporcionan ventaja alguna. - - - - -

15.

Las 6-dimetil-6-deoxi-6-metilentetraciclinas obtenidas pueden cristalizarse, como hidrocloreto de excelentes propiedades analíticas, directamente de la disolución bruta de reacción. - - - - -

20.

Se dan ahora algunos Ejemplos no limitativos de la ejecución de la invención. - - - - -

Ejemplo I

40,5 g de Ph<sub>3</sub>P se añadieron a 100 g de p-toluen-



sulfonato de 11a-cloro-6-dimetil-6-deoxi-6-metilen-5-oxite-  
traciclina en 950 ml de MeOH. - - - - -

5. La disolución se calentó a 60°C, se mantuvo bajo  
agitación durante 30 minutos y entonces se concentró, a ba-  
ja presión, a 250 ml. - - - - -

Se realizó la adición de 250 ml de Me<sub>2</sub>CO y de 100  
ml de HCl al 37%. - - - - -

10. La disolución resultante se mantuvo durante 30 mi-  
nutos a 60°C bajo agitación; después de un enfriamiento len-  
to a 10-15°C se realizó filtración y el precipitado obteni-  
do se lavó con acetona y se secó al vacío a 40°C; se obtu-  
vieron 61,5 g de 6-dimetil-6-deoxi-6-metilen-5-oxitetraci-  
clina que dio un valor de análisis espectrofotométrico de  
98%. - - - - -

15. Ejemplo II

A 20,8 g de hidrofluoruro de 11a-cloro-6-dimetil-  
-6-deoxi-6-metilen-5-oxitetraciclina en una mezcla de 50 ml  
de MeOH y 50 ml de Me<sub>2</sub>CO, se les añadieron 11 g de Ph<sub>3</sub>P y  
se efectuó calentamiento a 60°C. - - - - -

20. Después de 30 minutos se efectuó enfriamiento a  
20°C y se realizó una adición de 30 ml de HCl al 37%, se  
realizó calentamiento a 50°C y, después de 60 minutos, se  
efectuó un lento enfriamiento a 15-20°C; entonces se reali-  
zó la filtración y el lavado con acetona. - - - - -



El producto obtenido, secado al vacío a 50°C, pesó 16,1 g y dio un valor de análisis espectrofotométrico de 98,5%. - - - - -

Ejemplo III

5. A 8 g de 11a-bromo-6-dimetil-6-deoxi-6-metilen-5-oxitetraclina anhidra, disueltos en 80 ml de THF y 20 ml de MeOH, se les añadieron 4 g de  $\text{Ph}_3\text{P}$  y la totalidad se mantuvo a 40°C durante 2 horas. - - - - -

10. Al final de este período se halló que había tenido lugar una conversión casi completa en 6-dimetil-6-deoxi-6-metilen-5-oxitetraclina. - - - - -

Ejemplo IV

15. 4,88 g de hidruoruro de 11a-fluo-6-dimetil-6-deoxi-6-metilen-5-oxitetraclina se trataron de la manera descrita en el Ejemplo II. Se obtuvieron 4,1 g de hidruoruro de 6-dimetil-6-deoxi-6-metilen-5-oxitetraclina que dieron un valor de análisis espectrofotométrico de 97,5%.

Ejemplo V

20. 69,2 g de mesilato de 11a-cloro-6-dimetil-6-deoxi-6-metilen-5-acetoxitetraclina se trataron con 26,2 g de  $\text{Ph}_3\text{P}$  en MeOH hirviente. - - - - -

La conversión completa tiene lugar después de 30



19 SEP. 1953

minutos. -----

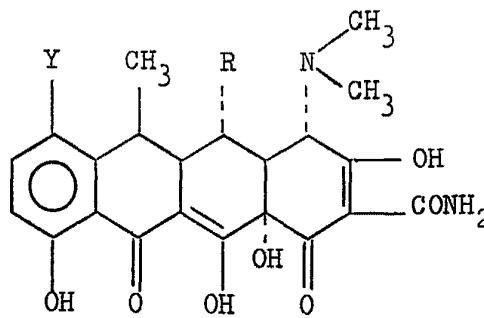
N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

5.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de 6-dimetil-6-deoxi-6-metilentetraciclina, que tiene la fórmula general II -----



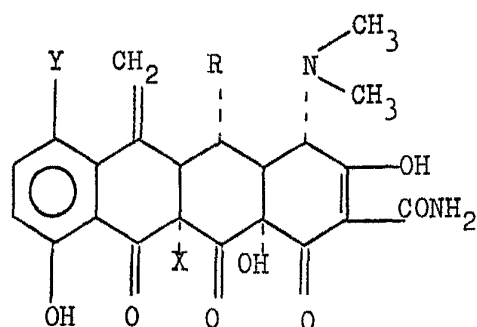
en la cual: -----

10.

R = H, -OH, -O-COR' (R' = grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono), -----

caracterizado porque consiste en la deshalogenación reductora, efectuada con el uso de fosfinas, arsinas o estibinas terciarias, de 11a-halo-6-dimetil-6-deoxi-6-metilentetraciclina que tiene la fórmula general I -----

15.



I

en la cual -----

X = halógeno -----

R = H, -OH, -O-COR' (R' = grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono), -----

- 5. en disolventes polares del tipo mono- o polihidroxilados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, metoxietanol, etoxietanol y sus mezclas con dioxano, tetrahydrofurano, acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida y acetona, a temperaturas comprendidas entre 10°C y 90°C (preferentemente entre 50°C y 70°C) y durante períodos de tiempo de 5 minutos a 80 minutos (preferentemente entre 20 minutos y 60 minutos). - - -
- 10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el reactivo es trifenílfosfina. - - - -

- 15. 3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-DIMETIL-6-DEOXI-6-METILENTETRACICLINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas, foliadas y





mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 28 SET. 1974

P. A. M. CURELL SUÑOL

maf.