

440765

PATENTE DE INVENCION

sg-24 42 829.

Int. Cl.:

C07D, A64K

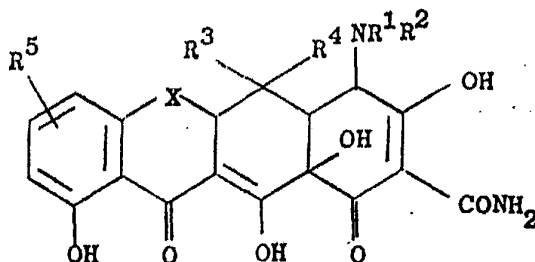
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS
TETRACICLICOS.

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG, entidad alemana, residente en 61
Darmstadt 2, República Federal Alemana.

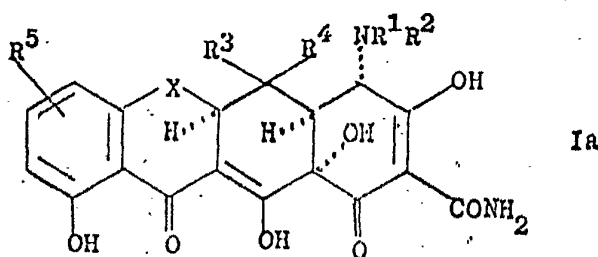
La invención se refiere a nuevos compuestos tetra-
cíclicos de fórmula general I



BAD ORIGINAL

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , en cada caso, significan H o alquilo, R^5 significa H, F, Cl, Br, CF_3 , OH, alquilo, alcoxi, NO_2 , NH_2 , alquilamino, dialquilamino o acilamino y X significa O, S, SO, SO_2 , NH, N-alquilo o N-acilo, donde los grupos alquilo y alcoxi poseen, en cada caso, 1 a 3, los grupos acilo, en cada caso, 1 a 4 átomos de carbono y donde, en caso de que R^5 signifique un grupo metoxi y, al mismo tiempo, X signifique un átomo de azufre, R^5 sólo puede estar en la posición 8 ó 9, y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

Los compuestos de fórmula I poseen distintas configuraciones estereoquímicas. En especial, pueden poseer, en los átomos de carbono C_{4a} y C_{5a} del armazón tetraciclínico, la misma configuración estereoquímica como las tetraciclinas obtenidas por microorganismos, en las cuales los átomos de hidrógeno se encuentran en posición syn ("configuración natural"; fórmula Ia).



Sin embargo, los átomos de carbono C_{4a} y C_{5a} pueden llevar hidrógeno en posición anti y, por lo tanto, poseer una "configuración innatural"; los compuestos de esta "configuración innatural" se denominan, a continuación, como "compuestos 5a-epi". Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I, que poseen la configuración "natural" (fórmula Ia) y los correspondientes compuestos 5a-epi. Otras posibili-

dades de isomería se presentan en C₍₄₎, C₍₅₎ y C_(12a). Todos los compuestos epímeros, por esta razón posibles, estén comprendidos por la fórmula I.

5 Como "6-tia-tetraciclina" se ha de entender aquí y a continuación la 4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12-12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-6-tia-naftacen-2-carboxamida con la estereoquímica indicada en la fórmula Ia; en forma análoga, significan "6-oxa-tetraciclina" y "6-aza-tetraciclina" las correspondientes 6-oxa- y 6-aza-naftacen-2-carboxamidas.

10 La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos adecuados para la obtención de medicamentos. Este cometido se resolvió por la puesta a disposición de los compuestos de fórmula I.

15 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran, por ejemplo, efectos antibacteriales con un amplio espectro de eficacia y una eficacia especialmente grande con respecto a las bacterias gram-positivas y gram-negativas, comprendiéndose también los organismos gram-positivos resistentes a la tetraciclina y gram-negativos resistentes a la tetraciclina.

20 Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos, especialmente antibióticos de banda ancha, para combatir las infecciones bacteriales. Además, se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de ulteriores medicamentos.

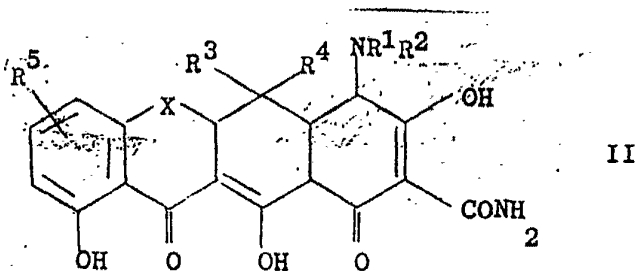
Objeto de la invención son los compuestos tetraci-

clicos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

5 En la fórmula I significan los restos R^1 a R^4 , preferentemente, H o metilo; en especial, los restos R^1 y R^2 son preferentemente iguales y significan H o metilo, los restos R^3 y R^4 significan, preferentemente, en cada caso H. Los restos mencionados pueden significar, sin embargo, también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo.

10 Por lo tanto, son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales, como mínimo, uno de los restos mencionados tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados.

15 Objeto de la invención es asimismo un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, que se caracteriza porque un compuesto que corresponde a la fórmula general I, donde, sin embargo, como mínimo un grupo hidroxilo o amino está presente en forma funcionalmente modificada, se trata con agentes solvolizantes o hidrogenolizantes, 20 o porque un compuesto de fórmula II



donde R^1 a R^5 y X tienen los significados arriba indicados,

se tratan con un agente de hidroxilación y porque, en caso
dado, en el producto obtenido uno o varios de los grupos R^1 ,
 R^2 , R^5 y/o X se transforman por tratamiento con un agente
solvolizante, alquilizante, acilante, oxidante, nitrante y/o
5 reductor, en otros grupos R^1 , R^2 , R^5 y/o X, y/o el grupo
 NR^1R^2 se epimeriza y/o porque, en caso dado, una base de fór-
mula I se transforma, mediante tratamiento con un ácido, en una
de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

10 La obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa,
por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como
se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras stan-
dard tales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie,
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, y, especialmente en la litera-
tura que se ocupa de la química de las tetraciclinas), y esto
15 bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para
las reacciones mencionadas.

Todos los productos de partida para la obtención de
los compuestos de fórmula I, se pueden, en caso dado, formar
también in situ, y esto, no aislándolos de la mezcla de reac-
20 ción, sino continuando directamente su reacción a los compues-
tos de fórmula I.

Los productos de partida son nuevos; se pueden ob-
tener en forma totalmente sintética en analogía a los métodos
conocidos por la literatura.

25 De entre aquellos productos de partida, que corres-
ponden a la fórmula general I, donde, sin embargo, como míni-
mo un grupo hidroxilo o amino está presente en forma funcional-
mente modificada, tienen preferencia aquéllos, donde el gru-
po 4-amino y/o el grupo 10-hidroxilo están funcionalmente modi-
30 ficados.

Además puede, por ejemplo, el resto NH_2 del grupo carbamoilo estar funcionalmente modificado en la posición 2.

5 El grupo 4-amino está preferentemente modificado en forma de un derivado de acilo o de tioacilo o de un iminoéter o iminotioéter derivado del mismo. Se presenta, por lo tanto, preferentemente en forma de uno de los grupos $-\text{NR}^1-\text{CY}-\text{R}^6$ o $-\text{N}=\text{C}(\text{YR}^7)-\text{R}^6$, donde R^6 significa especialmente H, SH, alquilmercapto con 1-4 átomos de carbono, bencilmercapto, alquilo con 1-10 átomos de carbono o un resto fenilo, bencilo, fenoxi
10 metilo o fenoxipropilo insustituído o disustituído por alquilo con 1-4 átomos de carbono, OH, OH intermediariamente protegido, CH_2OH con grupo OH, en caso dado intermediariamente protegido, NO_2 , NH_2 , alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, acilamino, halógeno, COOH , COOalquilo , CONH_2 , CONHalquilo , el grupo Y significa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R^7 significa alquilo, conteniendo los grupos alquilo preferentemente hasta 4, los grupos acilo preferentemente hasta 7 átomos de carbono. Los grupos OH "intermediariamente protegidos" se presentan preferentemente en forma de restos R^8O ,
20 donde R^8 significa alquilo, alcoximetilo o acilo, preferentemente, en cada caso, con hasta 5 átomos de carbono, tetrahidropirano, carbobenzoxi o, especialmente bencilo. En caso de que el grupo 10-hidroxi esté funcionalmente modificado, se presentará preferentemente en forma de un resto R^8O , donde
25 R^8 tiene el significado indicado.

En caso de que el grupo carbamoilo, en la posición 2, esté funcionalmente modificado, se presentará, especialmente, en forma del resto $-\text{CONHR}^9$, donde R^9 significa alquilo con 1-6 átomos de carbono, especialmente terc.butilo.

30 La disociación solvolítica de un grupo hidroxí y/o

amino funcionalmente modificado, se ha de realizar, naturalmente, bajo condiciones tan benignas, de manera que no sean atacados los otros grupos en la molécula, por ejemplo, el grupo carbamoilo en la posición 2; esto, sin embargo, es fácilmente posible según las indicaciones en la literatura. La solvólisis se logra preferentemente con ayuda de un ácido, por ejemplo, de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, un ácido carboxílico orgánico, tal como ácido acético o un ácido sulfónico, tal como ácido metano- o p-toluenosulfónico. Para la disociación de grupos hidroxil funcionalmente modificados, también son adecuados los ácidos Lewis, tales como BF_3 o BBr_3 . La solvólisis se puede realizar en presencia o bajo ausencia de un disolvente inerte. Como disolventes son adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol, éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano, hidrocarburos clorados, tales como cloruro metilénico, cloroformo o tricloroetileno, hidrocarburos tales como benceno o también las mezclas de estos disolventes. También es posible emplear un exceso del ácido, por ejemplo, ácido acético, como disolvente. La solvólisis se realiza, por regla general, a temperaturas entre 0 y 150° , preferentemente entre 20 y 100° .

En detalle, se puede, por ejemplo, transformar en el grupo $-\text{CONH}_2$ un grupo carbamoilo N-sustituído en la posición 2, preferentemente un grupo $-\text{CO}-\text{NH}-\text{terc. butilo}$ mediante tratamiento con HCl, HBr, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Especialmente ventajoso es el empleo de HBr en ácido acético a temperaturas entre 20 y 80° .

Una hidrólisis de la función amida en la posición

4 se logra, con especial facilidad, cuando R⁶ significa alquilo, o un resto fenilo como mínimo sustituido en la posición o, debiendo el sustituyente, en el núcleo fenílico, facilitar la hidrólisis por un "efecto de grupos adyacentes". La hidrólisis se puede realizar entonces, ya, bajo condiciones muy benignas, por ejemplo, en medio débilmente ácido con ácido acético diluido, dándose preferencia como disolventes inertes adicionales, además del agua, al metanol, etanol, THF y dioxano.

Una forma de realización especial de los grupos acilo o tioacilo en el átomo de nitrógeno en la posición 4, consiste en transformarlos en los correspondientes grupos iminoéter o iminotioéter. Esto se efectúa convenientemente con agentes de alquilación tales como ioduro metílico, sulfato dimetílico, sales de oxonio, tal como trietiloxonio-tetrafluorborato o fluorsulfonatos de alquilo, tales como fluorsulfonato de metilo o de etilo. Convenientemente se dejan actuar, entre sí, el agente de alquilación y el amida o tioamida a disociar, en uno de los disolventes inertes mencionados, por ejemplo, en metanol, cloruro metilénico o mezclas de estos disolventes. Es conveniente la presencia de una base tal como KHCO₃ ó 1,8-bis-dimetilaminonaftalina para neutralizar el ácido que aquí se forma. A continuación, se disocia el iminoéter o iminotioéter por actuación de uno de los ácidos mencionados, preferentemente con ácido clorhídrico diluido a temperaturas entre 0 y 50° aproximadamente.

Los grupos hidroxilo y/o amino, que están protegidos por grupos hidrolíticamente dissociables, se pueden liberar también hidrogenolíticamente. Así, por ejemplo, los grupos O-bencilo, N-bencilo o carbobenzoxi, se pueden eliminar hidro

genolíticamente o los mencionados iminoéteres o iminotioéteres, donde R^6 significa un grupo fenilo, en caso dado sustituido como indicado, disociar hidrogenolíticamente.

5 La hidrogenólisis se efectúa convenientemente en presencia de uno de los catalizadores de metal usuales, por ejemplo, en presencia de platino, paladio, níquel o cobalto. Estos catalizadores se pueden presentar como metales finamente particulados, como catalizadores de óxido (por ejemplo, óxido de platino) o sobre soportes (por ejemplo, platino o paladio sobre carbón, paladio sobre carbonato cálcico). La hidrogenólisis se efectúa convenientemente a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre -80 y $+150^\circ$ en presencia de uno de los disolventes indicados, preferentemente a presiones entre 1 y 10 atmósferas y temperaturas entre 20 y 50° en metanol o etanol.

10 Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, por hidroxilación de los compuestos de fórmula II en la posición 12a. Como agentes de hidroxilación son adecuados, en primer lugar, el oxígeno que, convenientemente, se emplea en presencia de un catalizador de metal o de sal metálica (por ejemplo, PtO_2 o $CaCl_2$) bajo condiciones alcalinas, por ejemplo, en presencia de una solución tampón, y en presencia de uno de los disolventes inertes mencionados, preferentemente metanol, etanol, THF, dimetilformamida (DMF) y/o agua. Las temperaturas de reacción para la hidroxilación se encuentran preferentemente entre 0 y 50, especialmente entre 20 y 30° , los tiempos de reacción entre 5 minutos y 10 horas, preferentemente entre 10 minutos y 3 horas.

25 Si se desea, en un producto obtenido de fórmula I se pueden transformar uno o varios de los grupos R^1 , R^2 , R^5

y/o X por solvólisis, alquilación, acilación, oxidación, nitración y/o reducción en uno o varios otros de los grupos R^1 , R^2 , R^5 y/o X.

5 En especial, se puede disociar solvolíticamente un grupo 6-acilo y/o disociar un grupo 7-, 8- ó 9-acilamino, y/o alquilar un grupo 4-amino ó 4-monoalquilamino y/o 6-aza insustituído, 7-, 8- ó 9-hidroxi-, -amino- o -monoalquilamino y/o acilar un grupo 6-aza insustituído y/o un 7-, 8- ó 9-amino y/o oxidar un grupo 6-tia y/o nitrar un compuesto
10 de fórmula I, donde R^5 significa H, y/o reducir un grupo nitrato en la posición 7, 8 ó 9 al grupo amino o un grupo 6-sulfóxido al tioéter, y/o sustituir un átomo de cloro o de bromo en la posición 7, 8 ó 9 hidrogenolíticamente por un átomo de hidrógeno.

15 Un compuesto acilamino obtenido de fórmula I ($R^5 =$ acilamino y/o X = N-acilo), se puede disociar mediante tratamiento con un agente solvolizante, preferentemente hidrolizante, formándose la correspondiente amina de fórmula I ($R^5 =$ NH_2 y/o X = NH). La disociación se logra bajo las condiciones
20 arriba indicadas, por ejemplo, con HBr/ácido acético.

Un compuesto hidroxilo obtenido de fórmula I ($R^5 = OH$) o una amina primaria o secundaria obtenida de fórmula I (R^1 y/o $R^2 = H$ y/o X = NH y/o $R^5 = NH_2$ o alquilamino) se puede alquilar mediante tratamiento con un agente de alquilación al
25 correspondiente compuesto alcoxi o a la correspondiente amina secundaria o terciaria.

Como agentes de alquilación son adecuados, por ejemplo, los haluros alquílicos, tales como cloruro, bromuro o yoduro metílico, cloruro, bromuro o yoduro etílico, los dialquilsulfatos, tales como dimetilsulfato o dietilsulfato, los
30

alcoholes tales como metanol o etanol en presencia de níquel Raney, o los correspondientes aldehidos o cetonas, tales como formaldehido, acetaldehido o acetona en presencia de un agente de reducción, por ejemplo, en presencia de hidrógeno y de un catalizador de metal, de ácido fórmico o en presencia de un hidruro de metal complejo, tal como hidruro de ciano-boro sódico. Como disolventes para la alquilación tienen preferencia los alcoholes tales como metanol o etanol, los éter-alcoholes tales como 2-metoxietanol ó 2-etoxietanol, los éteres, tales como THF o dioxano o las amidas tales como DMF.

La alquilación se puede realizar también en dos etapas. Por ejemplo, una amina primaria obtenida se puede, primeramente, acilar, por ejemplo, transformar con anhídrido de ácido fórmico-ácido acético (por ejemplo, en ácido fórmico en presencia de formiato sódico) en el correspondiente derivado de formilo. El derivado de acilo obtenido se puede transformar a continuación, por ejemplo, por hidrogenación catalítica bajo las condiciones arriba indicadas, en la amina secundaria deseada.

Para la alquilación de un grupo hidroxifenólico, se pueden emplear, además, los diazoalcanos, especialmente diazometano, convenientemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un éter tal como dietiléter o dioxano, a temperaturas entre unos 0 y 30°.

Una acilación de aminas primarias ($I, R^5 = NH_2$) o secundarias ($I, X = NH$) obtenidas, a los correspondientes compuestos acilamino, se efectúa convenientemente con ácidos carboxílicos que posean 1-4 átomos de carbono, o con sus derivados. Como derivados del ácido carboxílico son adecuados, por ejemplo, los ésteres, anhídridos (por ejemplo, anhídrido acé-

5 tico) o haluros, tales como los cloruros, bromuros o ioduros
(por ejemplo, cloruro, bromuro o ioduro acetílico) del ácido
carboxílico. También se puede emplear como disolvente un ex-
ceso del derivado de ácido carboxílico, o se trabaja en pre-
sencia de un disolvente inerte tal como benceno, tolueno,
THF, dioxano o cloroformo. Durante la acilación se agrega,
convenientemente, una base, preferentemente una amina tercia-
ria, tal como piridina o trietilamina, que, en exceso, puede
servir también como disolvente. Por regla general, se acila
10 a temperaturas entre unos -20 y $+50^{\circ}$, preferentemente entre
 0 y 30° .

Una oxidación de las 6-tiatetraciclinas obtenidas
(I, X = S) a los correspondientes sulfóxidos (I, X = SO) se
logra preferentemente con peróxido de hidrógeno, además con
15 perácidos, o electrolíticamente bajo condiciones relativamen-
te benignas y a temperaturas relativamente bajas (unos -80 a
 $+100^{\circ}$). Si, por el contrario, se quieren obtener las sulfonas
(I, X = SO₂), entonces se pueden emplear los mismos agentes
de oxidación bajo condiciones más fuertes y/o en exceso, así
20 como, por regla general, a temperaturas más altas. En estas
reacciones pueden estar presentes o ausentes los disolventes
inertes usuales. Como disolventes inertes son adecuados, por
ejemplo, el agua, los ácidos minerales acuosos, las lejías
alcalinas acuosas, los alcoholes tales como metanol o etanol,
25 los ésteres tal como acetato de etilo, las cetonas tal como
acetona, los ácidos carboxílicos tal como ácido acético, los
nitrilos tal como acetonitrilo, los hidrocarburos tal como
benceno, los hidrocarburos clorados tales como cloroformo o
CCl₄.

30 Un agente de oxidación preferente es un peróxido de

hidrógeno acuoso al 30 %. Este conduce, al emplear la cantidad calculada en disolventes tales como ácido acético, acetona o etanol a temperaturas entre unos -20 y 100° a los sulfóxidos, en exceso, a temperaturas más altas (hasta unos 150°), preferentemente en ácido acético o en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético, a las sulfonas.

También es posible oxidar los sulfóxidos obtenidos, bajo condiciones más fuertes, a las sulfonas, no necesitándose aislar los sulfóxidos.

Los compuestos I obtenidos, donde R^5 significa H, se pueden nitrar, según métodos en sí conocidos, a los correspondientes compuestos nitro (I, $R^5 = NO_2$). Preferentemente se forman los derivados 7-nitro y/o 9-nitro. Como agentes de nitración son adecuados, en primer lugar, el ácido nítrico y sus sales, empleándose convenientemente nitrato potásico en HF líquido. Adicionalmente, pueden estar presentes disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos clorados tales como cloroformo, cloruro metilénico o tetraclórometano. Por lo general, se trabaja a temperaturas entre unos -80 y $+100^{\circ}$, preferentemente entre -10 y 30° .

Para la reducción de los grupos nitro a grupos amino, es adecuada, en primer lugar, la hidrogenación catalítica, por ejemplo, bajo las condiciones indicadas más arriba para la hidrogenólisis, especialmente en un catalizador de metal noble, tal como paladio-carbón en metanol o etanol a temperatura ambiente y presión normal. Además, son adecuados, para la reducción de los grupos nitro, especialmente los metales (por ejemplo, hierro, cinc) con ácidos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético) o $SnCl_2$.

Los sulfóxidos de fórmula I ($X = SO$) se pueden redu

cir, por ejemplo, con trifenilfosfina en CCl_4 a las correspondientes 6-tiatetraciclinas (I, X = S).

5 En los compuestos de cloro o bromo obtenidos de fórmula I ($\text{R}^5 = \text{Cl}$ o Br), se pueden sustituir los átomos de halógeno hidrogenolíticamente por hidrógeno, por ejemplo, bajo las condiciones indicadas más arriba para la hidrogenólisis, preferentemente con hidrógeno en un catalizador de metal noble, tal como paladio-carbón en metanol o etanol en presencia de una base tal como trietilamina a temperatura ambiente y
10 presión normal.

Naturalmente, es posible y, en algunos casos, ventajoso, si se combinan entre sí dos o también varias de las etapas de procedimiento descritas.

15 Así, por ejemplo, se puede liberar hidrolíticamente, en forma simultánea, el grupo amino en la posición 4 y el grupo hidroxilo en la posición 10 de los correspondientes derivados, empleando como agente, por ejemplo, HBr , HI o BF_3 . Además, es posible, por ejemplo, efectuar simultáneamente una disociación hidrogenolítica de un grupo benciloxi, existente
20 en el átomo $\text{C}_{(10)}$, y una alquilación reductora de un grupo amino en la posición 4 en presencia de hidrógeno y de un catalizador.

Si se desea, se puede epimerizar en un producto o mezcla de producto obtenida (por ejemplo, mezcla de estereoisómeros) de fórmula I el grupo NR^1R^2 en la posición 4, especialmente según métodos conocidos por la literatura, a la configuración "natural". Esto se logra, por ejemplo, mediante tratamiento del producto o de la mezcla, que contiene el epímero indeseado, con una sal de metal alcalinotérreo, tal como
30 cloruro de calcio en solución tamponada a un pH entre 8 y 10,

por ejemplo, en solución acuosa n-butanólica en presencia de etanolamina a temperaturas entre unos 20 y unos 150°, preferentemente a la temperatura de ebullición.

Una base de fórmula I se puede transformar mediante
5 tratamiento con un ácido en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatible. Para esta reacción entran en consideración los ácidos inorgánicos, por ejemplo, el ácido sulfúrico, ácido nítrico, los hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico y los ácidos fosfóricos, tales como el ácido ortofosfórico, además, los ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como los ácidos fórmico, oxálico, malónico, succínico, pimélico, 10 fumárico, málico, tartárico, málico, glucónico, cítrico, metano- o etano-sulfónico, ácido disulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalín-mono- o di-sulfónico (por ejemplo, el ácido naftalín-1-ó -2-sulfónico o ácido naftalín-1,5- ó -2,6-disulfónico).

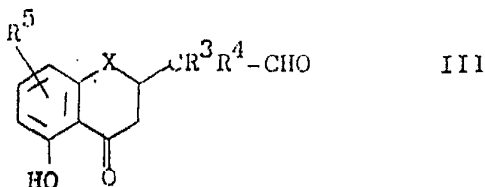
20 Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos, como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración 25 los materiales orgánicos o inorgánicos, que sean adecuados para aplicación enteral, parenteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la 30 aplicación enteral son adecuadas, por ejemplo, las tabletas,

grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, además, las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topocal los ungüentos, cremas o polvos. Estos preparados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares, tales como agentes de conservación, de estabilización y/o de humectación, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Pueden contener, si se desea, también una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, vitaminas, tales como vitamina B₁, B₂, B₆, B₁₂ y C.

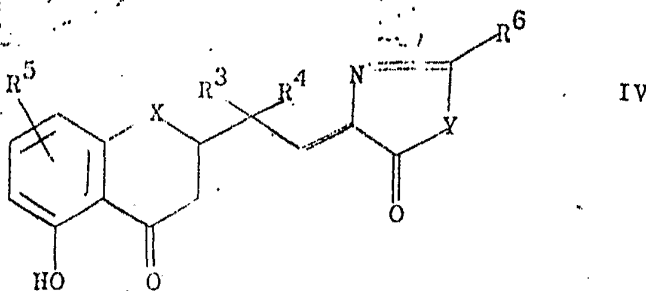
Las sustancias de la presente invención se aplican, por regla general, análogo a las tetraciclinas conocidas, tales como tetraciclina, clorotetraciclina o hidroxitetraciclina, preferentemente en dosificaciones entre unos 10 y unos 1000, especialmente entre 50 y 500 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre 0,2 y 20 mg/kg de peso corporal. Se da preferencia a la aplicación oral.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos a continuación, es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

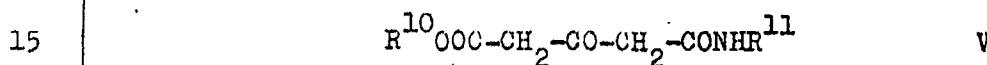
La obtención de los productos de partida se logra, por ejemplo, en analogía al procedimiento que se describe en la publicación alemana DOS 15 43 221. Aquí, se parte de aldehidos de fórmula general III



5 donde R³, R⁴, R⁵ y X tienen los significados arriba indicados y donde el grupo hidroxilo y/o el grupo ceto también se pueden presentar en forma funcionalmente modificada. Estos aldehidos se pueden condensar con una azlactona insaturada (por ejemplo, una 2-aril-2-oxazolin-5-ona) o tioazlactona (por ejemplo, con una 2-aril-2-tiazolin-5-ona) y el producto de condensación obtenido, de fórmula general IV

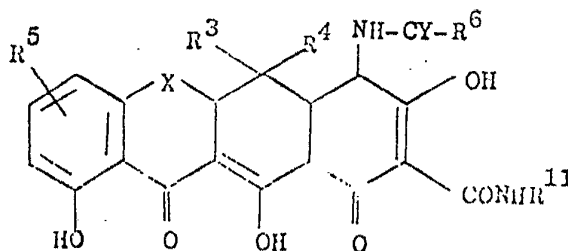


10 donde R³ a R⁶, X e Y tienen los significados arriba indicados y donde el grupo hidroxilo y/o el grupo ceto también se pueden presentar en forma funcionalmente modificada, se hace reaccionar en presencia de agentes de condensación básicos con una monoamida de éster de ácido acetondicarboxílico de fórmula general V



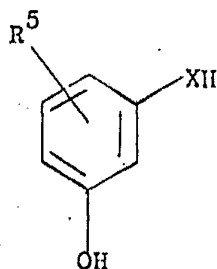
donde R¹⁰ significa alquilo con 1-6 átomos de carbono, R¹¹ significa H o alquilo con 1-6 átomos de carbono.

Se obtiene así un producto intermedio de fórmula general VI

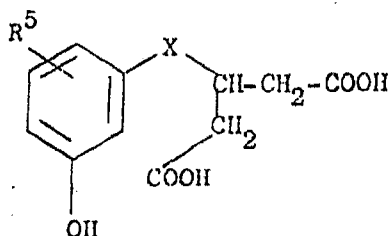


5 donde R³ a R⁶, R¹¹, X e Y tienen los significados arriba indicados y el grupo hidroxilo, en la posición 10, se puede presentar también en forma funcionalmente modificada. Los compuestos de fórmula VI se pueden transformar por solvólisis, hidrogenólisis y/o hidroxilación en la posición 12a, según los métodos arriba indicados, en los productos de partida utilizables según la presente invención.

10 La síntesis de los aldehídos de fórmula III, se logra, por regla general, si fenoles, tiofenoles o anilinas de fórmula general VII



15 donde R⁵ y X tienen los significados arriba indicados y el grupo hidroxilo se puede presentar también en forma funcionalmente modificada, se adicionan a un éster dialquílico de ácido glutacónico, el ácido 3-arylglutárico obtenido después de la saponificación, de fórmula general VIII



donde R^5 y X tienen los significados arriba indicados y el grupo hidróxi se puede presentar también en forma funcionalmente modificada, se cicliza y, a continuación, el grupo carboxilo se reduce escalonadamente al grupo aldehído.

5 En caso de que el resto R^5 sea un grupo reactivo (por ejemplo, NH_2), puede ser conveniente protegerle intermedariamente en la forma usual.

Ejemplo 1

10 A una solución de 560 mg de 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-cloro-6-tiatetraciclina (4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12a-tetrahidroxi-7-cloro-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamida) y 850 mg de 1,8-bis-dimetilamino-naftalina en una mezcla de 50 cc de cloruro metilénico y 50 cc de metanol, se agregan 0,3 g de fluorsulfonato de metilo y, bajo nitrógeno, se agita durante 25 minutos a 20°. Se forma así el correspondiente S-metil-iminotioéter. A continuación, se agita en agua, se extrae con cloroformo, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en THF, se agrega ácido clorhídrico 1-n y se agita durante una hora a 20°. Después, se separa el THF por destilación, la solución acuosa acidoclorhídrica que queda se extrae con butanol y el extracto se evapora. Se obtiene la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-

15

20

cloro-6-tiatetraciclina (4-amino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-cloro-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamida) como hidrocioruro, p.f. por encima de 270°.

5

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) Bajo agitación se mezclan 157,6 g de 2-cloro-5-metoxianilina con una mezcla de 450 cc de ácido clorhídrico concentrado y 1200 cc de agua y se diazota con una solución de 69 g de NaNO_2 en 130 cc de agua a 0-5°. Después, se tampona con acetato sódico y la solución de sal diazónica se gotea, bajo agitación, a una solución calentada a 70° de 256 g de etilxantogenato potásico en 360 cc de agua. Después de enfriar se elabora con CH_2Cl_2 , el éster de ácido xantogénico en bruto obtenido se saponifica con KOH en etanol, se evapora, se acidifica, se destila con vapor de agua y se obtiene el 2-cloro-5-metoxi-tiofenol del p.eb. 110°/0,5 mm.

15

b) Una mezcla de 122 g de 2-cloro-5-metoxi-tiofenol y 10 cc de solución al 10 % de metilato sódico, se calienta a 80° y, bajo agitación, se gotean a 80° 123 g de glutaconato de dimetilo. A continuación, se calienta bajo agitación aún durante una hora a 80°, el producto se vierte en ácido clorhídrico semiconcentrado y se hierve durante 18 horas. Al enfriar, se precipita el ácido 3-(2-cloro-5-metoxifenilmercapto)-glutárico; p.f. 133-135°.

20

c) 17,5 g de este ácido se dejan reposar con 70 g de ácido fluorhídrico durante 3 días a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo, se separa por succión y se obtiene el ácido 5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acético, p.f. 169-171°.

25

d) 28,7 g del ácido se suspenden en 300 cc de cloroformo y, a 5-10°, se introducen 23 g de PCl_5 . Se agita aún durante una

30

hora, se retira el disolvente y el cloruro de ácido en bruto obtenido se disuelve en 50 cc de dioxano. La solución obtenida se agita lentamente en 220 cc de solución acuosa al 33 % de NH_3 y se obtiene la 5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acetamida del p.f. 198-200°.

5 e) A una suspensión de 30,1 g de la amida en 450 cc de piridina, se agregan, bajo agitación, 32,5 g de cloruro p-tolueno sulfónico, se agita durante la noche, se vierte sobre hielo, se elabora con cloroformo y ácido clorhídrico acuoso y se obtiene el 5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo, p.i. 124-126°.

10 f) A una solución de 2,28 g del nitrilo en 25 cc de cloruro metilénico, se gotea a -60 a -50° una solución de 2,32 g de BBr_3 en 10 cc de cloruro metilénico y, continuando la agitación, se deja subir a 0°. Se vierte sobre hielo, se elabora y se obtiene el 5-hidroxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo, p.f. 140-142°.

15 g) Una solución de 2,54 g del nitrilo en 24 cc de piridina, se mezcla con una solución de 28 g de $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ en 24 cc de agua y 60 cc de ácido acético. Se agregan entonces 22 g de níquel Raney, se agita durante 20 minutos bajo nitrógeno, se separa por succión del catalizador y se elabora con ácido clorhídrico diluido y cloroformo. Se obtiene el 5-hidroxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acetaldehído, p.f. 90-93°.

20 h) 7,7 g del aldehído se disuelven en 90 cc de THF absoluto, se agregan 24 g de MgSO_4 y 10,8 g de $\text{Pb}(\text{OOCCH}_3)_2$, se gotea entonces bajo agitación e introduciendo nitrógeno, una solución de 4,78 g de 2-fenil-2-tiazolin-5-ona en 30 cc de THF y se sigue agitando aún durante 5 minutos. Las sales inorgánicas se separan por succión, el filtrado se evapora y el resi-

25

30

duo se trata con acetona, cristalizando entonces la 2-fenil-4-[2-(5-hidroxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-il)-etiliden]-2-tiazolin-5-ona del p.f. 156°.

5 i) 8,3 g de la tiazolinona de arriba y 3,5 g de monoamida de éster monometílico de ácido acetondicarboxílico, se disuelven en una mezcla de 100 cc de piridina y 34 cc de DMF. Introduciendo nitrógeno se mezcla con 0,72 g de NaH y, continuando la introducción de nitrógeno, se agita durante 2 horas. A 10 continuación se agregan otros 0,96 g de NaH y se calienta hasta hervir. Después de hervir durante 20 minutos se vuelven a agregar 0,24 g de NaH y se hierve aún durante 30 minutos. Después de enfriar se mezcla con metanol, se vierte sobre una 15 mezcla de ácido clorhídrico y hielo y se elabora con cloroformo. Se obtiene una mezcla amorfa de 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a, 6,11,12a-octahidro-3,10,12-trihidroxi-7-cloro-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamida estereoisómera. Para la epimeriza- ción en C₍₄₎, se disuelve el producto en bruto en 100 cc de 20 piridina y, conduciendo nitrógeno a través, se deja reposar durante 3 días a 20°. A continuación; se agita en una mezcla de ácido clorhídrico y agua de hielo y se extrae con cloroformo. Después de separar por destilación el cloroformo del resi- 25 duo obtenido, se cromatografía para separar la 6-tiatetraci- clina "natural" de la parte "innatural" en cloroformo a través de gel de sílice, con lo que se obtiene la 4-des-dimetilami- no-4-tiobenzamido-7-cloro-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina, p.f. 218-220°.

30 j) 2 g de la 6-tiatetraciclina de arriba, se disuelven en 100 cc de DMF, se mezcla con 240 cc de THF y, después, bajo agitación, con 1,2 g de NaH fino. Continuando la agitación, se pasa oxígeno a través de la solución inyectándose, en los

5 primeros tiempos, unos 0,4 cc de agua con una jeringuilla por debajo de la superficie. Después de 40 minutos se agita la mezcla de reacción en ácido clorhídrico diluido. Se extrae con acetato de etilo, se elabora, se purifica cromatográficamente en gel de sílice (eluyente cloroformo) y se obtiene la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-cloro-6-tiatetraciclina, p.f. 222^o (en acetona).

10 En forma análoga, se obtienen por disociación de las correspondientes 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-6-tiatetraciclina:

- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-flúor-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-flúor-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-flúor-6-tiatetraciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4-amino-8-cloro-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-cloro-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-bromo-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-bromo-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-bromo-6-tiatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-amino-7-trifluormetil-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-trifluormetil-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-trifluormetil-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-hidroxi-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-hidroxi-6-tiatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-amino-9-hidroxi-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-metil-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-metil-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-metil-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-nitro-6-tiatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-amino-8-nitro-6-tiatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-nitro-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,7-diamino-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,8-diamino-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,9-diamino-6-tiatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-amino-7-metilamino-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-metilamino-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-metilamino-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-dimetilamino-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-dimetilamino-6-tiatetraciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-amino-9-dimetilamino-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 2

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-cloro-5a-epi-6-tiatetraciclina (p.f. 215°) por reacción con fluorsulfonato de metilo al correspondiente S-metiliminotioéter y ulterior hidrólisis con ácido clorhídrico, la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-5a-epi-6-tiatetraciclina, ningún p.f. hasta los 270°.

El producto de partida se obtiene si en la cromatografía según el ejemplo 1, párrafo i), se aísla el correspondiente compuesto 5a-epi y este se hidroxila en la posición 12a.

En forma análoga, se obtienen por disociación de las correspondientes 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-5a-epi-6-tiatetraciclina, las correspondientes 4-des-dimetilamino-4-amino-5a-epi-6-tiatetraciclina, por ejemplo, 4-des-dimetilamino-4-amino-8-nitro-5a-epi-6-tiatetraciclina, 4-des-dimetilamino-4-amino-7-dimetilamino-5a-epi-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 3

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-8-metoxi-6-tiatetraciclina, la 4-des-dimetilamino-4-amino-8-metoxi-6-tiatetraciclina, p.f. 235-238°.

5 El producto de partida se obtiene como sigue:

3,5-dimetoxifenol se hace reaccionar con cloruro N,N-dimetiltiocarbámico en presencia de hidruro sódico en DMF, al 1-dimetilaminotiocarbonilóxi-3,5-dimetoxibenceno del p.f. 77-78°. Este producto se transpone, mediante calentamiento durante media a 270°, al 1-dimetilamino-carbonilmercapto-3,5-dimetoxibenceno que, en estado en bruto, se saponifica dejando reposar durante 3 días con KOH etanólico al 3,5-dimetoxitiofenol del p.eb. 103-109°/0,25 mm. La reacción con glutacolato de dimetilo suministra el 3-(3,5-dimetoxifenilmercapto)-glutarato de dimetilo, que con ácido polifosfórico se transforma a 80° en el 5,7-dimetoxi-tiocroman-4-on-2-acetato de metilo del p.f. 98-99°. El correspondiente ácido libre (p.f. 180-182°) se transforma, a través del cloruro y la amida (p.f. 199-202°), en el correspondiente nitrilo (p.f. 123-124°), que con BBr₃ se disocia a 5-hidroxi-7-metoxi-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo (p.f. 97-98°). En forma análoga al ejemplo 1, se obtiene de éste el 5-hidroxi-7-metoxi-tiocroman-4-on-2-acetaldehído (p.f. 112-115°), la 2-fenil-4-(2-(5-hidroxi-7-metoxi-tiocroman-4-on-2-il)-etiliden)-2-tiazolin-5-ona (p.f. 97-99°), la 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12-octahidro-3,10,12-trihidroxi-8-metoxi-1,11-dioxo-6-tianuftaceno-2-carboxamida (mezcla de estereoisómeros), la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-8-metoxi-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina (p.f. 212-215°) y, finalmente, por hidroxilación la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-8-metoxi-6-tiatetraciclina (p.f.

10

15

20

25

30

168-171°).

En forma análoga, se obtienen:

4-des-dimetilamino-4-amino-9-metoxi-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-amino-7-etoxi-6-tiatetraciclina

5 4-des-dimetilamino-4-amino-8-etoxi-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-amino-9-etoxi-6-tiatetraciclina,

así como los correspondientes compuestos 5a-epi, por ejemplo,

4-des-dimetilamino-4-amino-8-metoxi-5a-epi-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 4

10 Análogo al ejemplo 1, se obtiene de la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-acetamido-6-tiatetraciclina, la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-acetamido-6-tiatetraciclina.

15 El producto de partida se obtiene por reacción de 2-nitro-5-metoxifenol con cloruro N,N-dimetil-tiocarbamoílico en DMF en presencia de NaH, al 1-dimetilamino-tiocarbonyloxi-2-nitro-5-metoxifenol (p.f. 125°), transposición por calentamiento durante media hora a 210° al 1-dimetilaminocarbonylmercapto-2-nitro-5-metoxifenol (p.f. 101°), saponificación con lejía sódica acuoso-etanólica a 20° al 2-nitro-5-metoxi-
20 tiofenol (p.f. 87°), adición a glutaconato de dimetilo al 3-(2-nitro-5-metoxi-fenilmercapto)-glutarato de dimetilo (p.f. 91°), saponificación al ácido libre (p.f. 165-166°), ciclización al ácido 5-metoxi-8-nitro-tiocroman-4-on-2-acético (p.f. 182-183°), transformación en el nitrilo (p.f. 164-
25 165°), a través de la amida (p.f. 228-230°), disociación de éter al 5-hidroxi-8-nitro-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo (p.f. 187-188°), hidrogenación en Pd-C al 5% en metanol a 20° y presión normal al 5-hidroxi-8-amino-tiocroman-5-on-2-

5 acetoniitrilo [hidrocloruro, p.f. 240° (descomposición)], acetilación con aceteno en diclorometano/metanol al 5-hidroxi-8-acetamido-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo (p.f. 142°), reacción al aldehído (p.f. 142-144°) y condensación con 2-fenil-2-tiazolin-5-ona a la 2-fenil-4- β -(5-hidroxi-8-acetamido-tiocroman-4-on-2-il)-etiliden γ -2-tiazolin-5-ona (p.f. 222-224°), condensación con monoamida de éster monometílico de ácido acetondicarboxílico a una mezcla de 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12-trihidroxi-7-acetamido-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamidas estereoisómeras [p.f. 238-240° (descomposición)], epimerización con piridina a 40° a una mezcla [p.f. 228-230° (descomposición)] de la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-acetamido-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina y de sus 5a-epímeros, hidroxilación de la mezcla y separación del isómero como iminoéter.

15 En forma análoga, se obtienen:

4-des-dimetilamino-4-amino-8-acetamido-6-tiatetraciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-9-acetamido-6-tiatetraciclina
así como los correspondientes compuestos 5a-epi, por ejemplo,
20 4-des-dimetilamino-4-amino-7-acetamido-5a-epi-6-tiatetraciclina.
na.

Ejemplo 5

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-5-metil-7-cloro-6-tiatetraciclina la
25 4-des-dimetilamino-4-amino-5-metil-7-cloro-6-tiatetraciclina.

El producto de partida se obtiene por condensación de 2-cloro-5-metoxitiofenol y 2-metilglutaconato de dimetilo al ácido 2-metil-3-(2-cloro-5-metoxifenilmercapto)-glutárico, ciclización al ácido 2-(5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-

il)-propiónico (durante la ciclización se forma también algo de ácido 3-metil-5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acético, que se separa por cromatografía), transformación consecutiva en el cloruro de ácido, amida y nitrilo, así como disociación de éter al 2-(5-hidroxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-il)-propionitrilo, reacción al aldehído y condensación con 2-fenil-2-tiazolin-5-ona a la 2-fenil-4- β -(5-hidroxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-il)-propiliden- γ -2-tiazolin-5-ona, condensación con monoamida de éster monometílico de ácido acetondicarboxílico a una mezcla de 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12-trihidroxi-7-cloro-5-metil-1,11-dioxo-5-tianaftacen-2-carboxamidas estereoisómeras, epimerización con piridina a la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-5-metil-7-cloro-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina e hidroxilación.

En forma análoga, se obtienen de los correspondientes compuestos alquilados en la posición 5:

- 4-des-dimetilamino-4-amino-5-etil-7-cloro-6-tiatetraciclina
 - 4-des-dimetilamino-4-amino-5-n-propil-7-cloro-6-tiatetraciclina
 - 4-des-dimetilamino-4-amino-5-n-butyl-7-cloro-6-tiatetraciclina
 - 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-cloro-6-tiatetraciclina
 - 4-des-dimetilamino-4-amino-5-metil-5-etil-7-cloro-6-tiatetraciclina
 - 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dietil-7-cloro-6-tiatetraciclina,
- así como los correspondientes compuestos 5a-epi.

Ejemplo 6

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de la 4-des-dimetil

amino-4-tiobenzamido-6-metil-6-aza-tetraciclina (4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12-12a-tetrahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-6-aza-naftacén-2-carboxamida) la 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-6-aza-tetraciclina.

5 El producto de partida se obtiene por condensación de 3-amino-4-cloroanisól con acetondicarboxilato de dimetilo al 4-oxo-5-metoxi-8-cloro-1,4-dihidro-quinolin-2-acetato de metilo, hidrogenación en Pd-carbón al 5 % en dioxano a 6 atmósferas y 60° al 4-oxo-5-metoxi-1,4-dihidro-quinolin-2-acetato de metilo, reacción con sulfato dimetílico en lejía sódica al ácido 1-metil-4-oxo-5-metoxi-1,4-dihidroquinolin-2-acético, hidrogenación en PtO₂ en metanol a 20° y presión normal, al ácido 1-metil-4-oxo-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-acético, reacción al nitrilo, a través del cloruro y la amida, disociación de éter con BBr₃ al 1-metil-4-oxo-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-acetonitrilo, reacción con níquel Raney al 1-metil-4-oxo-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-acetaldehído, condensación con 2-fenil-2-tiazolin-5-ona al 2-fenil-4-[2-(1-metil-4-oxo-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolil)-etiliden]-2-tiazolin-5-ona, condensación con monoamida de éster monometílico de ácido acetondicarboxílico a la 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12-octahidro-3,10,12-trihidroxi-6-metil-1,11-dioxo-6-aza-naftacén-2-carboxamida (mezcla de estereoisómeros), epimerización con piridina a la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-6-metil-12a-des-hidroxi-6-aza-tetraciclina e hidroxilación.

En forma análoga, se obtienen:

4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-flúor-6-azatetraciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-flúor-6-azatetraciclina
30 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-flúor-6-azatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-cloro-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-cloro-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-cloro-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-bromo-6-azatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-bromo-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-bromo-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-trifluórmetil-6-azate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-trifluórmetil-6-azate-
10 traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-trifluórmetil-6-azate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-hidroxi-6-azatetracicli-
na
- 15 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-hidroxi-6-azatetracicli-
na
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-hidroxi-6-azatetracicli-
na
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-metil-6-azatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-metil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-metil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-metoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-metoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-metoxi-6-azatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-etoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-etoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-etoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-nitro-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-nitro-6-azatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-nitro-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,7-diamino-6-metil-6-azatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4,8-diamino-6-metil-6-azatetraciclina
4-des-dimetilamino-4,9-diamino-6-metil-6-azatetraciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-metilamino-6-azatetra-
ciclina
5 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-metilamino-6-azatetra-
ciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-metilamino-6-azatetra-
ciclina
10 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-dimetilamino-6-azatetra-
ciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-dimetilamino-6-azatetra-
ciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-dimetilamino-6-azatetra-
ciclina
15 4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-7-acetamido-6-azatetraci-
clina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-8-acetamido-6-azatetraci-
clina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-9-acetamido-6-azatetraci-
20 clina,
así como los correspondientes compuestos 5a-epi, por ejemplo,
4-des-dimetilamino-4-amino-6-metil-5a-epi-6-azatetraciclina.

Ejemplo 7

25 Análogo al ejemplo 1 se obtiene, de 4-des-dimetilami-
no-4-tiobenzamido-6-acetil-6-aza-tetraciclina (4-tiobenzamido-
1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-6-ace-
til-1,11-dioxo-6-aza-naftacen-2-carboxamida), la 4-des-dime-
tilamino-4-amino-6-acetil-6-aza-tetraciclina.

El producto de partida se obtiene por hidrogenación

de 4-oxo-5-metoxi-1,4-dihidro-quinolin-2-acetato de metilo al 4-oxo-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-acetato de metilo, saponificación al ácido libre, acetilación al 1-acetil-4-oxo-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-acético, disociación de éter con HBr/ácido acético, transformación en el cloruro, reducción según Rosenmund al 1-acetil-4-oxo-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-acetaldehído, condensación con 2-fenil-2-tiazolin-5-ona a la 2-fenil-4-(2-(1-acetil-4-oxo-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolil)-etiliden)-2-tiazolin-5-ona, condensación con monoamida de éster monometílico de ácido acetondicarboxílico a la 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12-octahidro-3,10,12-trihidroxi-6-acetil-1,11-dioxo-6-aza-naftacén-2-carboxamida (mezcla de estereoisómeros), epimerización con piridina a la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-6-acetil-12a-des-hidroxi-6-aza-tetraciclina e hidroxilación.

En forma análoga se obtienen:

4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-flúor-6-azatetraciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-flúor-6-azatetraciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-flúor-6-azatetraciclina
20 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-cloro-6-azatetraciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-cloro-6-azatetraciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-cloro-6-azatetraciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-bromo-6-azatetraciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-bromo-6-azatetraciclina
25 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-bromo-6-azatetraciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-trifluórmetil-6-azate-
traciclina
4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-trifluórmetil-6-azate-
traciclina
30 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-trifluórmetil-6-azate-
traciclina

- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-hidroxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-hidroxi-6-azatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-hidroxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-metil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-metil-6-azatetraciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-metil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-metoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-metoxi-6-azatetraciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-metoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-etoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-etoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-etoxi-6-azatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-nitro-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-nitro-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-nitro-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,7-diamino-6-acetil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,8-diamino-6-acetil-6-azatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4,9-diamino-6-acetil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-metilamino-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-metilamino-6-azatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-metilamino-6-azatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-dimetilamino-6-azatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-dimetilamino-6-azatetraciclina

5 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-dimetilamino-6-azatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-7-acetamido-6-azatetraciclina

10 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-8-acetamido-6-azatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-9-acetamido-6-azatetraciclina,

así como los correspondientes compuestos 5a-epi, por ejemplo, 4-des-dimetilamino-4-amino-6-acetil-5a-epi-6-azatetraciclina.

15

Ejemplo 8

550 mg de 4-des-dimetilamino-4-benzamido-5,5-dimetil-8-metoxi-6-oxatetraciclina (4-benzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-8-metoxi-5,5-dimetil-1,11-dioxo-6-oxanaftacen-2-carboxamida) se calientan con 15 cc de ácido acético y 10 cc de ácido bromhídrico al 48 % durante 6 horas a 90°, se vierte sobre hielo, se lava con cloroformo y se extrae con n-butanol. Después de filtrar a través de gel de sílice, se obtiene la 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-metoxi-6-oxatetraciclina.

20

25

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) 120 g de 2,4,6-trihidroxiacetofenona se suspenden en 5,5 l de cloroformo, se agregan 730 cc de N,N-diisopropil-etilamina y 334 cc de sulfato dimetílico, se agita durante 24 horas a 20°, se elabora y se obtiene la 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona, p.f. 74-76°.

30

- b) En una suspensión de 28,6 g de NaH en 7,3 g de dimetilcianacetato de etilo, se introduce una mezcla de 73,5 g de 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona, 260 g de dimetilcianacetato de etilo y 375 cc de dioxano absoluto, bajo agitación a 5 0-10°. Se calienta durante una hora a 80°, se enfría, se vierte en ácido acético, la solución obtenida se agita en agua de hielo y se obtiene el 2,2-dimetil-3,5-dioxo-5-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-pentanitrilo, p.f. 112-113°.
- c) 72 g del nitrilo anterior se calientan con 430 cc de ácido 10 sulfúrico concentrado durante una hora a 90-100°, se vierte sobre hielo y se obtiene la 2-(1-carbamoil-1-metiletil)-5,7-dimetoxicromona, p.f. 217-219°.
- d) La hidrogenación del compuesto anterior en PdO sobre 15 BaSO₄ (al 2,5 %) en etanol a 20° y presión normal, suministra la 2-(1-carbamoil-1-metiletil)-5,7-dimetoxi-4-cromanona, p.f. 161-163°.
- e) 24 g de la cetoamida anterior se agitan con 42,5 g de sul- 20 focloruro p-toluénico en 600 cc de piridina, bajo nitrógeno, durante 16 horas a 20°, se vierte sobre hielo y se obtiene la 2-(1-ciano-1-metiletil)-5,7-dimetoxi-4-cromanona, p.f. 170°.
- f) La reacción del cetonitrilo anterior con BBr₃ en cloruro 25 metilénico a -50 a -40°, conduce a la 2-(1-cian-1-metiletil)-5-hidroxi-7-metoxi-4-cromanona, p.f. 130°.
- g) La reacción del nitrilo anterior con níquel Raney conduce a la 2-(1-formil-1-metiletil)-5-hidroxi-7-metoxi-4-cromanona, p.f. 93-94°.
- h) La reacción del aldehído con 2-fenil-2-oxazolin-5-ona, con- duce a la 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -metil-2-(5-hidroxi-7-metoxi-croman-4-

on-2-il)-propiliden⁷-2-oxazolin-5-ona, p.f. 147-149°.

5 i) La reacción de la oxazolinona anterior con monoamida de éster monometílico de ácido acetondicarboxílico, da una mezcla de 4-benzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12-trihidroxi-8-metoxi-5,5-dimetil-1,11-dioxo-6-oxanaftacen-2-carboxamidas estereoisómeras, p.f. 271-274°.

10 j) La C₍₄₎-epimerización de la mezcla anterior con piridina conduce a una mezcla de 4-des-dimetilamino-4-benzamido-5,5-dimetil-8-metoxi-12a-des-hidroxi-6-oxatetraciclina y de su 5-epímero, que se separa cromatográficamente en gel de sílice.

15 k) La 12a-hidroxilación de la 4-des-dimetilamino-4-benzamido-5,5-dimetil-8-metoxi-12a-des-hidroxi-6-oxatetraciclina en presencia de NaH en DMF/THF, suministra la 4-des-dimetilamino-4-benzamido-5,5-dimetil-8-metoxi-6-oxatetraciclina.

En forma análoga se obtienen:

- 4-des-dimetilamino-4-amino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-flúor-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-flúor-6-oxatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-amino-9-flúor-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-cloro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-cloro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-bromó-6-oxatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-amino-8-bromo-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-bromo-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-trifluórmetil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-trifluórmetil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-trifluórmetil-6-oxatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-amino-7-hidroxi-6-oxatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-metil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-metil-6-oxatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-amino-9-metil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-metoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-metoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-metoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-etoxi-6-oxatetraciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-amino-8-etoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-etoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-nitro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-nitro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-nitro-6-oxatetraciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4,7-diamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,8-diamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,9-diamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-metilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-metilamino-6-oxatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-amino-9-metilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-8-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-7-acetamido-6-oxatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-amino-8-acetamido-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-9-acetamido-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-flúor-6-oxatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-flúor-6-oxatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-flúor-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-cloro-6-oxatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-cloro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-cloro-6-oxatetraciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-bromo-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-bromo-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-bromo-6-oxatetraciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-triflúormetil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-triflúormetil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-triflúormetil-6-oxatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-metil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-metil-6-oxatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-metil-6-oxatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-metoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-metoxi-6-oxatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-etoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-etoxi-6-oxatetraciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-etoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-nitro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-nitro-6-oxatetraciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-nitro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,7-diamino-5,5-dimetil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,8-diamino-5,5-dimetil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4,9-diamino-5,5-dimetil-6-oxatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-metilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-metilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-metilamino-6-oxatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-dimetilamino-6-oxatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-acetamido-6-oxate-
traciclina

4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-acetamido-6-oxate-
traciclina.

5 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-9-acetamido-6-oxate-
traciclina,

así como los correspondientes compuestos 5a-epi, por ejemplo,

4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-metoxi-5a-epi-6-oxa-
tetraciclina.

10 Ejemplo 9

552 mg de la 4-des-dimetilamino-4-benzamido-8-me-
toxi-10-0-metil-6-tiatetraciclina $\sqrt{p.f. 194-200^{\circ}}$; obtenible
de 5,7-dimetoxi-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo (véase ejemplo
3) a través del 5,7-dimetoxi-tiocroman-4-on-2-acetaldehido
15 (p.f. 70-72 $^{\circ}$), 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(5,7-dimetoxi-tiocroman-4-on-2-
il)-etiliden-2-oxazolin-5-ona (p.f. 87-91 $^{\circ}$), 4-benzamido-1,
4,4a,5,5a,6,11,12-octahidro-3,12-dihidroxi-8,10-dimetoxi-1,
11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamida (mezcla de estereoisóme-
ros; p.f. 217-220 $^{\circ}$) y la 4-des-dimetilamino-4-benzamido-8-
20 metoxi-10-0-metil-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina $\sqrt{}$ se ca-
lientan con 2 cc de ácido bromhídrico al 48 % y 3 cc de áci-
do acético durante 4 horas a 90 $^{\circ}$, se elabora análogo al ejem-
plo 8 y se obtiene la 4-des-dimetilamino-4-amino-8-metoxi-6-
tiatetraciclina.

25 En forma análoga, se obtiene del 6,6-dióxido de la
4-des-dimetilamino-4-benzamido-7-cloro-10-0-metil-6-tiatetra-
ciclina $\sqrt{}$ obtenible por oxidación de 5-metoxi-8-cloro-tiocro-
man-4-on-2-acetamida con H₂O₂ al sulfón correspondiente (p.f.
192-193 $^{\circ}$) y ulteriormente a través del 1,1-dióxido del 5-me-
30 toxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo, 1,1-dióxido del

5 5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acetaldehido (p.f. 122-124°) y la 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-1,1-dióxido-2-il)-etiliden $\sqrt{2}$ -2-oxazolin-5-ona (p.f. 185°) / el 6,6-dióxido de la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 10

10 Una solución de 467 mg de 4-des-dimetilamino-4-formamido-7-cloro-6-tiatetraciclina (obtenible de 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-cloro-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina, por solvólisis, al compuesto 4-amino, formilación a la 4-des-dimetilamino-4-formamido-7-cloro-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina y oxidación con O₂/NaH) en 20 cc de dioxano se mezcla con 20 cc de ácido clorhídrico 6-n, se calienta durante 2 horas a 50°, se diluye con agua y se extrae con butanol.
15 Se seca, se evapora y se obtiene el hidrocioruro de la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-6-tiatetraciclina, p.f. por encima de 270°.

Ejemplo 11

20 481 mg de 7-cloro-10-O-metil-6-tiatetraciclina (4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,12,12a-trihidroxi-7-cloro-10-metoxi-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamida) se calientan con 5 cc de una solución al 40 % de HBr en ácido acético durante 15 minutos a 100°, se vierte en agua, se extrae con n-butanol y, después de la elaboración usual,
25 se obtiene la 7-cloro-6-tiatetraciclina (4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidro-7-cloro-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamida), p.f. 223°.

El producto de partida se obtiene del 5-metoxi-8-

cloro-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo a través del 5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acetaldehído, 2-fenil-4-[2-(5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-il)-etiliden]-2-tiazolin-5-ona (p.f. 164-166^o), 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,12-dihidroxi-7-cloro-10-metoxi-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamidas (mezcla; de ella se aislan cromatográficamente 2 epímeros, p.f. 244-246^o y p.f. 206^o), la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-cloro-10-0-metil-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina (p.f. 252^o; del epímero de alto punto de fusión con piridina), la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-cloro-10-0-metil-6-tiatetraciclina y la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-10-0-metil-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 12

Análogo al ejemplo 11 se obtiene de 5,5-dimetil-8-metoxi-10-0-metil-6-oxatetraciclina (4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,12,12a-trihidroxi-8,10-dimetoxi-1,11-dioxo-6-oxa-naftacen-2-carboxamida) con HBr en ácido acético, la 5,5-dimetil-8-metoxi-6-oxa-tetraciclina.

El producto de partida se obtiene por reacción de 2-(1-cian-1-metiletil)-5,7-dimetoxi-4-cromanona con níquel Raney a la 2-(1-formil-1-metiletil)-5,7-dimetoxi-4-cromanona (p.f. 97-98^o), reacción con 2-fenil-2-tiazolin-5-ona a la 2-fenil-4-[2-metil-2-(5,7-dimetoxi-croman-4-on-2-il)-propiliden]-2-tiazolin-5-ona (p.f. 159-160^o), reacción de la tiazolinona con monoamida de éster monometílico de ácido acetondicarboxílico a una mezcla de 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,12-dihidroxi-8,10-dimetoxi-1,11-dioxo-6-oxa-naftacen-2-carboxamidas, epimerización con piridina y separación cromatográfica, hidroxilación de la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-5,5-dimetil-8-metoxi-10-0-metil-12a-des-hidroxi-6-

5 oxa-tetraciclina obtenida, a la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-5,5-dimetil-8-metoxi-10-0-metil-6-oxa-tetraciclina, disociación del grupo tiobenzóilico, análogo al ejemplo 1, con lo que se forma la 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-8-metoxi-10-0-metil-6-oxa-tetraciclina (hidrobromuro, p.f. por encima de los 300°) y metilación análogo al ejemplo 18.

Ejemplo 13

10 A una solución de 538 mg de 4-des-dimetilamino-4-benzamido-8-metoxi-6-tiatetraciclina [obtenible de 5-hidroxi-oxi-tiocroman-4-on-2-acetaldehido a través de la 2-fenil-4-2-(5-hidroxi-7-metoxi-tiocroman-4-on-2-il)-etiliden-2-oxazolin-5-ona, 4-benzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12-trihidroxi-8-metoxi-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamida (mezcla de estereoisómeros) y de la 4-des-dimetilamino-4-benzamido-8-metoxi-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina (p.f. 235-239°)] y 850 mg de 1,8-bis-dimetilamino-naftalina en 100 cc de THF, se agregan 0,5 g de tetrafluorborato de trietiloxonio y se agita, bajo nitrógeno, durante 48 horas a 20°. El O-etil-iminoéter formado se hidroliza análogo al ejemplo 1. Se obtiene la 4-des-dimetilamino-4-amino-8-metoxi-6-tiatetraciclina.

25 En forma análoga se obtiene de la 4-des-dimetilamino-4-benzamido-7-cloro-6-tiatetraciclina [obtenible de 5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acetaldehido a través de la 2-fenil-4-2-(5-metoxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-il)-etiliden-2-oxazolin-5-ona (p.f. 169-170°)] el hidrocioruro de la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-6-tiatetraciclina, p.f. por encima de los 270°.

Ejemplo 14

5 Una solución de 100 mg de 7-cloro-10-0-bencil-6-tiatetraciclina (10-benciloxi-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,12,12a-trihidroxi-7-cloro-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamida) en 25 cc de metanol se hidrogena a 20° y una atmósfera en 50 mg de Pd-carbón al 5 % hasta terminar la recepción de H₂. Se filtra, se evapora y se obtiene la 7-cloro-6-tiatetraciclina, p.f. 223°.

10 En forma análoga se obtiene de la 5,5-dimetil-8-benciloxi-10-0-bencil-6-oxa-tetraciclina [obtenible por reacción de 2-(1-carbamoil-1-metiletil)-5,7-dimetoxi-4-cromanona con HBr/ácido acético a la 2-(1-carbamoil-1-metiletil)-5,7-dihidroxi-4-cromanona, bencilación, transformación en el nitrilo, reacción con níquel Raney a la 2-(1-formil-1-metiletil)-5,7-dibenciloxi-4-cromanona, condensación con 2-fenil-2-tiazolin-5-ona a la 2-fenil-4-(2-metil-2-(5,7-dibenciloxi-croman-4-on-2-il)-propiliden)-2-tiazolin-5-ona, condensación con monoamida de éster monometílico de ácido acetondicarboxílico y ulterior epimerización con piridina a la 4-des-dimetil

15 amino-4-tiobenzamido-5,5-dimetil-8-benciloxi-10-0-bencil-12a-des-hidroxi-6-oxatetraciclina así como 12a-hidroxilación, disociación del grupo tiobenzóilo y metilación] la 5,5-dimetil-8-hidroxi-6-oxatetraciclina.

20

Ejemplo 15

25 Una mezcla de 523 mg de N₍₂₎-terc.butil-7-cloro-6-tiatetraciclina, 10 cc de HBr al 48 % y 15 cc de ácido acético, se calienta durante 15 minutos a 100°. Después de elaborar con agua y n-butanol se obtiene la 7-cloro-6-tiatetraciclina, p.f. 223°.

El producto de partida se obtiene por condensación de 2-fenil-4-[2-(5-hidroxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-il)-etilden]-2-tiazolin-5-ona con mono-n-terc.butilamida del éster monometílico del ácido acetondicarboxílico a una mezcla de 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12-trihidroxi-7-cloro-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-N-terc.butil-carboxamidas estereoisómeras, epimerización con piridina a la N₍₂₎-terc.butil-4-des-dimetilamino-4-ttiobenzamido-7-cloro-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina, hidroxilación a la N₍₂₎-terc.butil-4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-cloro-6-tiatetraciclina, reacción con flúorsulfonato de metilo al metilimino-tioéter, hidrólisis al compuesto 4-amino (análogo al ejemplo 1) y metilación análogo al ejemplo 18.

Ejemplo 16

200 mg de 7-cloro-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina se disuelven en 150 cc de metanol y, bajo agitación, se agrega una solución de 175 mg de cloruro de cerio(III) en 85 cc de metanol. La mezcla obtenida se mezcla con 2,35 cc de una solución tampón (obtenida de 38,3 cc de NaOH 0,1-n y 61,7 cc de una solución acuosa que, por litro, contiene 7,505 g de glicina y 5,85 g de NaCl). A continuación, se introduce oxígeno durante 12 horas, la solución se concentra a unos 50 cc, se elabora con ácido clorhídrico y cloroformo y se obtiene la 7-cloro-6-tiatetraciclina, p.f. 223°.

El producto de partida se obtiene de la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-cloro-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina por hidrólisis a la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina y ulterior metilación.

Ejemplo 17

467 mg de 6-acetil-6-azatetraciclina se calientan con 10 cc de ácido bromhídrico al 48 % y 15 cc de ácido acético durante 6 horas a 90°, se lava con cloroformo y se extrae con n-butanol. Después de filtrar a través de gel de sílice y evaporar se obtiene la 6-azatetraciclina.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos 6-acetilo:

5a-epi-6-azatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-amino-6-azatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-amino-5a-epi-6-azatetraciclina.

Ejemplo 18

A una solución de 439 mg de 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-6-tiatetraciclina (obtenida según el ejemplo 1) en 80 cc de metanol se agregan 400 mg de cianborohidruro sódico, 0,5 cc de solución acuosa al 35 % de formaldehído y algo de sulfato sódico y se agita durante 30 minutos a 20°. A continuación, se agrega cloroformo, se lava con ácido clorhídrico diluído, se seca y se evapora. Se obtiene la 7-cloro-6-tiatetraciclina, p.f. 223°.

En forma análoga, se obtienen por metilación:

5-metil-7-cloro-6-tiatetraciclina

5-etil-7-cloro-6-tiatetraciclina

5-n-propil-7-cloro-6-tiatetraciclina

5-n-butil-7-cloro-6-tiatetraciclina

5,5-dimetil-7-cloro-6-tiatetraciclina

5-metil-5-etil-7-cloro-6-tiatetraciclina

5,5-dietil-7-cloro-6-tiatetraciclina

6-tiatetraciclina

- 7-flúor-6-tiatetraciclina
- 8-flúor-6-tiatetraciclina
- 9-flúor-6-tiatetraciclina
- 8-cloro-6-tiatetraciclina
- 5 9-cloro-6-tiatetraciclina
- 7-bromo-6-tiatetraciclina
- 8-bromo-6-tiatetraciclina
- 9-bromo-6-tiatetraciclina
- 7-trifluórmetil-6-tiatetraciclina
- 10 8-trifluórmetil-6-tiatetraciclina
- 9-trifluórmetil-6-tiatetraciclina
- 7-hidroxi-6-tiatetraciclina
- 8-hidroxi-6-tiatetraciclina
- 9-hidroxi-6-tiatetraciclina
- 15 7-metil-6-tiatetraciclina
- 8-metil-6-tiatetraciclina
- 9-metil-6-tiatetraciclina
- 8-metoxi-6-tiatetraciclina, p.f. 215-218^o
- 9-metoxi-6-tiatetraciclina
- 20 7-etoxi-6-tiatetraciclina
- 8-etoxi-6-tiatetraciclina
- 9-etoxi-6-tiatetraciclina
- 7-dimetilamino-6-tiatetraciclina
- 8-dimetilamino-6-tiatetraciclina
- 25 9-dimetilamino-6-tiatetraciclina
- 7-acetamido-6-tiatetraciclina
- 8-acetamido-6-tiatetraciclina
- 9-acetamido-6-tiatetraciclina
- 6-metil-6-azatetraciclina
- 30 6-metil-7-flúor-6-azatetraciclina
- 6-metil-8-flúor-6-azatetraciclina

- 6-metil-9-flúor-6-azatetraciclina
- 6-metil-7-cloro-6-azatetraciclina
- 6-metil-8-cloro-6-azatetraciclina
- 6-metil-9-cloro-6-azatetraciclina
- 5 6-metil-7-bromo-6-azatetraciclina
- 6-metil-8-bromo-6-azatetraciclina
- 6-metil-9-bromo-6-azatetraciclina
- 6-metil-7-triflúormetil-6-azatetraciclina
- 6-metil-8-triflúormetil-6-azatetraciclina
- 10 6-metil-9-triflúormetil-6-azatetraciclina
- 6-metil-7-hidroxi-6-azatetraciclina
- 6-metil-8-hidroxi-6-azatetraciclina
- 6-metil-9-hidroxi-6-azatetraciclina
- 6-metil-7-metil-6-azatetraciclina
- 15 6-metil-8-metil-6-azatetraciclina
- 6-metil-9-metil-6-azatetraciclina
- 6-metil-7-metoxi-6-azatetraciclina
- 6-metil-8-metoxi-6-azatetraciclina
- 6-metil-9-metoxi-6-azatetraciclina
- 20 6-metil-7-etoxi-6-azatetraciclina
- 6-metil-8-etoxi-6-azatetraciclina
- 6-metil-9-etoxi-6-azatetraciclina
- 6-metil-7-dimetilamino-6-azatetraciclina
- 6-metil-8-dimetilamino-6-azatetraciclina
- 25 6-metil-9-dimetilamino-6-azatetraciclina
- 6-metil-7-acetamido-6-azatetraciclina
- 6-metil-8-acetamido-6-azatetraciclina
- 6-metil-9-acetamido-6-azatetraciclina
- 6-acetil-6-azatetraciclina
- 30 6-acetil-7-flúor-6-azatetraciclina
- 6-acetil-8-flúor-6-azatetraciclina

6-acetil-9-flúor-6-azatetraciclina
6-acetil-7-cloro-6-azatetraciclina
6-acetil-8-cloro-6-azatetraciclina
6-acetil-9-cloro-6-azatetraciclina
5 6-acetil-7-bromo-6-azatetraciclina
6-acetil-8-bromo-6-azatetraciclina
6-acetil-9-bromo-6-azatetraciclina
6-acetil-7-trifluórmetil-6-azatetraciclina
6-acetil-8-trifluórmetil-6-azatetraciclina
10 6-acetil-9-trifluórmetil-6-azatetraciclina
6-acetil-7-hidroxi-6-azatetraciclina
6-acetil-8-hidroxi-6-azatetraciclina
6-acetil-9-hidroxi-6-azatetraciclina
6-acetil-7-metil-6-azatetraciclina
15 6-acetil-8-metil-6-azatetraciclina
6-acetil-9-metil-6-azatetraciclina
6-acetil-7-metoxi-6-azatetraciclina
6-acetil-8-metoxi-6-azatetraciclina
6-acetil-9-metoxi-6-azatetraciclina
20 6-acetil-7-etoxi-6-azatetraciclina
6-acetil-8-etoxi-6-azatetraciclina
6-acetil-9-etoxi-6-azatetraciclina
6-acetil-7-dimetilamino-6-azatetraciclina
6-acetil-8-dimetilamino-6-azatetraciclina
25 6-acetil-9-dimetilamino-6-azatetraciclina
6-acetil-7-acetamido-6-azatetraciclina
6-acetil-8-acetamido-6-azatetraciclina
6-acetil-9-acetamido-6-azatetraciclina
6-oxatetraciclina
30 7-flúor-6-oxatetraciclina
8-flúor-6-oxatetraciclina

- 9-flúor-6-oxatetraciclina
- 7-cloro-6-oxatetraciclina
- 8-cloro-6-oxatetraciclina
- 9-cloro-6-oxatetraciclina
- 5 7-bromo-6-oxatetraciclina
- 8-bromo-6-oxatetraciclina
- 9-bromo-6-oxatetraciclina
- 7-triflúormetil-6-oxatetraciclina
- 8-triflúormetil-6-oxatetraciclina
- 10 2-triflúormetil-6-oxatetraciclina
- 7-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 8-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 9-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 7-metil-6-oxatetraciclina
- 15 8-metil-6-oxatetraciclina
- 9-metil-6-oxatetraciclina
- 7-metoxi-6-oxatetraciclina
- 8-metoxi-6-oxatetraciclina
- 9-metoxi-6-oxatetraciclina
- 20 7-etoxi-6-oxatetraciclina
- 8-etoxi-6-oxatetraciclina
- 9-etoxi-6-oxatetraciclina
- 7-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 8-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 25 9-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 7-acetamido-6-oxatetraciclina
- 8-acetamido-6-oxatetraciclina
- 9-acetamido-6-oxatetraciclina
- 5,5-dimetil-6-oxatetraciclina
- 30 5,5-dimetil-7-flúor-6-oxatetraciclina

- 5,5-dimetil-8-flúor-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-9-flúor-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-7-cloro-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-8-cloro-6-oxatetraciclina
5 5,5-dimetil-9-cloro-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-7-bromo-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-8-bromo-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-9-bromo-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-7-trifluórmetil-6-oxatetraciclina
10 5,5-dimetil-8-trifluórmetil-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-9-trifluórmetil-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-7-hidroxi-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-8-hidroxi-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-9-hidroxi-6-oxatetraciclina
15 5,5-dimetil-7-metil-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-8-metil-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-9-metil-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-7-metoxi-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-8-metoxi-6-oxatetraciclina
20 5,5-dimetil-9-metoxi-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-7-etoxi-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-8-etoxi-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-9-etoxi-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-7-dimetilamino-6-oxatetraciclina
25 5,5-dimetil-8-dimetilamino-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-9-dimetilamino-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-7-acetamido-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-8-acetamido-6-oxatetraciclina
5,5-dimetil-9-acetamido-6-oxatetraciclina
30 así como los correspondientes compuestos 5a-epi, por ejemplo,

7-cloro-5a-epi-6-tiatetraciclina, p.f. 216-217°

8-metoxi-5a-epi-6-tiatetraciclina

7-dimetilamino-5a-epi-6-tiatetraciclina

7-acetamido-5a-epi-6-tiatetraciclina

5 6-metil-5a-epi-6-azatetraciclina

6-acetil-5a-epi-6-azatetraciclina

5,5-dimetil-6-metoxi-5a-epi-6-oxatetraciclina.

Ejemplo 19

10 Se disuelven 439 mg de 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-6-tiatetraciclina y 0,5 cc de solución acuosa al 35 % de formaldehido en 80 cc de metanol, se agregan 100 mg de Pd-carbón al 5 % y se hidrogena a 20° y presión normal hasta saturación. Después de filtrar y evaporar se obtiene la 7-cloro-6-tiatetraciclina, p.f. 223°.

15 En forma análoga, se obtienen con los correspondientes aldehidos o bien cetonas:

4-des-dimetilamino-4-dietilamino-7-cloro-6-tiatetraciclina,
p.f. 190-192°

20 4-des-dimetilamino-4-di-n-propilamino-7-cloro-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-diisopropilamino-7-cloro-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-di-n-butilamino-7-cloro-6-tiatetraciclina

25 4-des-dimetilamino-4-diisobutilamino-7-cloro-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-di-sec.butilamino-7-cloro-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 20

5 a) 476 mg de hidrocioruro de la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-6-tiatetraciclina (obtenido según el ejemplo 1) se disuelven en 20 cc de ácido fórmico, se agregan 0,95 g de anhídrido de ácido fórmico-ácido acético y 70 mg de formiato sódico y se agita durante 24 horas a 20°. Después de evaporar se obtiene la 4-des-dimetilamino-4-formamido-7-cloro-6-tiatetraciclina.

10 b) 467 mg de 4-des-dimetilamino-4-formamido-7-cloro-6-tiatetraciclina se agitan con 400 mg de cianborohidruo sódico en 80 cc de metanol durante una hora a 20°, se elabora con ácido clorhídrico diluido y clorformo y se obtiene la 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-cloro-6-tiatetraciclina.

15 En forma análoga, se obtienen por la acilación y reducción consecutiva las correspondientes 4-des-dimetilamino-4-alquilamino-6-tia-, -6-aza- y -6-oxatetraciclina y los correspondientes compuestos 5a-epi, en especial:

4-des-dimetilamino-4-metilamino-5-metil-7-cloro-6-tiatetraciclina

20 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5-etil-7-cloro-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-metilamino-5-n-propil-7-cloro-6-tiatetraciclina

25 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5-n-butil-7-cloro-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-cloro-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-metilamino-5-metil-5-etil-7-cloro-6-tiatetraciclina

30 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dietil-7-cloro-6-tiatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-flúor-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-flúor-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-flúor-6-tiatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-cloro-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-cloro-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-bromo-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-bromo-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-bromo-6-tiatetraciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-triflúormetil-6-tiatetraci-
clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-triflúormetil-6-tiatetraci-
clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-triflúormetil-6-tiatetraci-
15 clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-hidroxi-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-hidroxi-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-hidroxi-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-metil-6-tiatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-metil-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-metil-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-metoxi-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-metoxi-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-etoxi-6-tiatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-etoxi-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-etoxi-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-dimetilamino-6-tiatetraci-
clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-dimetilamino-6-tiatetraci-
30 clina

- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-dimetilamino-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-acetamido-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-acetamido-6-tiatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-acetamido-6-tiatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-7-flúor-6-azatetraciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-8-flúor-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-9-flúor-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-7-cloro-6-azatetraciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-8-cloro-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-9-cloro-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-7-bromo-6-azatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-8-bromo-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-9-bromo-6-azatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-7-triflúormetil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-8-triflúormetil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-9-triflúormetil-6-azatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-7-hidroxi-6-azatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-8-hidroxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-9-hidroxi-6-azatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-7-metil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-8-metil-6-azatetraciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-9-metil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-7-metoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-8-metoxi-6-azatetraciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-9-metoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-7-etoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-8-etoxi-6-azatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-9-etoxi-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-7-dimetilamino-6-azatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-8-dimetilamino-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-9-dimetilamino-6-azatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-7-acetamido-6-azatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-8-acetamido-6-azate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-9-acetamido-6-azate-
traciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-6-azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-7-flúor-6-azatetra-
ciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-8-flúor-6-azatetraci-
clina
- 10 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-9-flúor-6-azatetraci-
clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-7-cloro-6-azatetraci-
clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-8-cloro-6-azatetraci-
clina
- 15 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-9-cloro-6-azatetraci-
clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-7-bromo-6-azatetraci-
clina
- 20 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-8-bromo-6-azatetraci-
clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-9-bromo-6-azatetraci-
clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-7-triflúormetil-6-
azatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-8-triflúormetil-6-
azatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-9-triflúormetil-6-
azatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-7-hidroxi-6-azate-
traciclina

- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-8-hidroxi-6-azate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-9-hidroxi-6-azate-
traciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-7-metil-6-azatetra-
ciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-8-metil-6-azatetra-
ciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-9-metil-6-azatetra-
ciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-7-metoxi-6-azatetra-
ciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-8-metoxi-6-azatetra-
ciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-9-metoxi-6-azatetra-
ciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-7-etoxi-6-azatetra-
ciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-8-etoxi-6-azatetra-
ciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-9-etoxi-6-azatetra-
ciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-7-dimetilamino-6-aza-
tetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-8-dimetilamino-6-aza-
tetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-9-dimetilamino-6-aza-
tetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-7-acetamido-6-azate-
traciclina
- 30

- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-8-acetamido-6-azate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-9-acetamido-6-azate-
traciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-flúor-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-flúor-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-flúor-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-cloro-6-oxatetraciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-cloro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-cloro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-bromo-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-bromo-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-bromo-6-oxatetraciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-triflúormetil-6-oxatetraci-
clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-triflúormetil-6-oxatetraci-
clina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-triflúormetil-6-oxatetraci-
clina
- 20 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-hidroxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-metil-6-oxatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-metil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-metil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-metoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-metoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-metoxi-6-oxatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-etoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-etoxi-6-oxatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-etoxi-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-dimetilamino-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-acetamido-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-acetamido-6-oxatetraciclina
- 10 4-des-dimetilamino-4-metilamino-9-acetamido-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-fluór-6-oxatetraciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-fluór-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-9-fluór-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-cloro-6-oxatetraciclina
- 20 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-cloro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-9-cloro-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-bromo-6-oxatetraciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-bromo-6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-9-bromo-6-oxatetraciclina
- 30 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-trifluormetil-6-oxatetraciclina

- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-trifluormetil-
6-oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-9-trifluormetil-
6-oxatetraciclina
- 5 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-hidroxi-6-oxa-
tetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-hidroxi-6-oxa-
tetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-9-hidroxi-6-oxa-
10 tetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-metil-6-oxate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-metil-6-oxate-
traciclina
- 15 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-9-metil-6-oxate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-metoxi-6-oxate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-metoxi-6-oxate-
20 traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-9-metoxi-6-oxate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-etoxi-6-oxate-
traciclina
- 25 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-etoxi-6-oxate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-9-etoxi-6-oxate-
traciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-dimetilamino-6-
30 oxatetraciclina
- 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-dimetilamino-6-
oxatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-9-dimetilamino-6-oxatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-7-acetamido-6-oxatetraciclina

5 4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-acetamido-6-oxatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-9-acetamido-6-oxatetraciclina

así como los correspondientes compuestos 5a-epi, por ejemplo;

10 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-cloro-5a-epi-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-metilamino-8-metoxi-5a-epi-6-tiatetraciclina

15 4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-dimetilamino-5a-epi-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-metilamino-7-acetamido-5a-epi-6-tiatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-metil-5a-epi-6-azatetraciclina

20 4-des-dimetilamino-4-metilamino-6-acetil-5a-epi-6-azatetraciclina

4-des-dimetilamino-4-metilamino-5,5-dimetil-8-metoxi-5a-epi-6-oxatetraciclina.

Ejemplo 21

25 425 mg de 6-azatetraciclina se disuelven en 20 cc de acetona, se agregan 0,5 cc de sulfato dimetílico y 200 mg de K_2CO_3 y se agita durante 48 horas a 20°. Después de la elaboración usual se obtiene la 6-metil-6-azatetraciclina.

30 En forma análoga se obtienen la 6-etil-6-azatetraciclina, 6-n-propil-6-azatetraciclina, 6-isopropil-6-azatetraciclina.

clina, 6-n-butyl-6-azatetraciclina y 6-isobutyl-6-azatetraciclina así como los correspondientes compuestos 5a-epi.

Ejemplo 22

Una mezcla de 448 mg de 4-des-dimetilamino-4-amino-8-nitro-6-tiatetraciclina, 252 mg de sulfato dimetílico, 258 mg de N-etil-N,N-diisopropilamina y 25 cc de dioxano; se deja reposar durante 12 horas a 20°. Se elabora en la forma usual y se obtiene la 8-nitro-6-tiatetraciclina.

En forma análoga, se obtiene por metilación:

- 7-nitro-6-tiatetraciclina
- 9-nitro-6-tiatetraciclina
- 7-nitro-6-oxatetraciclina
- 8-nitro-6-oxatetraciclina
- 9-nitro-6-oxatetraciclina
- 5,5-dimetil-7-nitro-6-oxatetraciclina
- 5,5-dimetil-8-nitro-6-oxatetraciclina
- 5,5-dimetil-9-nitro-6-oxatetraciclina
- 6-metil-7-nitro-6-azatetraciclina
- 6-metil-8-nitro-6-azatetraciclina
- 6-metil-9-nitro-6-azatetraciclina
- 6-acetil-7-nitro-6-azatetraciclina
- 6-acetil-8-nitro-6-azatetraciclina
- 6-acetil-9-nitro-6-azatetraciclina

así como los correspondientes compuestos 5a-epi, por ejemplo,

5a-epi-8-nitro-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 23

Una solución de 448 mg de 8-hidroxi-6-tiatetraciclina

na en 20 cc de dioxano se mezcla con 10 cc de una solución 0,1-molar de diazometano en dioxano, se deja reposar durante una hora a 20° y se evapora. Se obtiene la 8-metoxi-6-tiatetraciclina.

5 Ejemplo 24

425 mg de 6-azatetraciclina se dejan reposar con 5 cc de anhídrido de ácido propiónico y 5 cc de piridina durante la noche a 20°, se vierte en agua, se extrae con n-butanol y, después de la elaboración usual, se obtiene la 6-propionil-6-azatetraciclina.

10

En forma análoga, se obtienen la 6-butilil-6-azatetraciclina y la 6-isobutilil-6-azatetraciclina así como los correspondientes compuestos 5a-epi.

Ejemplo 25

15 A una solución de 467 mg de 7-cloro-6-tiatetraciclina en 10 cc de ácido acético, se agrega una solución de 0,11 cc de H₂O₂ al 30 % en 7 cc de ácido acético y la mezcla se deja reposar durante 24 horas a 20°. Después, se vierte en agua, se extrae con n-butanol y, después de la elaboración usual, se obtiene el 6-óxido de la 7-cloro-6-tiatetraciclina.

20

Ejemplo 26

A una solución caliente de 4,67 g de 7-cloro-6-tiatetraciclina en 100 cc de ácido acético, se agregan 2,3 cc de H₂O₂ al 30 % y se hierve durante 30 minutos. Se vierte en agua, se extrae con n-butanol y, después de la elaboración usual, se obtiene el 6,6-dióxido de la 7-cloro-6-tiatetraciclina.

25

Ejemplo 27

432 mg de 6-tiatetraciclina se disuelven en 4 cc de HF líquido, se enfría a -78° , se mezcla con 101 mg de KNO_3 y se calienta durante 30 minutos en el baño maría bajo N_2 . Se evapora, se recoge en acetona, se filtra y el filtrado se vierte en éter. El producto en bruto precipitado se separa cromatográficamente en gel de sílice. Se obtiene la 9-nitro-6-tiatetraciclina y 7-nitro-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 28

Una solución de 477 mg de 8-nitro-6-tiatetraciclina en 25 cc de etanol se hidrogena en 300 mg de Pd-carbón al 10% a 20° y presión normal hasta cesar. Después de filtrar y evaporar se obtiene la 8-amino-6-tiatetraciclina.

En forma análoga, se obtienen de los correspondientes compuestos nitro:

7-amino-6-tiatetraciclina

9-amino-6-tiatetraciclina

7-amino-6-oxatetraciclina

8-amino-6-oxatetraciclina

9-amino-6-oxatetraciclina

5,5-dimetil-7-amino-6-oxatetraciclina

5,5-dimetil-8-amino-6-oxatetraciclina

5,5-dimetil-9-amino-6-oxatetraciclina

6-metil-7-amino-6-azatetraciclina

6-metil-8-amino-6-azatetraciclina

6-metil-9-amino-6-azatetraciclina

6-acetil-7-amino-6-azatetraciclina

6-acetil-8-amino-6-azatetraciclina

6-acetil-9-amino-6-azatetraciclina

así como los correspondientes compuestos 5a-epi, por ejemplo,

5a-epi-8-amino-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 29

467 mg de 7-cloro-6-tiatetraciclina se hidrogenan en 25 cc de metanol en presencia de 101 mg de trietilamina en 200 mg de Pd-carbón al 10 % a 20° y presión normal y se obtiene la 6-tiatetraciclina.

Ejemplo 30

100 mg de una mezcla de 4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-cloro-1,11-dioxo-6-tia-naftacen-2-carboxamidas estereoisómeros (obtenible de la mezcla indicada en el ejemplo 1, apartado 1) de 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12-trihidroxidoxi-7-cloro-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamidas por consecutiva 12a-hidroxilación, hidrólisis análogo al ejemplo 1 y metilación análogo al ejemplo 18, en poco n-butanol bajo adición de algunas gotas de ácido clorhídrico 1,5-n, se agregan 70 mg de CaCl₂, después, 0,5 cc de agua, y, después, solución al 10 % de etanolamina en n-butanol hasta un pH de 8,5 y se hierve durante 3,5 horas bajo N₂. Después de enfriar se elabora con ácido clorhídrico 1-n y n-butanol. El producto en bruto en cloroformo se cromatografía sobre gel de sílice y se obtiene la 7-cloro-6-tiatetraciclina, p.f. 223°.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos, que contienen compuestos tetracíclicos de la fórmula general I:

Ejemplo A: Tabletetas

Una mezcla, compuesta de 100 kg de 7-cloro-6-tiate-

traciclina, 500 kg de lactosa, 180 kg de fécula de patata, 10 kg de estearato de magnesio y 10 kg de talco, se prensa en la forma usual a tabletas, de manera que cada tableta contenga 100 mg de sustancia activa.

5 Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A, se prensan tabletas que, a continuación, se dotan, en la forma usual, de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de patata, talco y traganta.

10 Ejemplo C: Cápsulas

50 kg de 4-des-dimetilamino-4-amino-7-cloro-6-tiatetraciclina se llenan, en la forma usual, en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 50 mg de la sustancia activa.

15 Ejemplo D: Cápsulas

Una mezcla pulverulenta, compuesta de 250 kg de 7-cloro-6-tiatetraciclina, 2,5 kg de ácido silícico finamente disperso, 12,5 kg de talco, 1,25 kg de estearato de magnesio, 2,5 kg de hidrocioruro del cloruro de la vitamina B₁, 2,5 kg de lactoflavina, 25 kg de amida de ácido nicotínico, 0,5 kg de hidrocioruro de piridoxina, 5 kg de D-pantotenato de calcio, 4 kg de ácido fólico, 3 g de cianocobalamina y 84 kg de ascorbato sódico, se llena, en la forma usual, en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 250 mg del antibiótico.

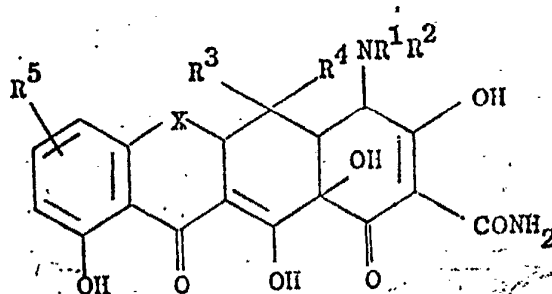
25 En forma análoga, se obtienen tabletas, grageas y cápsulas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o de sus sales fisiológicamente compati-

bles.

NOTA .-

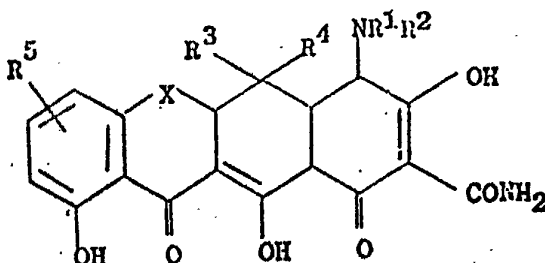
Descripta suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, bajo el número P 24 42 829, de fecha de 6 de septiembre de 1.974, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS TETRACÍCLICOS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos tetracíclicos de fórmula general I



donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , en cada caso, significan H o alquilo, R^5 significa H, F, Cl, Br, CF_3 , OH, alquilo, alcoxi, NO_2 , NH_2 , alquilamino, dialquilamino o acilamino y X significa O, S, SO, SO_2 , NH, N-alquilo o N-acilo, donde los grupos alquilo y alxi, en cada caso, contienen 1 a 3, los grupos acilo, en cada

caso, 1 a 4 átomos de carbono, y donde, en caso de que R^5 sea un grupo metoxi y, simultáneamente, X signifique un átomo de azufre, R^5 sólo puede encontrarse en la posición 8 ó 9, así como de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto, que corresponde a la fórmula general I, donde, sin embargo, como mínimo, un grupo hidroxilo o amino se presenta en forma funcionalmente modificada, se trata con medios solvolizantes o hidrogenolizantes, o porque un compuesto de fórmula II



II

donde R^1 a R^5 y X tienen los significados arriba indicados, se trata con un agente de hidroxilación, y porque, en caso de que, en los productos obtenidos, uno o varios de los grupos R^1 , R^2 , R^5 y/o X, mediante tratamiento con medios solvolizantes, alquilizantes, acilantes, oxidantes, nitrantes y/o reductores, se transforman en otros grupos R^1 , R^2 , R^5 y/o X y/o el grupo NR^1R^2 se epimeriza y/o porque, en caso de que, una base de fórmula I se transforma, por tratamiento con un ácido, en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatible.

2.- Procedimiento para la obtención de compuestos tetracíclicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 70 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 25 FEB. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG.

GONZALEZ AGUIRRE Y MUÑOZ
S. R. L. (Institución de Crédito)

