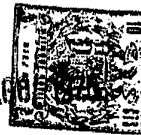


439.977



PATENTE DE INVENCION

SR- 24 37 487.

Int. Cl.: C07D/ASIK

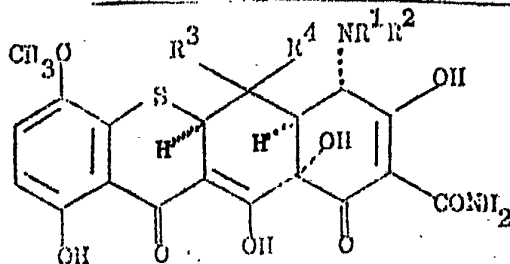
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 7-METOXI-6-TIA-
TETRACICLINAS.

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG, entidad alemana, residente en Darms-
tadt 2, República Federal Alemana.

La invención se refiere a nuevas 7-metoxi-6-tia-
tetraciclinas de fórmula general I





donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , en cada caso, significan H o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

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.

10 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 contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas, comprendiéndose también los organismos gram-positivos
15 resistentes a la tetraciclina y gram-negativos resistentes a la tetraciclina.

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

Objeto de la invención son las 7-metoxi-6-tia-tetraciclinas de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

25 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 mencionados restos pueden significar, sin embargo, también etilo,
30 lo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o



terc.butilo.

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

5

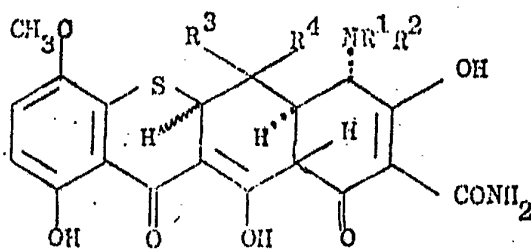
Los compuestos de fórmula I pueden poseer distintas configuraciones estereo-químicas. En especial, pueden poseer en los átomos de carbono C_{4a} y C_{5a} del armazón tetraciclínico la misma configuración estereoquímica como las tetraciclinas obtenidas por microorganismos, donde los átomos de hidrógeno se encuentran en posición syn ("configuración natural"). Sin embargo, también pueden llevar los átomos de carbono C_{4a} y C_{5a} hidrógeno en posición anti y con ello tener una "configuración innatural". Los compuestos con esta "configuración innatural" se denominan, a continuación, como "compuestos 5a-epi".

10

15

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I así como de 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 hidroxil o amino está presente en forma funcionalmente modificada, se trata con agentes solvolizantes o hidrogenolizantes, o porque un compuesto de fórmula II

20



II

25



donde R^1 a R^4 tienen los significados arriba indicados, se trata con un agente hidroxilante y porque, en caso dado, en un producto obtenido, un grupo amino primario o secundario se alquila mediante tratamiento con un agente de alquilación y/o porque, en caso dado, una base de fórmula I se transforma mediante tratamiento con un ácido en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

La obtención de los compuestos de fórmula I se realiza, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard, tales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, y especialmente en la literatura, que se ocupa de la química de las tetraciclinas), y esto 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 reacción sino continuando directamente su reacción a los compuestos de fórmula I.

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

De entre aquellos productos de partida que corresponden a la fórmula general I, donde, sin embargo, como mínimo un grupo hidroxilo o amino está presente en forma funcionalmente modificada, tienen preferencia aquéllos donde el grupo 4-amino y/o el grupo 10-hidroxilo están funcionalmente modificados.

Además puede, por ejemplo, el resto NH_2 del grupo



carbamoilo estar funcionalmente modificado en la posición 2.

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 $-NR^1-CY-R^5$ o $-N=C(YR^6)-R^5$, donde R^5 significa especialmente H, alquilo con 1-10 átomos de carbono o un resto fenilo, bencilo, fenoximetilo o fenoxipropilo insustituído o mono- 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^6 significa alquilo, conteniendo los grupos alquilo preferentemente hasta 4, los grupos acilo preferentemente hasta 7 átomos de carbono.

En caso de que el grupo 10-hidroxi esté funcionalmente modificado se presentará preferentemente en forma de un resto R^7O , donde R^7 significa alquilo, alcoximetilo o acilo, preferentemente, en cada caso, con hasta 5 átomos de carbono, tetrahidropiraniilo, carbobenzoxi o especialmente bencilo.

En caso de que el grupo carbamoilo en la posición 2 esté funcionalmente modificado se presentará, especialmente, en forma del resto $-CONHR^8$, donde R^8 significa alquilo con 1-6 átomos de carbono, especialmente terc.butilo.

La disociación solvolítica de un grupo hidroxi y/o amino funcionalmente modificado se habrá 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 carbamilo 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 R^5 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.



nas, por ejemplo, en medio débilmente ácido con ácido acético diluído, dándose preferencia como disolventes inertes adicionales además del agua, al metanol, etanol, THF y dioxano.

Una forma de realización especial de la disociación 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-tetrafluoroborato o fluorsulfonatos de alquilo, tales como fluorsulfonato de metilo o de etilo. Convenientemente se dejan actuar entre sí el agente de alquilación y la amida o tioamida a disociar en uno de los disolventes inertes mencionados, por ejemplo, en metanol, THF o cloruro metilénico. Para la neutralización del ácido, que aquí se forma, es conveniente la presencia de una base tal como KHCO_3 o bis-dimetilamino-naftalina. A continuación se disocia el iminoéter o iminotioéter por la actuación de uno de los ácidos mencionados, preferentemente con ácido acético diluído o ácido clorhídrico diluído a temperaturas entre unos 0 y 50°.

Los grupos hidroxí y/o amino, que están protegidos por grupos hidrogenolíticamente dissociables se pueden liberar también hidrogenolíticamente. Así, por ejemplo, los grupos O-bencilo, N-bencilo o carbobenzoxi se pueden eliminar hidrogenolíticamente o los mencionados iminoéteres o iminotioéteres, donde R^5 significa un grupo fenilo, sustituido como indicado, disociar hidrogenolíticamente.

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° 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.

Los compuestos de fórmula I se obtienen además por hidroxilación de los compuestos de la 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, PtO₂ o CeCl₃) 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 1 y 24, preferentemente entre 4 y 12 horas.

Una amina primaria o secundaria de fórmula I obtenida (R¹ y/o R² = H) se puede alquilar, si se desea, mediante tratamiento con un agente de alquilación a la correspondiente amina secundaria o terciaria.

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



alcoholes tales como metanol o etanol en presencia de níquel
Haney o los correspondientes aldehidos o cetonas tales como
formaldehido, acetaldehido o acetona en presencia de un agen-
te de reducción, por ejemplo, en presencia de hidrógeno y de
5 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 preferen-
cia los alcoholes tales como metanol o etanol, los éteralcoho-
les tales como 2-metoxietanol ó 2-etoxietanol, los éteres ta-
les como THF o dioxano o las amidas tales como DMF.
10

La alquilación se puede realizar también en dos eta-
pas. Por ejemplo, una amina primaria obtenida se puede, prime-
ramente, acilar, por ejemplo, transformar con anhídrido de
ácido fórmico-ácido acético (por ejemplo, en ácido fórmico
15 en presencia de formiato sódico) en el correspondiente deri-
vado de formilo. El derivado de acilo obtenido se puede trans-
formar a continuación, por ejemplo, por hidrogenación catalí-
tica bajo las condiciones arriba indicadas, en la amina secun-
daria deseada.

20 Naturalmente, es posible y, en algunos casos venta-
joso, si se combinan entre sí dos o también varias de las eta-
pas de procedimiento descritas.

Así, por ejemplo, se pueden liberar hidrolíticamen-
te en forma simultánea el grupo amino en la posición 4 y el
25 grupo hidroxilo en la posición 10 de los correspondientes deri-
vados empleando como agente, por ejemplo, HBr, HJ o BF_3 . Ade-
más, es, por ejemplo, posible efectuar simultáneamente una di-
sociación hidrogenolítica de un grupo benciloxi existente en
el átomo $C_{(10)}$ y una alquilación reductora de un grupo amino
30 en la posición 4 en presencia de hidrógeno y de un cataliza-



dor.

Una base de fórmula I se puede transformar mediante 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, los ácidos fosfóricos, tales como el ácido ortofosfórico, además, los ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos ó sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ó heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como los ácidos fórmico, oxálico, malónico, succínico, pimélico, fumárico, maléico, tartárico, málico, glucónico, cítrico, metano-ó etano-sulfónico, ácido etanodisulfónico, 2-hidroxiitanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalin-mono-ó -di-sulfónico, (por ejemplo, el ácido naftalin-1- ó 2-sulfónico ó ácido naftalin-1,5- ó 2,6-disulfónico).

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 ó veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración 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 aplicación enteral son adecuadas, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferen



5 temente las soluciones oleinosas o acuosas, además, las sus-
pensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topi-
cal los ungüentos, cremas o polvos. Estos preparados pueden
estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares, tales co
10 mo agentes de conservación, estabilización y/o humectación,
sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de
tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Pueden con-
tener, si se desea, también una o varias ulteriores sustan-
cias activas, por ejemplo, vitaminas, tales como vitamina
10 B₁, B₂, B₆, B₁₂ y C.

Las sustancias de la presente invención se aplican,
por regla general, análogo a las tetraciclinas conocidas, ta-
les como tetraciclina, clorotetraciclina o hidroxitetracikli-
na, preferentemente en dosificaciones entre unos 10 y unos
15 1000, especialmente entre 50 y 500 mg por unidad de dosifica-
ción. La dosificación diaria se encuentra preferentemente en-
tre 0,2 y 20 mg/kg de peso corporal.

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

Ejemplo 1

A una solución de 555 mg de 4-des-dimetilamino-4-
tlobenzamido-7-metoxi-6-tiatetraciclina (4-tlobenzamido-1,4,
4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-metoxi-
25 1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamida) y 850 mg de 1,8-bis-
dimetilaminonaftalina en una mezcla de 50 cc de cloruro meti-
lénico y 50 cc de metanol se agregan 0,3 g de flúorsulfonato
de metilo y se agita bajo nitrógeno durante 25 minutos a 20°.
Se forma así el correspondiente S-metil-iminotioéter. A conti-
30 nuación se agita en agua, se extrae con cloroformo, se lava



varias veces con ácido clorhídrico diluido, 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-metoxi-6-tiatetraciclina (4-amino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-metoxi-1,11-dioxo-6-tia-naftacen-2-carboxamida) p.f. por encima de 270°.

5

10

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) Bajo agitación se disuelven 16 g de cloruro 2,5-dimetoxibenceno-sulfónico en 100 cc de THF y después se agrega una mezcla de 20 cc de H₂SO₄ concentrado y 60 cc de agua. Se mezcla ahora a 50-55° en porciones con 25 g de polvo de cinc y se sigue agitando durante la noche a 20°. A continuación, se extrae el THF, se elabora con agua y cloruro metilénico y se obtiene el 2,5-dimetoxitiofenol del p.eb. 106-108°/0,3 mm.

15

b) Una mezcla de 25,5 g de 2,5-dimetoxitiofenol y 2 cc de solución al 10 % de metilato sódico (obtenida por disolución de 70 mg de sodio en 2 cc de metanol) se calienta a 60° y, bajo agitación, se gotean 26,1 g de glutaconato de dimetilo a 60-80°. A continuación, se calienta bajo agitación aún durante una hora a 80°, el producto se vierte en ácido clorhídrico semiconcentrado y se hierve durante 8 horas. Al enfriar se precipita el ácido 3-(2,5-dimetoxifenilmercapto)-glutárico p.f. 135-137°.

20

25

c) 36 g de este ácido se dejan reposar con 100 g de ácido fluorhídrico durante 3 días a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo, se separa por succión y se obtiene el ácido 5,8-dimetoxi-tiocroman-4-on-2-acético, p.f. 183-184°.

30



- 5 d) 26,8 g del ácido se suspenden en 300 cc de cloroformo y a 5-10° se introducen 21,6 g de PCl_5 . Se agita aún durante una hora, el disolvente se retira 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 5,8-dimetoxi-tiocroman-4-on-2-acetamida del p.f. 202-204°.
- 10 e) A una suspensión de 25,3 g de la amida en 40 cc de piridina se agregan bajo agitación 25,7 g de sulfocloruro p-toluénico, se agita durante la noche, se vierte sobre hielo, se elabora con cloroformo y ácido clorhídrico acuoso y se obtiene el 5,8-dimetoxi-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo, p.f. 132-134°.
- 15 f) A una solución de 5,3 g del nitrilo en 60 cc de cloruro metilénico se gotea a -60 a -50° una solución de 2 cc de BBr_3 en 10 cc de cloruro metilénico y continuando la agitación se deja subir a +10°. Se vierte sobre hielo, se elabora y se obtiene el 5-hidroxi-8-metoxi-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo, p.f. 126-127°.
- 20 g) Una solución de 2,49 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, se separa por succión del catalizador y se elabora con ácido clorhídrico diluido y cloroformo. Se obtiene el 5-hidroxi-8-metoxi-tiocroman-4-on-2-acetaldehído, p.f. 92-94°.
- 25 h) 7,56 g del aldehído se disuelven en 90 cc de THF absoluto, se agregan 24 g de MgSO_4 y 10,8 g de $\text{Pb}(\text{OOCCH}_3)_2$, bajo agitación y conducción de nitrógeno se gotea entonces 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
- 30

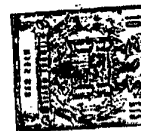


separan por succión, el filtrado se evapora y el residuo se trata con acetona cristalizando entonces la 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(5-hidroxi-8-metoxi-tiocroman-4-on-2-il)-etiliden $\sqrt{2}$ -tiazolin-5-ona del p.f. 171-172°.

5 i) 8,23 g de la tiazolinona anterior y 3,5 g de monoamida de monometiléster de ácido acetondicarboxílico se disuelven en una mezcla de 100 cc de piridina y 34 cc de DMF. Introduciendo
10 nitrógeno se mezcla con 0,72 g de NaH y se sigue agitando durante 2 horas bajo introducción de ulterior nitrógeno. A continuación se agregan 0,96 g de ulterior NaH y se calienta hasta hervir. Después de hervir durante 20 minutos se agregan nuevamente 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-metoxi-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamidas estereoisómeras.

Para la epimerización en C₍₄₎ se disuelve el producto en bruto en 100 cc de piperidina y conduciendo nitrógeno
20 a través se agita durante 3 1/2 horas a 20°. A continuación se agita en una mezcla de ácido clorhídrico y agua de hielo y la solución así obtenida se agita en cloroformo. Después de la elaboración se frota con éter de petróleo el residuo obtenido de la fase orgánica, se separa por succión la parte insoluble y se disuelve en acetona. Cristaliza de ésta la 4-des-
25 dimetilamino-4-tiobenzamido-7-metoxi-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina, p.f. 253-254°.

30 j) 2 g de la 6-tiatetraciclina anterior se disuelven en 100 cc de DMF, se mezcla con 240 cc de THF y después, bajo agitación, con 1,2 g de NaH fina. Bajo ulterior agitación se pasa



5 oxígeno a través de la solución inyectando en los primeros momentos unos 0,4 cc de agua con una jeringuilla por debajo de la superficie. Después de 4 horas 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-dimetil- amino-4-tiobenzamido-7-metoxi-6-tiatetraciclina, p.f. 223^o (en acetona).

Ejemplo 2

10 Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 4-des-dimetilami- no-4-tiobenzamido-7-metoxi-5a-epi-6-tiatetraciclina por reac- ción con flúorsulfonato de metilo al correspondiente S-metil- iminotioéster y ulterior hidrólisis con ácido clorhídrico la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-metoxi-5a-epi-6-tiatetraciclina,

15 El producto de partida se obtiene aislando del fil- trado de acetona de la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7- metoxi-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina (véase ejemplo 1, párrafo 1) el correspondiente compuesto 5a-epi e hidrolizando éste en la posición 12a.

20 Ejemplo 3

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 4-des-dimetilami- no-4-tiobenzamido-5-metil-7-metoxi-6-tiatetraciclina la 4-des- dimetilamino-4-amino-5-metil-7-metoxi-6-tiatetraciclina.

25 El producto de partida se obtiene por condensación de 2,5-dimetoxitiofenol y 2-metilglutaconato de dimetilo a ácido 2-metil-3-(2,5-dimetoxifenilmercapto)-glutárico, cicli- zación al ácido 2-(5,8-dimetoxi-tiocroman-4-on-2-il)-propió- nico (en la ciclización se forma también algo de ácido 3-me- til-5,8-dimetoxi-tiocroman-4-on-2-acético, que se separa cro-



matográficamente), transformación a continuación en el cloruro de ácido, la amida y el nitrilo así como disociación de éter al 2-(5-hidroxi-8-metoxi-tiocroman-4-on-2-il)-propionitrilo, reacción al aldehído y condensación con 2-fenil-2-tiazolin-5-ona a la 2-fenil-4- $\sqrt{2}$ -(5-hidroxi-8-metoxi-tiocroman-4-on-2-il)-propiliden-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-metoxi-5-metil-1,11-dioxo-6-tianaftaceno-2-carboxamidas estereoisómeras, epimerización con piperidina a la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-5-metil-7-metoxi-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina e hidroxilación.

En forma análoga se obtienen de los correspondientes productos de partida alquilados en la posición 5:

- 15 4-des-dimetilamino-4-amino-5-etil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5-n-propil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5-n-butil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
- 20 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-dimetil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
- 4-des-dimetilamino-4-amino-5-metil-5-etil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
- 25 4-des-dimetilamino-4-amino-5,5-diethyl-7-metoxi-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 4

Una solución de 462 mg de 4-des-dimetilamino-4-formamido-7-metoxi-6-tiatetraciclina (obtenible de 4-des-dimetil



5 amino-4-tiobenzamido-7-metoxi-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina por solvólisis al compuesto 4-amino, formilación a la 4-des-dimetilamino-4-formamido-7-metoxi-12a-des-hidroxi-6-tiate-
traciclina y oxidación con O_2/NaH en 20 cc de dioxano se mez-
clan con 20 cc de ácido clorhídrico 6-n, se calienta durante
2 horas a 50° , se diluye con agua y se extrae con butanol. Se
seca, se evapora y se obtiene la 4-des-dimetilamino-4-amino-7-
metoxi-6-tiatetraciclina, p.f. por encima de 270° .

Ejemplo 5

10 Se calientan 476 mg de 7-metoxi-10-0-metil-6-tiate-
traciclina (4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,
12,12a-trihidroxi-7,10-dimetoxi-1,11-dioxo-6-tia-naftacen-2-
carboxamida) con 5 cc. de una solución al 40 % de HBr en ácido
acético durante 15 minutos a 100° , se vierte en agua, se ex-
trae con n-butanol y después de la elaboración usual se obtie-
15 ne la 7-metoxi-6-tiatetraciclina (4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,
6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-metoxi-1,11-dioxo-
6-tia-naftacen-2-carboxamida), p.f. 225° .

20 El producto de partida se obtiene de 5,8-dimetoxi-
tiocroman-4-on-2-acetonitrilo a través de 5,8-dimetoxi-tio-
croman-4-on-2-acetaldehído, 2-fenil-4- γ -(5,8-dimetoxi-tio-
croman-4-on-2-11)-etiliden γ -2-tiazolin-5-ona, 4-des-dimetilami-
no-4-tiobenzamido-7-metoxi-10-0-metil-12a-des-hidroxi-6-tia-
tetraciclina, 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-metoxi-10-
25 0-metil-6-tiatetraciclina y 4-des-dimetilamino-4-amino-7-me-
toxi-10-0-metil-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 6

Una solución de 100 mg de 7-metoxi-10-0-bencil-6-
tiatetraciclina (10-benciloxi-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,



12a-octahidro-3,12,12a-trihidroxi-7-metoxi-1,11-dioxo-6-tia-
naftacen-2-carboxamida) en 25 cc de metanol se hidrogena a
20° y una atmósfera en 50 mg de Pd-carbón al 5 % hasta termi-
nar la recepción de H₂. Se filtra, se evapora y se obtiene
5 la 7-metoxi-6-tiatetraciclina, p.f. 225°.

Ejemplo 7

Una mezcla de 518 mg de N₍₂₎-terc.butil-7-metoxi-6-
tiatetraciclina, 10 cc de HBr al 48 % y 15 cc de ácido acéti-
co se calienta durante 15 minutos a 100°. Después de la ela-
boración con agua y n-butanol se obtiene la 7-metoxi-6-tiate-
traciclina, p.f. 225°.

El producto de partida se obtiene por condensación
de 2-fenil-4- γ -(5-hidroxi-8-metoxi-tiocroman-4-on-2-il)-eti-
liden-2-tiazolin-5-ona con mono-N-terc.butilamida de éster
15 monometílico de ácido acetondicarboxílico a una mezcla de 4-
tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12-trihidro-
xi-7-metoxi-1,11-dioxo-6-tia-naftacen-2-N-terc.butil-carboxa-
midas estereoisómeras, epimerización con piperidina a N₍₂₎-
terc.butil-4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-metoxi-12a-des-
20 hidroxilación a N₍₂₎-terc.butil-4-
des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
reacción con fluórsulfonato de metilo al metiliminotioéter,
hidrólisis al compuesto 4-amino (análogo al ejemplo 1) y meti-
lación análogo al ejemplo 9.

Ejemplo 8

Se disuelven 200 mg de 7-metoxi-12a-des-hidroxi-6-
tiatetraciclina en 150 cc de metanol y bajo agitación se agre-
ga una solución de 175 mg de cloruro de cerio(III) en 65 cc
de metanol. La mezcla obtenida se mezcla con 2,35 cc de una
30 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-
5 metoxi-6-tiatetraciclina, p.f. 225°.

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

10 Ejemplo 9

A una solución de 434 mg de 4-des-dimetilamino-4-amino-7-metoxi-6-tiatetraciclina (obtenida según el ejemplo 1) en 80 cc de metanol se agregan 400 mg de hidruro de cianoboro sódico, 0,5 cc de solución acuosa al 35 % de formaldehido y algo de sulfato sódico y se agita durante 30 minutos a
15 20°. A continuación se agrega cloroformo, se lava con ácido clorhídrico diluido, se seca y se evapora. Se obtiene la 7-metoxi-6-tiatetraciclina, p.f. 225°.

En forma análoga se obtienen por metilación:

20 5-metil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
5-etil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
5-n-propil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
5-n-butil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
5,5-dimetil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
25 5-metil-5-etil-7-metoxi-6-tiatetraciclina,
5,5-dietil-7-metoxi-6-tiatetraciclina.

Ejemplo 10

Se disuelven 434 mg de 4-des-dimetilamino-4-amino-7-metoxi-6-tiatetraciclina y 0,5 cc de solución de formaldehido



do acuosa al 35 % en 80 cc de metanol, se agregan 100 mg de Fd-carbón al 5 % y se hidrogena a 20° y presión normal hasta saturación. Después de filtrar y evaporar se obtiene la 7-metoxi-6-tiatetraciclina, p.f. 225°.

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

4-des-dimetilamino-4-dietilamino-7-metoxi-6-tiatetraciclina,

4-des-dimetilamino-4-di-n-propilamino-7-metoxi-6-tiatetraciclina,

10 4-des-dimetilamino-4-diisopropilamino-7-metoxi-6-tiatetraciclina,

4-des-dimetilamino-4-di-n-butilamino-7-metoxi-6-tiatetraciclina,

15 4-des-dimetilamino-4-diisobutilamino-7-metoxi-6-tiatetraciclina,

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

Ejemplo 11

20 a) Se disuelven 471 mg de hidrocioruro de 4-des-dimetilamino-4-amino-7-metoxi-6-tiatetraciclina (obtenida según el ejemplo 1) 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-metoxi-6-tiatetraciclina, p.f. a partir de 230° (descomposición).

25 b) 462 mg de 4-des-dimetilamino-4-formamido-7-metoxi-6-tiatetraciclina se agitan con 400 mg de hidruro de ciano-boro sódico en 800 cc de metanol durante una hora a 20°, se elabora con ácido clorhídrico diluido y cloroformo y se obtiene la 4-des-



dimetilamino-4-metilamino-7-metoxi-6-tiatetraciclina.

Los ejemplos siguientes se refieren a preparados farmacéuticos que contienen 7-metoxi-6-tiatetraciclina de fórmula general I:

5 Ejemplo A: Tabletas

Una mezcla, compuesta de 100 kg de 7-metoxi-6-tiatetraciclina, 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.

Ejemplo B: Grageas

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

15 Ejemplo C: Cápsulas

50 kg de 4-des-dimetilamino-4-amino-7-metoxi-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.

20 Ejemplo D

Una mezcla pulverulenta, compuesta de 250 kg de 7-metoxi-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 hidrocloreuro de cloruro de vitamina B₁, 2,5 kg de lactoflavina, 25 kg de amida de ácido nicotínico, 0,5 kg de hidrocloreuro de piridoxina, 5 kg de D-pantotenato cálcico, 4 kg de ácido fólico, 3 g de cianocobalamina y 84 kg de



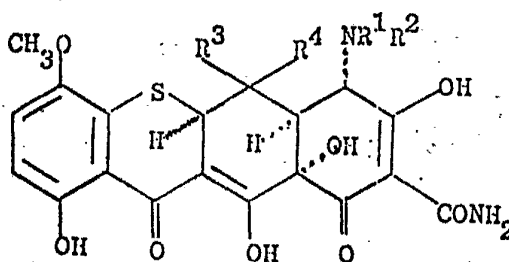
ascorbato sódico, se llena en la forma usual en cápsulas de ge-
latina dura de manera que cada cápsula contenga 250 mg del
antibiótico.

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

NOTA .-

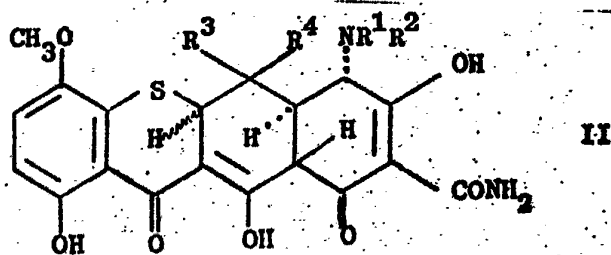
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, bajo el número P 24 37 487, de fecha de 3 de agosto 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 OBTENCION DE 7-METOXI-6-TIA-TETRACICLINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de 7-metoxi-6-tia-tetraciclina de fórmula general I



donde R¹, R², R³ y R⁴ significan H o alquilo, en cada caso

con 1 a 4 átomos de carbono, así como 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 está presente en forma funcionalmente modificada, se hace reaccionar con agentes solvolizantes o hidrogenolizantes, o, porque un compuesto de fórmula II



donde R¹ a R⁴ tienen los significados arriba indicados, se tratan con un agente de hidroxilación y, porque en caso dado, en el producto obtenido un grupo amino primario o secundario se alquilo por tratamiento con un agente de alquilación y/o porque en caso dado, una base de fórmula I se transforma por tratamiento con un ácido en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

2.- Procedimiento para la obtención de 7-metoxi-6-tia-tetraciclina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.



Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 1 AGO. 1975
MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmador J. Suarez Diaz