

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	474130	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			11 OCT. 1978		

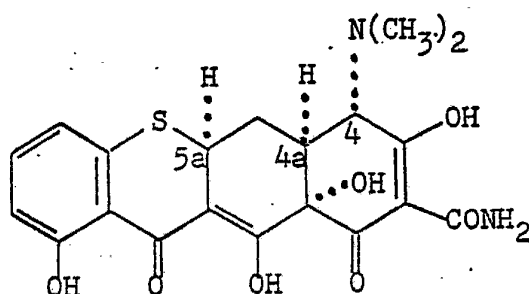
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 46 044.2	13 de Octubre de 1977	República Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 6-TIATETRACICLINA		
71 SOLICITANTE (ES)		
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
61 Darmstadt 2, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Richard Kirchlechner		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Gomez-Acebo		



La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de derivados de 6-tiatetraciclina.

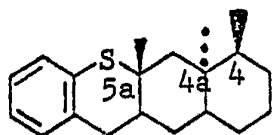
5 Como "6-tiatetraclina" se ha de entender aquí y a continuación un racemato que se compone de 4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-6-tia-naftacen-2-carboxamida con la configuración indicada en la fórmula a continuación



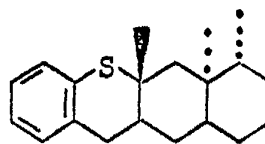
y su antípoda óptica.

10 Una configuración en la que el grupo amino en C₍₄₎ y los dos átomos de hidrógeno en C_(4a) y C_(5a) están entre sí en la posición sin (tal como en la 6-tiatetraciclina) se denomina a continuación como "natural", ya que corresponde a aquella de las tetraciclinas naturales, obtenidas de microorganismos.

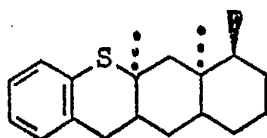
15 Los derivados de la 6-tiatetraclina ya son conocidos, por ejemplo, por la publicación alemana DOS 24 42 829. En las síntesis allí descritas se puede formar el sistema tetracíclico (octahidro-6-tianaftaceno) por condensación de una 2-fenil-4- β -(5-hidroxi-tiocroman-4-on-2-il)-etiliden γ -2-tiazolin2-ona (ó -oxazolin-5-ona) con
20 monoamida de éster monometílico de ácido acetondicarboxílico. Aquí se obtiene una mezcla de los 4 posibles racematos de las 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,12-dihidroxi-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamidas I hasta IV, de las cuales los correspondientes "4 α "-antípodas se mencionan esquemáticamente a continuación:



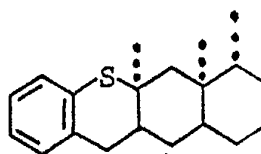
I



II



III



IV

5 Aquí corresponde IV a la configuración "natural". Los compuestos con esta configuración muestran la mayor eficacia antibacteriana y son, por lo tanto, los preferentes. Se intentará, por lo tanto transformar los isómeros I, II y III pertenecientes a las series menos eficaces, en el isómero IV, que pertenece a la serie más eficaz.

10 Así se puede (véase loc. cit.) epimerizar el sustituyente en la posición 4 en el sentido deseado, por ejemplo, dejando reposar en piridina o piperidina; de esta manera se puede transformar I en II y III en IV. Partiendo del producto en bruto de la condensación mencionada se obtiene así una mezcla que se compone solo de II y IV.

15 Hasta ahora no se conocía ninguna vía para transformar el II, menos deseado, en el valioso IV. Por regla general se había se separar, por lo tanto, la mezcla obtenida, lo que, debido al parecido químico de los dos componentes, era penoso y se lograba, por ejemplo, con ayuda de métodos cromatográficos. El isómero II, por regla general, se había de desechar, ya que no se podía transformar en ul-
20 teriores productos que fueran in vivo farmacológicamente eficaces.

La invención tenía por cometido hallar un procedimiento con cuya ayuda se pudiesen transformar las mezclas de epímeros, que contienen como mínimo dos de los racematos I hasta IV, en el race-

mato IV puro. Este cometido se ha resuelto mediante la puesta a disposición del nuevo procedimiento según la presente invención.

Se ha descubierto ahora que, contra todo lo esperado, se logra transformar II en IV y esto mediante tratamiento con una base a temperatura más elevada y/o tiempos de reacción más largos.

Como bases son especialmente adecuadas las aminas secundarias heterocíclicas saturadas con un total de 4 - 12, preferentemente 4 - 9 átomos de carbono, especialmente piperidina, además, por ejemplo, pirrolidina o morfolina.

Se puede trabajar en presencia o bajo ausencia de un disolvente inerte adicional. Como disolventes son adecuados, por ejemplo, las amidas, preferentemente, dimetilformamida (DMF), además, dietilformamida, dimetilacetamida, hexametiltriámina de ácido fosfórico; los sulfóxidos, tal como sulfóxido dimetílico.

Se trabaja convenientemente a temperaturas entre unos 15 y 120°C, preferentemente entre 40 y 60°. A una temperatura de reacción de unos 50°C la transformación ha terminado después de aproximadamente una hora, a 20°C después de unas 12 horas. Esta se logra con altos rendimiento, prácticamente en forma cuantitativa, con lo que se simplifica mucho la elaboración de la mezcla de reacción ya que solo está presente uno de los isómeros y esto, de los cuatro isómeros posibles, solo el producto deseado.

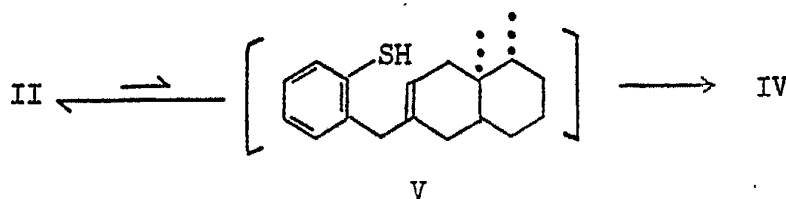
Como por la actuación de la base también se logra una epimerización del sustituyente en la posición 4 se puede emplear el producto en bruto del cierre de anillo, que contiene los cuatro isómeros, directamente en la reacción de transposición. Aquí se desarrollan las epimerizaciones arriba mencionadas de I a II y de III a IV y la transposición de II a IV en "un procedimiento de un solo recipiente". Con ayuda del nuevo procedimiento, por lo tanto, no solo se transforma II y las mezclas que contengan II, sino en general las mezclas

de epímeros correspondientes a IV, especialmente las mezclas de 5a-epímeros correspondientes a IV, en los compuestos IV.

El objeto de la invención es, por lo tanto, un procedimiento para la obtención de derivados de 6-tiatetraciclina, caracterizado porque las mezclas de epímeros de 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,12-dihidroxi-1,11-dioxo-6-tia-naftacen-2-carboxamidas se transforman por tratamiento con una base en derivados de 6-tiatetraciclina estéricamente unitarios de la configuración natural.

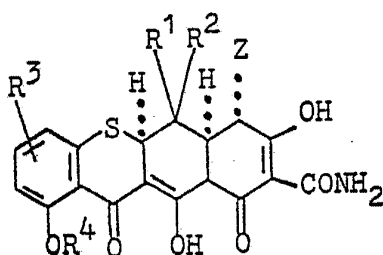
La transformación del sistema de anillo firmemente ensamblado solo se puede explicar por una abertura intermediaria del anillo:

Bajo las condiciones de reacción se abre el anillo C de II en una retro-reacción según Michael al producto intermedio V - no aislado - y se vuelve a cerrar entonces en una reacción según Michael de nuevo a IV que, aparentemente, es el producto termodinámicamente más estable:



Si bien el equilibrio entre II y IV debiera encontrarse fuertemente en el lado de II se logra, sin embargo, transformar prácticamente todo el II en IV.

Preferentemente se obtienen según la presente invención las 12 α -deshidroxi-6-tiatetraciclina de fórmula general VII:



VII

donde R^1 , R^2 y R^4 , en cada caso, significan H ó alquilo, R^3 significa H, F, Cl, Br, CF_3 , OH, alquilo, alcoxi, NO_2 , NH_2 , alquilamino, dialquilamino ó acilamino y Z es un grupo amino funcionalmente modificado, donde los grupos alquilo y alcoxi, en cada caso, tienen 1 hasta 3, los grupos acilo, en cada caso, 1 hasta 4 átomos de carbono.

En los compuestos de fórmula VII está el grupo 4-amino preferentemente modificado en forma de un derivado acílico o tioacílico o de un iminoéter o iminotioéter derivado del mismo. Se encuentra por lo tanto preferentemente en forma de uno de los grupos $-NR^5-CY-R^6$ ó $-N=C(YR^7)-R^6$, donde R^5 significa H ó alquilo, R^6 significa especialmente H, alquilo con 1 - 10 átomos de carbono ó un resto fenilo, bencilo, fenoximetilo o fenoxipropilo insustituido, o mono ó disustituido 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, $COOH$, COO alquilo, $CONH_2$ y/o $CONH$ alquilo, el grupo Y significa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R^7 significa alquilo, donde los grupos alquilo contienen preferentemente hasta 4, los grupos acilo preferentemente hasta 7 átomos de carbono. Z es, preferentemente, un grupo $C_6H_5-CY-NH$.

Los compuestos obtenibles según la presente invención se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana y veterinaria, o como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos. Así, los productos del procedimiento, especialmente aquellos

de fórmula VII, se pueden transformar según métodos conocidos (véase loc. cit.) en otros derivados de 6-tiatetraciclina farmacológicamente activos. Así se obtiene, por ejemplo, la misma 6-tiatetraciclina con ayuda del presente procedimiento en forma especialmente racional y en buenos rendimientos totales.

Ejemplo 1

10,9 g de 2-fenil-4- β -(5-hidroxi-tiocroman-4-on-2-il)-etiliden-2-tiazolin-5-ona (p.f. 144°C) y 5,8 g de monoamida de acetondicarboxilato de monometilo se disuelven, bajo nitrógeno, en 100 cc de dioxano, se mezcla con 0,87 g de hidruro sódico (al 80 %) y se agita durante una hora a 20°C. Después se agregan otros 2,6 g de hidruro sódico, se agita durante 10 minutos, se mezcla con 100 cc de DMF y se hierve durante una hora. Se enfría, el hidruro sódico en exceso se descompone con metanol y, bajo agitación, se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. La mezcla ("G") precipitada de 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12-trihidroxi-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamidas, estereoisómeras, se separa por filtración, se lava con agua, se seca y, bajo nitrógeno, se disuelve en una mezcla de 75 cc de piperidina y 75 cc de DMF. Se calienta durante una hora a 50°C, se enfría y se introduce bajo agitación en una mezcla de ácido clorhídrico y hielo. La 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina ("D") pura obtenida se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en acetona. P.f. 195 - 196°C.

El producto de partida se obtiene como sigue:

El 5-hidroxi-8-cloro-tiocroman-4-on-2-acetonitrilo (véase la publicación alemana DOS 24 42 829) se hidroliza al ácido (p.f. 141 - 143°C); la hidrogenólisis suministra el ácido 5-hidroxi-tiocroman-4-on-2-acético (p.f. 160 - 164°C) que se reduce a través

del cloruro resinoso, según el método de Rosenmund, al aldehído (p. f. 69°C); éste se condensa con 2-fenil-2-tiazolin-5-ona.

Ejemplo 2

21,2 g de 2-fenil-4-(2-(5-hidroxi-8-dimetilaminotiocroman-4-on-2-il)-etiliden)-2-tiazolin-5-ona [p.f. 148 - 150°C; obtenible por disociación de éter del ácido 5-metoxi-8-nitrotiocroman-4-on-2-acético (véase la publicación alemana DOS 24 42 829) al ácido 5-hidroxi-8-nitro-tiocroman-4-on-2-acético (p.f. 182°C), reducción y metilización a continuación al ácido 5-hidroxi-8-dimetilamino-tiocroman-2-acético (p.f. 150 - 152°C), transformación en el cloruro, reducción al aldehído (oleginoso) y condensación con 2-fenil-2-tiazolin-5-ona] y 8,75 g de monoamida de acetondicarboxilato de monometilo se disuelven bajo nitrógeno en 200 cc de piridina, se mezcla con 0,5 g de NaH y se agita durante la noche a 20°C. Después se agregan otros 4,9 g de NaH, se hierve durante 1,5 horas, se enfría, se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico y se agrega lejía sódica hasta un pH de 3 - 4. La mezcla de 4-tiobenzamido-7-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,-6,11,12a-octahidro-3,10,12-trihidroxi-1,11-dioxo-6-tianaftacen-2-carboxamidas. estereoisómeras, precipitada, se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se disuelve en una mezcla de 125 cc de piperidina y 125 cc de DMF. Se calienta durante 75 minutos a 50°C y se introduce y agita en una mezcla de ácido clorhídrico y hielo. Después de agregar lejía sódica hasta un pH de 3 - 4 se separa por succión la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-dimetilamino-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina pura obtenida, se lava con agua, se seca y se recristaliza en cloruro metilénico. P.f. 222 - 223°C.

En forma análoga se obtienen:

la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-metoxi-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina, p.f. 253 - 254°C;

la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-7-cloro-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina, p.f. 255°C;

la 4-des-dimetilamino-4-tiobenzamido-8-metoxi-12a-des-hidroxi-6-tiatetraciclina, p.f. 212 - 215°C.

5 Ejemplo 3

1 g de mezcla "G" (véase el ejemplo 1) se disuelve en 5 cc de piperidina y se deja reposar durante la noche a 20°C. Después de elaborar análogo al ejemplo 1 se obtiene "D" pura, p.f. 195 - 196°C.

10 Ejemplo 4

1 g de mezcla "G" en 5 cc de morfolina se calienta durante 1 hora a 50°C, se elabora análogo al ejemplo 1 y se obtiene "D" pura, p.f. 195 - 196°C.

Ejemplo 5

15 1 g de "G" se disuelve en 10 cc de pirrolidina, se calienta a 70°C, se enfría, se elabora análogo al ejemplo 1 y se obtiene "D" pura, p.f. 195 - 196°C.

20 Descrita suficientemente la invención debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 6-tiatetraciclina, caracterizado porque mezclas de epímeros de 1,4,4a, 5,5a,6,11,12a-octahidro-3,12-dihidroxi-1,11-dioxo-6-tia-natacen-2-carboxamidas se transforman por tratamiento con una base, en caso dado en presencia de un disolvente inerte a temperaturas entre 15 y 120° con una relación de tiempo que a 20° asciende a 12 horas y a 50° aproximadamente 1 hora.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como base se emplea una amina secundaria, heterocíclica, saturada con un total de 4-12 átomos de carbono.

3.- Procedimiento para la obtención de derivados de 6-tiatetraciclina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

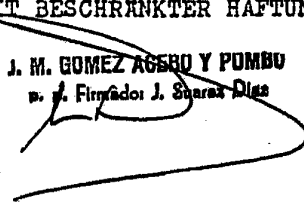
Madrid, 24 JUL 1979

MERCK PATENT GESELLSCHAFT

MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

J. M. GOMEZ AGUDO Y PUMBU

n.º 1. Firmador: J. Suarez Diaz



mle