

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 100508

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 01.08.75 (P. 182476)

Pierwszeństwo: 03.08.74 Republika
Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 03.07.76

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1979

Int. Cl.² C07D 335/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck Patent GmbH,
Darmstadt (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 7-metoksy-6-tiatetracyklin

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 7-metoksy-6-tiatetracyklin o ogólnym wzorze 1, w którym każdy z symboli R^1 i R^2 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Określenie 6-tiatetracyklina oznacza w całym opisie amid kwasu-4-dwumetyloamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-ośmiowodoru-3,10,12,12a-czterohydroksy-1,11-dwuketo-6-tianaftaceno-karboksyłowego-2.

Stwierdzono, że związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami charakteryzują się cennymi własnościami farmakologicznymi i są dobrze tolerowane przez organizmy. Tak więc np. wykazują one działanie przeciwbakteryjne w bardzo szerokim zakresie o szczególnie dużej skuteczności przeciwko bakteriom gram-dodatnim i gram-ujemnym oraz przeciwko opornym wobec tetracykliny organizmom gram-dodatnim i gram-ujemnym. Związki te mogą więc być odpowiednimi substancjami czynnymi lekarstw, zwłaszcza jako antybiotyki o szerokim zakresie aktywności w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych. Nadto można je stosować jako związki pośrednie do wytwarzania dalszych substancji czynnych leków.

We wzorze 1, grupy oznaczone symbolami R^1 i R^2 , korzystnie oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe.

Związki o wzorze 1 mogą mieć różną konfigurację stereochemiczną. Przede wszystkim mogą one mieć tę samą konfigurację stereochemiczną przy atomach węgla w położeniach -4a i -5a szkieletu tetracykliny, jaką ma tetracyklina wytwarzana przez mikroorganizmy, w której atomy wodoru są usytuowane w położeniu syn, zwanym konfiguracją naturalną. Jednak atomy węgla w położeniu -4a i -5a mogą zawierać atomy wodoru usytuowane w konfiguracji anty, a więc wykazywać tak zwaną konfigurację nienaturalną. Związki z taką nienaturalną konfiguracją są następnie określane jako związki 5a - epi.

Nowe związki o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, wytwarza się sposobem według wynalazku, polegającym na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^7 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkoksymetyłowy lub

acylowy o co najwyżej 15 atomach węgla w każdym z rodników, grupę czterowodoropiranylową, karbobenzoksyloową lub zwłaszcza benzylową, R^6 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla a W oznacza grupę $-NR^1R^2$, grupę $-NR^1-CY-R^5$ lub grupę $-N=C(YR^6)-R^5$, przy czym R^5 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–10 atomach węgla, grupę fenyloową, benzylową, fenoksymetylową lub fenoksypropyloową, przy czym grupy aromatyczne mogą być mono- lub dwupodstawione rodnikiem alkilowym o 1–4 atomach węgla, grupą hydroksyloową, zabezpieczoną przez rodnik alkilowy lub acylowy grupą hydroksyloową, grupą hydroksymetylową, grupą hydroksymetylową o zabezpieczonej przez rodnik alkilowy lub acylowy grupie hydroksylowej, grupą nitrową, grupą aminową, grupą alkiloaminową, grupą dwualkiloaminową, grupą hydroksyalkiloaminową, grupą acyloaminową chlorowcem, grupą karboksyloową, grupą alkoksykarbonylową, grupą karbamoilową lub grupą N-alkilokarbamoilową, o korzystnie 1–4 atomach węgla w rodnikach alkilowych i o korzystnie 1–7 atomach węgla w rodnikach acylowych, R^6 oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, a Y oznacza atom tlenu lub siarki, i w którym jeden z symboli W, R^7 lub R^8 ma inne znaczenie niż grupa $-NR^1R^2$ lub atom wodoru, poddaje się działaniu kwasu w temperaturze 0–150°C, pierwszorzędową lub drugorzędową grupą aminową o otrzymanym produkcie o wzorze 1 ewentualnie poddaje się działaniu środka alkilującego o 1–2 atomach węgla i/lub otrzymaną zasadę o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jej farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

Związki o wzorze 1 wytwarza się analogicznie do znanych metod, opisanych w literaturze, np. w standardowych dziełach, takich jak Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl'a, nakładu Georg-Thieme, Stuttgart, a zwłaszcza opisanych w literaturze dotyczącej chemii tetracykliny, a mianowicie w warunkach odpowiednich dla przeprowadzania omówionych reakcji.

Wszystkie produkty wyjściowe dla wytwarzania związków o wzorze 1 można ewentualnie wytworzyć również in situ w ten sposób, że nie wyodrębnia się ich ze środowiska reakcji, tylko bezpośrednio poddaje przekształceniu w związki o wzorze 1.

Związki wyjściowe są związkami nowymi i można je wytworzyć drogą całkowitej syntezy według analogicznych, znanych z literatury metod.

Pośród związków wyjściowych o ogólnym wzorze 2 korzystnymi są te substraty, w których przekształcona jest grupa aminowa w położeniu -4 i/lub grupa hydroksylowa w położeniu -10. Poza tym, np. może być przekształcona grupa aminowa w ugrupowaniu karbamoilowym w położeniu-2.

Grupa aminowa w położeniu -4 jest korzystnie przekształcona do postaci pochodnej acylowej lub tioacylowej, albo do postaci wywodzącego się z niej iminoeteru lub iminotioeteru. Odpowiednio do tego występuje ona korzystnie w postaci grupy $-NR^1-CY-R^5$ lub grupy $-N=C(YR^6)-R^5$, w których symbol R^5 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–10 atomach węgla, grupę fenyloową, benzylową, fenoksymetylową lub fenoksypropyloową, niepodstawioną albo mono- lub dwupodstawioną rodnikiem alkilowym o 1–4 atomach węgla, grupą hydroksyloową, przejściowo zabezpieczoną grupą hydroksyloową, grupą hydroksymetylową o ewentualnie przejściowo zabezpieczonej grupie hydroksylowej, grupą nitrową, aminową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, hydroksyalkiloaminową, acyloaminową, chlorowcem, grupą karboksyloową, alkoksykarbonylową, karbamoilową, N-alkilokarbamoilową, symbol Y oznacza atom tlenu lub siarki a R^6 oznacza rodnik alkilowy, przy czym rodniki alkilowe zawierają korzystnie 1–4 atomów węgla, a rodniki acylowe zawierają korzystnie 1–7 atomów węgla.

W przypadku, jeśli grupa hydroksylowa w położeniu -10 jest przekształcona funkcyjnie, to korzystnie występuje ona w postaci grupy R^7-O- , w której R^7 oznacza rodnik alkilowy, alkoksymetylowy lub acylowy o co najwyżej 5 atomach węgla w każdym z rodników, grupę czterowodoropiranylową, karbobenzoksyloową lub zwłaszcza benzylową.

W przypadku jeśli grupa karbamoilowa w położeniu-2 jest przekształcona funkcyjnie, to korzystnie występuje ona w postaci grupy $-CONHR^8$, w której symbol R^8 oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, a zwłaszcza rodnik 11-rz.-butylowy.

Solwolityczne rozszczepianie kwasem przekształconej grupy hydroksylowej w położeniu-10 i/lub grupy aminowej w położeniu-4 należy oczywiście przeprowadzić w tak łagodnych warunkach, aby równocześnie nie mogły być naruszone inne grupy w cząsteczce, grupa karbamoilowa w położeniu-2, co według danych literaturowych jest łatwe do przeprowadzenia. Solwolizę przeprowadza się przede wszystkim za pomocą kwasu, np. kwasu mineralnego, takiego jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, organicznego kwasu karboksylowego, takiego jak kwas octowy lub kwasu sulfonowego, takiego jak kwas metano- lub p-toluenosulfonowy. Do rozszczepienia przekształconej funkcyjnie grupy hydroksylowej odpowiednie są kwasy Lewisa, jak BF_3 lub BBr_3 . Solwolizę można przeprowadzić ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika. Jako rozpuszczalniki odpowiednie są, np. woda, alkohole, jak metanol, etanol lub izopropanol, eter, jak eter dwuetylowy, tetrahydrofuran, dioksan, chlorowane węglowodory, jak chlorek metylenu, chloroform lub

trójchloroetylen, węglowodory jak benzen albo również i mieszaniny tych rozpuszczalników. Możliwe jest również stosowanie nadmiaru kwasu, np. kwasu octowego jako rozpuszczalnika. Solwolizę prowadzi się z reguły w temperaturze 0–150°C, korzystnie w temperaturze 20–100°C.

W poszczególnych przypadkach, np. zajmującą położenie-2 N-podstawioną grupę karbamoilową, zwłaszcza grupę -CO-NH-III-rzęd.-butylową, można przekształcić w grupę -CONH² przez traktowanie kwasem chlorowodorowym, bromowodorowym, siarkowym lub fosforowym. Szczególnie korzystnie stosuje się kwas bromowodorowy w kwasie octowym, w temperaturze 20–80°C.

Hydrolizę grupy amidowej w położeniu-4 udaje się przeprowadzić bardzo łatwo, jeśli R⁵ oznacza rodnik alkilowy lub grupę fenylową podstawioną co najmniej w położeniu orto, przy czym podstawnik pierścienia fenylowego powinien ułatwić hydrolizę w wyniku efektu oddziaływania grupy sąsiadującej. Hydroliza przebiega już w bardzo łagodnych warunkach, np. w słabo kwaśnym środowisku za pomocą rozcieńczonego kwasu octowego, przy czym korzystnymi jako dodatkowe rozpuszczalniki obojętne są oprócz wody metanol, etanol czterowodorofuran i dioksan.

Szczególne postacie wykonania odszczepiania grupy acylowej lub tioacylowej od atomu w położeniu-4 polega na tym, że grupy te przekształca się w odpowiadające im grupy iminoeterowe lub iminotioeterowe. Przeprowadza się to celowo za pomocą środka alkilującego, takiego jak jodek metylu, siarczan dwumetylowy, sole oksaniowe, np. czterofluoroboran trójetylooksoniowy, lub alkiloestry kwasu fluorosulfonowego, np. ester metylowy lub ester etylowy kwasu fluorosulfonowego. Celowo środek alkilujący poddaje się reakcji z rozszczepianym amidem lub tioamidem w środowisku jednego z wyżej omówionych obojętnych rozpuszczalników, np. w środowisku metanolu, tetrahydrofuranu lub chlorku metylenu. W reakcji tej celowe jest dodanie zasady, takiej jak KHCO₃ lub dwu-dwumetyloaminonaftalen w celu zobojętnienia powstającego kwasu. Wreszcie rozszczepia się iminoeter lub iminotioeter, za pomocą działania jednym z wymienionych kwasów, najlepiej za pomocą rozcieńczonego kwasu octowego lub rozcieńczonego kwasu solnego, w temperaturze 0–50°C. Otrzymaną pierwszo- lub drugorzędową aminę o wzorze 1, w którym R¹ i/lub R² oznacza atom wodoru, ewentualnie poddaje się alkilowaniu środkiem alkilującym w celu uzyskania odpowiedniej II-rzęd. lub III-rzęd. aminy.

Jako środek alkilujący odpowiedni jest np. halogenek alkilu, jak chlorek, bromek, lub jodek metylu, etylu siarczan dwualkilowy, jak siarczan dwumetylowy lub dwuetylowy; alkohol, jak metanol lub etanol w obecności niklu Raney'a albo odpowiednie aldehydy lub ketony, jak formaldehyd, acetaldehyd lub aceton w obecności środka redukującego, np. w obecności wodoru i metalu, jak katalizatora, kwasu mrówkowego lub w obecności kompleksowego wodorku metalu, jak cyjanoborowodorek sodu. Jako rozpuszczalniki stosowane w procesie alkilowania korzystne są alkohole takie jak metanol lub etanol; eteroalkohole, takie jak 2-metoksyetanol lub 2-etoksyetanol, etery, takie jak tetrahydrofuran lub dioksan; amidy, takie jak dwumetyloformamid.

Alkilowanie może być przeprowadzane w dwóch etapach. Przykładowo można otrzymać pierwszorzędową aminę najpierw zacylować, np. bezwodnikiem kwasu mrówkowego-octowego, np. w kwasie mrówkowym w obecności mrówczanu sodu, i przeprowadzić w odpowiednią pochodną formylową. Otrzymaną pochodną acylową można następnie przekształcić w żadaną II-rzęd.-aminę, np. przez katalityczne uwodornienie w wyżej podanych warunkach.

Oczywiście jest również możliwe, a w niektórych przypadkach korzystne, jeżeli łączy się dwie lub kilka wyżej opisanych środków prowadzonego postępowania. Tak więc np. z odpowiednich pochodnych można równocześnie uwalniać na drodze hydrolizy grupę aminową w położeniu-4 i grupę hydroksylową w położeniu-10, stosując jako kwasowy odczynnik np. HBr, HJ lub BF₃.

Zasadę o wzorze 1 można przekształcić za pomocą kwasu w farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasem. W reakcji tej stosuje się kwasy nieorganiczne, np. kwasy: siarkowy, azotowy, chlorowodorowy, jak chlorowodorowy, bromowodorowy lub jodowodorowy; kwasy fosforowe, jak kwas ortofosforowy, dalej kwasy organiczne, zwłaszcza alifatyczne, alicykliczne, aralifatyczne, aromatyczne lub heterocykliczne jedno lub wielozasadowe kwasy węglowe lub sulfonowe, jak kwas mrówkowy, szczawiowy, malonowy, bursztynowy, pimelinowy, fumarowy, maleinowy, winowy, jabłkowy, glukonowy, cytrynowy, metano- lub etanosulfonowy, etanodwusulfonowy, 2-hydroksyetasanosulfonowy, benzenosulfonowy, p-toluenosulfonowy; kwasy naftaleno-mono- lub dwusulfonowe, np. kwas naftaleno-1- lub 2-sulfonowy albo naftaleno-1,5- lub -2,8-dwusulfonowy. Preparaty te ewentualnie mogą zawierać dodatkowo jedną lub kilka innych substancji czynnych, np. witaminy, jak witaminy B₁, B₂, B₆, B₁₂ i C.

Związek wytworzony sposobem według wynalazku z reguły podaje się w dawkach analogicznych do dawek znanych tetracyklin, takich jak tetracyklina, chlorotetracyklina lub hydroksytetracyklina, korzystnie w dawkach zawierających 10–1000 mg, a zwłaszcza 50–500 mg substancji czynnej, w dawce jednostkowej. Dzienna dawka wynosi korzystnie 0,2–20 mg/kg wagi ciała. Korzystne jest podawanie doustne.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład 1.

Do roztworu 555 mg 4-des-dwumetyloamino-4-tiobenzamido-7-metoksy-6-tiatetracykliny (amidu kwasu 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-ośmiowodoro-3,10,12,12a-czterohydroksy-7-metoksy-1,11-dwuketo-6-tia-naftaceno-2-karboksyowego) i 850 mg 1,8-dwumetylo-aminonaftalenu w mieszaninie 50 ml chlorku metylenu i 50 ml metanolu, dodaje się 0,3 g estru metylowego kwasu fluorosulfonowego i miesza, w atmosferze azotu, w ciągu 25 minut w temperaturze 20°C. W reakcji tej powstaje odpowiedni S-metyloiminotioeter. W końcu mieszaninę poreakcyjną miesza się z wodą, poddaje ekstrahowaniu chloroformem, ekstrakt przemywa wielokrotnie rozcieńczonym kwasem solnym, suszy i odparowuje. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w tetrahydrofuranie, dodaje do tego roztworu 1N kwas solny i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 20°C. Następnie oddestylowuje się tetrahydrofuran, a pozostający wodny roztwór kwasu solnego ekstrahuje butanolem i odparowuje butanol. Otrzymuje się 4-des-dwumetyloamino-4-amino-7-metoksy-6-tiatetracyklinę (amid kwasu 4-amino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-ośmiowodoro-3,10,12,12a-czterohydroksy-7-metoksy-1,11-dwuketo-6-tia-naftaceno-2-karboksyowego) o temperaturze topnienia chlorowodoru 272–274°C (z rozkładem).

Związek wyjściowy można wytworzyć następująco.

a) mieszając rozpuszcza się 16 g chlorku 2,5-dwumetoksybenzenosulfonylu w 100 ml tetrahydrofuranu, po czym do roztworu dodaje się mieszaninę złożoną z 20 ml stężonego kwasu siarkowego i 60 ml wody, a następnie, mieszając wprowadza się porcjami 25 g pyłu cynkowego, w temperaturze 50–55°C i miesza dalej w ciągu kilkunastu godzin w temperaturze 20°C. Z mieszaniny poreakcyjnej usuwa się tetrahydrofuran, poddaje się obróbce wodą i chlorkiem metylenu uzyskując 2,5-dwumetoksytiofenol o temperaturze wrzenia 106–108°C przy 0,3 mg Hg.

b) Mieszaninę złożoną z 25,5 g 2,5-dwumetoksytiofenolu i 2 ml 10% roztworu metylanu sodu, otrzymanego przez rozpuszczenie 70 mg sodu w 2 ml metanolu, ogrzewa się do temperatury 60°C, po czym mieszając w temperaturze 60–80°C wkrapla się do niej 26,1 g estru metylowego kwasu glutakonowego, a następnie mieszając, ogrzewa jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze 80°C i wlewa produkt do półstężonego kwasu solnego i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 8 godzin. Po oziębieniu roztworu wytrąca się kwas 3-(2,5-dwumetoksyfenylomerkapto)-glutarowy. Związek ten topnieje w temperaturze 135–137°C.

c) 36 g otrzymanego powyższym sposobem kwasu zadaje się 100 g kwasu fluorowodorowego i mieszaninę pozostawia na okres 3 dni w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę wylewa się na lód, odsącza i otrzymuje kwas 5,8-dwumetoksytiochroman-4-ono-2-octowy o temperaturze topnienia 183–184°C.

d) Wytwarza się zawiesinę 26,8 g kwasu w 300 ml chloroformu i do otrzymanej zawiesiny, w temperaturze 5–10°C, dodaje się 21,6 g PCL₂. Miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny, usuwa rozpuszczalnik i otrzymany surowy chlorek kwasu rozpuszcza w 50 ml dioksanu. Otrzymany roztwór, mieszając, wprowadza się powoli do 220 ml 33% roztworu wodnego NH₃ i otrzymuje 5,8-dwumetoksytiochroman-4-ono-2-acetamid o temperaturze topnienia 202–204°C.

e) Do zawiesiny 25,3 g wyżej otrzymanego amidu w 40 ml pirydyny, mieszając, dodaje się 25,7 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego i miesza w ciągu kilkunastu godzin, po czym mieszaninę wylewa na lód, poddaje obróbce chloroformem oraz wodnym roztworem kwasu solnego i uzyskuje 5,8-dwumetoksytiochroman-4-ono-2-acetonitryl o temperaturze topnienia 132–134°C.

f) Do roztworu 5,3 g wyżej otrzymanego nitrylu w 60 ml chlorku metylenu, w temperaturze -60 do -50°C, wkrapla się roztwór 2 ml BBr₃ w 10 ml chlorku metylenu i mieszając dalej pozwala na ogrzanie się mieszaniny reakcyjnej do temperatury +10°C. Następnie mieszaninę poreakcyjną wylewa się na lód, poddaje obróbce i otrzymuje 5-hydroksy-8-metoksytiochroman-4-ono-2-acetonitryl o temperaturze topnienia 126–127°C.

g) Roztwór 2,49 g nitrylu w 24 ml pirydyny zadaje się roztworem 28 g Na₃PO₄ · 12H₂O w 24 ml pirydyny i 60 ml kwasu octowego. Po czym do powyższej mieszaniny dodaje się 22 g niklu Raney'a, miesza w ciągu 20 minut, odsącza katalizator i mieszaninę poreakcyjną poddaje się obróbce rozcieńczonym kwasem solnym i chloroformem, otrzymuje się 5-hydroksy-8-metoksytiochroman-4-ono-2-acetaldehyd o temperaturze topnienia 92–94°C.

h) 7,56 g aldehydu rozpuszcza się w 90 ml absolutnego tetrahydrofuranu, do otrzymanego roztworu dodaje 24 g MgSO₄ i 10,8 Pb(OOCCH₃)₂, po czym mieszając w atmosferze azotu roztwór 4,78 g 2-fenilo-2-tiazolinonu-5 w 30 ml tetrahydrofuranu i miesza jeszcze w ciągu 5 minut. Nieorganiczne sole odsącza się, przesącz odparowuje i uzyskaną pozostałość traktuje acetonem, co powoduje wykrystalizowanie 2-fenilo-4-[2-(5-hydroksy-8-metoksytiochroman-4-onylo-2)-etylideno]-2-tiazolinonu-5 o temperaturze topnienia 171–172°C.

i) 8,23 g tiazolinonu, otrzymanego według wyżej podanego sposobu i 3,5 g monoamidu monometyloestru kwasu acetonodwukarboksyowego rozpuszcza się w mieszaninie 100 ml pirydyny i 34 ml dwumetyloformamidu i przy wprowadzaniu azotu do roztworu dodaje się 0,72 g NaH i miesza dalej w ciągu 2 godzin przy dalszym wprowadzaniu azotu, po czym dodaje się następną porcją 0,96 g NaH i mieszaninę ogrzewa do wrzenia. Po

20 minutowym wrzeniu mieszaniny dodaje się jeszcze 0,24 g NaH i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu, mieszaninę zadaje się metanolem i wlewa ją do mieszaniny kwasu solnego z lodem i poddaje obróbce chloroformem. Otrzymuje się bezpostaciową mieszaninę stereoisomerów amidu kwasu 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-ośmiowodoro-3,10,12-trójhidroksy-7-metoksy-1,11-dwuketo-6-tianaftacenokarboksyłowego-2.

W celu przeprowadzenia epimeryzacji przy atomie węgla umiejscowionego w pozycji 4, surowy produkt rozpuszcza się w 100 ml piperodyny i przez mieszany w ciągu 3,5 godziny w temperaturze 20°C roztwór przeprowadza się strumień azotu. Roztwór ten mieszając, wprowadza się w końcu do mieszaniny kwasu solnego z lodową wodą, po czym ekstrahuje otrzymany roztwór chloroformem. Po obróbce organicznej fazy otrzymaną pozostałość rozciera się z eterem naftowym, odsącza nierozpuszczalną pozostałość i rozpuszcza ją w acetonie. Z roztworu acetonowego wykryształizuje 4-desdwumetylo-amino-4-tiobenzamido-7-metoksy-12a-des-hydroksy-6-tiatetracyklina. Związek ten topnieje w temperaturze 253–254°C.

j) 2 g otrzymanej w powyższy sposób 6-tiatetracykliny rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu, po czym dodaje 240 ml tetrahydrofuranu, a następnie mieszając 1,2 g subtelnie rozdrobnionego NaH. Następnie, przy dalszym mieszaniu przepuszcza się przez roztwór tlenu, przy czym w pierwszym okresie reakcji wtryskuje się za pomocą strzykawki pod powierzchnię płynu około 0,4 ml wody. Po upływie 4 godzin mieszaninę poreakcyjną wlewa się, mieszając, do rozcieńczonego kwasu solnego, a następnie ekstrahuje octanem etylu i poddaje dalszej obróbce, oczyszcza chromatograficznie na żelu krzemionkowym (środek rozwijający: chloroform) i otrzymuje 4-des-dwumetyloamino-4-tiobenzamido-7-metoksy-6-tiatetracyklinę. Związek ten topnieje w temperaturze 223°C (z acetonu).

Przykład II.

W analogiczny sposób do opisanego w przykładzie I z 4-des-dwumetyloamino-4-tiobenzamido-7-metoksy-5-a-epi-6-tiatetracykliny przez poddanie reakcji z estrem metylowym kwasu fluorosulfonowego do wytworzenia odpowiedniego S-metylbiminoeteru i następną hydrolizę za pomocą kwasu solnego otrzymuje się 4-des-dwumetyloamino-4-amino-7-metoksy-5-a-epi-6-tiatetracyklinę o temperaturze topnienia chlorowodoru 280°C (z rozkładem).

Związek wyjściowy wytwarzany jest w ten sposób, że z acetonowego przesącza 4-des-dwumetyloamino-4-tiobenzamido-7-metoksy-12a-des-hydroksy-6-tiatetracykliny (porównaj przykład I, fragment i) wyodrębnia się odpowiedni 5-a-epi-związek i poddaje go hydroksylowaniu w pozycji 12a.

Przykład III.

Roztwór 462 mg 4-des-dwumetyloamino-4-formamido-7-metoksy-6-tiatetracykliny (otrzymanej z 4-des-dwumetyloamino-4-tiobenzamido-7-metoksy-12a-des-hydroksy-6-tiatetracykliny przez solwolizę prowadzoną do uzyskania 4-aminozwiązku, zformylowanie do 4-des-dwumetyloamino-4-formamido-7-metoksy-12a-des-hydroksy-6-tiatetracykliny i utlenienie za pomocą O₂ (NaH) w 20 ml dioksanu zadaje się 20 ml 6N kwasu solnego, ogrzewa 2 godziny do temperatury 50°C, rozcieńcza wodą i ekstrahuje butanolem. Po wysuszeniu odparowuje się i otrzymuje 4-des-dwumetyloamino-4-amino-7-metoksy-6-tiatetracyklinę o temperaturze topnienia chlorowodoru 272–274°C (z rozkładem).

Przykład IV.

476 mg 7-metoksy-10-0-metylo-6-tiatetracykliny (amid kwasu 4-dwumetyloamino-1,4,4a-5,5a,6,11,12a-ośmiowodoro-3,12,12a-trójhidroksy-7,10-dwumetoksy-1,11-dwuketo-6-tianaftacenokarboksyłowego-2), z 5 ml 40% roztworu HBr w kwasie octowym ogrzewa się w ciągu 15 minut do temperatury 100°C, mieszaninę wlewa do wody i ekstrahuje n-butanolem. Po normalnej obróbce ekstraktu otrzymuje się 7-metoksy-6-tiatetracyklinę (amid kwasu 4-dwumetyloamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-ośmiowodoro-3,10,12,12a-cztero-hydroksy-7-metoksy-1,11-dwuketo-6-tianaftacenokarboksyłowego-2). Związek ten topnieje w temperaturze 225°C.

Związek wyjściowy jest wytwarzany z 5,8-dwumetoksy-tiochroman-4-ono-2-acetonitrylu poprzez aldehyd kwasu 5,8-dwumetoksy-tiochroman-4-ono-octowego-2, 2-fenilo-4-[2-(5,8-dwumetoksytiochroman-4-on-2-ylo)-etylideno]-2-tiazolinon-5, 4-des-dwumetyloamino-4-tiobenzamido-7-metoksy-10-0-metylo-12a-des-hydroksy-6-tiatetracyklinę, 4-des-dwumetyloamino-4-tiobenzamido-7-metoksy-10-0-metylo-6-tiatetracyklinę i 4-des-dwumetyloamino-4-amino-7-metoksy-10-0-metylo-tiatetracyklinę.

Przykład V.

Mieszaninę 518 mg N(2)-III-rzęd.butylo-7-metoksy-6-tiatetracykliny, 10 ml 48% HBr i 15 ml kwasu octowego ogrzewa się w ciągu 15 minut do temperatury 100°C. Po obróbce mieszaniny poreakcyjnej wodą i n-butanolem otrzymuje się 7-metoksy-6-tiatetracyklinę. Otrzymany związek topnieje w temperaturze 225°C.

Związek wyjściowy otrzymywany jest przez kondensację 2-fenilo-4-[2-(5-hydroksy-8-metoksytiochroman-4-on-2-ylo)-etylideno]-2-tiazolinonu-5, z mono-N-III-butylamidem monometyloestru kwasu acetonodwukarboksyłowego do uzyskania mieszaniny stereoisomerów 2-N-III-rzęd.butylamidu kwasu 4-tiobenzamido-1,4,4a,5,5-

a,6,11,12a -ośmiowodoro-3,10,12-trójhidroksy-7-metoksy-1,11, dwuketo-6-tiaftaceno-karboksyłowego, epimeryzację za pomocą piperydyny do $N(2)$ -III-rzęd. butylo-4 -des- dwumetyloamino-4-tiobenzamido-7-metoksy-12a-des-hidroksy -6- tiatetracykliny, hydroksylowanie do $N(2)$ -III-rzęd. butylo-4 -des- dwumetyloamino-4-tiobenzamido-7-metoksy -6- tiatetracykliny, reakcję z estrem metylowym kwasu fluorosulfonowego do uzyskania metyloiminioeteru, hydrolizę do 4-aminozwiązku (analogicznie do sposobu podanego w przykładzie I) i metylowanie, analogicznie do opisanego w przykładzie VI.

Przykład VI.

Do roztworu 434 mg 4-des-dwumetyloamino-4-amino-7-metoksy-6-tiatetracykliny (otrzymanej według przykładu I) w 80 ml metanolu dodaje się 400 mg cyjanoborowodoru sodu, 0,5 ml 35% roztworu wodnego formaldehydu oraz nieco siarczanu sodu i miesza w ciągu 30 minut w temperaturze 20°C. W końcu dodaje się chloroformu, przemywa ekstrakt rozcieńczonym kwasem solnym, suszy i odparowuje. Otrzymuje się 7-metoksy-6-tiatetracyklinę, o temperaturze topnienia 225°C.

Przykład VII.

W 80 ml metanolu rozpuszcza się 434 mg 4-des-dwumetyloamino -4- amino-7-metoksy-6-tiatetracykliny i 0,5 ml 35% roztworu wodnego formaldehydu, po czym do roztworu dodaje się 100 mg 5% palladu osadzonego na węglu i uwodornia w temperaturze 20°C pod normalnym ciśnieniem aż do wysycenia. Po odsączeniu i odparowaniu otrzymuje się 7-metoksy-6-tiatetracyklinę o temperaturze topnienia 225°C.

Przykład VIII.

a) 471 mg chlorowodoru 4-des-dwumetyloamino-4-amino-7-metoksy-6-tiatetracykliny, otrzymanego według przykładu I, rozpuszcza się w 20 ml kwasu mrówkowego, po czym do roztworu dodaje się 0,95 g mieszanego bezwodnika z kwasu mrówkowego i kwasu octowego i 70 mg mrówczanu sodu i miesza w ciągu 24 godzin w temperaturze 20°C. Po odparowaniu otrzymuje się 4-des-dwumetyloamino-4-formamido-7-metoksy-6-tiatetracyklinę. Związek ten topnieje począwszy od temperatury 230°C (rozkład).

b) 482 g 4-des-dwumetyloamino-4-formamido-7-metoksy-6-tiatetracykliny i 400 mg cyjanoborowodoru sodu w 80 ml metanolu, miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 20°C, po czym poddaje dalszej obróbce rozcieńczonym kwasem solnym i chloroformem otrzymując 4-des-dwumetyloamino-4-metyloamino-7-metoksy-6-tiatetracyklinę.

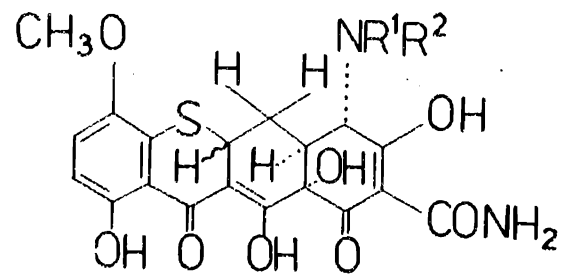
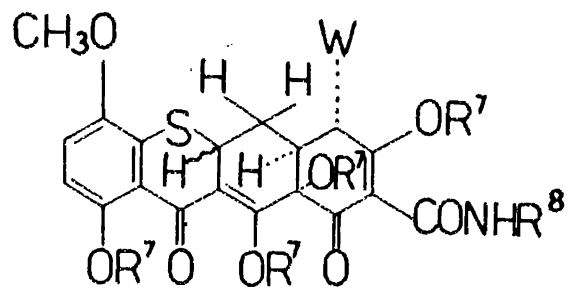
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 7-metoksy-6-tiatetracyklin o ogólnym wzorze 1, w którym każdy z symboli R^1 i R^2 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^7 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkoksymetylowy lub acylowy o co najwyżej 5 atomach węgla w każdym z rodników, grupę czterowodoropiranyłową, karbobenzoksyłową lub zwłaszcza benzyłową, R^8 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1-6 atomach węgla a W oznacza grupę $-NR^1R^2$, grupę $-NR^1-CY-R^5$ lub grupę $-N=C(YR^6)-R^5$, przy czym R^5 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1-10 atomach węgla, grupę fenylową, benzyłową, fenoksymetylową lub fenoksypropylową, przy czym grupy te mogą być mono- lub dwupodstawione rodnikiem alkilowym o 1-4 atomach węgla, grupą hydroksylową, zabezpieczoną przez rodnik alkilowy lub acylowy grupą hydroksylową, grupą hydroksymetylową, grupą hydroksymetylową o zabezpieczonej przez rodnik alkilowy lub acylowy grupie hydroksylowej, grupą nitrową, grupą aminową, grupą alkiloaminową, grupą dwualkiloaminową, grupą hydroksyalkiloaminową, grupą acyloaminową, chlorowcem, grupą karboksylową, grupą alkoksykarbonyłową, grupą karbamoilową lub grupą N-alkilokarbamoilową o korzystnie 1-4 atomach węgla w rodnikach alkilowych i o korzystnie 1-7 atomach węgla w rodnikach acylowych, R^6 oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, a Y oznacza atom tlenu lub siarki, i w którym jeden z symboli W, R^7 lub R^8 ma inne znaczenie niż grupa $-NR^1R^2$ lub atom wodoru, poddaje się działaniu kwasu w temperaturze 0-150°C, pierwszorzędową lub drugorzędową grupę aminową w otrzymanym produkcie o wzorze 1 ewentualnie poddaje się działaniu środka alkilującego o 1-2 atomach węgla i/lub otrzymaną zasadę o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jej farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako kwas stosuje się kwas nieorganiczny, organiczny kwas karboksylowy, kwas sulfonowy lub kwas Lewis'a.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika obojętnego.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako środek alkilujący stosuje się halogenek alkilu, siarczan dwualkilowy, alkohol w obecności niklu Raney'a, aldehyd lub keton w obecności układu wodór/katalizator metaliczny, kwasu mrówkowego lub kompleksowego wodoru metalu.

*Wzor 1**Wzor 2*