

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>



384565

Exp: 24.871.

2599.

M./R./G.

384565

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE
SUBCLASE

TITULO: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE LINCOSAMINIDAS"

PROPIETARIA: THE UPJOHN COMPANY, Sociedad de nacionalidad norteamericana, con residencia en los E.U.A.

INVENTOR: BRIAN BANNISTER, de nacionalidad británica, con residencia en los E.U.A.

PRIORIDAD: Solicitud patente USA nº 873.717, del 3 de Noviembre de 1969.



1

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

5

10

15

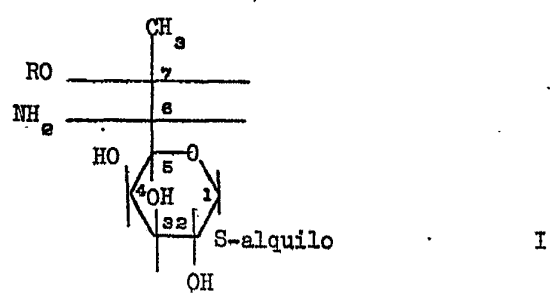
Las alquil-7-0-alquil-1-tio- α -lincosaminidas, útiles como intermediarias en la preparación de los antibacterianos activos 7-0-alquillincomicinas, se preparan convirtiendo 2'-hidroxietil 7-0-metil-1-tio- α -lincosaminida en el correspondiente 1-bromo azúcar luego reemplazando el grupo bromo por un grupo alquil mercapto mientras que los grupos 2-, 3-, y 4-hidroxilo y el grupo 6-amino, se bloquean con grupos protectores y luego se separan los grupos protectores; o acilando una alquil 6-N,7-0-etilidín-3,4-0-isopropiliden-1-tio- α -lincosaminida, para formar el 2-acilato del mismo, hidrolizando el grupo 6-N,7-0-etilidino para formar alquil 2-0-acil-6-N-acetil-3,4-0-isopropiliden-1-tio- α -tiolincosaminida, alquilando el grupo 7-hidroxi para formar alquil N-acetil-7-0-alquil-1-tio- α -lincosaminida y separando el grupo N-acetilo por hidrazinólisis y el grupo 3,4-isopropilideno por hidrólisis para formar la alquil 7-0-alquil-1-tio- α -lincosaminida deseada.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

20

La invención se refiere a los procesos para preparar nuevas alquil 7-0-alquil-1-tio- α -lincosaminidas de la fórmula

25



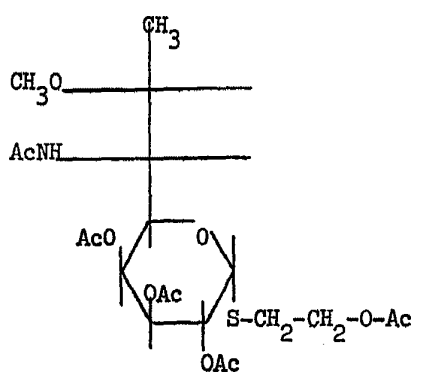
30



1 en donde R y alquilo, son alquilo de no más de 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, isobutilo y butilo terciario y a ciertas 7-O-alquillincosaminas derivadas de las mismas.

5 Los compuestos de Fórmula I se obtienen de dos maneras diferentes. La primera (Proceso A) produce compuestos en donde R es metilo y la segunda (Proceso B) produce compuestos en donde R es metilo u otro alquilo inferior. De acuerdo con el Proceso A, los compuestos de Fórmula I en donde R es metilo, se obtienen haciendo reaccionar pentaacetato de 2'-hidroxietil 7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida, o una 2'-hidroxietil 7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida protegida de otra manera de la fórmula

15



II

20

en donde Ac es un grupo carboxacilo, protector adecuadamente acetilo u otro grupo alcanilo inferior, por ejemplo, propionilo, butirilo, valerilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo y formas isómeras de los mismos, con bromo en un solvente no acuoso inerte, por ejemplo

25 cloroformo, cloruro de metileno o tetracloruro de carbono y tratando

30



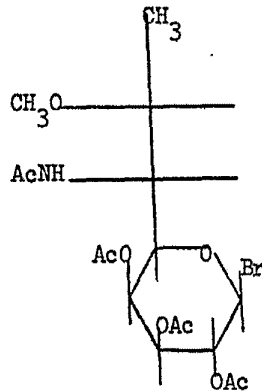
15

-4-

384565

3599

1 el tetraacilato de 7-O-metil-1-bromo-lincosamina resultante, de la fórmula

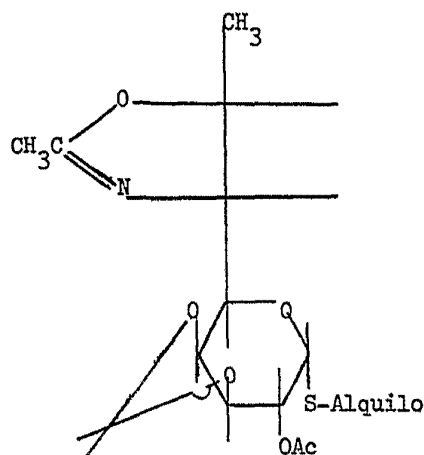


III

10 para reemplazar el bromo por un grupo alquil mercapto y luego separando los grupos protectores.

De acuerdo con el Proceso B, los compuestos de Fórmula I, en donde R es metilo u otro alquilo inferior, se obtienen como sigue:

15 Una alquil 6-N,7-O-oxazolina, forma de 2-O-acil-3,4-O-isopropilideno-1-tio- α -lincosaminida de la fórmula



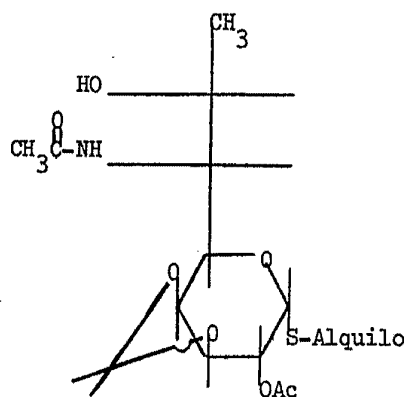
IV

25

30

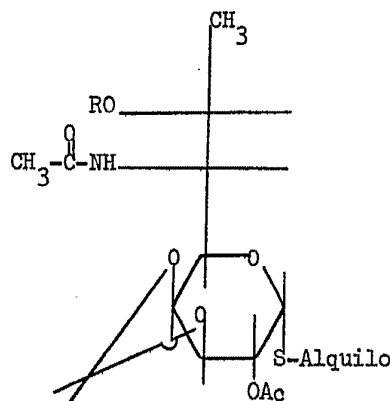


1 en donde Ac y Alquilo son como se indica anteriormente, se somete a la hidrólisis no catalizada para abrir el anillo oxazolina y formar una alquil N-acetil-2-O-acil-3,4-O-isopropiliden-1-tio- α -linco-
 5 seminida de la fórmula



V

Este compuesto se alquila luego para formar un alquil N-acetil-2-O-
 13 acil-7-O-alquil-3,4-O-isopropiliden-1-tio- α -lincosaminida de la fórmula



VI

25

30



150

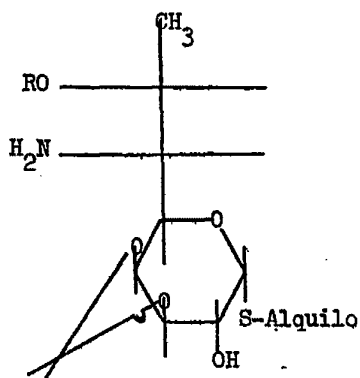
-6-

384565

2599

1 Los grupos acetilo, acilo e isopropilideno, se eliminan entonces -
 para formar el compuesto deseado de fórmula I. El grupo acetilo
 se elimina por hidrazinolisis, que también elimina el grupo acilo.
 El grupo isopropilideno se elimina por hidrólisis ácida, la cual
 5 también elimina el grupo acilo. De este modo si se practica prime-
 ro la hidrazinolisis y la hidrólisis ácida después, la hidrazino-
 lisis produce una alquil 3,4-O-isopropiliden-7-O-alquil-1-tio- α -lin-
 cosaminida de la fórmula

10



15

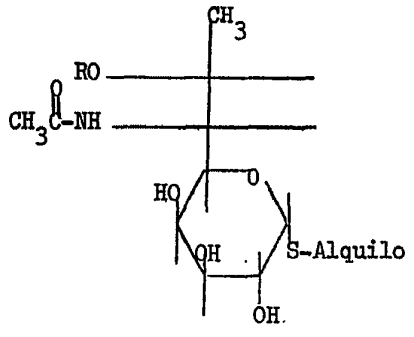
VII

20

y la hidrólisis, un compuesto de Fórmula I. Si la hidrólisis ácida
 se practica primero y después la hidrazinolisis, la hidrólisis pro-
 duce una alquil N-acetil-7-O-alquil-1-tio- α -lincosaminida de la
 fórmula

25

30



VIII

y la hidrazinolisis un compuesto de Fórmula I.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de partida de fórmulas II y IV se preparan respectivamente por acilación de 1) 2'-hidroxietyl 7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida (Ejemplo 3 de Patente de E.U.A. 3,208,996) y 2) alquil 6-N,7-O-etilidin-3,4-O-isopropiliden-1-tio- α -lincosaminida, (Patente de E.U.A. 3,337,527). La acilación puede efectuarse de una manera bien conocida en la materia, por ejemplo, haciendo reaccionar con el haluro o anhídrido de ácido apropiado, en presencia de un agente enlazante de ácido tal como piridina, trimetilamina y semejantes, con o sin el uso de un solvente inerte tal como dioxano, cloroformo o dimetilformamida.

PROCESO A

El pentaacetato de Fórmula II se trata con bromo en un solvente inerte, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, o tetracloruro de carbono para formar un compuesto de Fórmula III. La reacción tiene lugar espontáneamente a la temperatura ambiente, aunque

150



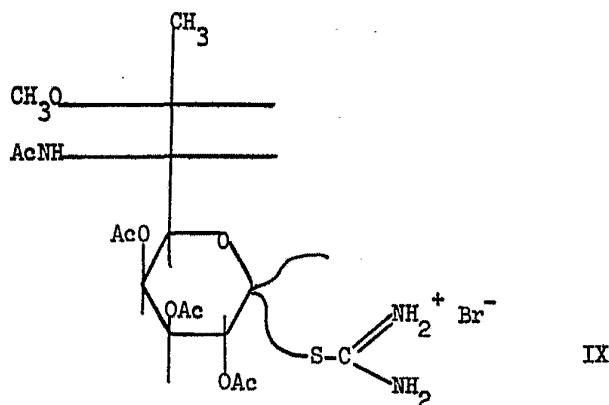
-8-

384565

2599

si se desea pueden usarse temperaturas menores o mayores.

El reemplazo del bromo se efectúa haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula III con tiourea en solución en un solvente aprótico dipolar amida terciaria, por ejemplo, triamida del ácido hexametilfosfórico, dimetilformadida, N-metil-2-pirrolidona y semejantes, para formar una sal isotiouronio de la fórmula



Esta sal isotiouronio se somete luego a la hidrólisis básica moderada y al mismo tiempo la tiosa así liberada se alquila para formar el alquil tioglicósido deseado. Ventajosamente, pueden incluirse un antioxidante tal como bisulfito de sodio, hidrosulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$), y piro-sulfito de sodio (metabisulfito de sodio, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), para prevenir la oxidación en el disulfuro o para reducir cualquier disulfuro formado. Se usa como agente alquilante, ventajosamente, yoduro de alquilo. Sin embargo, pueden usarse otros agentes alquilantes, por ejemplo, sulfato de dialquilo, y p-toluenosulfonato de alquilo. La alquilación se efectúa ventajosamente en forma concomitante con la hidrólisis de la sal isotiouronio con el fin de llevar al



1 mínimo las reacciones indeseables de la tiosa. También la base hi-
2 drosoluble moderada, por ejemplo carbonato de metal alcalino, usado
3 en la hidrólisis, tiene un efecto favorable en la alquilación; tiene
4 la tendencia a hacer más lábil al proton del grupo SH y también ac-
5 túa como un aceptor de ácido. La sal de isotiouronio, puede sepa-
6 rarse de la mezcla de reacción, si se desea, antes de la hidrólisis
7 y alquilación, pero generalmente, esto no es necesario y simplemente
8 es suficiente diluir la solución de la sal de isotiouronio en el sol-
9 vente aprótico dipolar con agua y agregar la base y el agente alqui-
10 lante y si se desea el antioxidante, mientras se efectúa cualquier
11 enfriamiento que pueda ser necesario. Para disipar la exotermia,
12 generalmente la solución en el solvente aprótico dipolar se enfría
13 en un baño de hielo y el agua y los otros reactivos se agregan, con
14 agitación mientras que la mezcla de reacción se mantiene en el baño
15 de hielo. El baño de enfriamiento puede separarse después que se di-
16 sipa el efecto exotérmico inicial.

17 El uso de un solvente aprótico dipolar amida terciaria, es
18 un aspecto importante de la invención, pues otros tipos de solventes
19 tales como acetona y cloroformo, producen exclusivamente el anómero-
20 beta. Los solventes apróticos dipolares amida terciaria, sin embar-
21 go, dan mezclas de reacción que contienen cantidades sustanciales del
22 anómero alfa y con el uso de esos solventes apróticos dipolares ami-
23 da terciaria, tal como triamida del ácido hexametilfosfórico, pueden
24 obtenerse relaciones de anómeros-alfa a beta- de 1:2 ó más.

25 Los anómeros-alfa- y beta- pueden separarse por métodos ya



1 conocidos en la materia como por ejemplo, fraccionamientos líquido-
 líquido tal como distribución en contra-corriente o partición cromatográfica. Si se desea, la separación de anómeros-alfa y beta- puede efectuarse en la etapa de sal de isotiouronio antes de la hidrólisis alcalina, pero ventajosamente se lleva a cabo después de la
 5 etapa de alquilación. Esto es deseable debido a que es posible que las etapas de aislamiento den como resultado algún equilibrio de los anómeros.

Los grupos acilo protectores pueden eliminarse fácilmente por hidrazinolisis en la manera ya conocida en la materia. Ver por ejemplo Patente de E.U.A. 3,179,565.

PROCESO B

El éxito del Proceso B se apoya en el descubrimiento de que el anillo de oxazolina puede abrirse sin afectar al grupo protector 2-0-acilo, por hidrólisis no catalizada, es decir, usando
 15 agua (pH alrededor de 7) sin el agregado de ácido o base. Simplemente es suficiente agregar agua, por ejemplo, la mezcla de reacción de la etapa de acilación y calentar suavemente sobre un baño de vapor.

La etapa de alquilación se efectúa de una manera ya bien conocida en la materia. Por ejemplo, por medio de yoduro de metilo o de otro alquilo inferior con un aceptor de yoduro de hidrógeno, por ejemplo, óxido de plata, carbonato de plata, óxido de bario y carbonato de bario. Puede usarse como solvente un exceso de yoduro.
 25 Si se desea, sin embargo, la reacción puede llevarse a cabo en otro



384565

1 solvente inerte tal como éter, tetrahidrofurano y dioxano. Para ac-
 5 lerar la alquilación puede usarse el calentamiento moderado hasta
 unos 60° C.

El grupo N-acetilo se elimina de la misma manera que se
 5 elimina en el Proceso A. Si el grupo 2-O-acilo no ha sido elimina-
 do previamente, se eliminará al mismo tiempo.

El grupo 3,4-O-isopropilideno se elimina por hidrolisis
 10 ácida. Es suficiente simplemente poner en contacto la acetónida con
 una solución de ácido clorhídrico diluído sin calentamiento. Si se
 desea, puede usarse un calentamiento moderado sobre un baño de va-
 10 por. Si el grupo 2-O-acilo no ha sido previamente eliminado, tam-
 bién se eliminará por la hidrólisis ácida.

Los compuestos resultantes (Fórmula I) pueden ahora con-
 15 vertirse en 7-O-alquil-lincomicinas por acilación con ácido trans-l-
 metil-4-propil-L-2-pirrolidincarboxílico o el análogo de los mismos
 mediante la elección del ácido L-2-pirrollidincarboxílico apropiado
 de la manera ya conocida en la materia. Ver por ejemplo, Patente de
 E.U.A. 3,380,992. Las 7-O-alquil-lincomicinas resultantes y los aná-
 20 logos de las mismas, son útiles para los mismos propósitos que la
 lincomicina y sus análogos y pueden utilizarse de la misma manera,
 tomando en consideración cualquier actividad mayor de los compuestos
 7-O-alquilo. Por ejemplo la 7-O-metil-lincomicina es unas dos veces
 25 más activa que la lincomicina y en consecuencia puede usarse en dosis
 correspondientemente menores.

La invención puede entenderse más completamente haciendo

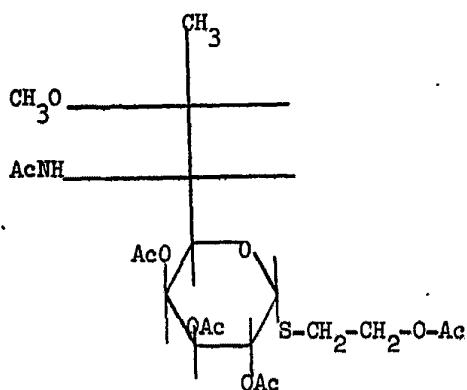


7 referencia a los siguientes ejemplos en los que las partes se indican en peso a no ser que se especifique lo contrario.

EJEMPLO I

5 Parte A. 2'-hidroxietil N-acetil-2',2,3,4-tetra-O-acetil-7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida

10



II

15

20

Se dejó, durante la noche, en solución en piridina (25 cc.) y anhídrido acético (12 cc.), 2'-hidroxietil 1-tio- α -celestosaminida (1.0 g.) (Ejemplo 3 de la Patente de E.U.A. 3,255,174). La eliminación del solvente al vacío dió un aceite incoloro que se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, ácido clorhídrico acuoso diluído, agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del solvente al vacío dió un jarabe (2.03 g.) que por cristalización de acetato de etilo-Skellysolve B, dió 2'-hidroxietil N-acetil-2',2,3,4-tetra-O-acetil-7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida (Fórmula II) en forma de prismas rechonchos, incoloros, punto de fusión 143-144° C. Skellysolve B es una marca de

30



150

384565

2599

1 hexano técnico.

Análisis calculado para: $C_{21}H_{33}O_{11}NS$:

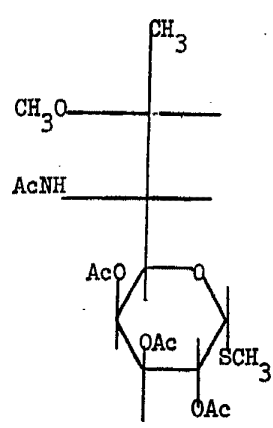
C, 49.68; H, 6.54; N, 2.76; S, 6.32%.

Hallado C, 49.66; H, 6.50; N, 2.91; S, 6.34%.

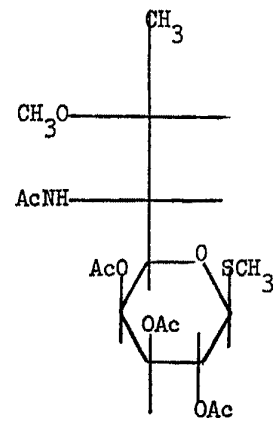
5 $[\alpha]_D$: +216° (c, 0.7746, $CHCl_3$)

Parte B. Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-O-metil-1-tio- α -
y - β -lincosaminidas

10



y



15

Una solución de 5.05 g. (1.62 cc.) de bromo en 100 cc. de cloroformo se agregó en aproximadamente 30 minutos de un embudo gotero con dispositivo para igualar presión bajo condiciones anhidras, a una solución mezclada de 10 g. de 2'-hidroxietil N-acetil-2',2,3,4-tetra-O-acetil-1-tio- α -celestosamida, preparada por el procedimiento de parte A, en 200 cc, de cloroformo. Inicialmente, el color del bromo desaparece inmediatamente; luego, se desarrolla un color rojo naranja oscuro. Después de revolver durante 30 minutos más a la

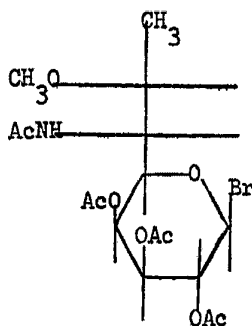
20

25

30

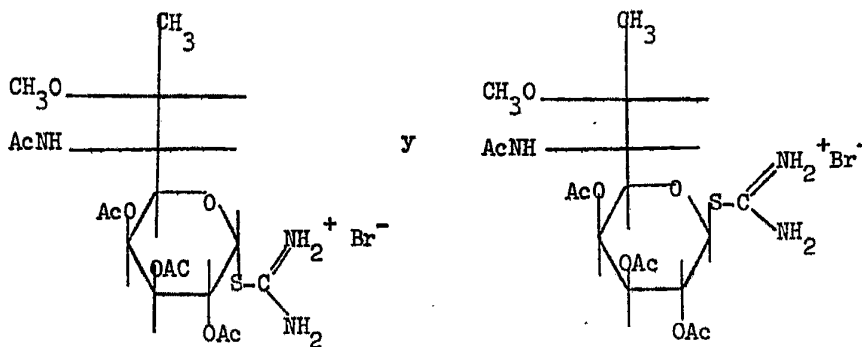


1 temperatura ambiente, el solvente se eliminó en un evaporador rota-
 torio a 40° C./7 mm., dando un residuo siruposo amarillo-naranja.
 Este se vuelve a disolver en cloroformo, el solvente se eliminó al
 vacío y el proceso se repitió hasta que el destilado se vuelve in-
 coloro, dejando un residuo amorfo amarillento de tetraacetato de l-
 5 bromo-7-O-metil-β-lincosamina de la fórmula



III

15 El residuo se disolvió en 200 cc. de dimetilformamida se-
 ca, se agregaron 4.5 g. de tiourea y la mezcla de reacción (una so-
 lución incolora) se revolvió durante la noche a la temperatura am-
 biente. Se formaron de este modo las sales de isotiouronio de las
 fórmulas





384565

1 Sin aislar estas sales y después de enfriar en un baño de hielo,
se agregaron lentamente 100 cc. de agua, seguido por 8.3 g. de car-
bonato de potasio anhidro, 10.6 g. de bisulfito de sodio y 28 g.
5 (12.3 cc.) de yoduro de metilo. La mezcla se revolvió vigorosamen-
te con agitador magnético durante 3 horas, retirándose el baño de
enfriamiento después de 20 minutos.

Los materiales volátiles se eliminaron al vacío a 40° C.
y finalmente a 80° C./<1 mm. El residuo amarillo se disolvió en una
mezcla de cloroformo y agua, la capa acuosa se extrajo con cloroformo
10 y los extractos clorofórmicos mezclados se lavaron dos veces con
agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del
solvente al vacío, dió un residuo amorfo incoloro (6.48 g.). La
cromatografía en capa delgada (1 acetona: 1 Skellysolve B) dió una
zona principal del producto con una zona menor de R_f ligeramente más
15 alto.

Este material se cromatografió sobre silica gel (1.2 kilos,
dimensiones de la columna 5.8 x 90 cm.) en el sistema 1 de acetona:
1.5 de Skellysolve B. Después de los 500 cc. preliminares, se reco-
20 gieron automáticamente fracciones de 50 cc. y la elución de los mate-
riales se siguió por cromatografía en capa delgada. Las fracciones
145-173, inclusive, correspondieron al material de R_f mayor, los nú-
meros 185-310, inclusive, correspondieron al producto principal y
los números 174-184, inclusive, fueron una mezcla de los dos.

25 La eliminación del solvente al vacío de las fracciones mez-
cladas 145-173, inclusive, dió un jarabe incoloro (570 mg.), que por

30



1 cristalización de acetato de etilo-Skellysolve B, dió metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida en prismas
 5 pequeños incoloros, punto de fusión 212-213° C., este punto de fusión no varió cuando se mezcló con una muestra del Ejemplo II parte C de punto de fusión 211.5-213°, y tampoco hubo diferencias en los
 espectros infrarrojo, resonancia magnética nuclear y de masas, ni en la rotación óptica.

10 La eliminación del solvente al vacío de las fracciones mezcladas 185-310, inclusive, dió un sólido amorfo ligeramente amarillo (4.23 g.), que por cristalización dió metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-O-metil-1-tio- β -lincosaminida en forma de prismas incoloros, punto de fusión 187-188° C.

Análisis calculado para $C_{18}H_{29}O_9NS$:

15 C, 49.64; H, 6.71; N, 3.22; S, 7.36; CH_3O , 7.13; P.M. 435.49

Hallado: C, 49.73; H, 6.95; N, 3.18; S, 7.64; CH_3O , 7.41.

$[\alpha]_D$: +24° (c, 0.7484, $CHCl_3$)

Peso Molecular: (espectrógrafo de masas, M^+) 435.

20 El rendimiento total de introducción del grupo $-SCH_3$ (es decir anómeros- α + β -) fue 49.2% (6.7% de α , 42.5% de β) con la relación α/β de 1:6.35.

El anómero- β puede volverse a ciclar a parte B y de este modo aumentar el rendimiento total del anómero- α más deseado.

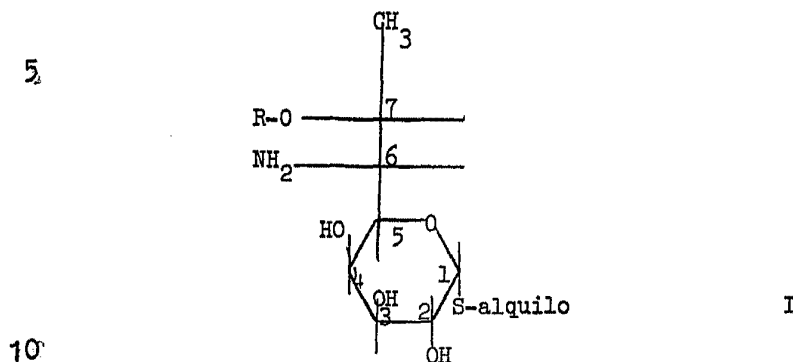
Parte C.

25 El procedimiento de Parte B se repitió sustituyendo la metilformamida por triamida del ácido hexametilfosfórico $[(CH_3)_2N]_3P=O$



1 dando un rendimiento total de 65.5% (22.7% de α , 42.8% de β) y de este modo una relación α/β de 1:1.9.

Parte D-1. Metil 7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida



El tetraacetato de metil 7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida- (1.46 g.) se disolvió en 50 cc. de hidrazina hidratada y se calentó bajo reflujo moderado en un baño de aceite a 155° C. durante 24 ho-
 15 ras. El solvente volátil se eliminó entonces lo más completamente posible por destilación a 110° C./15 mm., dando un residuo cristali- no incoloro que se trituroó con acetonitrilo anhidro. El sólido se separó por filtración y se secó. Por cristalización de un concentrado de etanol al 95%, se obtuvieron 430 mg. de metil 7-O-metil-1-tio- α -
 20 lincosaminida hemihidratada (Polimorfo I) como agujas achatadas inco- loras, punto de fusión 126-126.5° C.

Análisis calculado para $C_{10}H_{21}O_6HS.1/2H_2O$:

C, 43.46; H, 8.03; N, 5.07; S, 11.60; OCH_3 , 11.23; Peso

Molecular (anhidro) 267.35.

25

30

384565



-18-

2599

1 Hallado: C, 43.63; H, 8.30; N, 5.18; S, 11.67; OCH₃, 11.74

pKa' 7.1.

[α]_D: +263° (c, 0.8284, H₂O)

5 Peso Molecular: (espectrógrafo de masas, M⁺) 267.

Parte D-2.

Se repitió el procedimiento de Parte D-1 con la excepción de que la cristalización se efectuó lentamente en una solución más diluída en etanol al 95%. Se obtuvo metil 7-O-metil-1-tio-α-linco-saminida hemihidratada como plaquetas incoloras, punto de fusión 162-163° C. (Polimorfo II).

10 Ambas formas polimorfas mostraron idéntico comportamiento cromatográfico (R_f 0.2 en cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en 1 de metanol:15 de cloroformo en volumen). El punto de fusión de la mezcla de formas I y II dió lo siguiente:

I y I punto de fusión 126-126.5° C.

II y II punto de fusión 162-163° C.

I y II punto de fusión 162-163° C.

De este modo en presencia de Forma II, la Forma I se convierte en la Forma II a alguna temperatura por debajo de 162° C.

20 Parte E. Clorhidrato de 7-O-Metillincomicina

25

30

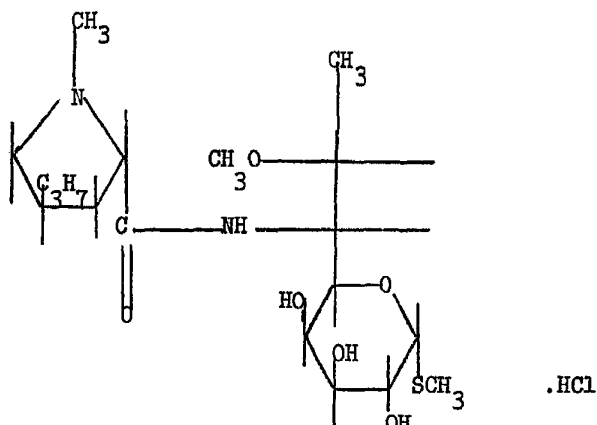


-19-384565

2599

1

5



10

Una mezcla de 3.08 g. de clorhidrato del ácido 4-trans-propilthiágrico y 75 cc. de acetonitrilo, se revolvió magnéticamente en un matraz de 500 cc. de 3 cuellos, provisto con un tubo desecador y un termómetro que se extiende debajo de la superficie del líquido. Al agregar 3.31 g. de trietilamina, el sólido se disuelve rápidamente para dar una solución moreno pálido.

15

Al enfriar a -5°C . en un baño de hielo/metanol, se separa un precipitado incoloro de cloruro de trietilamonio. Sin separación del precipitado, se agregaron 2.02 g. (1.94 cc.) de cloroformato de isobutilo a una velocidad tal que la temperatura permaneció entre -5°C . y 8°C , después de lo cual se continuó revolviendo a -5°C . durante 15 minutos.

20

Se agregaron entonces rápidamente 2.0 g. de metil 7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida en 25 cc. de agua a la solución de anhídrido anteriormente mezclada, dando una solución moreno pálido, que

25

30

384565

150



-20-

2599

1 se revolvió a 0° C. durante 45 minutos. La cromatografía en capa
delgada (silica gel, 8 acetato de etilo:5 de acetona:1 de agua en
volumen) mostró solamente una traza del aminoazúcar residual y una
nueva zona principal de $R_f = 0.4$. El solvente volátil se eliminó
5 al vacío a 40° C., y la solución residual acuosa de color moreno, se
ajustó a pH 10 por el agregado de hidróxido de sodio (N) acuoso, la
mezcla se extrajo tres veces con porciones de 100 cc. de cloroformo,
y los extractos mezclados se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato
de sodio anhidro. La eliminación del solvente al vacío a 40° C.
10 dió un sólido amorfo de color moreno (2.32 g.).

La cromatografía sobre silica gel (450 g., dimensiones de
la columna 3.8 x 95 cm.) en el sistema 1 de metanol:15 de cloroformo
en volumen, recogiéndose un preliminar (250 cc.) después de lo cual
se recogieron automáticamente fracciones de 25 cc., dió 7-0-metil-
15 lincomicina en las fracciones 44-70 inclusive, obtenidas por elimina-
ción del solvente al vacío, como un jarabe incoloro (2.20 g.). Este
jarabe se disolvió en agua (5 cc.) por agitación y se agregó ácido
clorhídrico (concentrado) para alcanzar un pH de 3, la solución se
20 filtró con succión, el residuo aglomerado se lavó con agua (3 cc.)
y el filtrado y los lavados se enfriaron en un baño de hielo-metanol.
Con agitación, se agregó acetona (200 cc.), seguido por éter (100 cc.)
dando un precipitado cristalino incoloro, que se recogió y se secó en
un desecador de vacío a la temperatura ambiente. El sólido (1.71 g.)
25 se obtuvo como plaquetas pequeñas, alargadas, incoloras, punto de
fusión 155-157° C.

30



1 Análisis calculado para: $C_{19}H_{36}O_6N_2S.HCl$:

C, 49.93; H, 8.16; N, 6.13; S, 7.02; Cl, 7.76;

OCH_3 , 6.79; Peso Molecular (base libre) 420.57

Hallado (corregido para 4.83% H_2O):

5 C, 50.09; H, 8.22; N, 6.02; S, 7.20; Cl, 7.46; OCH_3 7.03.

$[\alpha]_D$: +145° (c, 1.063, H_2O)

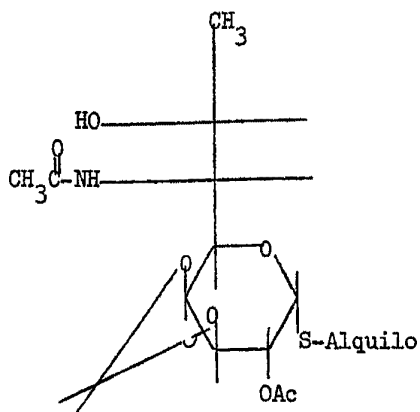
pK_a : 7.6

Peso Molecular: (espectrógrafo de masas, M^+ de base libre) 420

Actividad antibacteriana: 2 veces la de la lincomicina)

10 EJEMPLO II

Parte A-1. Metil N-acetil-2-O-acetil-3,4-O-isopropiliden-1-tio- α -lincosaminida



25 Se acetiló metil 6-N,7-O-etilidin-3,4-O-isopropiliden-1-tio- α -lincosaminida (5 g.) (Ejemplo 1 C de Patente de E.U.A. 3,337,527), dejando durante la noche a la temperatura ambiente en una mezcla de piridina (25 cc.) y anhídrido acético (12 cc.). La

30

384565

1500



-22-

2599

1
eliminación del solvente sobre un evaporador rotatorio al vacío a
40° C., dió un jarabe amarillo pálido que se disolvió en cloroformo,
se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, nuevamente
5 con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La cromatografía
en capa delgada (silica gel, 75 de metiletilcetona:25 de acetona:10
de agua en volumen) demostró la ausencia del material de partida y
la formación de una nueva zona de R_f ligeramente más alta. La elimi-
nación del solvente al vacío a 40° C. dió metil 2-O-acetil-6N,7-O-
10 etilidín-3,4-O-isopropilidén-1-tio- α -lincosaminida como un jarabe
casi incoloro que no pudo inducirse a cristalizar.

Se agregó agua (75 cc.) a pH 7 y con agitación magnética,
la mezcla se calentó sobre un baño de vapor. Después de 6 horas,
el solvente se eliminó al vacío a 40° C. para dar un sólido crista-
lino incoloro (5.95 g.) que se cromatografió sobre sílice (600 g.,
15 en dimensiones de la columna 4.8 x 79 cm.) en el sistema 1 de meta-
nol:7 de cloroformo (en volumen). Después de una recolección preli-
minar de 650 cc., se recogieron automáticamente, fracciones de 25 cc.,
siguiéndose la elución por cromatografía en capa delgada. El material
20 deseado se presentó en las fracciones 35-41, inclusive. La elimina-
ción del solvente dió un sólido amorfo incoloro (1.57 g.). La re-
cristalización de acetona-Skellysolve B (hexano técnico) dió agujas
incolores de metil N-acetil-2-O-acetil-3,4-O-isopropilidén-1-tio- α -
lincosaminida, punto de fusión 178-179° C.

25

30



150

384565

1

Análisis calculado para: $C_{16}H_{27}O_7NS$:

C, 50.92; H, 7.21; N, 3.71; S, 8.49; Peso Molecular 377.46

Hallado: C, 50.50; H, 7.20; N, 3.77; S, 8.50

$[\alpha]_D^{20}$: +19.4° (c, 0.7342, $CHCl_3$).

5

Peso Molecular: (espectrógrafo de masas, M^+) 377.

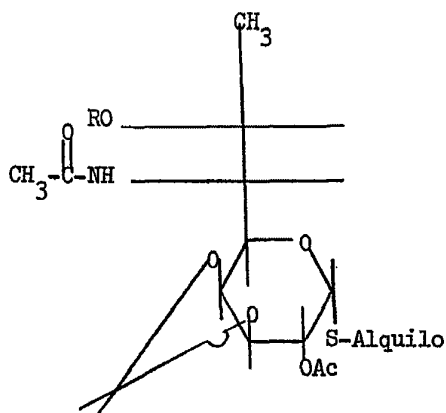
Parte A-2.

El procedimiento de Parte A-1 se repitió con excepción de que el solvente se eliminó después de un período de calentamiento de dos horas (en vez de seis horas). El rendimiento de metil N-acetil-2-O-acetil-3,4-O-isopropiliden-1-tio- α -lincosaminida, se aumento al 60.5%.

10

Parte B. Metil-N-acetil-2-O-acetil-7-O-metil-3,4-O-isopropiliden-1-tio- α -lincosaminida

15



VI

20

Se calentaron y se revolviaron bajo un reflujo moderado, durante 16 horas, metil N-acetil-2-O-acetil-3,4-O-isopropiliden-1-tio- α -lincosaminida (1.0 g., 1 mol), yoduro de metilo (37.6 g.,

25

30

1500



384565

-24-

2599

1
5
10
15
20
25
30

16.5 cc., 100 mols.), y óxido de plata (3.1 g., 5 mols.). El yoduro de metilo se eliminó al vacío a 40° C., y el polvo amarillo-gris resultante, se extrajo perfectamente con cloruro de metileno. La eliminación del solvente al vacío dió un jaraba amarillo (1.09 g.). Este producto impuro se sometió a la distribución en contracorriente (500 transferencias) en el sistema 1 de acetato de etilo:1 de etanol:1 de agua:2 de ciclohexano en volumen, usando volúmenes iguales de la fase superior e inferior. Se encontró un pico principal de K = 0.34, igual al de la curva teórica.

La eliminación del solvente de las fracciones mezcladas del material de K = 0.34, dieron un jarabe (250 mg.) que cristalizó por reposo. La recrystalización de acetato de etilo-Skellysolve B, dió metil N-acetil-2-O-acetil-7-O-metil-3,4-O-isopropiliden-1-tio- α -lincosaminida como agujas toscas incoloras, punto de fusión 152-154° C (160 mg.). Una segunda recrystalización de la misma mezcla solvente dió el producto puro, punto de fusión 153.5-154° C.

Análisis calculado para: $C_{17}H_{29}O_7NS$:

C, 52.15; H, 7.47; N, 3.58; S, 8.19; Peso Molecular 391.48.

Hallado: C, 52.24; H, 7.48; N, 3.92; S, 7.98.

Peso Molecular: (espectrógrafo de masas, M^+) 391.

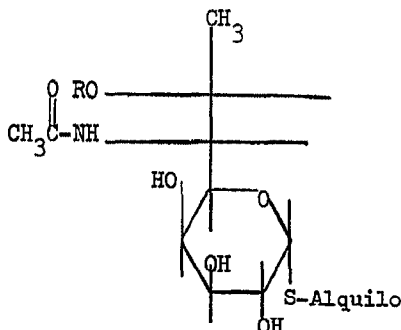
$[\alpha]_D$: +188° (c, 1.185, $CHCl_3$).

Parte C. Metil N-acetil-7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida y su triacetato



1

5



VIII

10

Se revolvió metil N-acetil-2-O-acetil-3,4-O-isopropiliden-1-tio- α -lincosaminida (100 mg.) con agua (20 cc.) y ácido clorhídrico acuoso (N, 5 cc.), a la temperatura ambiente durante la noche. La solución se neutralizó agitando con carbonato de plata (3 g.), los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con agua y el filtrado y los lavados se llevaron a sequedad sobre un evaporador rotatorio a 60°/7 mm., dando metil N-acetil-7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida como un jarabe incoloro que no cristalizó. Se caracterizó posteriormente convirtiéndolo en el triacetato.

15

20

Se agregaron piridina (5 cc.) y anhídrido acético (3 cc.), la mezcla se revolvió hasta que el jarabe se hubo disuelto y la mezcla se dejó durante la noche a la temperatura ambiente. El solvente se eliminó lo más completamente posible a 40° C./1 mm., dando una mezcla cristalina de color moreno, que se disolvió en cloroformo, se lavó con ácido clorhídrico acuoso (N/10), agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

25

30

384565

1500



7 La eliminación del solvente al vacío dió metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-O-metil-1-tio- α -lincosaminida como un sólido cristalino casi incoloro que se separó de acetato de etilo-Skellysolve B en prismas pequeños incoloros, punto de fusión 211.5-213° C.

5 Análisis calculado para: $C_{18}H_{19}O_9NS$:

C, 49.64; H, 6.71; N, 3.22; S, 7.36; CH_3O , 7.13;

Peso Molecular: 435.49.

Hallado: C, 49.72; H, 6.77; N, 3.36; S, 7.27; CH_3O , 7.08.

$[\alpha]_D$: +229° (C, 0.7174, $CHCl_3$)

10

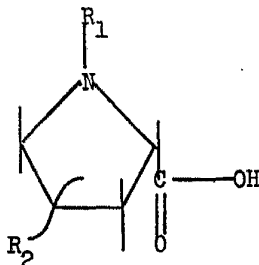
Peso Molecular: (espectrógrafo de masas, M^+) 435.

Puede sustituirse en lugar del yoduro de metilo, por yoduro de etilo, propilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario, para producir los correspondientes análogos 7-O-alkilo inferior.

15

Pueden sustituirse en lugar de clorhidrato del ácido 4-propilgrieco (clorhidrato del ácido 1-metil-4-trans-propil-L-2-pirrolidincarboxílico) los clorhidratos de otros ácidos L-2-pirrolidin carboxílicos de la fórmula

20



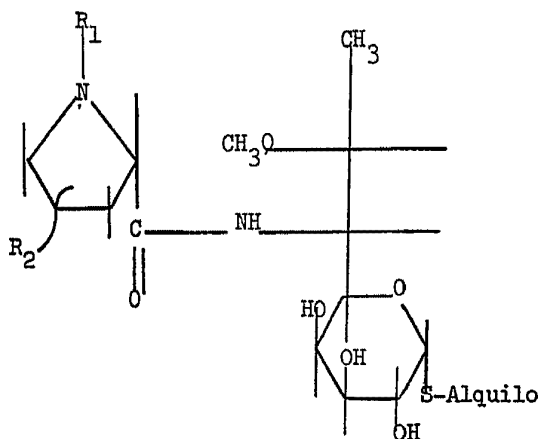
25

30



- 1 en donde R_1 es hidrógeno o alquilo inferior, por ejemplo, metilo y etilo y R_2 es hidrógeno; alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y octilo y las formas isómeras de los mismos; o cicloalquilo inferior, por ejemplo, ciclo-
- 5 pentilo, ciclohexilo, y ciclohexilmetilo, para dar compuestos de la fórmula siguiente

10



15

en donde alquilo, R_1 y R_2 son como se indican anteriormente.

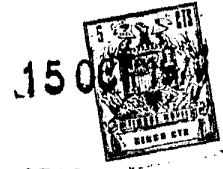
20

Compuestos de particular significado que pueden producirse de este modo son aquellos en los que Alquilo es metilo o etilo y

1) R_1 es hidrógeno y R_2 es pentilo; 2) R_1 es hidrógeno y R_2 es propilo; 3) R_1 es metilo y R_2 es pentilo. Estos compuestos pueden obtenerse como isómeros cis o trans o mezclas de los dos.

25

30



-28- 384565

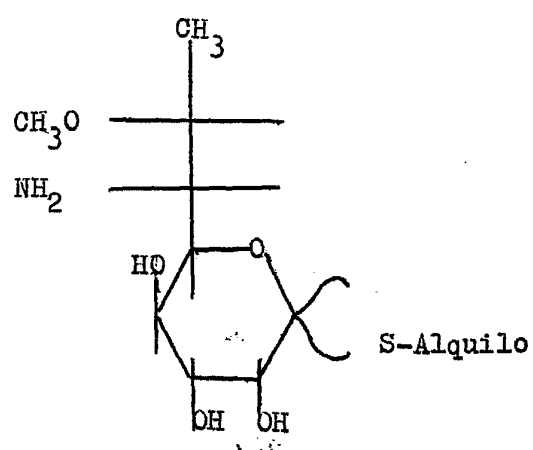
2599

N O T A . -

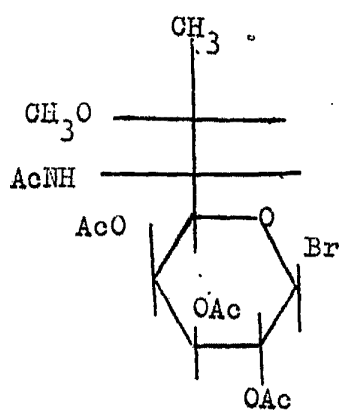
=====

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para preparar compuestos de lincosaminidas de la fórmula



caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



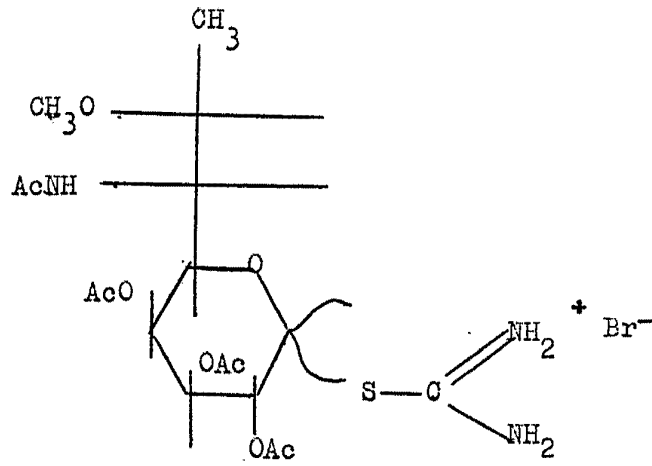


384565

1 con tiourea en un solvente aprótico dipolar terciaria para formar la sal de isotiouronio

5

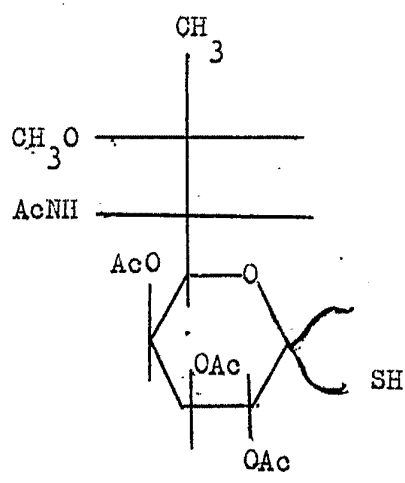
10



someter la sal de isotiouronio así formada a la hidrólisis alcalina moderada para formar la tiosa

15

20



25

30

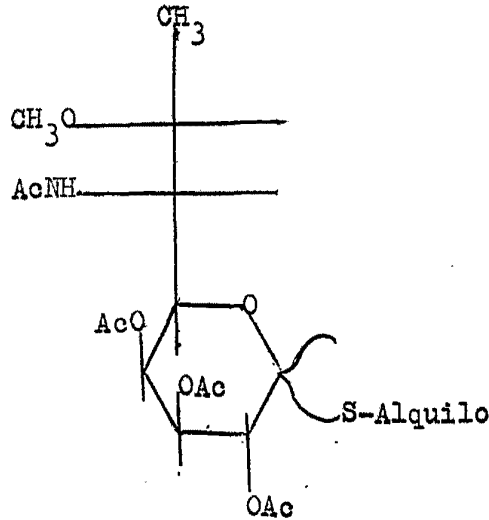
Handwritten signature or scribble in the bottom left corner.



1

alquilar la tiosa así formada para formar un tioglucó
sido de la fórmula

5

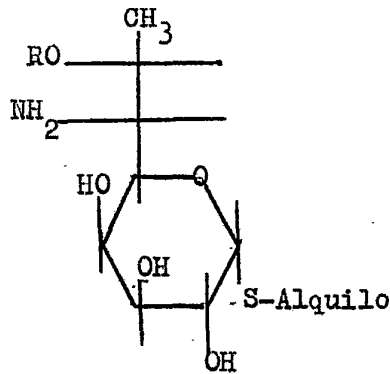


10

y separar los grupos protectores Ac, siendo Alquilo,
alquilo de no más de 4 átomos de carbono y siendo Ac
15 un grupo carboxacilo protector.

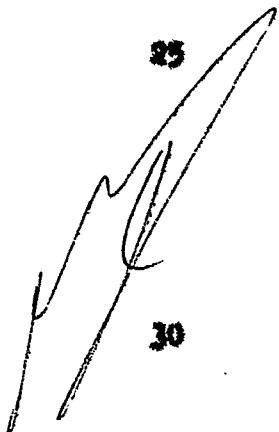
2.- Procedimientos para preparar compuestos
de lincósaminidas de la fórmula

20



25

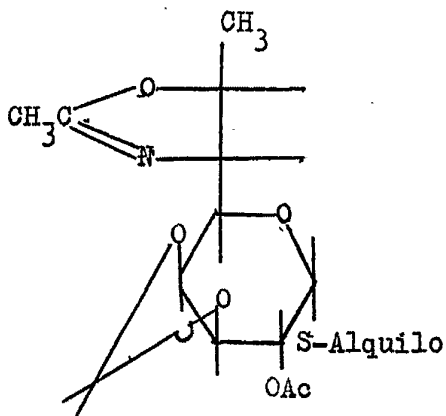
30





1 y las sales por adición de ácido de los mismos, caracterizado porque consiste en abrir el grupo oxazolina de un compuesto de la fórmula

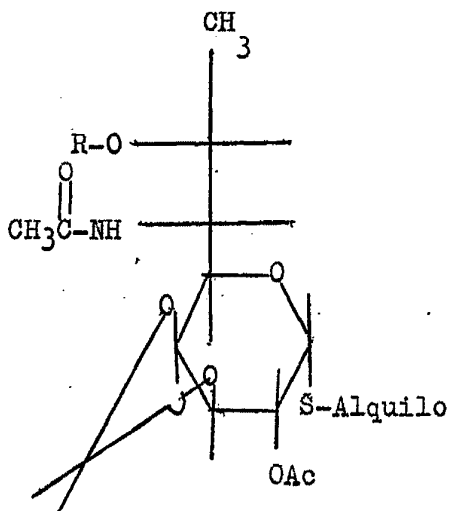
5



10

en donde Ac es un grupo carboxacilo protector y Alquilo es alquilo inferior por hidrólisis no catalizada, alquilando para formar un compuesto de la fórmula

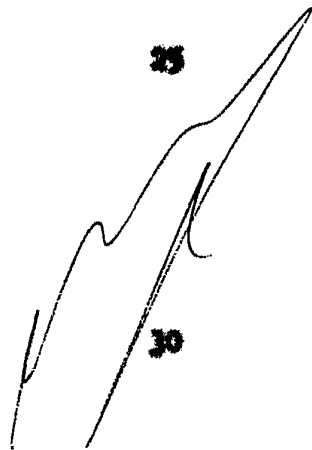
15



20

25

30



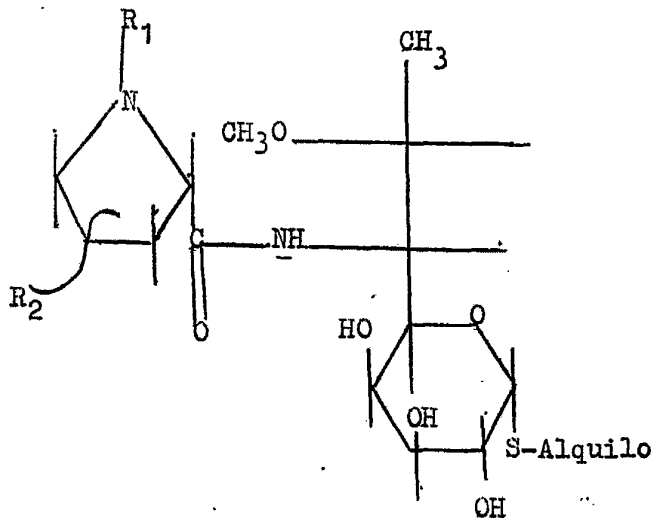
384565

150



en donde R es alquilo inferior y luego separar el grupo $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ por hidrazinosis y el grupo 3,4-O- por hidrólisis ácida.

3.- Procedimiento para preparar un compuesto de lincosaminidas de la fórmula

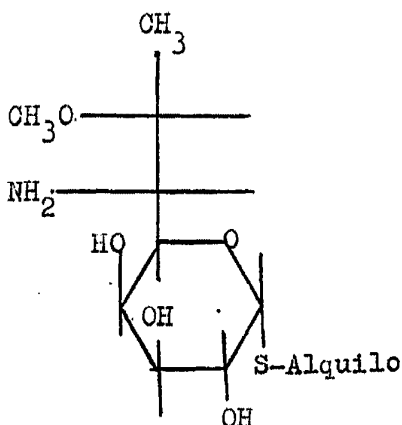


en donde Alquilo contiene no más de 4 átomos de carbono, R₁ en hidrógeno, metilo o etilo y R₂ es alquilo inferior o cicloalquilo inferior, caracterizado porque consiste en acilar un compuesto de la fórmula

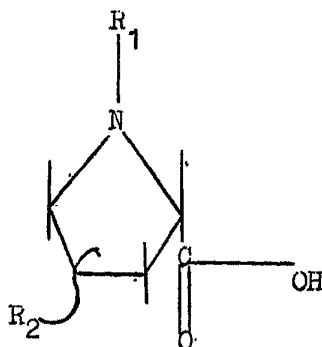
Handwritten scribbles and lines in the bottom left corner, possibly indicating a signature or a mark.



384565 2599



10 con un ácido carboxílico de la fórmula



20 4.- Procedimiento para preparar compuestos de lincosaminidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de __ __ treita y tres hojas foliadas, escritas por una sola de sus caras.

Madrid, a

15 OCT 1970

CARLOS ROEB

25

30