

403871



Int. Cl.: C07D//A61K

memoria descriptiva ~~403871~~

403871

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

CLASE DE REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

The Upjohn Company.  
- sociedad EE.UU. -

RESIDENCIA Y DOMICILIO

Kalamazoo - Michigan (EE.UU.)  
301 Henrietta Street.

OBJETO

" Procedimiento para preparar compuestos análogos de lincomicina "

INVENTOR :

Robert David Birkenmeyer (EE.UU.).

PRIORIDAD :

Solicitud Patente EE.UU. nº 156.099 del 23 de Junio de 1971.

MC/.

403871

~~403819~~

14

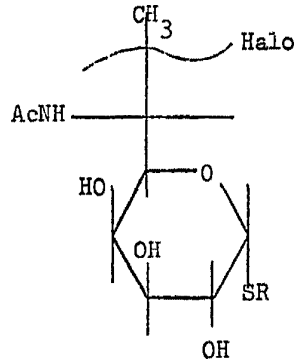


1

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Se preparan análogos de clindamicina de la fórmula

5



I

10

en donde Ac es el acilo de un ácido 1-(2-hidroxi-  
dincarboxílico por N-alquilación de los compuestos no sustituidos en I  
correspondientes. El compuesto tiene actividad antibacteriana simi-  
lar a la clindamicina.

15

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos y a un pro-  
ceso para su preparación y se relaciona particularmente con 1'-(2-  
hidroxietil)-1'-demetilclindamicina (7-halo-7-deoxi-1'-(2-hidroxi-  
etil)-1'-demetilclindamicina) y análogos del mismo, como también éste-  
res y éteres del mismo, y con procesos por los cuales se producen  
dichos compuestos y compuestos semejantes. Estos compuestos tienen  
actividad antibacteriana similar a la clindamicina y pueden usarse  
en forma similar. Además, tienen actividad gramnegativa mejorada y  
menos toxicidad para los mamíferos.

20

25

30

Los nuevos compuestos de la invención pueden representarse  
por la siguiente fórmula estructural:

~~403819~~  
403871

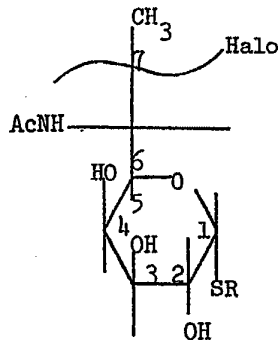
14



-3-

2780

1



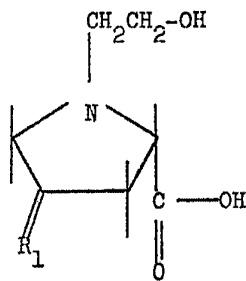
I

5

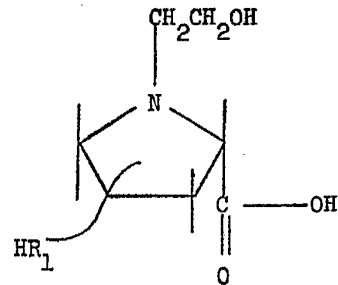
en donde Halo es cloro, bromo, o yodo; R es alquilo de no más de 4 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, y butilo terciario, ó 2-hidroxietilo, y Ac es el radical acilo de un ácido L-2-pirrolidincarbóxico de las fórmula:

10

15



(A)



(B)

20

en donde  $R_1$  es hidrógeno o alquilideno de no más de 8 átomos de carbono (incluyendo metileno). De este modo  $HR_1$  puede ser dos hidrógenos o un alquilo de no más de 8 átomos de carbono. Cualquiera o todos los grupos 2-, 3- y 4-hidroxilo, pueden esterificarse o eterificarse.

25

30

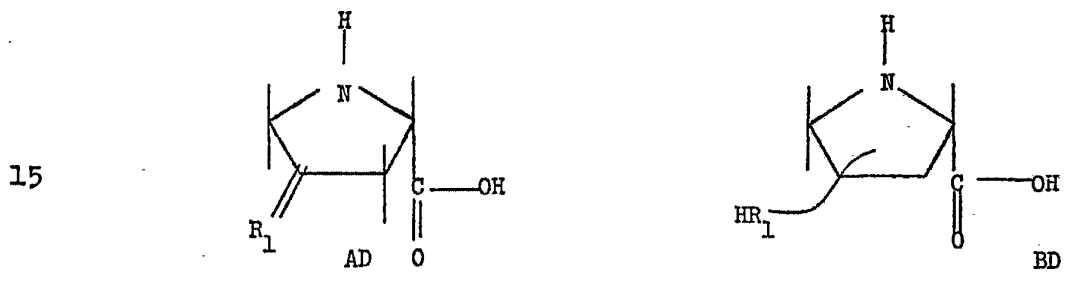
Ejemplos de alquilo de no más de 8 átomos de carbono ( $HR_1$ ) son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de grupos alquilideno ( $R_1$ )



~~403819~~  
403871

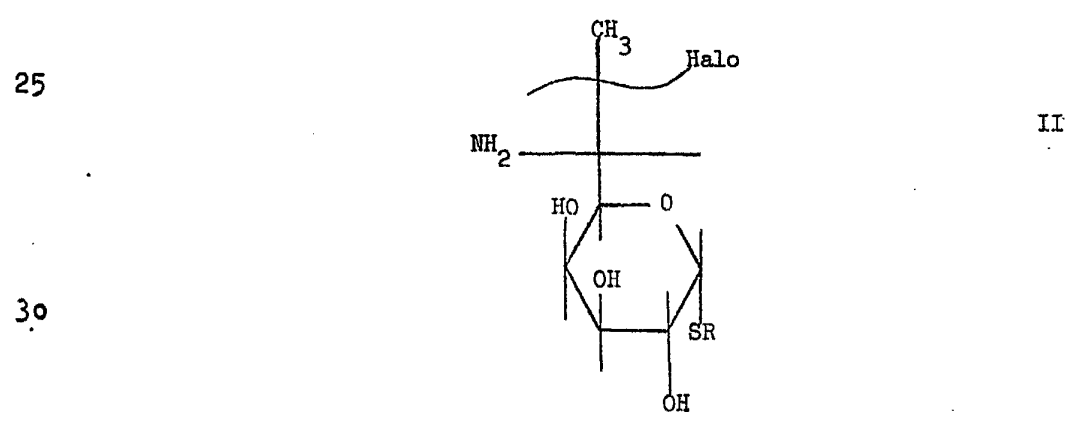
1 incluye, metileno, etileno, propilideno, butilideno, pentilideno,  
hexilideno, heptilideno y octilideno, y formas isómeras de los mis-  
mos.

5 Los nuevos compuestos de la invención, Fórmulas IA y IB,  
(Fórmulas IA y IB son Fórmula I, en donde Ac es el acilo de los áci-  
dos A y B respectivamente) pueden prepararse por N-alquilación con un  
agente 2-hidroxiethyl alquilante de una l'-demetilclindamicina o aná-  
logo de la misma de la fórmula I, en donde Ac es el radical acilo  
10 de un ácido 4-sustituído-L-2-pirrolidincarboxílico de las fórmulas:



20 La preparación de compuestos de Fórmula IAD y Fórmula IBD, se expo-  
ne en las Patentes de E.U.A. 3,496,163 y 3,502,648.

Un proceso alternativo es alquilar los ácidos AD y BD  
para formar los ácidos A y B y acilar un compuesto de la fórmula:



14 JUN 1957

~~403819~~  
403871

-5-

2780

1

con los ácidos A y B. La preparación de compuestos de Fórmula II también se expone en la Patente de E.U.A. 3,502,648. La acilación de los compuestos de Fórmula II con los ácidos AD y BD puede efectuarse por el procedimiento de las patentes antes mencionadas, en donde se usa como agente acilante un anhídrido mixto con cloroformiato de isobutilo.

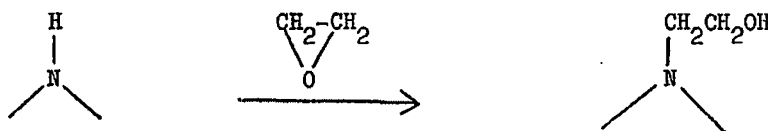
5

DESCRIPCION DETALLADA

10

La N-alquilación de compuestos de Fórmula IAD o Fórmula IBD, o de los ácidos AD o BD, se efectúa haciendo reaccionar el compuesto de partida con óxido de etileno. El material de partida, ventajosamente como la sal por adición del ácido clorhídrico, se calienta con el óxido de etileno, preferiblemente en un recipiente de presión, en el cual la reacción se efectúa como sigue:

15



20

La mezcla de reacción después de enfriar se procesa de la manera usual usando procedimientos tales como destilación, extracción con solvente, cristalización y semejantes.

25

Las proporciones no son críticas pero es deseable un exceso de óxido de etileno. Es adecuado un exceso de 2 a 100 veces la cantidad estequiométrica. La temperatura tampoco no es crítica. Sin embargo a temperaturas debajo de alrededor de 35°C, la reacción es indeseablemente lenta y en general no será necesario o deseable exceder de alrededor de 200°C. La reacción se efectúa bien a 100°C.

30



114 JUN 1972

~~403871~~

403871

-6-

2780

1

Ventajosamente la reacción se lleva a cabo en un solvente inerte mutuo para los reactivos. Tales solventes adecuados incluyen alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, benceno, tolueno, ciclohexano, y tetrahidrofurano.

5

Alternativamente la alquilación puede efectuarse por una alquilación reductora como la descrita en la Patente de E.U.A. 3,496,163, Parte G1-4, sustituyendo el formaldehído (formalina) por hidroxiacetaldehído.

10

Cualquiera o todos los grupos 2-, 3-, y 4-hidroxi, puede esterificarse antes de la reacción, por ejemplo con ácidos hidrocarburo carboxílicos, ventajosamente de no más de 18 átomos de carbono, o ácidos hidrocarburo carboxílicos sustituidos con halo, nitro, hidroxi, amino, ciano, tiociano o alcoxi, ventajosamente también de no más de 18 átomos de carbono. Estos acilatos también tienen actividad antibacteriana.

15

20

Ejemplos de radicales acilos de ácido carboxílico, son los radicales acilo de los siguientes ácidos: (a) ácidos carboxílicos alifáticos de cadena recta o ramificada, saturados o no saturados, por ejemplo, los ácidos acético, propiónico, butírico, isobutírico, butilacético terciario, valérico, isovalérico, caproico, caprílico, decanoico, dodecanoico, láurico, tridecoico, mirístico, pentadecanoico, palmítico, margárico, esteárico, acrílico, crotónico, undecilénico, oleico, hexinoico, heptinoico, octinoico y semejantes; (b) ácidos carboxílicos alicíclicos, saturados o no saturados, por ejemplo, ácido ciclobutanocarboxílico, ácido ciclopentanocarboxílico,

25

30

403871

~~403871~~



-7-

2780

1

5

10

15

20

25

30

ácido ciclopentenocarboxílico, ácido metilciclopentenocarboxílico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido dimetilciclohexanocarboxílico, ácido dipropilciclohexanocarboxílico, y semejantes; (c) ácidos carboxílicos alicíclicos alifáticos saturados o no saturados, por ejemplo, ácido ciclopentanoacético, ácido ciclopentanopropiónico, ácido ciclohexanobutírico, ácido metilciclohexanoacético y semejantes; (d) ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo, ácido benzoico, ácido toluico, ácido naftoico, ácido etilbenzoico, ácido isobutilbenzoico, ácido metilbutilbenzoico y semejantes; y (e) ácidos carboxílicos aromáticos alifáticos, por ejemplo, ácido fenilacético, ácido fenilpropiónico, ácido fenilvalérico, ácido cinámico, ácido fenilpropiónico y ácido naftilacético, y semejantes. Ácidos halo-, nitro-, hidroxí-, amino-, ciano-, tiociano-, y alcoxi-inferior hidrocarburo carboxílicos incluyen los ácidos hidrocarburo carboxílicos indicados anteriormente los cuales están sustituidos por uno o más de halógeno, nitro, hidroxí, amino, ciano, o tiociano, conteniendo un total de no más de 18 átomos de carbono, o ácidos alcoxi-hidrocarburo carboxílicos de no más de 18 átomos de carbono. Grupos alcoxi adecuados incluyen, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amiloxi, hexiloxi, dodeciloxi, hexadeciloxi y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de ácidos hidrocarburo carboxílico sustituidos son ácido mono-, di-, y tricloroacético; ácido  $\alpha$ - y  $\beta$ -cloropropiónico; ácido  $\alpha$ - y  $\gamma$ -bromobutírico; ácido  $\alpha$ - y  $\beta$ -yodovalérico; ácido mevalónico; ácido 2- y 4-clorociclohexanocarboxílico; ácido shikímico; ácido 2-nitro-1-metilciclobutanocarboxílico; ácido 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexanocarbo-

14 JUN 1972

403871

-8-

2780

1 xílico; ácido 3-bromo-2-metilciclohexanocarboxílico; ácido 4- y 5-  
bromo-2-metilciclohexanocarboxílico; ácido 5- y 6-bromo-2-metilci-  
clohexanocarboxílico; ácido 2,3-dibromo-2-metilciclohexanocarboxí-  
lico; ácido 2,5-dibromo-2-metilciclohexanocarboxílico; ácido 4,5-  
5 dibromo-2-metilciclohexanocarboxílico; ácido 5,6-dibromo-2-metilci-  
clohexanocarboxílico; ácido 3-bromo-3-metilciclohexanocarboxílico;  
ácido 6-bromo-3-metilciclohexanocarboxílico; ácido 1,6-dibromo-3-  
metilciclohexanocarboxílico; ácido 2-bromo-4-metilciclohexanocarbo-  
10 xílico; ácido 1,2-dibromo-4-metilciclohexanocarboxílico; ácido 3-  
bromo-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxílico; ácido 1-bromo-3,5-di-  
metilciclohexanocarboxílico; ácido homogentísico, ácido o-, m- y  
p-clorobenzoico; ácido anísico, ácido salicílico, ácido p-hidrox-  
15 benzoico; ácido  $\beta$ -resorcílico; ácido gálico; ácido verátrico, ácido  
trimetoxibenzoico; ácido trimetoxicinámico; ácido 4,4'-dicloroben-  
cílico; ácido o-, m-, y p-nitrobenzoico; ácido cianoacético; ácido  
20 3,4- y 3,5-dinitrobenzoico, ácido 2,4,6-trinitrobenzoico; ácido tio-  
cianoacético; ácido cianopropiónico; y ácido láctico. Ejemplos de  
tales ácidos alcoxihidrocarburo carboxílicos son ácido etoxifórmico  
(carbonato ácido de etilo); ácido butiloxifórmico; ácido pentiloxi-  
fórmico; ácido hexiloxifórmico; ácido dodeciloxifórmico; ácido hexa-  
25 deciloxifórmico y semejantes.

Pueden también esterificarse después de la reacción, pero  
en ese caso el grupo hidrox- del grupo 2-hidroxietilo también se  
esterifica. En efecto, usando una cantidad equimolar, o menos del  
30 agente esterificante, puede obtenerse una 1'-(2-aciloxietil)-1'-

403871

14 JUN



-9-

2780

1 demetilclindamicina o análogo de la misma sin acilarse los grupos 2-,  
3-, ó 4-hidroxi. Los monoacilatos así obtenidos también tienen ac-  
tividad antibacteriana similar a la clindamicina y pueden usarse de  
la misma manera.

5 Cualquiera o todos los grupos 2-, 3-, y 4-hidroxi pueden  
también eterificarse, por ejemplo, con alquilo, ventajosamente de no  
más de 20 átomos de carbono; cicloalquilo, ventajosamente de 3 a no  
10 más de 12 átomos de carbono; o grupo ilideno (por ejemplo, 3,4-O-ili-  
deno) por ejemplo alquilideno, ventajosamente de no más de 20 átomos  
de carbono y arametilideno y vinilanálogos de los mismos, ventajosa-  
mente de no más de 12 átomos de carbono. Estos éteres también tienen  
15 actividad antibacteriana. Ejemplos de alquilidenos se indican ante-  
riormente y ejemplos de aralquilidenos son furfurilideno, 5-metilfur-  
furalideno, bencilideno, m-tolilideno, o-tolilideno, p-tolilideno,  
o-clorobencilideno, m-clorobencilideno, m-bromobencilideno, p-bromo-  
20 bencilideno, p-metoxibencilideno, m-metoxibencilideno, o-metoxiben-  
cilideno, 3,4-dimetoxibencilideno, salicilideno, p-hidroxibencilide-  
no, 3,4,5-trimetoxibencilideno, piperonilideno, o-nitrobencilideno,  
p-clorobencilideno, m-nitrobencilideno, p-nitrobencilideno,  $\beta$ -nafti-  
25 lideno, p-bromobencilideno, 2,4-diclorobencilideno, 3-metoxi-4-hidro-  
xibencilideno, tereftilideno, 3,4-dihidroxibencilideno, y cinamili-  
deno.

30 Los compuestos de Fórmulas IA y IB se presentan ya sea en  
las formas protonadas o no protonadas, de acuerdo con el pH del medio.  
Cuando se encuentra en la forma protonada, el compuesto se califica

403871



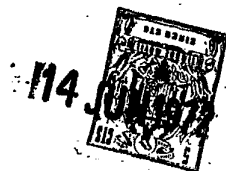
-10-

2780

1 como una sal por adición de ácido y cuando se encuentra en la forma  
no protonada, se califica como la base libre. Las bases libres pue-  
den convertirse en sales por adición de ácido estables, neutralizando  
la base libre con el ácido apropiado hasta debajo de alrededor de  
5 pH 7.0, y ventajosamente hasta alrededor de pH 2 a pH 6. Acidos ade-  
cuados para este propósito incluyen los ácidos clorhídrico, sulfú-  
rico, fosfórico, tiocianico, fluosilícico, hexafluoroarsénico, he-  
xafluorofosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, máleico,  
10 fumárico, pamoico, cólico, palmítico, múcico, canfórico, glutárico,  
glicólico, ftálico, tartárico, láurico, steárico, salicílico, 3-fe-  
nilsalicílico, 5-fenilsalicílico, 3-metilglutárico, ortosulfobenzoi-  
co, ciclopentanopropiónico, 1,2-ciclohexanodicarboxílico, 4-ciclo-  
15 hexanocarboxílico, octadecenilsuccínico, octenilsuccínico, metano-  
sulfónico, bencenosulfónico, heliántico, de Reinecke, dimetilditio-  
carbámico, ciclohexilsulfámico, hexadecilsulfámico, octadecilsulfá-  
mico, sórbico, monocloroacético, undecilénico, 4'-hidroxiazobenceno-  
20 4-sulfónico, octildecilsulfúrico, pícrico, benzoico, cinámico y seme-  
jantes.

Las sales por adición de ácido pueden usarse para los mis-  
mos propósitos que la base libre o pueden emplearse para mejorar las  
25 mismas. Por ejemplo, la base libre puede convertirse en una sal in-  
soluble tal como el picrato, la cual puede someterse a procedimien-  
tos de purificación, por ejemplo, extracciones y lavados con solven-  
tes, cromatografía, extracciones fraccionadas líquido-líquido, y  
30 luego usarse para regenerar la forma base libre por tratamiento con

403871



-11-

2780

1            álcali o para hacer una sal distinta por metatesis. O la base li-  
bre puede convertirse en una sal hidrosoluble, tal como el clorhidra-  
to o sulfato y la solución acuosa de la sal extraerse con distintos  
5            solventes inmiscibles en agua antes de regenerar la forma base libre  
por tratamiento de la solución ácida extraída de este modo o conver-  
tirse en otra sal por metatesis. Las bases libre de Fórmulas IA y  
IB actúan como buenos vehículos para los ácidos tóxicos. Por ejemplo,  
10            las sales por adición del ácido fluosilícico son útiles como agentes  
matapolillas de acuerdo con las Patentes de E.U.A. 1,915,334 y  
2,075,359 y las sales por adición del ácido hexafluoroarsénico y el  
ácido hexafluorofosfórico, son útiles como parasiticidas, de acuerdo  
15            con las Patentes de E.U.A. 3,122,536 y 3,122,552. La sal por adición  
del ácido tiociánico cuando se condensa con formaldehído, forma ma-  
teriales resinosos útiles como inhibidores de la corrosión, de acuer-  
do con las Patentes de E.U.A. 2,425,320 y 2,606,155.

20            Los análogos estrechamente relacionados de la clindamicina,  
es decir, en donde  $-R_1H$  es cis o trans alquilo de no más de 8 áto-  
mos de carbono y R es metilo, etilo, ó 2-hidroxietilo, tienen propie-  
dades antibacterianas, y algunas son comparables o superiores a  
25            la lincomicina y pueden usarse para los mismos propósitos que la lin-  
comicina. Los otros análogos e isómeros tienen propiedades antibac-  
terianas similares y pueden usarse para los mismos propósitos que la  
lincomicina donde no son objetables cantidades mayores.

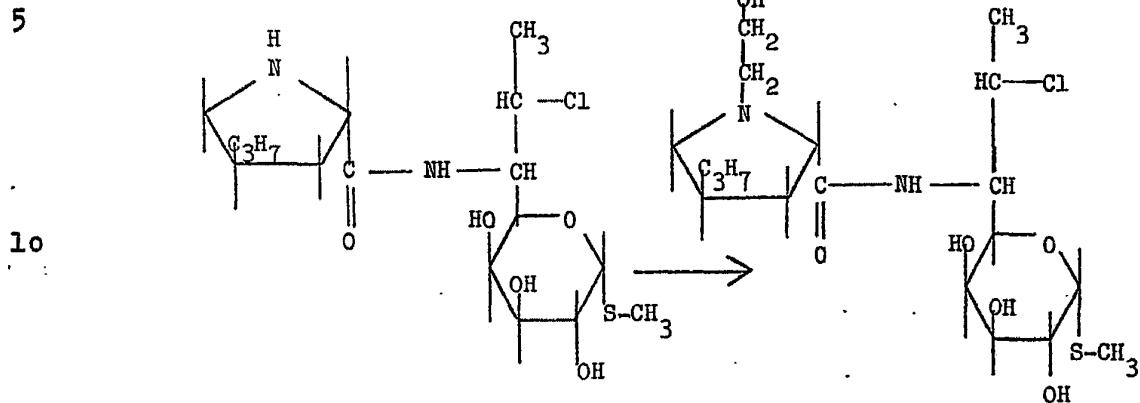
30            Los siguientes ejemplos son ilustrativos del proceso y pro-  
ductos de la presente invención, pero no deben considerarse como lí-

403871



1 mites de la misma. Las partes y porcentajes se indican en peso y las relaciones de solvente se indican en volumen a no ser que se especifique lo contrario.

5 Ejemplo 1 1'-(2-hidroxietil)-1'-demetil-clindamicina



15 Una mezcla de 10 g de clorhidrato de 1'-demetilclindamicina, 100 ml de alcohol etílico y 50 ml de óxido de etileno, se selló en un matraz de presión y se calentó a 100° C durante una hora. El matraz se enfrió luego hasta 0° C y se abrió y la mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar un aceite ambar viscoso. El aceite se disolvió en 200 ml de agua, y el pH se ajustó a 10 con solución de hidróxido de potasio acuoso. La extracción con cloroformo seguida por evaporación de los extractos proporcionó alrededor de 10 g de producto impuro. Este material se purificó por cromatografía sobre silica gel usando para la elución un sistema solvente constituido de acetato de etilo:acetona:agua (8:5:1). Las fracciones de producto se identificaron por cromatografía en capa delgada, se mezclaron y evaporaron para dar 2.0 g de 1'-(2-hidroxietil)-1'-demetilclindamicina.

20

25

30



403871

-13-

2780

Análisis Calculado para:  $C_{19}H_{35}ClN_2O_6S$ :

1 C, 50.15; H, 7.75; N, 6.16; S, 7.05; Cl, 7.79.

Hallado: C, 50.13; H, 7.69; N, 6.26; S, 6.82; Cl, 8.08.

$[\alpha]_D^{25}$   $CHCl_3$   $-25^\circ$

Actividad (in vitro, como clorhidrato):

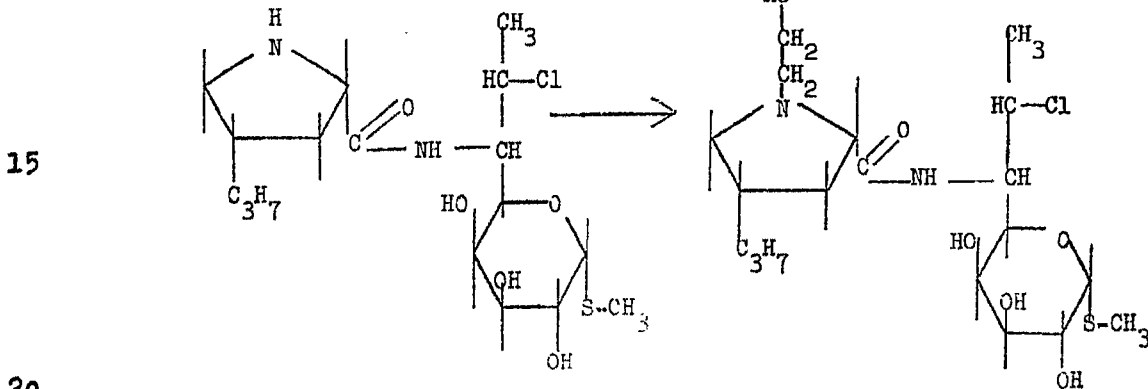
5

Aproximadamente la actividad de la clindamicina contra bacterias grampositivas

Aproximadamente dos veces la actividad de la clindamicina contra bacterias gramnegativa

10

Ejemplo 2 1'-(2-hidroxietyl)-1'-demetil-cis-clindamicina



Esta reacción se llevó a cabo de la misma manera que el Ejemplo 1, usando como material de partida el isómero cis apropiado. Se obtuvo un rendimiento de 1.1 g de 1'-(2-hidroxietyl)-1'-demetil-cis-clindamicina.

25

Análisis calculado para:  $C_{19}H_{35}ClN_2O_6S$ :

C, 50.15; H, 7.75; N, 6.16; S, 7.05; Cl, 7.79.

Hallado: C, 49.94; H, 7.81; N, 6.51; S, 6.87; Cl, 7.80.

30



403871

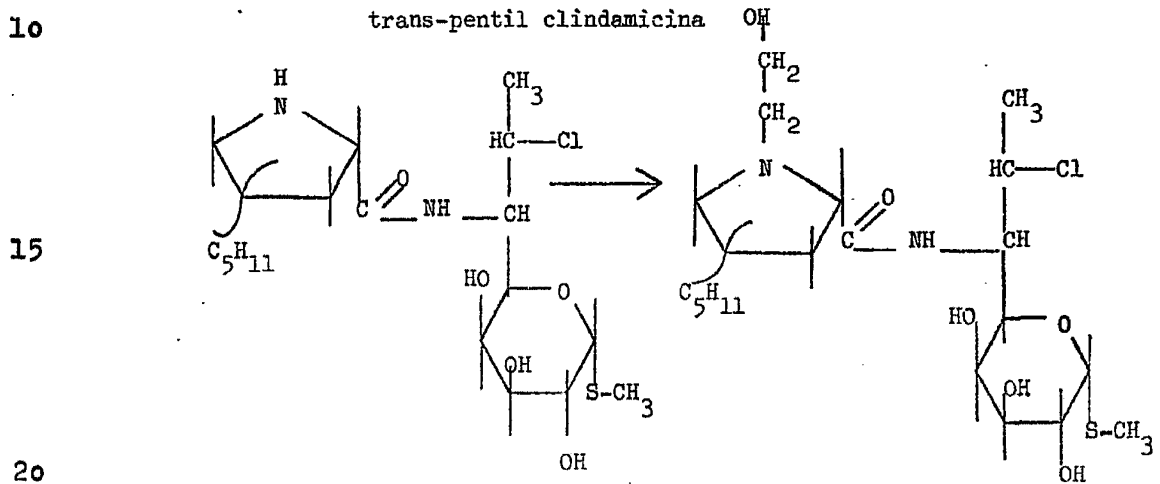
1.  $[\alpha]_D^{25} \text{CHCl}_3 +156^\circ$

Actividad (in vitro, como clorhidrato):

Aproximadamente 0.2 la actividad de la clindamicina contra bacterias grampositivas

5 > de la actividad de la clindamicina contra bacterias gramnegativas

Ejemplo 3 1'-(2-hidroxi-etil)-1'-demetil-4'-depropil-4'-cis- y trans-pentil clindamicina



Esta reacción se llevó a cabo de la misma manera que el Ejemplo 1, usando como material de partida 1'-demetil-4'-depropil-4'-cis/trans-pentil-clindamicina (Ejemplo 10 de la Patente de E.U.A. 3,496,163). Se obtuvo un rendimiento de 5.0 g de 1'-(2-hidroxi-etil)-1'-demetil-4'-depropil-4'-cis/trans-pentil-clindamicina.

Análisis calculado para: C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

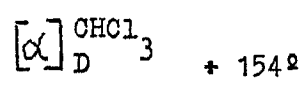
30 C, 52.21; H, 8.14; N, 5.80; S, 6.64; Cl, 7.34

Hallado: C, 52.16; H, 8.17; N, 5.83; S, 6.60; Cl, 7.32.



403871

1



Actividad (in vitro, como clorhidrato)

5

Aproximadamente 2 veces la actividad de la clindamicina contra bacterias gramnegativas.

-----

N O T A .  
=====

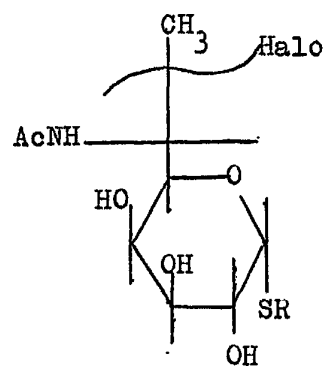
10

La presente patente de invención, consta de las siguientes reivindicaciones:

15

1.- Procedimiento para preparar compuestos análogos de la lincomicina de la fórmula:

20



I

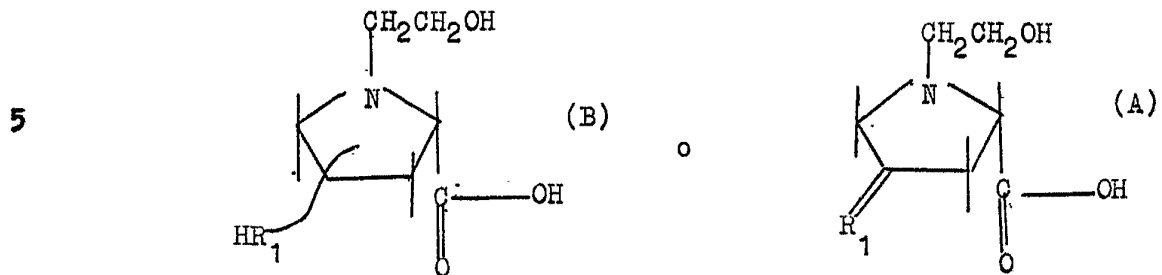
25

en los cuales cualquiera o todos los grupos 2-, 3-, 4-hidroxi pueden esterificarse o eterificarse, Halo es cloro, bromo, o yodo, R es alquilo de no más de 4 átomos de carbono o 2-hidroxietilo, y Ac es el radical acilo de un ácido

30

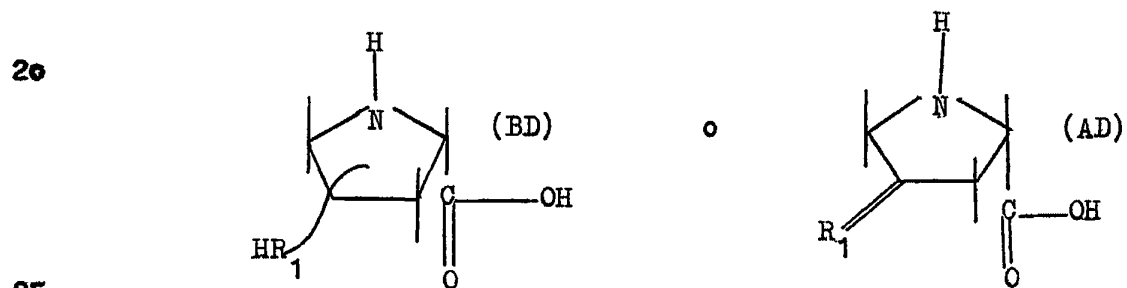


1 L-2-pirrolidincarboxílico de las fórmulas:



10 en donde  $R_1$  es hidrógeno o un grupo alquilideno de no más de 8 átomos de carbono, caracterizado porque consiste en N-alquilar un compuesto de la Fórmula I, del cual puede esterificarse o eterificarse, cualquiera o todos los grupos 2-, 3-, y 4-

15 hidroxí, en donde Halo y R son como se indica anteriormente y Ac es el acilo de un ácido L-2-pirrolidincarboxílico de la fórmula:



con un agente 2-hidroxietil alquilante, siendo  $R_1$  como se indicó anteriormente.

30

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caract



403871

14



2780

-17-

1

terizado porque la alquilación se efectúa con óxido de etileno.

5

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la alquilación se efectúa por alquilación reductora con 2-hidroxiacetaldehído.

10

4.- "Procedimiento para preparar compuestos análogos de lincomicina".

15

Según se describe en la presente memoria descriptiva, la cual consta de diecisiete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

14 JUN 1972

CARLOS ROEB  
P. P.

Fde.: Francisco del Pozo

20

25

30