



404127

404127

**memoria descriptiva**

*F.C. 25-2-75*

|           |      |
|-----------|------|
| Int. Cl.: | C07D |
|           |      |
|           |      |

CLASE DE REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

THE UPJOHN COMPANY.  
- sociedad de EE.UU. -

RESIDENCIA Y DOMICILIO

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

OBJETO

"Procedimiento para preparar derivados de lincomicina y sus análogos".

INVENTOR

Brian BANNISTER, inglés.

PRIORIDAD

Solicitud patente USA No. 198.990, del 15 de noviembre de 1971.

**POOR  
QUALITY**



404127

1

5

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

10

Se preparan alquil 7-deoxi-7-RS<sub>n</sub>-α-tiolincosaminidas útiles como intermediarios para la preparación de los activos antibacterianos 6-deoxi-7-RS<sub>n</sub>-lincomicinas por calentamiento de alquil N-acil-6,7-aziridino-6-deamino-7-deoxi-α-tiolincosaminidas con un sulfuro acíclico alifático, cicloalifático o aromático (mono, di, tri o tetrasulfuro) en presencia de ácido acético glacial u otro ácido alcanoico inferior anhidro, o ácido benzoico u otro ácido arenico de no más de 12 átomos de carbono.

15

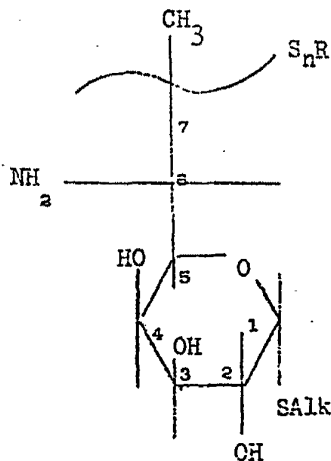
BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

20

La invención se relaciona con alquil 7-deoxi-7-RS<sub>n</sub>-α-tiolincosaminidas de Fórmula I y acilatos de las mismas y con un proceso para su preparación:

25

30



I



-3- 404127 2764-3

1

5

10

15

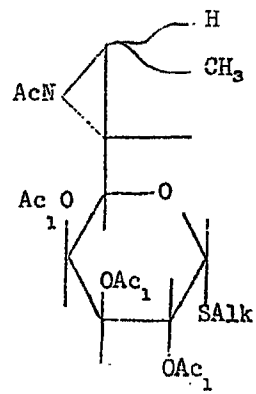
20

25

30

en donde n es 1 a 4, Alk es alquilo de no más de 4 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, isobutilo, y butilo terciario, ó 2-hidroxi etilo; R es un radical  $-R_1-$   $XR_3$  en donde  $R_1$  es un radical hidrocarburo alifático saturado de no más de 18 átomos de carbono, un radical hidrocarburo alifático no saturado de no más de 10 átomos de carbono, un radical hidrocarburo aromático de no más de 11 átomos de carbono o un radical hidrocarburo oxacarbocíclico aromático o tiacarbocíclico aromático de no más de 8 átomos de carbono;  $XR_3$  es hidrógeno ó 1 ó 2 substituyentes en donde X es oxígeno o azufre y  $R_3$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquenilo inferior, alcoxilquilo inferior, alquiltioalquilo inferior, fenilo, bencilo, furilo, furfurilo, tienilo ó tenilo; y en donde  $R_1$  y  $R_3$  cuando son alquilo, pueden unirse entre sí para formar un oxacicloalquilo de no más de 5 átomos de carbono, teniendo de 3 a 6 miembros en el anillo.

Los compuestos de Fórmula I pueden obtenerse calentando en presencia de ácido acético glacial u otro ácido alcanoico inferior anhidro, o ácido benzoico anhidro u otro ácido arenoico de no más de 12 átomos de carbono, una alquil N-acil-6,7-aziridino-6-deamino-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida de la fórmula:



II

22 JUN 1972



1

-4-

404127

2764-3

5

10

15

20

25

30

en donde Ac y Ac<sub>1</sub> son carboxacilo y Alk es como se indica anteriormente,  
 con sulfuro de la fórmula R<sub>3</sub>X-R<sub>1</sub>-S<sub>n</sub>-R<sub>2</sub>-YR<sub>4</sub> en donde n es 1, 2, 3 ó 4;  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son igual o diferentes, radicales hidrocarburos alifáticos  
 saturados de no más de 18 átomos de carbono, radicales hidrocarburos  
 alifáticos no saturados de no más de 10 átomos de carbono, radicales  
 hidrocarburos cicloalifáticos de no más de 10 átomos de carbono, radi-  
 cales hidrocarburos aromáticos de no más de 11 átomos de carbono; o ra-  
 dicales hidrocarburo oxacarbocíclico aromático o tiacarbocíclico aro-  
 mático de no más de 8 átomos de carbono; R<sub>3</sub>X y YR<sub>4</sub> son hidrógeno o en  
 conjunto, no más de tres sustituyentes en donde X e Y son iguales o  
 diferentes y son oxígeno o azufre y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes  
 y son hidrógeno, carboxacilo (Ac<sub>1</sub>), alquilo inferior, alquenilo infe-  
 rior, cicloalquilo inferior, cicloalquenilo inferior, alcoxialquilo  
 inferior, alquiltioalquilo inferior, fenilo, bencilo, furilo, furfu-  
 rilo, tienilo o tenilo; y en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, cuando X es oxígeno y R<sub>3</sub>  
 es alquilo, pueden estar unidos entre sí para formar un oxacicloal-  
 quilo de no más de 5 átomos de carbono y tienen de tres a 6 miembros.  
 Cuando se desea que n sea mayor de 1 en el producto final (Fórmula I),  
 -R<sub>2</sub>-YR<sub>4</sub> debe ser un radical que forma fácilmente un ion carbonilo,  
 por ejemplo butilo terciario o alilo. Se efectúa de este modo la  
 abertura del anillo aziridina proporcionando una alquil 7-deoxi-7-  
 RS<sub>n</sub>-α-tiolincosaminida acilada de la siguiente fórmula:

22 JUN 1961



-5-

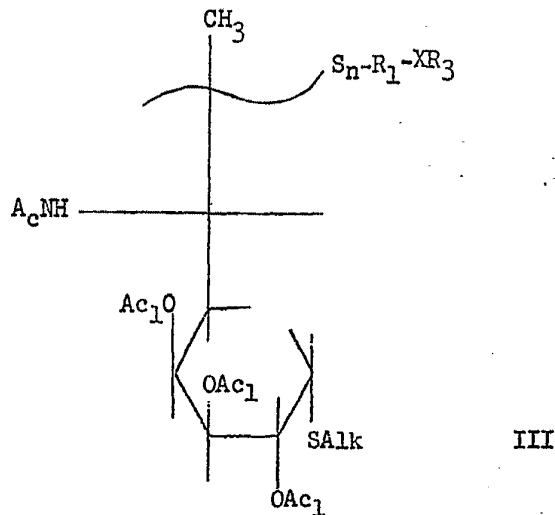
404127

2764-3

1

5

10



en donde  $n$ ,  $Ac$ ,  $Ac_1$ ,  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_3$  y  $Alk$  son como se indican anteriormente.

15

Los grupos acilo se separan entonces por hidrazinolisis de una manera ya bien conocida en la materia (Ver Patente de E.U.A. 3,179,565) para dar alquil 7-deoxi-7- $RS_n$ - $\alpha$ -tiolincosaminida de Fórmula I.

20

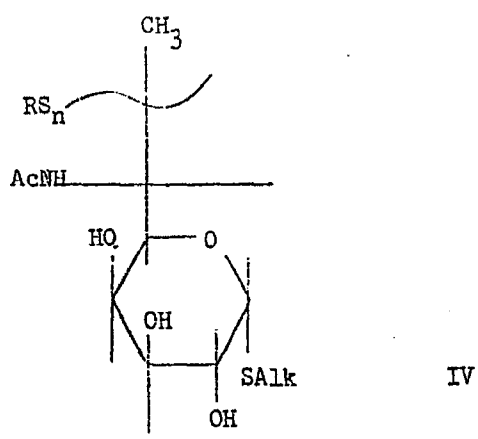
Los compuestos de la invención (Fórmula I) son útiles para los mismos propósitos que la metil  $\alpha$ -tiolincosaminida (metil 6-amino-6,8-dideoxi-1-tio-D-eritro- $\alpha$ -D-galacto-octopiranosido,  $\alpha$ -MTL) expuesta en Patentes de E.U.A. 3,380,992 y las metil 6-amino-7-cloro-6,7,8-trideoxi-1-tio-L-treo- y D-eritro- $\alpha$ -D-galacto-octopiranosidos (Patentes de E.U.A. 3,496,163 y 3,502,648) y además pueden acilarse con ácido trans-1-metil-4-propil-L-2-pirrolidín-carboxílico para formar ácidos carboxílicos como los expuestos en esas patentes o con un ácido N-(2-hidroxietil)-L-2-pirrolidincarboxílico para formar compuestos de la fórmula:

30

22 JUN 1964

-6- 404127 2764-3

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



en donde R, n, y Alk son como se indicó antes y Ac es L-2-pirrolidin-carboxacilo o un N-metilo N-etilo, o N-(2-hidroxietil)-L-2-pirrolidin-carboxacilo, pudiéndose substituir cualquiera o todos ellos en la posición 4 con alquilo inferior o alquilideno inferior.

ANTECEDENTES EN LA MATERIA

Es conocido que los 7-SH análogos pueden prepararse por calentamiento de un compuesto aziridino de Fórmula II en donde Ac y Ac<sub>1</sub> son hidrógeno con sulfuro de hidrógeno (Patente de E.U.A. 3,544,551). No ha sido posible, hasta ahora, reemplazar el hidrógeno unido al 3, ya sea directa o indirectamente. Además, los compuestos de la invención son substancialmente más activos que los correspondientes compuestos 7-SH. Por ejemplo, el clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(metiltio)-lincomicina es varias veces más activo in vitro contra bacterias grampositivas que la lincomicina, mientras que el clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-mercaptolincomicina es menos activo que la lincomicina.

Es también conocido que los análogos 7-OR pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula II con un alcohol en pre-

22 JUL



-7-

404127

2764-3

1

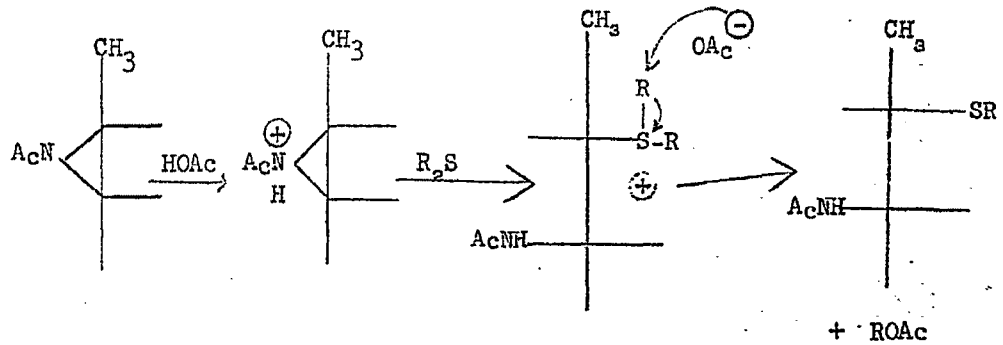
sencia de un ácido. Los esfuerzos para producir análogos sulfurados substituyendo el alcohol por un mercaptan han sido infructuosos.

DESCRIPCION DETALLADA

5

Se ha encontrado ahora que los compuestos de Fórmula II experimentan la sulfurolisis cuando se calientan con un sulfuro (mono, di, tri o tetra) en ácido acético glacial u otro ácido alcanoico inferior anhidro o ácido benzoico anhidro u otro ácido arenoico de no más de 12 átomos de carbono. La reacción parece seguir el siguiente curso:

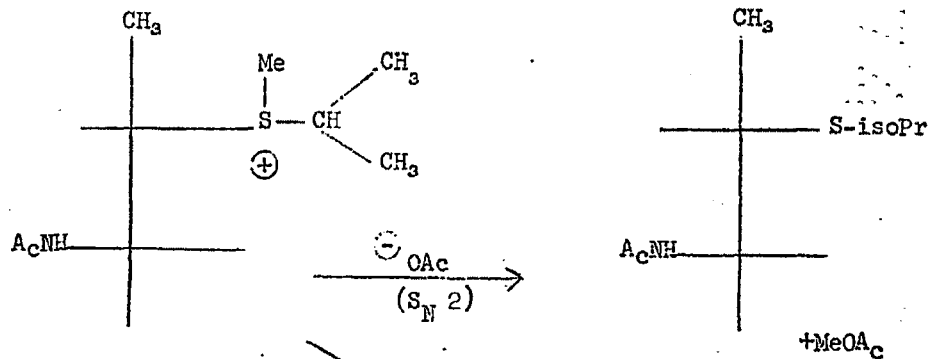
10



15

Con un sulfuro mixto la reacción puede considerarse que se efectúa de la manera siguiente:

20



25

30

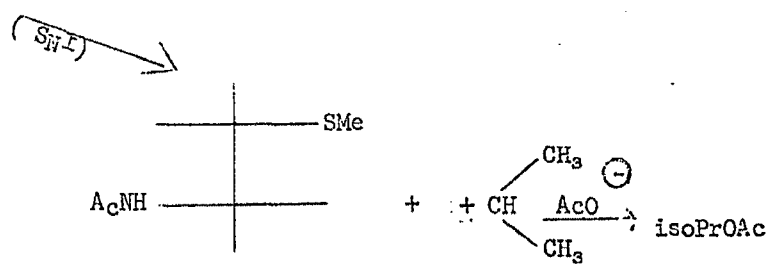
1

-8-

404127

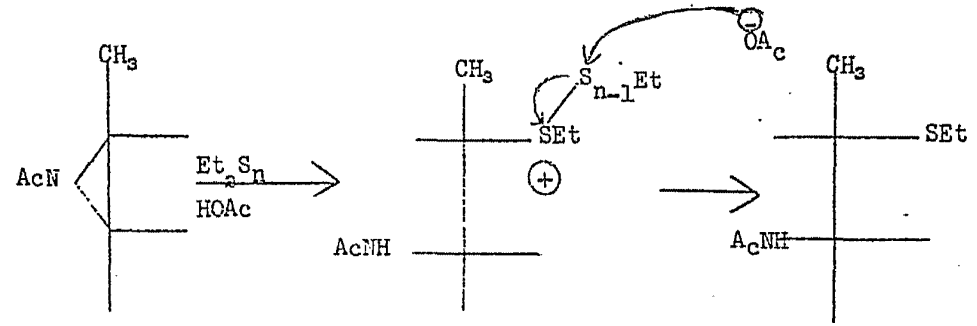
2764-3

5



Con un polisulfuro, la reaccion sigue este curso

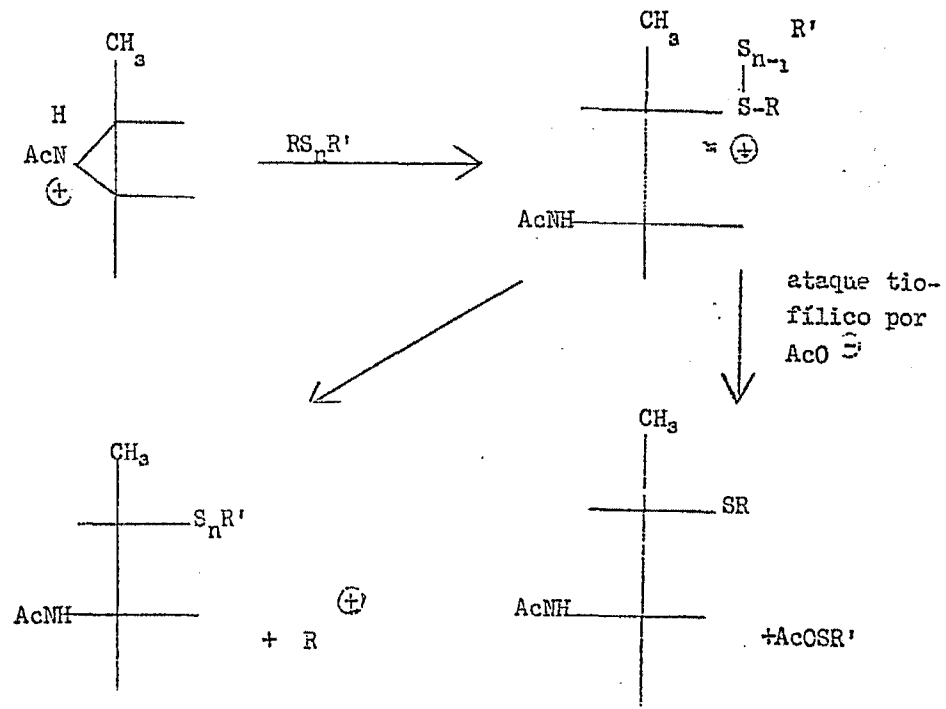
10



15

Con un polisulfuro mixto puede obtenerse un compuesto adicional, es decir, un disulfuro, por ejemplo

20



25

30

22 JU



-9-

2764-3

404127

1

La formación del polisulfuro tiene lugar cuando R y/o R' es un radical que forma fácilmente un ion carbonio, por ejemplo, butilo terciario o alilo. En caso del butilo terciario, el ion carbonio puede perder un protón para formar isobutileno.

5

Con cualquiera de los sulfuros descritos anteriormente, el resultado deseado se obtiene simplemente calentando una alquil N-acetil-6,7-aziridino-6-deamino-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida con el sulfuro apropiado en ácido acético glacial u otro ácido alcanico inferior anhidro u ácido benzoico anhidro u otro ácido arenoico de no más de 12 átomos de carbono, por ejemplo, ácido propiónico o butírico.

10

15

Ventajosamente, se usa un solvente que hierve de alrededor de 70 a 110°. En general, se usa para este propósito un exceso de sulfuro. Si se desea, pueden usarse solventes tales como dioxano, tetracloruro de carbono, benceno o tolueno y ventajosamente, con sulfuros que hierven encima de alrededor de 110°.

20

Las proporciones no son críticas para la reacción, pero son críticas en relación a los rendimientos. Así, se obtienen rendimientos óptimos con alrededor de 3 a 7 equivalentes de ácido asociado con un exceso substancial, por lo menos dos veces, del sulfuro. Esta es otra ventaja de usar el sulfuro como solvente. Cuando se usa un sulfuro tal como sulfuro de metilo que tiene un punto de ebullición tan bajo

25

30

22 JUN 1974

# 404127

1

5

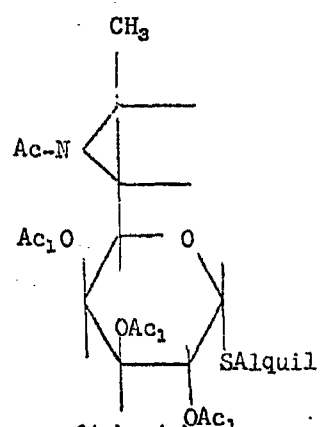
para dar una mezcla de reacción que refluja debajo de 70°, puede usarse una presión superior a la atmosférica. Si se trata de una mezcla de reacción tal que hierve encima de alrededor de 110°, puede usarse un calentamiento controlado. Por otra parte es adecuado calentar a la temperatura de reflujo.

10

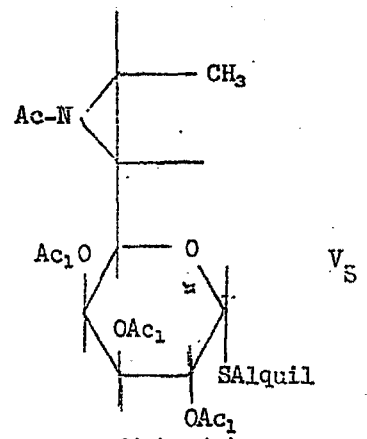
La mezcla de reacción puede procesarse por procedimientos ya bien conocidos en la materia tales como distribución en contracorriente, cromatografía y extracción por solvente o cristalización.

Los compuestos de partida de Fórmula II se presentan en dos formas epímeras como sigue:

15



Forma 6(R),7(R)



Forma 6(R),7(S)

20

En la reacción tiene lugar una inversión. Por ejemplo, cuando se hace

25

reaccionar sulfuro de metilo con metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-6(R),7(R)-aziridino-6-deamino-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida, se obtiene metil-N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida.

30

Los compuestos de partida de Fórmula II se obtienen por aci-



1

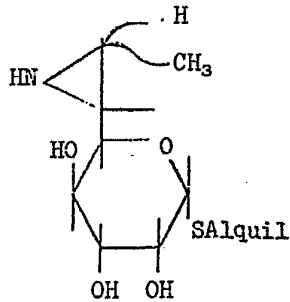
-11-

404127

2764-3

lación de un compuesto de la fórmula

5



VI

10

con un agente acilante carboxacilo, tal como, anhídrido acético u otro anhídrido de ácido alcanoico inferior o cloruro de benzoilo o haluro de carboxacilo semejante, en una forma ya conocida en la materia. Puesto que los grupos amino e hidroxí acilan a diferente velocidad, el N-acilo, Ac y los O-acilos, Ac<sub>1</sub>, pueden ser iguales o diferentes.

15

En vista de que estos grupos acilo (Ac y Ac<sub>1</sub>) no aparecen en el producto final, sino que se separan durante el proceso, no hace diferencia lo que son mientras sean carboxiacilos. Carboxacilos adecuados son hidrocarburocarboxacilos que contienen no más de 18 átomos de carbono o hidrocarburo carboxacilos substituídos con halo, nítro, hidroxí, amino, ciano, tiociano o alcoxi de no más de 18 átomos de carbono. Ventajosamente, son carboxacilos inertes, es decir, carboxacilos que no son afectados por la reacción. Mas comúnmente serán acetilo u otros alcanóilos inferiores o benzoilo u otros aroilos de no más de 12 átomos de carbono. Sin embargo, pueden ser cualquier carboxacilo.

20

25

Los materiales de partida de Fórmula VI pueden prepararse por dehidrohalogenación de compuestos de la fórmula:

30

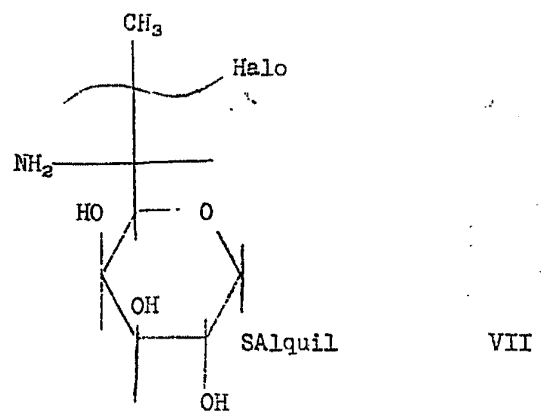


22 JUN 1972

1

# 404127

5



10

que son conocidos en la materia. Patente de E.U.A. 3,502,648. La de-  
hidrohalogenación se efectúa de acuerdo con la Patente de E.U.A.

15

3,544,551, calentando un compuesto de Fórmula VII en un solvente inerte  
en presencia de un aceptor de ácido. Un proceso adecuado es calentar  
a reflujo durante un corto período, una mezcla de reacción del compuesto  
de partida carbonato de sodio anhidro y dimetilformamida, eliminar el  
solvente y cristalizar de un solvente adecuado, por ejemplo, metanol.  
Ver Patente Belga 732,352, 30 de octubre 1969.

20

Los sulfuros de partida de fórmula  $R_3X-R_1-S_n-R_2-YR_4$  son com-  
puestos conocidos. R en Fórmula I es el radical  $R_3X-R_1$  definido como  
anteriormente.

25

Tales sulfuros de partida adecuados (mono y poli) incluyen,  
por ejemplo, sulfuros de hidrocarburos alifáticos saturados, sulfuros  
de alquilo, los cuales pueden ser simétricos o asimétricos, en donde  
alquilo es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo,  
octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo,  
pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo y octadecilo y formas isómeras

30

404127

22 JUN 1954  
2764-3



1

5

10

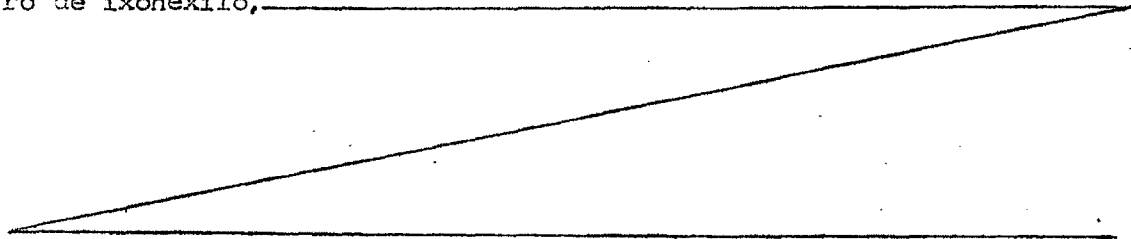
15

20

25

30

de los mismos, por ejemplo, sulfuro de metilo, sulfuro de etilo y me-  
tilo, sulfuro de etilo, sulfuro de butilo, sulfuro de 2-butilo, sulfu-  
ro de t-butilo, sulfuro de metilo y propilo, sulfuro de isopropilo y  
metilo, sulfuro de etilo y propilo, sulfuro de etilo e isopropilo, -  
sulfuro de butilo y metilo, sulfuro de 2-butilo y metilo, sulfuro de  
isobutilo y metilo, sulfuro de t-butilo y metilo, sulfuro de metilo -  
y pentilo, sulfuro de isopropilo y propilo, sulfuro de 1-etilpropilo  
y metilo, sulfuro de etilo e isobutilo, sulfuro de t-butilo y etilo,  
sulfuro de sec-butilo y etilo, sulfuro de butilo y etilo, sulfuro de  
propilo, sulfuro de isopropilo, sulfuro de hexilo y metilo, sulfuro -  
de etilo y pentilo, sulfuro de isobutilo y propilo, sulfuro de sec-bu-  
tilo y propilo, sulfuro de butilo y propilo, sulfuro de isobutilo e -  
isopropilo, sulfuro de sec-butilo e isopropilo, sulfuro de t-butilo -  
e isopropilo, sulfuro de butilo e isopropilo, sulfuro de pentilo y -  
propilo, sulfuro de heptilo y metilo, sulfuro de etilo y 1-metilpenti-  
lo, sulfuro de etilo y hexilo, sulfuro de etilo y 1-etilbutilo, sulfu-  
ro de etilo y 1,3-dimetilbutilo, sulfuro de butilo e isobutilo, sulfu-  
ro de butilo y sec-butilo, sulfuro de isobutilo, sulfuro de metilo y  
octilo, sulfuro de hexilo y propilo, sulfuro de butilo y pentilo, sul-  
furo de butilo e isopentilo, sulfuro de isopentilo, sulfuro de penti-  
lo, sulfuro de isopropilo y octilo, sulfuro de isopropilo y 1-metilheo-  
tilo, sulfuro de decilo y metilo, sulfuro de nonilo y propilo, sulfu-  
ro de butilo y 1-propilpentilo, sulfuro de butilo y octilo, sulfuro -  
de butilo y 1-metilheptilo, sulfuro de bis(1,3-dimetilbutilo), sulfu-  
ro de ixohexilo,



22 JUN 1947

404127

2764-3

1

5

10

15

20

25

30

sulfuro de hexilo, sulfuro de dodecilo y metilo, sulfuro de propilo y undecilo, sulfuro de nonilo y pentilo, sulfuro de hexilo y octilo, sulfuro de hexilo y 1-metilheptilo, sulfuro de dodecilo y etilo, sulfuro de butilo y decilo, sulfuro de bis(5-metilhexilo), sulfuro de bis(1,4-dimetilpentilo), sulfuro de heptilo, sulfuro de metilo y tetradecilo, sulfuro de 2-etilhexilo y 1-metilheptilo, sulfuro de bis(isopropilpentilo), sulfuro de bis(2-etilhexilo), sulfuro de octilo, sulfuro de hexadecilo y metilo, sulfuro de nonilo, sulfuro de butilo terciario y 1-etil-1-metilbutilo, sulfuro de butilo y heptilo, sulfuro de decilo y metilo, sulfuro de heptilo y nonilo, sulfuro de octilo y propilo, sulfuro de hexilo y pentilo, sulfuro de decilo, disulfuro de decilo, sulfuro de butilo y hexadecilo, sulfuro de dodecilo y octilo, sulfuro de etilo y octadecilo, sulfuro de heptadecilo y propilo, sulfuro de dodecilo, sulfuro de dodecilo terciario, disulfuro de dodecilo terciario, trisulfuro de dodecilo terciario, disulfuro de tetradecilo, tetrasulfuro de tetradecilo, sulfuro de dodecilo y octadecilo, sulfuro de hexadecilo, disulfuro de hexadecilo, trisulfuro de hexadecilo; tetrasulfuro de hexadecilo, tetrasulfuro de t-hexadecilo, disulfuro de bis(1,1-dipentilhexilo), disulfuro de octadecilo, trisulfuro de octadecilo y tetrasulfuro de octadecilo; sulfuros de hidrocarburos alifáticos no saturados, por ej., sulfuro de vinilo, disulfuro de vinilo, sulfuro de metilo y vinilo, sulfuro de etilo y vinilo, sulfuro de propilo y vinilo, sulfuro de isopropilo y vinilo, sulfuro de butilo y vinilo, sulfuro de alilo, disulfuro de alilo, sulfuro de alilo y metilo, disulfuro de alilo y metilo, sulfuro de alilo y etilo, disulfuro de alilo y etilo, sulfuro de



1

5

10

15

20

25

30

alilo y propilo, disulfuro de alilo y propilo, sulfuro de propenilo, sulfuro de alilo y 2-metilalilo, sulfuro de metilo y propenilo, sulfuro de bis(2-metilalilo), sulfuro de etil y propenilo, sulfuro de etilo e isopropenilo, sulfuro de propenilo y propilo, disulfuro de propenilo y propilo, sulfuro de metilo y 1-metilalilo, sulfuro de etilo y metililo, sulfuro de 2-butenilo y metilo, sulfuro de 1-butenilo y etilo, sulfuro de 2-butenilo y etilo, sulfuro de metilo y 1-metil-2-butenilo, sulfuro de metilo y 2-metil-2-butenilo, sulfuro de metilo y 3-metil-3-butenilo, sulfuro de metilo y 2-pentenil-1-butenilo, sulfuro de metilo y 3-pentenil-1-butenilo, sulfuro de metilo y 1-metilenalilo, sulfuro de etilo y 1-metilenalilo, sulfuro de 1,3-butadienilo y metilo, sulfuro de 1,2-butadienilo y etilo, sulfuro de 2,3-butadienilo y etilo, sulfuro de etinilo y metilo, sulfuro de etilo y etinilo, sulfuro de etinilo e isopropilo, sulfuro de butilo y etinilo, sulfuro de butilo terciario y etinilo, sulfuro de etilo y 1-propinilo, sulfuro de etilo y 2-propinilo, sulfuro de 1-propinilo y vinilo, sulfuro de isopropilo y propinilo, sulfuro de metilo y 1-propinilo, sulfuro de 1-butinilo y metilo, sulfuro de 3-butinilo y metilo, sulfuro de 1-butinilo y etilo, sulfuro de 3-butinilo y etilo, sulfuro de 1-buten-3-inilo y metilo, sulfuro de 1-buten-3-inilo y butilo, sulfuro de 3-buten-1-inilo y metilo; sulfuro de 3-buten-1-inilo y etilo, sulfuro de 1-propinilo, sulfuro de 1-butinilo, sulfuro de 1-hexinilo y vinilo, y sulfuro de etilo y 1-heptinilo; sulfuros de hidrocarburos cicloalifáticos, por ejemplo, sulfuro de ciclopentilo y metilo, sulfuro de ciclopentilo y etilo, sulfuro de ciclopentilo y propilo,



-16- 404127

2764-3

1

5

10

15

20

25

30

sulfuro de ciclopentilo e isopropilo, sulfuro de ciclopentilo y butilo, sulfuro de ciclopentilo e isobutilo, sulfuro de ciclopenteno y sec-butilo, sulfuro de ciclopentilo y t-butilo, sulfuro de ciclopentilo y pentilo, sulfuro de ciclopentilo, disulfuro de ciclopentilo, sulfuro de ciclohexilo y metilo, sulfuro de ciclohexilo y etilo, sulfuro de ciclohexilo y vinilo, sulfuro de ciclohexilo y butilo, sulfuro de ciclohexilo y butilo secundario, sulfuro de ciclohexilo y pentilo, sulfuro de ciclohexilo y ciclopentilo, sulfuro de ciclohexilo, disulfuro de ciclohexilo, sulfuro de bis(ciclohexilmetilo), 5-(etiltio)-2-norborneno, 5-(butiltio)-2-norborneno, sulfuro de bis(4-metilciclohexilo), 3-metil-1-(4-metilciclohexiltio)butano, sulfuro de 1-ciclohexen-1-il-octilo, sulfuro de 3-ciclohexen-1-ilo y 3-vinilciclohexilo, sulfuro de 3-ciclohexen-1-ilo y 4-vinilciclohexilo, sulfuro de 1-ciclohexen-1-ilo y vinilo, y sulfuro de 2,4,6-cicloheptatrien-1-ilo; sulfuros aromáticos, por ejemplo, sulfuro de metilo y fenilo, sulfuro de etilo y fenilo, sulfuro de propilo y fenilo, sulfuro de isopropilo y fenilo, sulfuro de butilo y fenilo, sulfuro de butilo secundario y fenilo, sulfuro de isobutilo y fenilo, sulfuro de butilo terciario y fenilo, sulfuro de pentilo y fenilo, sulfuro de isopentilo y fenilo, sulfuro de hexilo y fenilo, sulfuro de isohexilo y fenilo, sulfuro de isohexilo secundario y fenilo, sulfuro de 1-etil-1-metilpropilo y fenilo, sulfuro de 1,1-dimetilbutilo y fenilo, sulfuro de 1,5-hexadienilo y fenilo, sulfuro de 1-etil-1-butenilo y fenilo, sulfuro de 1-butilvinilo terciario y fenilo, sulfuro de fenilo y 1-vinil-3-butenilo, sulfuro de ciclohexilo y fenilo, disulfuro de ciclohexilo y fenilo, sulfuro de 1-ciclo-

22 JUN 1951



1

-17-

2764-3

404127

5

10

15

20

25

30

hexen-1-ilo y fenilo, sulfuro de 2-ciclohexen-1-ilo y fenilo, sulfuro de 3-ciclohexen-1-ilo y fenilo, sulfuro de 1-metilciclohexilo y fenilo, sulfuro de octilo y fenilo, sulfuro de 1-etil-1-metilpentilo y fenilo, sulfuro de 1-metilheptilo y fenilo, sulfuro de fenilo y 1,1,4-trimetil-3-pentenoilo, sulfuro de 3,4-dimetil-3-ciclohexen-1-ilo y fenilo, sulfuro de 3-(cicloocten-1-il)fenilo, sulfuro de 2-(cicloocten-1-il)fenilo, sulfuro de 4-(cicloocten-1-il)fenilo, sulfuro de 2-(3-ciclohexen-1-il)etilo y fenilo, sulfuro de pentilo y p-tolilo, sulfuro de hexilo y o-tolilo, sulfuro de 1-etil-1-butenilo y p-tolilo, sulfuro de m-tolilo, sulfuro de o-tolilo, sulfuro de p-tolilo, disulfuro de m-tolilo, disulfuro de o-tolilo, disulfuro de p-tolilo, sulfuro de o-tolilo y p-tolilo, sulfuro de butilo y 3,4-xililo, sulfuro de fenilo y 3,4-xililo, sulfuro de propilo y o-propilfenilo, sulfuro de o-cimen-3-ilo e isopropilo, sulfuro de p-butilfenilo terciario e isopropilo, sulfuro de isopropilo y timilo, sulfuro de butilo terciario y p-t-butilfenilo, sulfuro de butilo secundario y o-butilfenilo secundario, sulfuro de butilo terciario y o-(2-metilalil)fenil, sulfuro de 4-t-butil-o-tolilo y metilo, sulfuro de 2-ciclopenten-1-ilo y p-tolilo, sulfuro de 2,4,6-cicloheptatrien-1-ilo y p-tolilo, sulfuro de 2-ciclopropilfenilo, sulfuro de p-(2,4,6-cicloheptatrien-1-il)fenilo y metilo, sulfuro de butilo y 1-naftilo, sulfuro de butilo y 2-naftilo, 1-metil-2-(metiltio)acenafaleno, 2-(metiltio)flúor, sulfuro de bencilo y pentilo, sulfuro de bencilo y hexilo, sulfuro de bencilo y 1-etil-2-metilpropilo, sulfuro de bencilo y 1,1-dimetilbutilo, sulfuro de bencilo y 1,3-dimetil-2-butenilo, sulfuro de bencilo y 2,4,6-

22 JU



1

-15- 404127

2764-3

5

10

15

20

25

30

cicloheptatrien-1-ilo, sulfuro de bencilo y ciclohexilo, sulfuro de me-  
 tilo y 5-fenilpentilo, sulfuro de bencilo y 1,1-dimetil-2-propinilo,  
 sulfuro de p-metilbencilo y fenilo, sulfuro de o-metilbencilo y fenilo,  
 sulfuro de fenetilo y fenilo, tetrasulfuro de bencilo y p-tolilo, di-  
 sulfuro de bencilo y p-tolilo, sulfuro de bencilo y m-tolilo, sulfuro  
 de bencilo y p-tolilo, disulfuro de bencilo, sulfuro de butilo tercia-  
 rio y estirilo, sulfuro de butilo y estirilo, sulfuro de butilo y 1-  
 fenilvinilo, sulfuro de fenilo y estirilo, sulfuro de fenilo y 1-fenil-  
 vinilo, sulfuro de etilo y 1, isopropil-3-fenilpropadienilo, sulfuro de  
 etilo y 1-metil-3-fenilpropadienilo, sulfuro de butilo terciario y fenil  
 etilino, sulfuro de isobutilo y feniletilino, 2-(metiltio)-furano,  
 3-(metiltio)-furano, 2-(etiltio)-furano, 2-[(metiltio)metil]-furano,  
 2-[(etiltio)metil]-furano, 2-etiltio-5-metil-furano, 2-etil-4-(etiltio)-  
 furano, 2-etil-5-(etiltio)-furano, 2-(butiltio)-5-metil-furano, 2-[(iso-  
 propiltio)metil]-furano, 1-[(propiltio)-metil]-furano, 2-[(butiltio)  
 metil]-furano, 2-[(t-butiltio)metil]-furano, 2-[(isobutiltio)metil]-  
 furano, 2-(butiltio)-5-metil-furano, 2-(isobutiltio)-5-metil-furano,  
 2-[(isopentiltio)metil]-furano, 2-[(pentiltio)metil]-furano, 2-[hexil-  
 tio)metil]-furano, 2-[(octiltio)metil]-furano, 2-[(aliltio)metil]-  
 furano, 2-(metiltio)tiofeno, 3-(metiltio)-tiofeno, 2-etiltiofeno,  
 3-etiltiofeno, 2-(propiltio)-tiofeno, 2-(isopropiltio)-tiofeno, 2-  
 (butiltio)-tiofeno, 2-(butiltio secundario)-tiofeno, 2-(t-butiltio)-  
 tiofeno, 3-(butiltio)-tiofeno, 3-(butilditio)-tiofeno, 2-(pentiltio)-  
 tiofeno, 2-(isopentiltio)-tiofeno, 2-(noniltio)-tiofeno, 2-(deciltio)-  
 tiofeno, 3-(deciltio)tiofeno, 2-(undaciltio)-tiofeno, 2-(dodaciltio)-



8764-3  
1972

404127

1  
tiofeno, 2(tetradeciltio)-tiofeno, 2-(viniltiometil)-tiofeno, 2-(ci-  
clopentiltio)-tiofeno, 2-(fenilditio)-tiofeno, 2-metil-5-(metiltio)  
-tiofeno, 3-metil-2-(metiltio)-tiofeno, 2-(etiltio)-5-metil-tiofeno,  
5 3-(etiltio)-2,5-dimetil-tiofeno, 2-(butiltio)-5-metil-tiofeno, 2-(t-  
butiltio)-5-metil-tiofeno, 2-(benciltio)-5-metil-tiofeno, 2-(ben-  
ciltio)-5-etil-tiofeno, 2- $\square$ (etiltio)metil-tiofeno, 2- $\square$ (butiltio)-  
metil-tiofeno, 2- $\square$ (isobutiltio)-metil $\square$ -tiofeno, 2- $\square$ (butiltio)metil $\square$   
10 -5-metil-tiofeno, 2- $\square$ (isobutilo)metil $\square$ -5-metiltiofeno, 2- $\square$ (3-he-  
xil)-tio $\square$ -propil-tiofeno, 2- $\square$ o-metil- $\square$ (p-toliltio)bencil $\square$ -furano  
2- $\square$ p-metilo- $\square$ (p-toliltio)bencil $\square$ -furano, 2- $\square$ 2-(butiltio)-etoxi $\square$   
metil-furano, 2,5-bis(feniltio)-3,4-bis(p-tohiltio)-tiofeno y seme-  
jantes, en donde uno o ambos grupos R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> están substituidos como  
15 anteriormente, por ejemplo, 3-(metiltio)-1-propanol, 1-(metiltio)-2-  
-propanol, 2-(etiltio)-etanol, 3-(etiltio)-1-propanol, 1-(etiltio)-  
2-propanol, 2-(isopropiltio)-etanol, 4-(metiltio)-1-butanol, 4-(me-  
tiltio)-2-butanol, 3-(isopropiltio)-etanol, 2-(butiltio)-etanol, 2-  
20 (t-butiltio)-etanol, 3-(metiltio)-1-hexanol, 3-(t-butiltio)-1-propa-  
nol, 2-(hexiltio)-etanol, 8-(metiltio)-1-octanol, 9-(metiltio)-1-no-  
nanol, 2-(octiltio)-etanol, 2-(etilhexiltio)-etanol, 1-(octiltio)-2-  
-butanol, 2-metil-1-(octiltio)-2-propanol, 3-metil-1-(octiltio)-2-  
butanol, 3-(metiltio)-1,2,propanodiol, 2,2'-ditiodietanol, 1- $\square$ (2-  
25 hidroxietil)-tio $\square$ -2-propanol, 2- $\square$ (2-metioxietil)tio $\square$ -etanol, 2- $\square$   
(etilhexiloxi)etiltio $\square$ -etanol, 2- $\square$ (1-metilheptil)-tio $\square$ -2-propanol,  
1-(octiltio)-2-propanol, 2-(deciltio)-etanol, 5-(heptiltio)-1-penta-  
nol, 2-(metiltio)-etanotiol, 2-(etil-tio)etanotiol, 2-(2-mercaptoe-  
30 tiltio)-etanol.

22 JUN 67



- 20 -

2764-3

404127

1

5

10

15

20

25

30

1-(2-mercatoetiltio)-2-propanotil, 1-(etiltio)-2-propanotid, 2- -  
 (isopropiltio)-etanotid, 3-(oxiltio)-1-propanotid, (metiltio)-ace  
 taldehido, dimetilmercaptal, metil-2-(metiltio)-etil éter, etil-2-  
 (metiltio)-etil éter, 1-(metoxi-metoxi)-2-(metiltio)-etano, sulfu-  
 ro de bis (2-metoxietilo), sulfuro de bis(2-metoxipropilo), sulfu-  
 ro de bis(isopropoximetilo), sulfuro de butilo y 2-etoxietilo, sul  
 furo de 2-butoxi-etilo y etilo, sulfuro de 2-butoxietilo y butilo,  
 sulfuro de bis[2-(doceniloxi)etilo], 1,2-bis(metiltio)-etano, -  
 1,2-bis(metiltio)-propano, 1-(etiltio)-2-(metiltio)-etano, 1,2-bis  
 (metiltio)-propano, 1,3-bis(metiltio)-propano, 1,2-bis(etiltio)-  
 propano, 1,2-bis(butiltio)propano, 1,3-bis(butiltio)-propano, 1,3-  
 bis(t-butiltio)-propano, 1,10-bis(metiltio)-decano, 1,4-bis(butil  
 tio)-butano, 1,6-bis(butiltio)-hexano, 1,2-bis(butiltio)-3,3-dime  
 tilbutano, 1,2-bis(hexiltio)-etano, 1,3-bis(butiltio)-2,2-bis -  
 [(butiltio)metil]-propano, 1,5-bis(deciltio)-pentano, 1,4-bis(de  
 ciltio)-butano, 1,2-bis(deciltio)-etano, 1,5-bis(dodeciltio)-penta  
 no, 1,4-bis(dodeciltio)-butano, 1,3-bis(dodeciltio)-propano, 1,2--  
 bis(dodeciltio)-etano, 1,5-bis(tetradeciltio)-pentano, 1,4-bis(tetra  
 deciltio)-butano, 1,3-bis(tetradeciltio)-propano, 1,2-bis(tetra  
 deciltio)-etano, bis(hexadeciltio)-metano, 1,2-bis(hexadeciltio)--  
 etano, 1,3-bis(hexadeciltio)-propano, 1,4-bis(hexadeciltio)-butano,  
 1,5-bis(hexadeciltio)-pentano, 1,2-bis(octadeciltio)-etano, 1-hexa  
 deciltio)-4-(octadeciltio)-butano, 1-(hexadeciltio)-5-(octadeciltio)  
 pentano, 1-(octadeciltio)-6-(pentadeciltio)-hexano, 2,3-bis(metil  
 tio)-propil.metil éter, 2,3-bis(etiltio)-1-propanol, 3,4-bis(etil  
 tio)-2-metil-2-butanol, 2-(2-etoxietilditio)-

404127<sup>22</sup>



1 etanotiol, 1-(aliltio)-2-propanotid, 3-(aliltio)-1-propanotiol,  
2-(1-propiniltio)-etanol, 2-(2-propiniltio)-etanol, 4-(metiltio)  
-2-buten-1-01, 4-(metiltio)-2-buten-2-01, 4-(etiltio)-4-buten-1  
-01, 1-(etiltio)-3-buten-1-01, 2-metil-1-(metiltio)-3-buten-1-  
5 01, 1-(viniltio)-2-propanol, 1,2-bis(metiltio)-etileno, 1,2-bis  
(etiltio)-etileno, bis(etiltio)-acetileno, 2-(ciclohexiltio)-oc  
tanol, 3-(ciclohexiltio)-1-propanol,  $\beta$ -(etiltio)- $\Delta_1, \beta$ -ciclopent  
tanoetanol,  $\beta$ -(etiltio)- $\Delta_1, \beta$ -ciclohexano-etanol,  $\beta$ -(etiltio)-2  
-ciclohexiletanol,  $\beta$ -(etiltio)-3-ciclohexil-1-propanol, 3-(4-t  
10 -butilciclohexil)tio-1-propanol, 2-(metiltio)-ciclopentanol,  
2-(etiltio)-ciclopentanol, 1-(2-(etiltio)-vinil)-ciclohexanol,  
2-(butiltio)-ciclohexanol, 2-(etiltio)-etinilciclohexanol,  
2-(4-t-butilciclohexil)tio-etiletil, éter, ciclohexil 4-/etil  
15 tio)-1,3-butadienil éter, 1,5-bis(ciclopentiltio)-hexano, 1,2--  
bis(etiltio)-ciclohexano, 1-(etiltio)-3-metilnonin-3-ol, sulfu  
ro de 2-(hexiltio)-etinilo y vinilo, sulfuro de 1-butenilo y 2-  
(butiltio)-etilo, sulfuro de butilo y 4-(etiltio)-1, 3-butadie  
20 nilo, bis(4-(metiltio)butil)éter, bis(2-(butiltio)etil)  
éter, 2-(butiltio)-etil vinil éter, 2-(butiltio)-vinil etil  
éter, 2-(t-butiltio)-vinil etil éter, 2(t-butiltio)-vinil etil  
éter, butil 2-(viniltio)-etil éter, butil secundario 2-(vinil--  
tio)-etil éter, 2-(aliltio)-etil vinil éter, 2-(metiltio)-tetra  
25 hidropiran, 3-(metiltio)-3-oxetanometanol, acetato de 2-(etiltio)  
-etanol, benzoato de 4-(metiltio)-1-butanol, acetato de 3-(me--  
tiltio)-2-propen-1-01, acetato de 2-(viniltio)-2-propanol, y -  
1,2,4-tris(etilsulfuro)-benceno, 1,3,5-tris(etilsulfuro)-bence-  
no, 2-(butiltio)-1-(p-toliltio)-propano,



20  
2-

404127

1

5

10

15

20

25

30

1,2-bis(butiltio)-benceno, 1-(metiltio)-2-(feniltio)-propano, 2-(metil-  
tio)-1(feniltio)-propano, 1,2-bis(feniltio)etileno, 1,2-bis(feniltio)-  
etano, 1-(benciltio)-2-(metiltio)-benceno, p-(metiltio)- $\alpha$ -(feniltio)-  
tolueno, 2-[[p-(1-metilpentil)fenil]tio]-etanol, 2[(p-butyl sec. fenil)-  
tio]-etanol, 2-[(p-t-butylfenil)tio]-etanol, 3-[(p-t-butylfenil)tio]-  
1-propanol, 2-[(3-t-butyl $\beta$  5-metilsalicil)tio]-etanol, 5-(benciltio)-1-  
pentanol, alcohol o-(benciltio)-bencílico, alcohol p-(benciltio)-ben-  
cílico, 5-(p-tolitio)-1-pentanol, 1-(feniltio)-2-hexanol, 2,3-dimetil-  
1-(feniltio)-3-buten-2-ol, 2-metil-5-(feniltio)-2-pentenol, 2-metil-7-  
(feniltio)-3,5-heptadiin-2-ol, 2-[(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)tio]-  
etanol, 3-(feniltio)-2-norborneno metanol, 2-metilen-5-(feniltio)-2-  
norbornano, 2-metilen-6-(feniltio)-2-norbornano, alcohol  $\beta$ -(feniltio)-  
fenetílico, m-(hexiltio)-fenol, o-(hexiltio)-fenol, o-(heptiltio)-fe-  
nol, m-(octiltio)-fenol, o-(octiltio)-fenol, p-(octiltio)-fenol, 6-  
(etiltio)timol, 2,6-diisopropil-4-(metiltio)-fenol, 2,3,5,6-tetrametil-  
4[(metiltio)metil]-fenol, 3-metoxi 4-(feniltio)-o-cresol, 3-(etiltio)-  
4-(hexiltio)-fenol, 1-(butiltio)-2-naftol, p-[(feniltio)metil]-anisol,  
p-(o-toliltio)-anisol, p-(p-toliltio)-anisol, p-(p-tolilditio)-anisol,  
p-[(2,2-dimetilpropil)tio]-anisol, 3-(butiltio)-fenetol, 1,2-dimetoxi-  
4-(feniltio)-benceno, 2,4-dimetoxi-1-(feniltio)-benceno, benciloxi-  
(feniltio)-metano, 2-[(2-metoxietil)tio]-1,2,3,4-tetrahidronaftileno,  
bencil p-(metiltio)fenil éter,  $\beta$ -(etiltio)-2-isopropil-4-metil-fenetol,  
3-metil-4-(propiltio)-bencil propil éter, fenil 2-(feniltio)-vinil  
éter, 2-(benciltio)-tetrahidro-pirano, 3-[(m-toliltio)metil]-3-oxetano-  
metanol, 3-[(o-toliltio)metil]-3-oxetanometanol, 3-[(p-toliltio)metil]-



404127

-23-

2764-3

1

5

10

15

20

3-oxetanometanol, 1-(epoxietil)-4-(feniltio)-benceno, 2,5-bis(etiltio)-furano, 2-[1-[2-(butiltio)-etoxi]propil]-furano, 2-[1-[2-(butiltio)-etoxi]butil]-furano, 2-[1-[2-(butiltio)etoxi]pentil]-furano, 2,3-bis[(etiltio)-metil]-tiofeno, 3,4-bis[(etiltio)metil]-tiofeno, 2,5-bis[(propiltio)metil]-furano, 2-[[2-(butiltio)etoxi]-metil]-furano, 2,5-bis(butiltio)-tiofeno, 2,5-bis(t-butiltio)-tiofeno, 2-(t-butiltio)-5-(hexiltio)-tiofeno, 2-(t-butiltio)-5-(isopentiltio)-tiofeno, 3,4-bis(ciclohexiltio)-tiofeno, 2,5-bis(feniltio)-tiofeno, 2,5-bis(1-naftiltio)-tiofeno, 2-(metiltio)-3-tiofenotiol, 5-(metiltio)-2-tiofenotiol, 3-(metiltio)-4-tiofenotiol, 3-(metiltio)-5-tiofenotiol, 5-heptiltio-2-tiofenometanol, 2-t-butoxi-5-metiltio-tiofeno, 2-(t-butiltio)-5-(hexiltio)-tiofeno, 2-(dietoximetil)-5-etil-3-(etiltio)-tiofeno, 3-(dietoximetil)-5-etil-2-(etiltio)-tiofeno, 2-(benciltio)-3-(dietoximetil)-5-etil-tiofeno, 2,5-bis(2-tieniltio)-tiofeno, 2,5-bis(3-tieniltio)tiofeno, 3,4-bis(2-tieniltio)-tiofeno, 3,4-bis(3-tieniltio)-tiofeno, 3,4-bis(ciclohexiltio)-2,5-bis(etiltio)-tiofeno.

25

30

Cualquiera de los sulfuros anteriores que contiene uno o más grupos hidroxil o sulfidril puede ser esterificado. Generalmente estos ésteres serán el acetato o el benzoato, pero por las razones indicadas anteriormente respecto a los grupos Ac y Ac<sub>1</sub>, ellos pueden ser cualquier carboxacilo. En otras palabras, cualquiera de los hidrógenos de estos grupos hidroxil o sulfidril pueden reemplazarse por un grupo Ac<sub>1</sub> que puede ser igual o diferente de los grupos Ac<sub>1</sub> en las posiciones 2-, 3-, 4-0.



404127

-24-

2764-3

1

5

10

15

20

25

30

Acilando los compuestos de la invención (Fórmula I) con un ácido L-2-pirrolidincarboxílico, se obtienen compuestos de Fórmula IV en los cuales Ac es el acilo del ácido L-2-pirrolidincarboxílico. Cuando Alk y R son metilo y el ácido L-2-pirrolidincarboxílico es ácido trans-1-metil-4-propil-L-2-pirrolidincarboxílico y la configuración es (S), el compuesto es 7-deoxi-7(S)-(metiltio)-lincomicina el cual tiene actividad antibacteriana varias veces mayor que la lincomicina. Este compuesto y sus análogos puede utilizarse para los mismos propósitos y de la misma manera que la lincomicina.

Los compuestos de la invención (Fórmula I), como también los acilatos de los mismos con un ácido L-2-pirrolidincarboxílico puede presentarse ya sea en la forma base libre o en la forma de una sal por adición de ácido. A no ser que se especifique lo contrario o se dicte en forma contraria por el contexto, se da a entender tanto la forma sal por adición de ácido como la forma base libre. Estas sales por adición de ácido pueden prepararse neutralizando la base libre con el ácido apropiado por debajo de alrededor de pH 7.0, y ventajosamente hasta alrededor de pH 2 a pH 6. Ácidos adecuados para este propósito incluyen los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, tiociánico, fluosilícico, hexafluoroarsénico, hexafluorofosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, pamoico, cólico, palmítico, mícico, camfórico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, 3-fenilsalicílico, 5-fenilsalicílico, 3-metilglutárico, ortosulfobenzoico, ciclohexano-sulfámico, ciclopentanopropiónico, 1,2-ciclohexanodicarboxílico,



404127

-25-

2764-3

1

4-ciclohexenocarboxílico, octadecenilsuccínico, octenilsuccínico, metanosulfónico, bencenosulfónico, heliántico, de Reinecke, dimetil-  
5 ditiocarbámico, hexadecilsulfámico, octadecilsulfámico, sórbico, monocloroacético, undecilénico, 4'-hidroxiozobenceno-4-sulfónico, octildecilsulfúrico, pícrico, benzoico, cinámico y semejantes.

10

Las sales por adición de ácido pueden usarse para los mismos propósitos que las bases libres o pueden emplearse para mejorar a las mismas. Por ejemplo, la base libre puede convertirse en una sal insoluble tal como el picrato, la cual puede someterse a procedimientos de purificación, por ejemplo, extracciones y lavados con solventes, cromatografía, extracciones fraccionadas líquido-líquido, y cristalización y luego pueden usarse para regenerar la forma base libre por  
15 tratamiento con álcali o para hacer una sal diferente por metatesis. O la base libre puede convertirse en una sal hidrosoluble, tal como el clorhidrato o sulfato y la solución acuosa de la sal extraerse con distintos solventes inmiscibles en agua antes de regenerar la forma base  
20 libre por tratamiento de la solución ácida extraída de este modo o convertirse en otra sal por metatesis.

20

25

Las bases libres pueden usarse como amortiguadores o como antiácidos. Reaccionan con isocianatos para formar uretanos y pueden usarse para modificar resinas de poliuretano. Las sales por adición del ácido tiocianico cuando se condensan con formaldehído forman materiales resinosos útiles como inhibidores de la corrosión de acuerdo con las Patentes de E.U.A. 2,425,320 y 2,606,155. Las bases libres también actúan como buenos vehículos de los ácidos tóxicos. Por

30

404127



-26-

2764-3

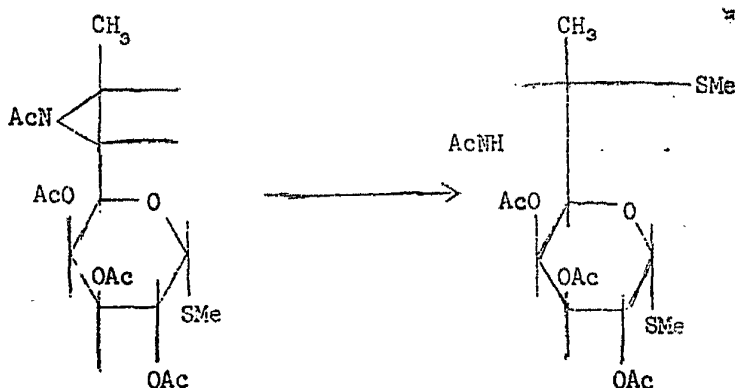
ejemplo, las sales por adición del ácido fluosilícico son útiles como  
agentes matapolilla de acuerdo con las Patentes de E.U.A. 1,915,334 y  
2,075,359 y las sales por adición del ácido hexafluoroarsénico y del  
ácido hexafluorofosfórico, son útiles como parasiticidas de acuerdo con  
las Patentes de E.U.A. 3,122,536 y 3,122,552.

La invención puede entenderse ahora más completamente haciendo  
referencia a los siguientes ejemplos en los cuales las partes se indican  
en peso, excepto cuando se dan relaciones de solventes o excepto cuando  
se especifica lo contrario y se usa el sistema centímetro/gramo/segundo  
a no ser que se especifique lo contrario.

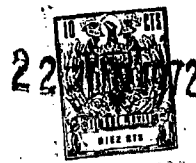
EJEMPLO 1

Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(metiltio)-  
lincomicina

Pate A-1: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-  
7(S)-(metiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida



Una mezcla de 5.0 g (1 equiv. molar) de metil N-acetil-2,3,  
4-tri-O-acetil-6(R),7(R)-aziridino-5-deamino-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida,



404127

-27-

2764-3

1

5

10

15

50 ml de sulfuro de metilo, y 5.25 g (7 equiv. molares) de ácido acético glacial se calienta en un tubo sellado Pyrex durante 20 horas en un baño de vapor. Los materiales volátiles se eliminan de la solución de reacción ligeramente rosada por destilación a 100°C., el residuo se disuelve en cloruro de metileno y se revuelve con un exceso de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Lavando la capa orgánica con agua, secando sobre sulfato de sodio anhidro, y eliminando el solvente sobre un evaporador rotatorio a 40/7 mm produce un sólido ligeramente rosado (5.92 g) que no muestra material de partida por TLC (SiO<sub>2</sub> gel, 1 acetona:1 Skellysolve B) y una nueva zona mayor de R<sub>f</sub> ligeramente menor. TLC se refiere a la cromatografía en capa delgada y Skellysolve B es hexano técnico.

20

La distribución en contracorriente de este sólido en el sistema 1 etanol:1 agua:1 acetato de etilo:2 ciclohexano produce metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)-α-tiolincosamida a un valor de K de 1.21, cristalizando como varillas incoloras de acetato de etilo-Skellysolve B teniendo las siguientes características:

25

Punto de fusión 225-226°C.

$[\alpha]_D^{25} + 225^\circ$  (c, 0.9376, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis:

Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>O<sub>8</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 47.88; H, 6.47; N, 3.10; S, 14.20;

Peso Molecular 451.55.

30



404127

-28-

2764-3

1

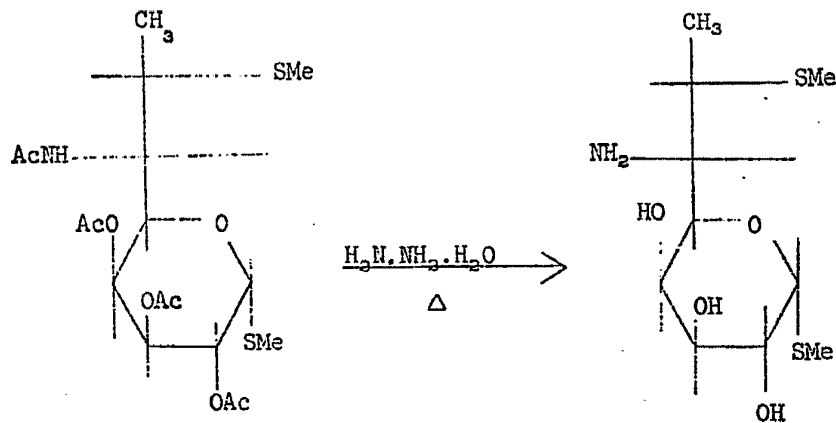
Hallado: C, 47.87; H, 6.49; N, 3.19; S, 14.31;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 451.

5

Parte B-1: Metil 7-deoxi-7(S)-metiltio- $\alpha$ -tiolincosaminida

10



15

Una mezcla de 8.05 g de metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-metiltio- $\alpha$ -tiolincosaminida (Parte A-1) y 100 ml de hidrato de hidrazina se revuelve en forma magnética y se calienta bajo reflujo moderado en un baño de aceite a 160°C. durante 22 horas. La eliminación del material volátil de la solución incolora por destilación del baño de aceite a 110°C/7 mm produce metil 7-deoxi-7(S)-metiltio- $\alpha$ -tiolincosaminida (B-1) como un sólido incoloro que cristaliza de metanol en agujas incoloras que tienen las siguientes características:

20

25

Punto de fusión: 174-175°C.

$[\alpha]_D^{20} +260^\circ$  (c, 0.6790,  $H_2O$ )

Análisis:

Calculado para  $C_{10}H_{21}O_4NS_2$ :

30

22 J



404127

2764-3

1 C, 42.33; H, 7.47; N, 4.94; S, 22.63;

Peso Molecular 283.41.

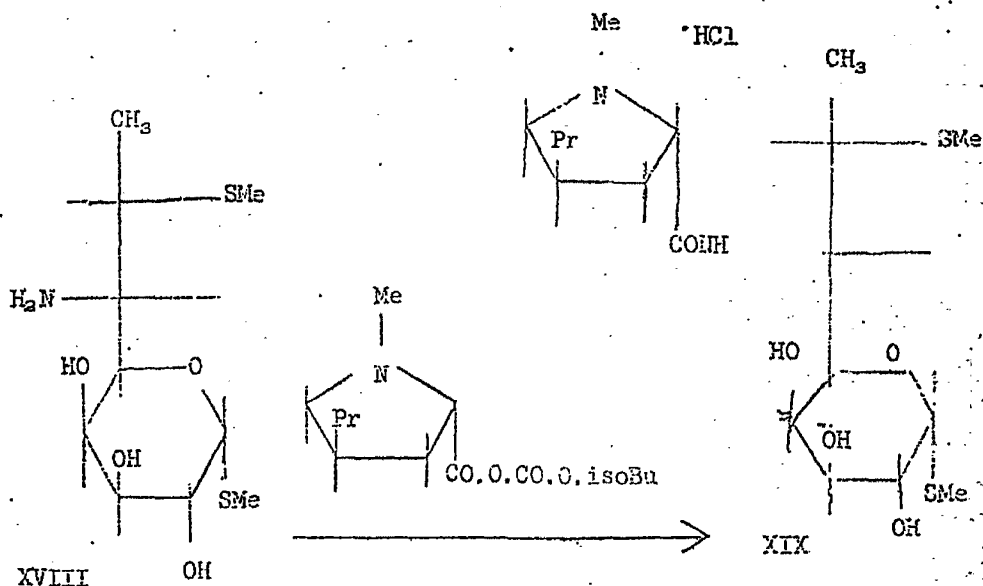
Hallado: C, 42.39; H, 7.52; N, 4.65; S, 22.78;

Peso Molecular (Espectro de masa, M<sup>+</sup>) 283.

5 Parte C-1: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(metiltio)-lincomicina.

[Clorhidrato de metil 6,7,8-trideoxi-7-(metiltio)-6-trans-(1-metil-4-propil-L-2-pirrolidincaboxamido)-1-tio-L-treo-α-D-galacto-óctopiranosido]

10



20

A una suspensión de 4.15 g (2 equivalentes molares) de hidrocloreuro de ácido trans-propilhítrico en 150 ml de acetonitrilo anhidro se agregan 4.44 g (4.4 equiv. molares) de trietilamina. Después que el sólido se disuelve, la solución se enfría hasta -5° C en un baño de hielo-metanol, produciendo la separación del cloruro de trietilamónio. A esta solución se agregan 2.73 g (2 equiv. molares) de cloroformiato

25

30

404127



-30-

2764-3

1

5

10

15

20

25

30

de isobutilo de modo que la temperatura no exceda de  $-3^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla de reacción se revuelve de  $-3$  a  $-5^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos. Luego, se agregan 2.83 g (1 equiv. molar) de metil 7-deoxi-7(S)-metiltio- $\alpha$ -tiolincosaminida (B-1) en 20 ml de metanol y se agregan 20 ml de agua al anhídrido mezclado, disolviéndose enseguida el precipitado de cloruro de trietilamonio. Después de 2 horas, la TLC ( $\text{SiO}_2$  gel, 1 MeOH: 10  $\text{CHCl}_3$ ) muestra la desaparición del aminoazúcar y la generación de una nueva zona de Rf mayor. El solvente volátil se elimina en un evaporador rotatorio a  $40^{\circ}/7$  mm y el residuo siruposo se disuelve en agua con el agregado de ácido clorhídrico acuoso diluido (N) hasta que la solución resultante está a alrededor de pH 2. Esta solución ácida se extrae dos veces con cloruro de metileno, y los extractos orgánicos se descartan. La solución acuosa se ajusta a pH 11 con el agregado de hidróxido de sodio acuoso (50%), la mezcla de reacción lechosa resultante se extrae tres veces con cloruro de metileno, y los extractos mezclados se secan sobre sulfato de sodio anhidro, descartándose la capa acuosa alcalina residual.

La eliminación del solvente del extracto de cloruro de metileno sobre un evaporador rotatorio a  $40^{\circ}\text{C}/7$  mm produce un jarabe ligeramente amarillo, el cual se cromatografía sobre sílice (1200 g, dimensiones de la columna 5.8 x 90 cm, volumen detenido 2000 ml) en el sistema 1 metanol:15 cloroformo. Después de una recolección preliminar de 1800 ml, se recogen fracciones de 50 ml, y la elución del material se sigue por TLC sobre sílice en el mismo sistema.

Las fracciones No. 21-54 inclusive, se mezclan para dar

404127



1

-31-

2764-3

eliminando el solvente, un jarabe incoloro que se convierte en el clor-  
hidrato, disolviendo en agua, a la cual se agrega ácido clorhídrico  
acuoso diluido (N) hasta que la solución tiene un pH de alrededor de  
3. Esta solución se congela entonces por rotación sobre la superficie  
interna del matraz y se liofiliza dando clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-  
(metiltio)-lincomicina (C-3) como un sólido incoloro que tiene las si-  
guientes características:

$$[\alpha]_D^{+125^\circ} (c, 0.8840, H_2O)$$

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{36}O_5N_2S_2 \cdot HCl$ :

C, 48.23; H, 7.88; N, 5.92; S, 13.56; Cl, 7.50;

Peso Molecular 473.10 (Peso Molecular de la base  
libre, 436.63).

Hallado: C, 48.84; H, 7.71; N, 5.90 S, 12.96; Cl, 7.25;

Peso Molecular (Espectro de Masa,  $M^+$  de la base  
libre) 436.

Actividad Biológica: In vitro; aproximadamente 8 veces la de la  
lincomicina, con mejorada actividad gramnegativa.

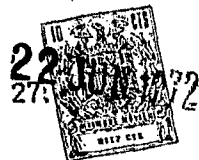
#### EJEMPLO 2

Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(etiltio)-lincomicina

Parte A-2: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(etiltio)-  
 $\alpha$ -tiolincosaminida

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo  
sulfuro de metilo por sulfuro de etilo y calentando a reflujo durante  
7 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(etil-

404127



1

tio)- $\alpha$ tiolincosaminida (A-2) que tiene las siguientes características:

5

K=1.85 (igual sistema solvente)

punto de fusión 236-237° C

$[\alpha]_D + 215^\circ$  (c, 0.95, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis:

10

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>8</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 49.01; H, 6.71; N, 3.01; S, 13.77.

Hallado: C, 49.18; H, 6.47; N, 3.41; S, 13.17.

Este compuesto también se obtiene a un valor de K de 6.15 en la distribución en contracorriente del ejemplo 12.

15

Parte B- 2: Metil 7-deoxi-7(S)-(etiltio)- $\alpha$ tiolincosaminida

Siguiendo el procedimiento del Parte B-1, el compuesto anterior (A-2) se convierte en metil 7-deoxi-7(S)-(etiltio)- $\alpha$ tiolincosaminida (B-2). Cristaliza de metanol como prismas incoloros que tiene las siguientes características:

20

Punto de fusión 192-4° C.

$[\alpha]_D + 253^\circ$  (c, 0.73, H<sub>2</sub>O)

Análisis:

Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>NS<sub>2</sub>:

25

C, 44.42; H, 7.79; N, 4.71; S, 21.56

Hallado: C, 44.16; H, 7.78; N, 4.72; S, 21.78.

Parte C-2: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(etiltio)-lincomicina

30

Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, el compuesto anterior (B-2) se convierte en clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(etiltio)-lincomicina (C-2). Se obtiene como sólido liofilizado incoloro que tiene las

404127



1

-33-

2764-3

siguientes propiedades:

$[\alpha]_D^{20} +111^\circ$  (c, 0.83, H<sub>2</sub>O)

5

Análisis:

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>·HCl:

C, 49.31; H, 8.07; N, 5.75; Cl, 7.28; S, 13.17;

Peso Molecular 450.65 para la base libre.

10

Hallado (Corregido para 9.23% H<sub>2</sub>O):

C, 49.52; H, 7.99; N, 5.61; Cl, 7.55; S, 13.46;

Peso Molecular (Espectro de Masa, M<sup>+</sup> de la base libre) 450.

15

Actividad biológica: aproximadamente 8 veces la de la lincomicina.

#### EJEMPLO 3

Proceso Alternativo del Ejemplo 2

20

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de etilo por disulfuro de etilo y calentando en un baño de aceite a 110° durante 20 horas, se obtiene el mismo compuesto 7(S)-etiltilio) pero en rendimiento mayor.

#### EJEMPLO 4

Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(propiltio)-lincomicina

25

Parte A-4: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(propiltio)-α-tiolincosaminida

30

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por sulfuro de metilo y propilo, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(propiltio)-α-tio-

404127



-34-

2764-3

1  
lincosaminida (A-4) como agujas incoloras cristalizando de acetato de etilo:Skellysolve B y teniendo las siguientes características:

5 Punto de fusión 259-61°C.

$[\alpha]_D +203^\circ$  (c, 0.96,  $\text{CHCl}_3$ )

Análisis:

( Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{NS}_2$ :

10 C, 50.08; H, 6.93; N, 2.92; S, 13.37.

Hallado: C, 49.89; H, 6.96; N, 3.02; S, 13.41.

K = 3.10 (mismo sistema solvente)

15 Se obtiene también el correspondiente compuesto 7(S)-(metiltio)-(A-1) a un valor de K de 1.32, en la relación de una parte a tres partes de compuesto 7(S)-(propiltio)-(A-4).

Parte B-4: Metil 7-deoxi-7(S)-(propiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

( Siguiendo el procedimiento de Parte B-1, el compuesto anterior (A-4) se convierte en metil 7-deoxi-7(S)-(propiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida (B-4). Cristaliza de metanol como plaquetas incoloras que tiene las siguientes características:

20 Punto de fusión 189-190°C.

$[\alpha]_D +257^\circ$  (c, 0.71, piridina)

25 Análisis:

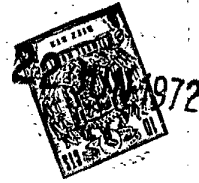
( Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NS}_2$ :

C, 46.27; H, 8.09; N, 4.50; S, 20.59.

Hallado: C, 46.30; H, 8.21; N, 4.38; S, 20.58.

30 Parte C-4: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(propiltio)-lincomicina

404127



1

-35-

2764-3

5

Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, el compuesto anterior (B-4) se convierte en clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(propiltio)-lincomicina (C-4) como un sólido amorfo incoloro liofilizado que tiene las siguientes características:

$[\alpha]_D$  +112° (c, 0.83, H<sub>2</sub>O)

Análisis:

10

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.HCl:

C, 50.33; H, 8.25; N, 5.59; Cl, 7.08; S, 12.80;

Peso molecular de la base libre 464.68.

Hallado (corregido para 5.33% H<sub>2</sub>O):

15

C, 50.12; H, 8.03; N, 5.74; Cl, 6.94; S, 12.57;

Peso Molecular (Espectro de masa, M<sup>+</sup> de la base libre) 464.

Actividad Biológica: aproximadamente 8 veces la de la lincomicina.

20

EJEMPLO 5

Alternativo del Ejemplo 4

Siguiendo el procedimiento de Parte A-2, pero substituyendo el sulfuro de etilo por sulfuro de propilo, se obtiene metil N-acetil-2, 3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(propiltio)-α-tiolincosaminida (A-4).

25

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(isopropiltio)-lincomicina

Parte A-6: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(isopropiltio)-α-tiolincosaminida

30

Siguiendo el procedimiento de Parte A-2, pero substituyendo

404127



1

-36-

2764-3

5

el sulfuro de etilo por sulfuro de metilo e isopropilo, se obtiene  
cristalizando de acetato de etilo, metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-  
7-deoxi-7(S)-(isopropiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida (A-6). Cristaliza  
como agujas incoloras que tienen las siguientes características:

$K = 2.94$  en el sistema 1 etanol:1 agua:1 acetato de etilo:

2 ciclohexano

10

Punto de fusión  $274.5-275.5^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20} +200^{\circ}$  (c, 0.87,  $\text{CHCl}_3$ )

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{NS}_2$ :

15

C, 50.08; H, 6.93; N, 2.92; S, 13.37.

Hallado: C, 49.79; H, 6.95; N, 2.78; S, 13.60.

También se forma el compuesto 7(S)-metiltio ( $K = 1.32$ ) en la  
relación de 1.5 de metiltio a 1 de isopropiltio.

20

Substituyendo el sulfuro de metilo e isopropilo por disulfuro  
de isopropilo, se obtiene exclusivamente metil N-acetil-2,3,4-tri-O-  
acetil-7-deoxi-7(S)-(isopropiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida.

Parte B-6: Metil 7-deoxi-7(S)-(isopropiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

25

Siguiendo el procedimiento de Parte B-1, el compuesto iso-  
propiltio anterior (A-6) se convierte en metil 7-deoxi-7(S)-(iso-  
propiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida como plaquetas incoloras cristalizando  
de metanol y teniendo las siguientes características:

Punto de fusión  $220-221^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20} +269^{\circ}$  (C, 0.85, piridina)

30

22 J  
404127



1

-37-

2764-3

Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_{25}O_4NS_2$ :

5

C, 46.27; H, 8.09; N, 4.50; S, 20.59.

Hallado: C, 46.02; H, 8.10; N, 4.45; S, 20.73.

Parte C-6: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(isopropiltio)-lincomicina.

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte C-1, se obtiene clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(isopropiltio)-lincomicina que tiene las siguientes características:

$[\alpha]_D^{25} +109^\circ$  (c, 0.97,  $H_2O$ )

Análisis:

15

Calculado para  $C_{21}H_{40}O_5N_2S_2 \cdot HCl$ :

C, 50.33; H, 8.25; N, 5.59; Cl, 7.08; S, 12.80;

Peso molecular de la base libre 464.68.

Hallado (corregido para 5.00% de  $H_2O$ ):

20

C, 50.74; H, 8.50; N, 5.36; Cl, 6.74; S, 12.67;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$  de la base libre) 464.

#### EJEMPLO 7

Clorhidrato de 7(S)-(ciclohexiltio)-7-deoxilincomicina

25

Parte A-7: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(ciclohexiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por sulfuro de ciclohexilo y metilo, y calentando en un baño de aceite a  $115^\circ$  durante 24 horas, se obtiene

22



404127

1

-38-

2764-3

metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(ciclohexiltio)- $\alpha$ -tio-  
 lincosaminida (K = 5.95 usando el sistema 1 de etanol:1 de agua:1 de  
 acetato de etilo:5 de ciclohexano) como prismas incoloros al cristali-  
 zar de acetato de etilo y teniendo las siguientes características:

Punto de fusión 248-250° C.

$[\alpha]_D^{25}$  +184° (c, 0.86, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis:

Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>8</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 53.15; H, 7.18; N, 2.70; S, 12.34.

Hallado: C, 53.27; H, 7.28; N, 2.79; S, 11.92.

Se obtiene también el correspondiente compuesto 7(S)-(metil-  
 tio) (K = 0.57), caracterizado además como el compuesto de Parte A-1,  
 en una relación de una parte por cada 5 partes del compuesto 7(S)-  
 ciclohexiltio.

Parte B-7: Metil 7-deoxi-7(S)-(ciclohexiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte B-1, se ob-  
 tiene metil-7-deoxi-7(S)-(ciclohexiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida como  
 agujas incoloras al recrystalizar de metanol teniendo las siguientes  
 características:

Punto de fusión 222-223° C.

$[\alpha]_D^{25}$  +235° (c, 0.62, piridina)

Análisis:

Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 51.25; H, 8.32; N, 3.99; S, 18.24.



404127

1

-39-

2764-3

Hallado: C, 50.94; H, 8.46; N, 3.69; S, 18.47.

Parte C-7: Clorhidrato de 7(S)-(ciclohexiltio)-7-deoxilincomicina

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte C-1, se obtiene clorhidrato de 7(S)-(ciclohexiltio)-7-deoxilincomicina teniendo las siguientes características:

$[\alpha]_D^{+95^\circ}$  (c, 0.54, H<sub>2</sub>O)

10

Análisis:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>·HCl:

C, 53.26; H, 8.38; N, 5.18; S, 11.85; Cl, 6.55;

Peso Molecular de la base libre 504.74.

Hallado (Corregido para 4.42% H<sub>2</sub>O):

15

C, 53.50; H, 8.43; N, 5.16; S, 11.96; Cl, 6.33;

Peso molecular (Espectro de masa, M<sup>+</sup> de la base libre) 504.

#### EJEMPLO 8

20

Parte A-8: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(ciclopentiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A-1, pero substituyendo sulfuro de metilo por sulfuro de metilo y ciclopentilo y calentando en un baño de aceite a 100° C. durante 16 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(ciclopentiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida (A-8) a un valor de K de 4.0 usando 1 de etanol: 1 de agua: 1 de acetato de etilo:3 de ciclohexano. Se obtiene como agujas incoloras cuando se cristaliza de acetato de etilo, teniendo las siguientes características:

30

40412722 JUN



Punto de Fusión 265-265.5°

$[\alpha]_D$  +187° (c, 0.99, cloroformo)

Análisis:

Calculado para  $C_{22}H_{35}O_3NS_2$ :

C, 52.25; H, 6.98; N, 2.77; S, 12.68.

Peso Molecular 505.64.

Hallado: C, 52.07; H, 6.88; N, 2.68; S, 12.62.

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 505.

Cuando se substituye el sulfuro de metilo y ciclopentilo por disulfuro de ciclopentilo, se obtiene el mismo compuesto.

EJEMPLO 9

Clorhidrato de 7(S)-(butiltio)-7-deoxilincomicina

Parte A-9: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(butiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero substituyendo el disulfuro de etilo por disulfuro de butilo, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(butiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tio-lincosaminida (K = 3.35, 1 de etanol:1 de agua:1 de acetato de etilo:3 de ciclohexano) como agujas incoloras al cristalizar de acetato de etilo teniendo las siguientes características:

Punto de fusión 234-5° C.

$[\alpha]_D$  +197° (c, 0.51,  $CHCl_3$ )

Análisis:

Calculado para  $C_{21}H_{35}O_3NS_2$ :

C, 51.09; H, 7.15; N, 2.84; S, 12.99.

404127



22

1

-41-

2764-3

Hallado: C, 51.05; H, 7.21; N, 2.63; S, 12.76.

Parte B-9: Metil 7(S)-(butiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte B-1, se obtiene metil 7(S)-(butiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida como placas incoloras al cristalizar de metanol y teniendo las siguientes propiedades:

10

Punto de fusión 188-190°C.

$[\alpha]_D^{25}$  +250° (c, 1.00, piridina)

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{27}O_4NS_2$ :

15

C, 47.97; H, 8.36; N, 4.30; S, 19.70.

Hallado: C, 47.88; H, 8.33; N, 4.37; S, 19.69.

Parte C-9: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(butiltio)-lincomicina

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte C-1, se obtiene clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(butiltio)-lincomicina, teniendo las siguientes características:

$[\alpha]_D^{25}$  +106° (c, 0.65, H<sub>2</sub>O)

Análisis:

Calculado para  $C_{22}H_{44}O_5N_2S_2 \cdot HCl$ :

25

C, 51.29; H, 8.41; N, 5.44; S, 12.45; Cl, 6.88;

Peso molecular de la base libre 478.70.

Hallado: (Corregido para 3.82% de agua):

C, 51.05; H, 8.70; N, 5.13; S, 12.28; Cl, 6.69;

Peso Molecular (Espectro de masa, M<sup>+</sup> de la base libre) 478.

30

4041272



1

-42-

2764-3

EJEMPLO 10

5

Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)-lincomicina

Parte A-10a: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-  
(2-hidroxi-etiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por sulfuro de 2-hidroxi-etilo y metilo y calentando sobre un baño de vapor a 100°C durante 5 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida (K = 0.97, 1 de etanol:1 de agua:1 de acetato de etilo:0.5 de ciclohexano) como agujas incoloras al cristalizar de acetato de etilo-Skellysolve B, teniendo las siguientes propiedades:

15

Punto de fusión 226-228° C.

$[\alpha]_D^{25}$  +185° (c, 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis:

20

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>9</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 47.38; H, 6.49; N, 2.91; S, 13.32.

Hallado: C, 47.18; H, 6.79; N, 2.86; S, 12.73.

Parte A-10b; Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(2-acetoxi-etiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por sulfuro de 2-acetoxi-etilo y metilo, y calentando sobre un baño de vapor a 100°C durante 5 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(2-acetoxi-etiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida (K = 0.53, 1 de etanol:1 de agua:1 de acetato de

30

404127



2764-3

1

-43-

2764-3

etilo:3 de ciclohexano) como agujas incoloras al cristalizar de acetato de etilo-Skellysolve B y teniendo las siguientes propiedades:

5

Punto de fusión 206-7° C.

$[\alpha]_D^{20} +180^\circ$  (c, 0.79, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis:

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>O<sub>10</sub>NS<sub>2</sub>:

10

C, 48.17; H, 6.35; N, 2.68; S, 12.25.

Hallado: C, 48.12; H, 6.37; N, 2.58; S, 11.95.

Parte B-10: Metil 7(S)-(2-hidroxi-etiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte B-1, se obtiene a partir de compuesto A-10a o A-10b, 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida como plaquetas incoloras al cristalizar de acetonitrilo-etanol, teniendo las siguientes propiedades:

15

Punto de fusión 175-6° C.

$[\alpha]_D^{20} +234^\circ$  (c, 0.52, H<sub>2</sub>O)

20

Análisis:

Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 42.15; H, 7.40; N, 4.47; S, 20.46.

Hallado: C, 42.05; H, 7.55; N, 4.43; S, 20.36.

25

Parte C-10: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)-lincomicina

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte C-1, se obtiene clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)-lincomicina como material amorfo incoloro por liofilización de una solución acuosa teniendo las siguientes características:

30

404127

22 JUN 1972



-14-

2764-3

$[\alpha]_D^{25} +114^\circ$  (c, 0.91, H<sub>2</sub>O)

Análisis:

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>·HCl:

C, 47.74; H, 7.81; N, 5.57; Cl, 7.05; S, 12.75;

Peso Molecular de la base libre 466.65.

Hallado (Corregido para 6.75% de agua):

C, 48.05; H, 7.70; N, 5.10; Cl, 6.96; S, 12.50;

Peso Molecular (Espectro de masa, M<sup>+</sup> de base libre)  
466.

Este compuesto es aproximadamente 8 veces más activo que la lincomicina y tiene una mayor actividad gramnegativa in vivo, y es menos tóxico que el clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-clorolincomicina.

#### EJEMPLO 11

Clorhidrato de 7(S)-(t-butiltio)-7-deoxilincomicina

Parte A-11: Metil 2-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(t-butiltio)-  
7-deoxi-α-tiolincosaminida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A-1, pero substituyendo sulfuro de metilo por sulfuro de butilo terciario y 2-mercaptoetilo y calentando en un baño de aceite a 100° C durante 16 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(t-butiltio)-7-deoxi-α-tiolincosaminida impura.

La distribución en contracorriente en el sistema 1 de etanol: 1 de agua:1 de acetato de etilo:3 de ciclohexano produce metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(t-butiltio)-7-deoxi-α-tiolincosaminida a un valor de K de 2.38. Se obtiene recristalizando de acetato de

4041272



12

1

-45-

2764-3

etilo como pequeñas agujas incoloras que tienen las siguientes características:

5

Punto de fusión 272.3° C.

$[\alpha]_D$  +187 (c, 0.64, cloroformo)

Análisis:

Calculado para  $C_{21}H_{35}O_8NS_2$ :

10

C, 51.09; H, 7.15; N, 2.84; S, 12.99.

Peso molecular 493.63.

Hallado: C, 51.19; H, 7.28; N, 2.95; S, 13.13.

Peso molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 493.

15

Se obtiene el mismo compuesto, pero en rendimiento menor cuando el sulfuro de metilo de Parte A-1 se substituye por sulfuro de butilo terciario.

Parte B-11: 7(S)-(t-butiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

20

Siguiendo el procedimiento de Parte B-1, se obtiene metil 7(S)-(t-butiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida.

Parte C-11: Clorhidrato de 7(S)-(t-butiltio)-7-deoxilincomicina

Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, se obtiene clorhidrato de 7(S)-(t-butiltio)-7-deoxilincomicina como un sólido amorfo obtenido por liofilización en solución acuosa.

25

Parte D-11: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-[2-(t-butiltio)etiltio]-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

La distribución en contracorriente anterior (Parte A-11) produce también metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-[2-(t-butiltio)etiltio]-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida a un valor K de 7.95. Se le ob-

30

404127

22 JUN 1972



-46-

2764-3

1

tiene cristalizando acetato de etilo-Skellysolve B como plaquetas irregulares incoloras que tienen las siguientes características:

5

Punto de fusión 164-5° C (c, 0.58, cloroformo)

Análisis:

Calculado para  $C_{23}H_{39}O_8NS_3$ :

C, 49.88; H, 7.10; N, 2.53; S, 17.37.

Peso Molecular 553.75

10

Hallado: C, 49.76; H, 7.03; N, 2.63; S, 17.39.

Peso Molecular (Espectro de masa, M ) 553.

15

El sulfuro de butilo terciario y 2-mercaptoetilo se obtiene a partir de la reacción entre butil terciario mercáptido de sodio y sulfuro de etileno en solución etanólica.

Siguiendo el procedimiento de las Partes B-1 y C-1, se obtienen metil 7(S)-[2-(t-butiltio)etiltio]-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida y clorhidrato de 7(S)-[2-(t-butiltio)-etiltio]-7-deoxilincomicina.

#### EJEMPLO 12

20

Parte A-12: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(etilditio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por disulfuro de butilo terciario y etilo y calentando en un baño de aceite a 100° C durante 16 horas, se obtiene un producto impuro que contiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(etilditio)- $\alpha$ -tiolincosaminida. La distribución en contracorriente de este material impuro en el sistema 1 de etanol: 1 de agua:1 de acetato de etilo:3 de ciclohexano produce metil 4-

30

404127



1

-47-

2764-3

5

10

15

20

25

30

acetil-2,3,4-tri-0-acetil-7-deoxi-7(S)-(etilditio)- $\alpha$ -tiolincosaminida (A-12) mezclada con metil 4-acetil-2,3,4-tri-0-acetil-7(S)-(t-butiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida (A-11) en las proporciones de 30 a 70, respectivamente. El valor K de esta mezcla es 2.57. Los dos productos son separables por cromatografía en fase de vapor y se diferencian por el hecho de que el primero (A-12) muestra una absorción ultravioleta a 245 nm,  $\epsilon$ , 546 mientras que el último (A-11) no muestra absorción ultravioleta. El primer compuesto (A-12) presenta unión molecular a m/e 497 por espectro de masa contra un valor calculado de 497.65. El último compuesto (A-11) es idéntico a aquél obtenido en Parte A-11.

Parte B-12:

Una solución de 600 mg de la mezcla (A-11 y A-12) de Parte A-12 en 60 ml de benceno y 2.72 g de trisdietilaminofosfina se calienta bajo reflujo moderado durante 10 horas. El solvente se elimina por destilación a presión reducida y el jarabe resultante se cromatografía sobre sílice usando 1 de acetato de etilo:1 de Skellysolve B como sistema solvente con el fin de separar el exceso de reactivo y producir conjuntamente sulfuro de tris-dietilaminofosfina a partir del producto que aparece a un Rf de 0.51-0.54. La distribución en contracorriente de este producto es 1 de etanol:1 de agua:1 de acetato de etilo:3 de ciclohexano, produce metil N-acetil-2,3,4-tri-0-acetil-7-deoxi-7(S)-(etiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida (A-2) a un valor de K de 1.43 y un análogo butilo terciario (A-11) a un valor de K de 2.57.

40412722 JUN 1972



1

-48-

2764-3

Siguiendo los procedimientos de las Partes B-1 y C-1, se obtienen, a partir de la mezcla 30-70 anterior, 1) una mezcla correspondiente de metil 7-deoxi-7(S)-(etilditio)- $\alpha$ -tiolincosaminida y metil 7(S)-(t-butiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida, y 2) una mezcla correspondiente de clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(etilditio)-lincomicina y clorhidrato de 7(S)-(t-butiltio)-lincomicina.

5

1b

#### EJEMPLO 13

Clorhidrato de 7(S)-(t-butilditio)-7-deoxilincomicina

Parte A-13: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(t-butilditio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero substituyendo el disulfuro de etilo por disulfuro de butilo terciario, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(t-butilditio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida como varillas incoloras pequeñas al cristalizar de acetato de etilo:Skellysolve B teniendo las siguientes características:

2a

Punto de Fusión 241-2° C.

$[\alpha]_D$  + 220° (c, 0.56, CHCl<sub>3</sub>)

(K = 7.35, 1 de agua:1 de etanol:1 de acetato de etilo:

3 de ciclohexano)

Análisis:

25

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>O<sub>8</sub>NS<sub>3</sub>:

C, 47.98; H, 6.71; N, 2.67; S, 18.30.

Hallado: C, 48.03; H, 6.65; N, 2.65; S, 18.65;

Peso Molecular (Calculado) : 525.70

3a

Hallado (Espectro de masa, M<sup>+</sup>) : 525

404127



1

-49-

2764-3

Este compuesto también se obtiene a un valor de K de 1.43 en la distribución en contracorriente del Ejemplo 12.

5

EJEMPLO 14

Alternativo del Ejemplo 1

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero substituyendo el disulfuro de etilo por sulfuro de metilo y butilo terciario, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)- $\alpha$ -tio-  
lincosaminida que es el mismo compuesto obtenido en el Ejemplo 1, Parte  
A-1. La ventaja de este proceso alternativo es que se obtienen ren-  
dimientos más elevados del producto deseado.

10

EJEMPLO 15

Alternativo del Ejemplo 1

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero substituyendo el disulfuro de etilo por 1,2-bis(metiltio)-etano, se obtiene metil-  
N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)- $\alpha$ -tiolincosami-  
nida que es idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 1 y Parte A-1.  
Este proceso, que también produce rendimientos mejorados, muy ines-  
peradamente no produce nada del compuesto 7(S)-[2-(metiltio)etiltio].

15

20

EJEMPLO 16

Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-[(2-metiltio)etiltio]-

25

lincomicina y Alternativo del Ejemplo 1

Parte A-16:

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero substituyendo el disulfuro de etilo por 2-(metiltio)etanotiol, se obtiene  
metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)- $\alpha$ -tio-

30

404127 22



3

-50-

2764-3

lincosaminida, que es el mismo compuesto obtenido en el Ejemplo 1,  
 junto con metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)- [(2-metil-  
 tio)-etiltio] - $\alpha$ -tiolincosaminida en las proporciones de 80 partes  
 del primero y 20 partes del último. La distribución en contracorriente  
 en el sistema 1 de etanol:1 de agua:1 de acetato de etilo:3 de ciclo-  
 hexano produce el último compuesto a un valor de K de 1.84. Se ob-  
 tiene como agujas incoloras al cristalizar de acetato de etilo-Skelly-  
 solve B teniendo las siguientes características:

Punto de fusión 236-7° C.

$[\alpha]_D^{25} + 183^\circ$  (c, 0.93 cloroformo)

Análisis calculado para:

$C_{20}H_{33}O_8NS_2$ :

C, 46.94; H, 6.50; N, 2.74; S, 18.80;

Peso Molecular 511.67.

Hallado: C, 46.96; H, 6.92; N, 2.49; S, 18.38;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 511

Parte B-16: Metil-7-deoxi-7(S)-[(2-metiltio)etiltio]- $\alpha$ -tiolincosaminida

Siguiendo el procedimiento de Parte B-1, pero usando el  
 compuesto anterior (A-16) como compuesto de partida, se obtiene metil-  
 7-deoxi-7(S)-[(2-metiltio)etiltio]- $\alpha$ -tiolincosaminida.

Parte C-16: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-[(2-metiltio)etiltio]lincosaminina

Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, pero usando el  
 compuesto anterior (B-16) como compuesto de partida, se obtiene clor-

5

10

15

20

25

30

404127 22



-51-

2764-3

1

hidrato de 7-deoxi-7(S)-[(2-metiltio)etiltio]lincomicina.

EJEMPLO 17

5

Alternativo del Ejemplo 1

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero substituyendo el disulfuro de etilo por 4-(metiltio)butanotiol, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-metiltio- $\alpha$ -tiolincosaminida que es idéntico al compuesto de Parte A-1.

10

El 4-(metiltio)butanotiol se obtiene por la mono-S-metilación de 1,4-butanoditiol usando un equivalente de hidróxido de sodio y yoduro de metilo en alcohol etílico.

EJEMPLO 18

15

Alternativo del Ejemplo 3

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero substituyendo el disulfuro de etilo por trisulfuro de etilo y calentando en un baño de aceite a 100° durante 16 horas, se obtiene con buen rendimiento, el mismo compuesto 7(S)-etiltio.

20

EJEMPLO 19

Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-[(3-metiltio)propiltio]lincomicina

25

Parte A-19: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-[(3-metiltio)propiltio]- $\alpha$ -tiolincosaminida

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, pero substituyendo trisulfuro de etilo por 1,3-bis(metiltio)-propano, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-[(3-metiltio)propiltio]- $\alpha$ -tiolincosaminida.

404127



1

Usando el mismo sistema solvente que en el Ejemplo 16, se obtiene el compuesto anterior por distribución en contracorriente, a un valor de K de 2.24. Cristaliza de acetato de etilo como agujas incoloras teniendo las siguientes características:

5

Punto de fusión 211-12° C

$[\alpha]_D^{25} + 181$  (c, 1.1, cloroformo)

Análisis:

Calculado para  $C_{21}H_{35}O_8NS_3$ :

10

C, 47.98; H, 6.71; N, 2.67; S, 18.30;

Peso Molecular 525.70.

Hallado: C, 47.97; H, 6.78; N, 2.62; S, 17.73;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 525.

15

Siguiendo los procedimientos de Partes B-1 y C-1, pero usando el compuesto anterior (A-19) como compuesto de partida, se obtiene metil 7-deoxi-7(S)-[3-metiltio)propiltio]-7- $\alpha$ -tiolincosaminida y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-[3-metiltio)propiltiol]-7-lincamicina.

20

Este proceso no produce el derivado metiltio. El producto es exclusivamente el compuesto 3-(metiltio)propiltio.

EJEMPLO 20

Parte A-20:

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16, substituyendo en 2-(metiltio)etanotiol por acetato de 2-(metiltio)etanotiol, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(2-acetiltioetiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida; la distribución en contracorriente usando el mismo

30

4041272 JUN



1

-53-

2764-3

sistema solvente en el Ejemplo 16, produce este compuesto a un valor de K de 1.55. Se obtiene como pequeñas varillas incoloras al cristalizar de acetato de etilo, teniendo las siguientes características:

5

Punto de fusión 198-9° C.

$[\alpha]_D +168^\circ$  (c, 1.0, cloroformo)

Análisis:

10

Calculado para  $C_{21}H_{33}O_9NS_3$ :

C, 46.73; H, 6.16; N, 2.60; S, 17.63;

Peso Molecular 539.68.

Hallado: C, 46.84; H, 6.05; N, 2.56; S, 17.52;

15

Peso Molecular [(Espectro de masa,  $M^+$ ) -HCHS] 493.

Siguiendo los procedimientos de Partes B-1 y C-1, pero usando el compuesto anterior (A-20) como compuesto de partida, se obtiene metil 7-deoxi-7(S)-(2-mercaptoetiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-mercaptoetiltio)-lincomicina.

20

EJEMPLO 21

Parte A-21:

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte A-1, pero substituyendo sulfuro de metilo por sulfuro de 2-metoxietilo y metilo y calentando en un baño de aceite a 100° durante 16 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(2-metoxietiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida. La distribución en contracorriente usando 1 de etanol:1 de agua:1 de acetato de etilo:2 de ciclohexano como sistema solvente produce este compuesto a un valor de K de 0.88.

25

Se obtiene como varillas incoloras al cristalizar de acetato de etilo,

30

404127 22



1

-54-

2764-3

teniendo las siguientes características:

Punto de fusión 225-7° C.

5  $[\alpha]_D +171^{\circ}$  (c, 0.90, cloroformo)

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{33}O_9NS_2$ :

C, 48.47; H, 6.71; N, 2.83; S, 12.94;

Peso Molecular 495.60.

10

Hallado: C, 48.72; H, 6.82; N, 2.79; S, 12.77;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 495.

Parte B-21: Metil 7-deoxi-7(S)-(2-metoxietiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

Siguiendo el procedimiento de Parte B-1, se obtiene metil

15

7-deoxi-7(S)-(2-metoxietiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida como agujas incoloras al cristalizar de acetonitrilo, teniendo las siguientes características:

Punto de fusión 169-170° C.

20  $[\alpha]_D +223^{\circ}$  (c, 0.93, agua)

Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_{25}O_5NS_2$ :

C, 44.01; H, 7.70; N, 4.28; S, 19.58;

Peso molecular, 327.46.

25

Hallado: C, 44.31; H, 7.53; N, 4.20; S, 19.42;

Peso molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 327.

Parte C-21: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(2-metixoeiltio)lincomicina

Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, se obtiene clorhi-

30

drato de 7-deoxi-7(S)-(2-metoxietiltio)lincomicina como un sólido

404127



-55-

2764-3

1

amorfo incoloro liofilizado que tiene las siguientes características:

$[\alpha]_D +106^\circ$  (c, 0.70, agua)

5

Análisis:

Calculado para  $C_{21}H_{40}O_6N_2S_2 \cdot HCl$ :

C, 48.77; H, 7.99; N, 5.42; Cl, 6.86; S, 12.40;

Peso Molecular (de la base libre) 480.68.

Hallado (Corregido para 4.94% de agua):

10

C, 48.90; H, 7.95; N, 5.51; Cl, 6.60; S, 12.23;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$  de la base libre) 480.

EJEMPLO 22

Parte A-22: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(vinil-  
tio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

15

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo sulfuro de metilo por sulfuro de metilo y vinilo y luego calentando a  $100^\circ$  durante 16 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(viniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida. La distribución en contracorriente en el sistema solvente de 1 de etanol:1 de agua:1 de acetato de etilo:3 de ciclohexano, produce este compuesto a un valor de K de 1.57. Se obtiene como agujas incoloras al cristalizar de acetato de etilo-Skellysolve B teniendo las siguientes características:

20

25

Punto de fusión  $215.5-216^\circ$  C.

$[\alpha]_D +168^\circ$  (c, 0.79, cloroformo)

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{29}O_8NS_2$ :

C, 49.23; H, 6.31; N, 3.02; S, 13.83;

30

22 JUN 1972  
4-3

404127

1

Peso Molecular 463.56.

Hallado: C, 49.06; H, 6.39; N, 3.13; S, 13.33;

Peso Molecular (Espectro de masa, M<sup>+</sup>) 463.

5

Siguiendo los procedimientos de Partes B-1 y C-1, pero usando el compuesto anterior (A-22) como el compuesto de partida, se obtiene metil 7-deoxi-7(S)-(viniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(viniltio)lincomicina.

EJEMPLO 23

10

Parte A-23: Metil-N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(aliltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida y Metil N-acetil,2,3,4-tri-O-acetil-7deoxi-7(S)-(propeniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

15

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por sulfuro de alilo y calentando a 100° durante 16 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(aliltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida. Se obtiene también metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(propeniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida. La distribución en contracorriente usando el sistema solvente 1 de etanol: 1 de agua: 1 de acetato de etilo: 2 de ciclohexano produce el compuesto alilo a un valor de K de 1.76 y el compuesto propenilo a un valor de K de 3.30. El compuesto alilo cristaliza de acetato de etilo-Skelly solve 3 como agujas incoloras teniendo las características siguientes:

20

Punto de fusión 235-7° C.

25

$[\alpha]_D^{25}$  + 194° (c, 0.63; cloroformo)

Análisis:

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>8</sub>NS<sub>2</sub>: igual que arriba.

30

404127



1

-57-

2764-3

C, 50.29; H, 6.54; N, 2.93; S, 13.43;

Peso Molecular 477.59.

5

Hallado: C, 50.10; H, 6.67; N, 2.79; S, 13.00;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 477.

El compuesto propenilo se obtiene como agujas incoloras cristalizando de acetato de etilo-Skellysolve B con las siguientes características:

10

Punto de fusión 273-5° C.

$[\alpha]_D^{20}$  +157° (c, 1.05, cloroformo)

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{31}O_8NS_2$ : Igual que anteriormente

15

Hallado: C, 50.43; H, 6.45; N, 2.96; S, 13.37;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 477.

Siguiendo el procedimiento de las Partes B-1 y C-1, pero usando como compuestos de partida los compuestos anteriores (alilo A-23 y propenilo A-23) se obtienen metil 7(S)-(aliltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida, metil 7-deoxi-7(S)-(propeniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida, clorhidrato de 7(S)-(aliltio)-7-deoxi-lincomicina, y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(propeniltio)-lincomicina.

25

#### EJEMPLO 24

Parte A-24: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(alilditio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

Se sigue el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por disulfuro de alilo y calentando a 100° C durante 16 horas y cromatografiando el producto sobre sílica gel,

30



404127

2764-3

-58-

1

usando 1 de acetato de etilo:1 Skellysolve B como sistema solvente para separar el exceso de reactivo (de baja polaridad), seguido por acetato de etilo puro para separar los productos deseados más polares.

5

La distribución en contracorriente del último usando 1 de etanol:1 de agua:1 de acetato de etilo:3 de ciclohexano como sistema solvente, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(alilditio)- $\alpha$ -tiolinco-

13

saminida (A-24) a un valor de K de 5.66. Cristaliza de acetato de etilo como prismas robustos incoloros que tienen las siguientes características:

Punto de fusión 211-3° C.

$[\alpha]_D^{25}$  +251° (c, 1.00, cloroformo)

15

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{31}O_8NS_3$ :

C, 47.13; H, 6.13; N, 2.75; S, 18.88;

Peso Molecular 509.66.

20

Hallado: C, 47.03; H, 6.16; N, 2.56; S, 18.68;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 509.

El análogo aliltio (alilo A-21) también se obtiene a un valor de K de 2.03.

25

Siguiendo los procedimientos de partes B-1 y C-1 se obtienen metil 7(S)-(alilditio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida y clorhidrato de 7(S)-(alilditio)-7-deoxilincomicina.

EJEMPLO 25

Parte A-25: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(2,3-dihidroxipropiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida.

30

40412722JW



-59-

2764-3

1

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por sulfuro de 2,3-dihidroxi-propilo y metilo, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(2,3-dihidroxi-propiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida. La distribución en contracorriente usando 1 de etanol:1 de agua:1.5 de acetato de etilo:0.5 de ciclohexano, produce este compuesto a un valor de K de 0.9L. Se obtiene como plaquetas incoloras al cristalizar de acetato de etilo teniendo las siguientes características:

5

10

Punto de fusión 255.7° C.

$[\alpha]_D^{25} +16.4^\circ$  (c, 0.67, cloroformo)

15

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{33}O_{10}NS_2$ :

C, 46.95; H, 6.50; N, 2.74; S, 12.54;

Peso Molecular 511.60.

20

Hallado: C, 46.64; H, 6.67; N, 2.73; S, 12.59;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$ ) 511 \*

25

Siguiendo el procedimiento de Partes B-1 y C-1, pero usando el compuesto anterior (A-25) como compuesto de partida, se obtienen metil 7-deoxi-7(S)-(2,3-dihidroxi-propiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2,3-dihidroxi-propiltio)-lincomicina.

30

El sulfuro de 2,3-dihidroxi-propil y metilo de partida se obtiene haciendo reaccionar 1-cloro-2,3-dihidroxi-propano con metil mercáptido de sodio metanólico.

#### EJEMPLO 26

Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(feniltio)lincomicina

404127



1

Parte A-26a: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(feniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

5

siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por sulfuro de metilo y fenilo, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(feniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida como agujas finas incoloras al cristalizar de acetato de etilo con las siguientes características:

10

Punto de fusión 275-276° (K= 3.17, 1 de etanol:1 - de agua: 1 de acetato de etilo: 3 de ciclohexano)

$[\alpha]_D^{25}$  +164° (c, 0.53, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis:

Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>8</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 53.72; H, 6.08; N, 2.73; S, 12.49.

15

Hallado: C, 53.87; H, 6.07; N, 2.48; S, 12.51.

Parte A-26b: Proceso alternativo

20

siguiendo el procedimiento de la Parte A-26a, pero substituyendo el sulfuro de metilo y fenilo por sulfuro de bencilo y fenilo, se obtienen los mismos compuestos. Este proceso tiene la ventaja de producir rendimientos mayores del producto.

Parte B-26: Metil 7-deoxi-7(S)-(feniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

25

siguiendo el procedimiento de Parte B-1, se obtiene metil 7-deoxi-7(S)-(feniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida como agujas planas incoloras al cristalizar de metanol teniendo las siguientes características:

Punto de fusión 193-4° C.

$[\alpha]_D^{25}$  + 201° (c, 0.88, piridina)

30



404127

1

-61-

2764-3

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{23}O_4NS_2$ :

5

C, 52.15; H, 6.71; N, 4.06; S, 18.56.

Hallado: C, 52.50; H, 6.78; N, 4.24; S, 18.33.

Parte C-26: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(feniltio)-lincomicina

10

Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, se obtiene clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(feniltio)-lincomicina como un sólido amorfo incoloro que tiene las siguientes características:

$[\alpha]_D +81^\circ$  (c, 0.63,  $H_2O$ )

15

Análisis:

Calculado para  $C_{24}H_{38}O_5N_2S_2 \cdot HCl$ :

C, 53.86; H, 7.35; N, 5.24; S, 11.98; Cl, 6.63;

Peso Molecular de la base libre 498.69.

20

Hallado (Corregido para 4.64%  $H_2O$ ):

C, 54.08; H, 7.71; N, 5.55; S, 11.86; Cl, 6.49;

Peso Molecular (Espectro de masa,  $M^+$  de la base libre) 498.

EJEMPLO 27

25

Clorhidrato de 7(S)-(Benziltio)-7-deoxilincomicina

Parte A-27: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(benciltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, pero substituyendo 2-(metiltio)etanotiol por sulfuro de bencilo, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(benciltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida.

La distribución en contracorriente usando el sistema solvente 1 de etanol:1 de agua:0.5 de acetato de etilo:3 de ciclohexano



404127

-62-

2764-3

1

produce este compuesto un valor K de 1.35. Se obtiene como prismas apla-  
nados al cristalizar de acetato de etilo-Skellysolve B teniendo las si-  
guientes características:

5

Punto de fusión 216-18° C  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +161° (c, 1.07, cloroformo)

Análisis:

10

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 54.63; H, 6.30; N, 2.66; S, 12.15.

Hallado: C, 55.02; H, 6.44; N, 2.94; S, 12.19.

Peso Molecular Calculado : 527.64

15

Peso Molecular Hallado (Espectro de masa, M<sup>+</sup>): 527

Parte B-27:

Siguiendo el procedimiento de Parte B-1, pero usando el com-  
puesto anterior (A-27) como el compuesto de partida, se obtiene metil  
7(S)-(benciltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida como placas incoloras al  
cristalizar de metanol teniendo las siguientes características:

20

Punto de Fusión 215-6° C.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +219° (c, 0.97, piridina)

Análisis:

25

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 53.45; H, 7.01; N, 3.90; S, 17.84;

Peso Molecular 359.50.

Hallado: C, 53.37; H, 7.07; N, 4.12; S, 18.07;

30

Peso Molecular (Espectro de Masa, M<sup>+</sup>) 359.

404127



-63-

2754-3

1

Parte C-27:

5

Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, pero usando el compuesto anterior (B-27) como compuesto de partida, se obtiene clorhidrato de 7(S)-(benciltio)-7-deoxilincomicina como un sólido amorfo incoloro que tiene las siguientes características:

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +96.5° (c, 0.80, agua)

Análisis:

Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.HCl:

C, 54.67; H, 7.53; N, 5.10; Cl, 6.46; S, 11.68

15

Peso Molecular (base libre): 512.72.

Hallado (Corregido para 2.74% de agua):

C, 54.89; H, 7.72; N, 4.83; Cl, 6.28; S, 11.86;

Peso Molecular (Espectro de Masa, M<sup>+</sup>) 512.

20

EJEMPLO 28

Clorhidrato de 1'-Demetil-1'-(2-hidroxi-etil)-4'-depropil-4'-cis-trans-pentil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)lincomicina (Clorhidrato de metil-6,7,8-trideoxi-7-(metiltio)-6-cis-trans-1-(2-hidroxi-etil)-4-pentil-L-2-pirrolidin-carboxamido)-1-tio-L-treo- $\alpha$ -D-galacto-octopiranosido)

25

Parte A-28: Clorhidrato de 1'-Demetil-1'-carbобензохи-4'-депропи-

4'-cis-trans-pentil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)lincomicina

30

Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, pero substituyendo el ácido trans-propilhígrico por ácido cis-trans-1-carbобензохи-4-pentil-L-2-pirrolidincarboxílico usando 2.2 equivalentes molares de trietilamina, se obtiene clorhidrato de 1'-demetil-1-carbобензохи-4'-



404127

1

depropil-4'-cis-trans-pentil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)-lincomicina.

Se separa de acetato de etilo como agujas finas que funden a 158-9°C las cuales se caracterizan posteriormente como siguen:

5

$[D]_D +118^\circ$  (c, 0.84, cloroformo)

Análisis:

Calculado para  $C_{28}H_{44}O_7N_2S_2$ :

C, 57.51; H, 7.58; N, 4.79; S, 10.97;

10

Peso Molecular 584.78

Hallado: C, 57.47; H, 7.51; N, 4.73; S, 11.19;

Peso Molecular (Espectro de Masa,  $M^+$ ) 584.

15

Parte B-28: Clorhidrato de 1'-Demetil-4'-depropil-4'-cis-trans-pentil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)-lincomicina

20

Una solución del compuesto carbobenzoxi anterior (A-28) en etanol se hidrogena en presencia de catalizador paladio al 10% en carbón a una presión de 50 libras por pulgada cuadrada de hidrógeno. El catalizador usado se separa por filtración y el solvente se evapora hasta sequedad. El residuo se toma en acetona y se agrega una cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico 6N acuoso. Al agregar éter, cristaliza clorhidrato de 1'-demetil-4'-depropil-4'-cis-trans-pentil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)-lincomicina (B-28) como agujas diminutas incoloras que funden a 183-4°C (descomposición), teniendo las siguientes características:

25

$[\alpha]_D +139^\circ$  (c, 0.36, piridina)

Análisis:

30

Calculado para  $C_{20}H_{38}O_7N_2S_2 \cdot HCl$ :

404127<sup>22</sup> JUN



-65-

2764-3

1

C, 49.31; H, 8.07; N, 5.75; Cl, 7.28; S, 13.17;

Peso Molecular (base libre) 450.65.

5

Hallado: (Corregido para 4.31% de agua):

C, 48.96; H, 8.15; N, 5.78; Cl, 7.34; S, 12.91;

Peso Molecular 450.

10

Parte C-28: Clorhidrato de 1'-Demetil-1'-(2-hidroxi-etil)-4'-depropil-4'-cis-trans-pentil-7-deoxi-7(S)-(metiltio)-lincomicina

15

El clorhidrato de N-demetilo nombrado anteriormente (B-28) se disuelve en alcohol etílico, la solución se enfría hasta hasta C° C, se agrega un exceso de óxido de etileno, el recipiente se sella y se calienta durante dos horas a 100° C. La eliminación del material volátil produce un residuo siruposo amarillo pálido que se disuelve en una mezcla de cloroformo y agua y el pH se ajusta a 10 con hidróxido de sodio acuoso al 50%. La capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El cloroformo se elimina y el residuo se cromatografía sobre sílica gel usando como sistema solvente 1 de metanol:10 de cloroformo. Las fracciones que corresponden a Rf 0.31 se mezclan, y evaporan hasta sequedad. El residuo se suspende con agua y se agrega ácido clorhídrico normal hasta pH 4, en cuyo momento todo el sólido se disuelve. El producto deseado se recupera como un sólido amorfo por liofilización. Tiene las siguientes características:

20

25

30

$[\alpha]_D^{+88}$  (c, 0.82, agua)

Análisis:

Calculado para  $C_{22}H_{42}O_6N_2S_2 \cdot HCl$ :

22 JUN 1972

404127

-66-

2764-3

1

C, 49.74; H, 8.16; N, 5.28; Cl, 6.63; S, 12.07;

Peso Molecular (base libre) 494.70.

5

Hallado (corregido para 4.23% de agua):

C, 49.76; H, 7.99; N, 4.95; Cl, 6.76; S, 12.31;

Peso Molecular (Espectro de Masa,  $M^+$  de base libre) 494.

EJEMPLO 29

10

Parte A-29: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi

7(S)-(2-hidroxifeniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

15 Siguiendo el procedimiento de Parte A-18, pero substituyendo el trisulfuro de etilo por sulfuro de alilo y 2-hidroxifenilo, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(2-hidroxifeniltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida. La distribución en contracorriente en el sistema 1 de etanol:1 de agua:1 de acetato de etilo:2 de ciclohexano produce este compuesto a un valor de K de 1.54. Se aisla como varillas incoloras al cristalizar de acetato de etilo y teniendo las siguientes características:

20

Punto de Fusión 240-1°C.

$[\alpha]_D$  +154° (c, 0.83, cloroformo)

Análisis:

25

Calculado para  $C_{23}H_{31}O_{10}NS_2$ :

C, 52.16; H, 5.30; N, 2.65; S, 12.11;

Peso Molecular 529.62.

Hallado: C, 52.23; H, 5.32; N, 2.72; S, 11.99;

30

Peso Molecular (Espectro de Masa,  $M^+$ ) 529.

Siguiendo los procedimientos de Partes B-1 y C-1, se

404127



-67-

2764-3

1

obtienen metil 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxifeniltio)- $\alpha$ -tioloncosaminida y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxifelitio)-lincomicina.

5

EJEMPLO 30

Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-2-metiletiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

10

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por sulfuro de 2-hidroxi-2-metiletilo y metilo y calentando en un baño de aceite a 100°C durante 24 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-2-metiletiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida (K = 1.0 en 1 de etanol; 1 de agua:1 de acetato de etilo:0.75 de ciclohexano) como prismas incoloros al cristalizar de acetato de etilo teniendo las siguientes propiedades:

15

Punto de Fusión 246-251°C

$[\alpha]_D^{25}$  +171° C, 0.88, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis:

20

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>9</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 48.47; H, 6.71; N, 2.83; S, 12.94;

Peso Molecular 495.60.

Hallado: C, 48.51; H, 6.71; N, 2.77; S, 12.72;

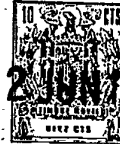
Peso Molecular (Espectro de masa, M<sup>+</sup>) 495.

25

El sulfuro de 2-hidroxi-2-metiletilo y metilo de partida se prepara calentando bromuro de 2-hidroxi-2-metiletilo o bromuro de 2-hidroxi-1-metiletilo o una mezcla de los dos con metil mercáptido de sodio en etanol.

30

Comenzando con sulfuro de 2-acetoxi-2-metiletilo y metilo



22 JUN 1972

404127

-63-

2764-3

1

en lugar de sulfuro de 2-hidroxi-2-metiletilo y metilo, se obtiene me-  
 til 7(S)-(2-acetoxi-2-metiletiltio)-N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-  
 5 deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida, punto de fusión 199-200° C.

Siguiendo los procedimientos de Partes B-1 y C-1, se convier-  
 ten metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-2-metil-  
 ( etiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida y metil 7(S)-(2-acetoxi-2-metiletiltio)-N-ace-  
 10 til-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida en metil 7-deoxi-  
 7(S)-(2-hidroxi-2-metiletiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida y 7-deoxi-7(S)-(2-  
 hidroxi-2-metiletiltio)-lincomicina.

EJEMPLO 31

15 Clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(3-hidroxi-propiltio)-lincomicina  
 Parte A-31: Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(3-acetoxi-propil-  
 tio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

20 Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo  
 sulfuro de metilo por sulfuro de 3-acetoxipropilo y metilo, se obtiene  
 metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(3-acetoxipropiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -  
 tiolincosaminida (K =1.0, 1 de etanol:1 de agua:1 de acetato de etilo:  
 2 de ciclohexano) como agujas incoloras al cristalizar de acetato de  
 etilo:Skellysolve B teniendo las siguientes características:

25

Punto de fusión 172.5-174°

$[\alpha]_D$  +178 (c, 0.34, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis:

30

Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>ONS<sub>2</sub>:

C, 49.15; H, 6.56; N, 2.61; S, 11.93.

Hallado: C, 49.31; H, 6.53; N, 2.63; S, 11.83.



404127

1

Parte B-31: Metil 7-deoxi-7(S)-(3-hidroxi-propiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

5

Siguiendo el procedimiento de Parte B-1, pero substituyendo la metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(metiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida por metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(3-acetoxipropiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida, se obtiene metil 7-deoxi-7(S)-(3-hidroxi-propiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida como agujas incoloras al cristalizar de agua teniendo las siguientes características:

10

Punto de fusión 194-196°  
[ $\alpha$ ] +234° (c, 0.79, piridina)

15

Análisis:

Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:

C, 44.01; H, 7.70; N, 4.28; S, 19.58.

Hallado: C, 43.93; H, 7.81; N, 4.45; S, 19.55.

20

Parte C-31: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(3-hidroxi-propiltio)lincomicina

25

Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, pero substituyendo la metil 7-deoxi-7(S)-(metiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida por metil 7-deoxi-7(S)-(3-hidroxi-propiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida, se obtiene clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(3-hidroxi-propiltio)lincomicina como un sólido amorfo que tiene las siguientes características:

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +110° (C, 0.82, H<sub>2</sub>O)

30

Análisis:

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>·HCl

C, 48.77; H, 7.99; N, 5.42; Cl, 6.86; S, 12.40;



- 1.

-70-

2764-3

Peso Molecular de la base libre 480.63.

Hallado (corregido para 2.36% de agua):

5

C, 49.11; H, 8.10; N, 5.88; S, 12.15; Cl, 6.82;

Peso Molecular (Espectro de Masa,  $M^+$ ) 480

## EJEMPLO 32

Clorhidrato de 7(S)-(4-Acetoxybutyl)-7-deoxylincomicina

10

Parte A-32: Metil 7(S)-(4-acetoxybutyl)-7-deoxy- $\alpha$ -tiolincosaminida

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por sulfuro de 4-acetoxybutilo y metilo y calentando a 110°C durante 20 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-  
15 O-acetil-7(S)-(4-acetoxybutyl)-7-deoxy- $\alpha$ -tiolincosaminida (K = 1.32, 1 de etanol:1 de agua; 1 de acetato de etilo:2 de ciclohexano) como finas rosetas de agujas al cristalizar de acetato de etilo-Skellysolve B teniendo las siguientes características:

20

Punto de Fusión 149-150°C.

$[\alpha]_D^{25}$  +171° (c, 0.83, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis:

Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:

25

C, 50.07; H, 6.76; N, 2.54; S, 11.62.

Hallado: C, 49.97; H, 6.86; N, 2.50; S, 11.35.

Parte B-32: Metil 7-deoxy-7(S)-(4-hydroxybutyl)- $\alpha$ -tiolincosaminida

30

Siguiendo el procedimiento de Parte B-1, se obtiene metil-7-deoxy-7(S)-(4-hydroxybutyl)- $\alpha$ -tiolincosaminida como agujas microcristalinas al cristalizar de metanol, teniendo las siguientes características:

404127

22 J



-71-

2764-3

1

Punto de Fusión 164-5°

$[\alpha]_D$  +218° (c, 0.41, H<sub>2</sub>O)

5

Análisis:

Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 45.72; H, 7.97; N, 4.10; S, 18.78.

Hallado: C, 45.73; H, 8.13; N, 4.22; S, 18.33.

10

Parte C-32: Clorhidrato de 7-Deoxi-7(S)-(4-hidroxibutiltio)-lincomicina

Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, se obtiene clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(4-hidroxibutiltio)-lincomicina como un sólido amorfo que tiene las siguientes características:

15

$[\alpha]_D$  +105° (C, 0.96, H<sub>2</sub>O)

Análisis:

Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.HCl:

C, 49.74; H, 8.16; N, 5.28; Cl, 6.68; S, 12.07;

20

Peso Molecular de la base libre 494±70.

Hallado (Corregido para 3.70% de H<sub>2</sub>O):

C, 49.58; H, 8.19; N, 5.23; Cl, 6.48; S, 12.10;

Peso Molecular (Espectro de masa, M<sup>+</sup> de base libre) 494.

25

### EJEMPLO 33

Metil N-acetil-2,3-4-tri-O-acetil-7(S)-(5-acetoxipentiltio)-7-deoxi-α-tiolincosaminida

30

Siguiendo el procedimiento de la Parte A-1, pero substituyendo el sulfuro de metilo por sulfuro de 5-acetoxipentilo y metilo y calentando a 100°C durante 16 horas, se obtiene metil N-acetil-2,

4041272



-72-

2764-3

1

3,4-tri-O-acetil-7(S)-(5-acetoxipentiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida  
teniendo un valor de K de 1.94 en 1 de etanol:1 de H<sub>2</sub>O:1 de acetato de  
5 etilo:2 de ciclohexano y las siguientes características al recristali-  
zarse de acetato de etilo-Skellysolve B.

Punto de Fusión 158-9° C. (agujas)

$[\alpha]_D$  +169° (c, 0.60, CHCl<sub>3</sub>)

10

Análisis:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O<sub>10</sub>NS<sub>2</sub>:

C, 50.95; H, 6.95; N, 2.48; S, 11.34.

Hallado: C, 50.83; H, 6.98; N, 2.41; S, 11.22.

15

Si siguiendo los procedimientos de Partes B-1 y C-2, se obtie-  
nen metil 7-deoxi-7(S)-(5-hidroxipentiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida y clor-  
hidrato de 7-deoxi-7(S)-(5-hidroxipentiltio)-lincomicina.

#### EJEMPLO 34

20

Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(2-ace-  
toxiciclohexiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida .

25

Si siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero substituyendo  
sulfuro de metilo por sulfuro de 2-acetoxiciclohexilo y metilo y  
calentando a 100° C durante 16 horas, se obtiene metil N-acetil-2,  
3,4-tri-O-acetil-7(S)-(2-acetoxiciclohexiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolino-  
saminida. La distribución en contracorriente en el sistema solvente  
1 de etanol:1 de agua:0.5 de acetato de etilo:3 de ciclohexano produjo  
este compuesto a un valor de K de 0.80. Se obtiene como agujas inco-  
loras al cristalizar de acetato de etilo teniendo las siguientes  
30 características:



1

Punto de fusión 205-6º C.

$[\alpha]_D^{20} +153^\circ$  (c, 0,64, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis:

Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>O<sub>10</sub>NS<sub>2</sub>;

5

C, 51.97; H, 6.80; N, 2.43; S, 11.10;

Peso molecular 577.70.

Hallado: C, 51.82; H, 6.87; N, 2.29; S, 11.12;

Peso molecular (Espectro de masa, M<sup>+</sup>) 577.

10

Siguiendo el procedimiento de Partes B-1 y C-1, se obtiene metil 7-deoxi-7(S)-[2-hidroxiciclohexil)tio] -  $\alpha$  -tiolincosaminida y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)- [2-hidroxiciclohexil)tio]lincomicina.

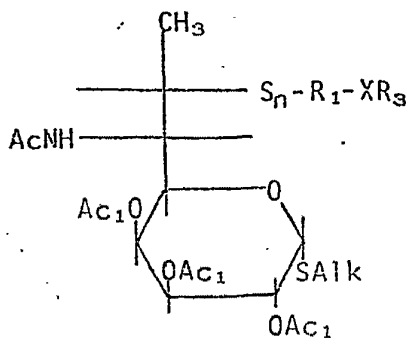
15

N O T A

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

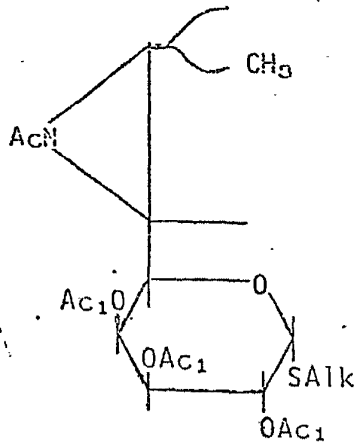
20

1.- Procedimiento para preparar derivados de lincomicina y sus análogos de la fórmula





1 caracterizado porque se somete a calentamiento entre 70° y 150° C durante un periodo de cinco a veinte horas, un compues- to de la fórmula:



15 en que Ac y Ac<sub>1</sub> son carboxacilo y Alk es alquilo de no mas de 4 átomos de carbono o Ac<sub>1</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> con sulfuro de la fórmula R<sub>3</sub>X-R<sub>1</sub>-S<sub>n</sub>-R<sub>2</sub>-YR<sub>4</sub>, en que n es 1; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferen-  
 20 tes y son radicales de hidrocarburo alifático saturado de no mas de 18 átomos de carbono, radicales de hidrocarburo insatu- rado de no mas de 10 átomos de carbono, radicalés de hidrocar-  
 25 buro cicloalifático de no mas de 10 átomos de carbono, radica- les de hidrocarburo aromático de no mas de 11 átomos de carbo- no; o radicales de hidrocarburo aromático oxacarbocíclico o tiocarbocíclico aromático de no mas de 8 átomos de carbono; R<sub>3</sub>X e YR<sub>4</sub> son hidrógeno o conjuntamente no mas de tres susti-  
 30 tuyentes, en que X e Y son iguales o diferentes y son óxigeno o azufre y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, carboxacilo, alquilo infe- rior, alquenilo inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquenilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquiltioalquilo inferior,





1 fenilo, bencilo, furilo, furfurilo, tienilo, o tenilo; y en  
que  $R_3$  y  $R_1$ , cuando X es oxígeno y  $R_3$  es alquilo, pueden es-  
tar enlazados juntos para formar un oxacicloalquilo de no mas  
de 5 átomos de carbono y teniendo de 3 a 6 miembros en el ani-  
llo, con la condición de que, cuando  $R_1XR_3$  tenga mas de cua-  
5 tro átomos de carbono, entonces  $R_2YR_4$  es t-butilo, bencilo,  
alilo o igual que  $R_1XR_3$ .

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque  $R_2YR_4$  es butilo terciario o alilo.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque  $R_1XR_3$  es 2-hidroxi etilo y  $R_2YR_4$  está se-  
leccionado del grupo consistente en alquilo de uno a seis áto-  
mos de carbono, inclusive, alquenilo de uno a seis átomos de car-  
bono, inclusive, cicloalquilo de cinco y seis átomos de carbono  
15 y  $CH_2O$  alquilo inferior.

4.- "Procedimiento para preparar derivados de  
lincomicina y sus análogos".

según se describe y reivindica en la presente  
20 memoria descriptiva, la cual consta de setenta y cinco hojas  
foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 JUN 1972

CARLOS ROEB

P.P.

Co. Pedro Matamorón