

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 126620

Int. Cl. C 07 d 27/04 Kl. 12p-2
C 07 c 47/18

Patentsøknad nr. 5106/68 Inngitt 20.12.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 24.6.1969

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 5.3.1973

Prioritet begjært fra: 22.12.1967 USA,
nr. 692728

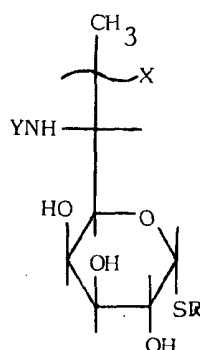
The Upjohn Company,
301 Henrietta Street, Kalamazoo, Mich., USA.

Oppfinner: Robert David Birkenmeyer, Box 382, Rte 1,
Galesburg, Mich. 49053, USA.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av 7-halogen-7-
deoxy-1-thio- α -D-galacto-octopyranosider.

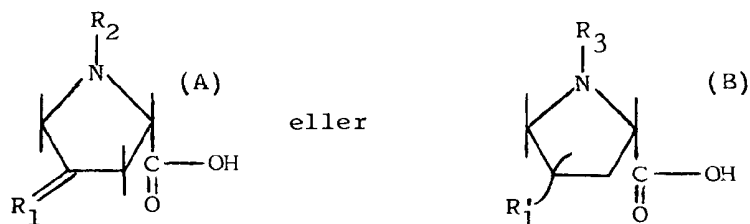
Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser av den generelle formel:



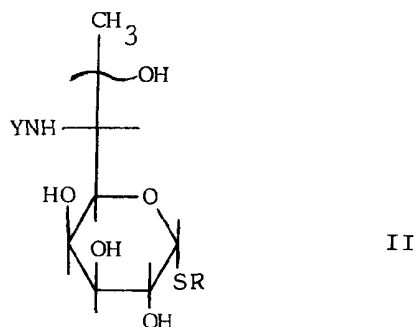
126620

2

og syreaddisjonssalter derav, hvor Y er hydrogen eller acylgruppen av en syre av formelen:



hvor R_1 er oxygen, alkyliden med inntil 20 carbonatomer, cycloalkyliden med 3 - 8 carbonatomer eller aralkyliden med inntil 12 carbonatomer, R_1' er alkyl med inntil 20 carbonatomer, cycloalkyl med 3 - 8 carbonatomer eller aralkyl med inntil 12 carbonatomer, R_2 er R_1' eller Z, med det forbehold at når R_1 er oxygen, er R_2 lik Z, Z er en beskyttende hydrocarbyloxycarbonylgruppe som kan fjernes ved hydrogenolyse, trityl, difenyl-(p-methoxyfenyl)-methyl, bis-(p-methoxyfenyl)-fenylmethyl, benzyl eller p-nitrobenzyl, R_3 er R_2 eller hydrogen, R er alkyl med inntil 20 carbonatomer, og X er klor, brom eller jod, og er karakterisert ved at en forbindelse av den generelle formel:



hvor Y og R er som ovenfor angitt, omsettes med trifenylfosfin og carbontetrahalogenid i et inert oppløsningsmiddel, og når den erholdte forbindelse inneholder substituenten Z, fjernes denne eventuelt ved hydrogenolyse og substituenten R_1' innføres eventuelt på pyrrolidin-nitrogenet ved alkylering på i og for seg kjent vis, og at den erholdte forbindelse eventuelt overføres til et syreaddisjonssalt på i og for seg kjent vis.

Utbytningen bevirkes ved å blande utgangsforbindelsen av formel II med trifenylfosfin og carbontetrahalogenid i et inert oppløsningsmiddel. I ovenstående formler er Y hydrogen eller acyl, og

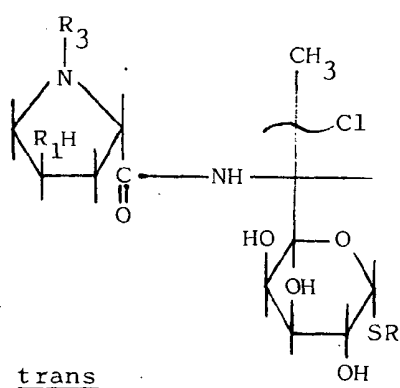
R er radikalet av et mercaptan. Fortrinnsvis er R alkyl med ikke mere enn 8 carbonatomer.

I norsk patent 123.609 er angitt en fremgangsmåte ved hvilken 7-klor- eller 7-brom-7-deoxylincomycin fremstilles ved å omsette lincomycin med et Rydon-reagens. Ved denne fremgangsmåte omsettes f.eks. klor eller brom med trifenylfosfin under dannelse av trifenylfosfindihalogenid, et Rydon-reagens.

Ved denne fremgangsmåte kan ikke jod anvendes istedenfor klor eller brom. Med andre ord kan ikke 7-jod-7-deoxylincomycin fremstilles ved denne fremgangsmåte. Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse har derfor den fordel at den er nyttig ved fremstilling av nye forbindelser. Dessuten fås betraktelig bedre utbytter av 7-klor- og 7-brom-7-deoxylincomycin ved foreliggende fremgangsmåte.

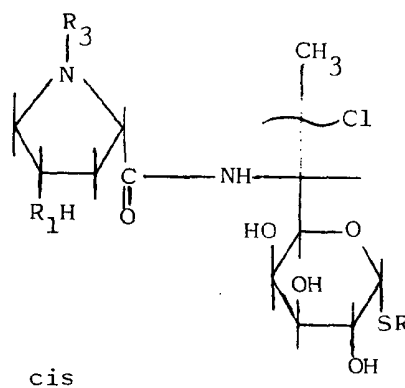
Fra J. B. Lee og T. J. Nolan, Can. J. Chem. 44, 1331-1334 (1966) er det kjent å fremstille desoxyhalogenanaloger av sukkere hvor 1-, 2-, 3- og 4-hydroxygruppene i sukkeret beskyttes og så behandles med trifenylfosfin og carbontetraklorid. Av dette kan det ikke utledes at et thioglycosid hvor 2-, 3- og 4-hydroxygruppene ikke er beskyttet, ved analog behandling bare vil gi en utbytning av 7-hydroxygruppen med halogen.

R₁-gruppen kan være i enten cis- eller trans-stilling som illustrert i følgende formler:



III

og



IV

Om ønskes kan cis- og trans-isomerene skilles ved motstrømsfordeling eller kromatografi enten før eller etter utbytning av 7-hydroxygruppen med halogen.

Når R_3 i formlene B, IB og IIB er hydrogen (formel IB og IIB er henholdsvis formlene I og II hvor Y er acylgruppen av syren B), kan den utbyttes ved passende alkylering eller lignende metode. Fortrinnsvis utføres denne utbytning ved å omsette forbindelsen av formel B, IB eller IIB, hvor R_3 er hydrogen, med en oxo-forbindelse (et aldehyd eller keton) og hydrogenere det dannede addukt med en katalysator som kan bevirke metning av en olefinisk dobbelbinding. Enten platina eller palladium kan anvendes som katalysator.

Fremstillingen av utgangsforbindelsene av formel II er beskrevet i norsk patent 123.609.

Mekanismen ved hvilken trifenyfosfin-carbontetrahalogenidet bevirker utbytningen av 7-hydroxygruppen med halogen er ikke helt oppklart. Mekanismen er slik at en forandring i konfigurasjonen finner sted. Således gir en 7-hydroxyforbindelse av D-erythro-konfigurasjonen en 7(S)-klorforbindelse av L-threokonfigurasjonen. Eksempelvis har 7(S)-klor-7-deoxylincomycin som er erholdt fra lincomycin (lincomycin har D-erythro-konfigurasjonen), L-threo-konfigurasjonen.

Fremgangsmåten er enkel. Alt som kreves er å forene reagensene i et inert oppløsningsmiddel. Reaksjonen forløper godt ved værelsetemperatur (25°C), men forsiktig oppvarming, f.eks. til en tilbake-løpstemperatur på $50 - 60^{\circ}\text{C}$, kan anvendes. I noen tilfelle er reagentet carbontetraklorid eller carbontetrabromid tilstrekkelig som oppløsningsmiddel hvis et overskudd anvendes. I andre tilfelle som med carbontetrajodid, eller når syreaddisjonssalter av utgangslincomycinforbindelsene anvendes, trenges et mere polart oppløsningsmiddel. Egnede som slike mere polare oppløsningsmidler er acetonitril og nitrobenzen. Trifenyfosfinet og carbontetrahalogenidet anvendes optimalt i ekvimolare mengder, skjønt et overskudd av carbontetrahalogenid kan anvendes om ønskes. Et overskudd av trifenyfosfin-carbontetrahalogenidreagentet er ønskelig. Optimalt anvendes 4 mol trifenyfosfin og 4 eller flere mol carbontetrahalogenid for hvert mol utgangsforbindelse.

Forbindelsene av formlene IA, IB, IIA og IIB forekommer enten i den protonerte eller ikke-protonerte form avhengig av pH-omgivelsen. Når den protonerte form menes, er forbindelsen angitt som et syreaddisjonssalt, og når den ikke-protonerte form er ment, er den betegnet som en fri base. De frie baser kan overføres til stabile syreaddisjonssalter ved nøytralisering av den frie base med den pass-

ende syre til under ca. pH 7,0, og fortrinnsvis til ca. pH 2 til pH 6. Egnede syrer til dette formål innbefatter saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, thiocyansyre, fluorkiselsyre, hexafluorarsensyre, hexafluorfosforsyre, eddiksyre, ravsyre, sitronsyre, melkesyre, maleinsyre, fumarsyre, paminsyre, cholsyre, palmitinsyre, slimsyre, kamfersyre, glutarsyre, glycolsyre, fthalsyre, vinsyre, laurinsyre, stearinsyre, salicylsyre, 3-fenylsalicylsyre, 5-fenylsalicylsyre, 3-methylglutarsyre, ortho-sulfobenzoesyre, cyclopentanpropionsyre, 1,2-cyclohexandicarboxylsyre, 4-cyclohexancarboxylsyre, octadecenylravsyre, octenylravsyre, methansulfonsyre, benzensulfonsyre, heliantsyre, Reinecke's syre, dimethyl-dithiocarbaminsyre, cyclohexylsulfaminsyre, hexadecylsulfaminsyre, octadecylsulfaminsyre, 2,4-hexadiensyre, monokloreddiksyre, undecylensyre, 4'-hydroxyazobenzen-4-sulfonsyre, octadecylsvovelsyre, picrinsyre, benzoesyre, kanelsyre og lignende syrer.

Syreaddisjonssaltene kan anvendes til de samme formål som den frie base, eller de kan anvendes for å rense denne. Eksempelvis kan den frie base overføres til et vannoppløselig salt, som picratet, som kan underkastes rensningsprosesser, f.eks. oppløsningsmiddel-ekstraksjoner og vaskinger, kromatografi, fraksjonerte væske-væskeekstraksjoner, og krystallisasjon, og når anvendt for å regenerere den frie baseform ved behandling med alkali eller for å fremstille et annet salt ved metatase. Eller den frie base kan overføres til et vannoppløselig salt, som hydrokloridet eller sulfatet, og den vandige oppløsning av saltet ekstraheres med forskjellige med vann ublandbare oppløsningsmidler før regenerering av den frie baseform ved å behandle den således ekstraherte syreoppløsning, eller overføres til et annet salt ved metatase. De frie baser av formlene IA og IB kan anvendes som puffere eller antisyrer. Forbindelsene av formel I reagerer med isocyanater under dannelselse av urethaner og kan anvendes for å modifisere polyurethanharpikser. De langkjedede forbindelser, dvs. hvor R_2 er alkyl med 8 carbonatomer og mere, har overflateaktive egenskaper og kan anvendes som fuktemidler og emulgeringsmidler. Thiocyansyre-addisjonssaltet danner, når det kondenseres med formaldehyd, harpiksaktige materialer som er nyttige som beise-inhibitorer ifølge U.S. patenter 2.425.320 og 2.606.155. De frie baser danner også gode medier for giftige syrer. Eksempelvis er fluorkiselsyre-addisjonssaltene nyttige som møllimpregneringsmidler ifølge U.S. patenter 1.915.334 og 2.075.359, og

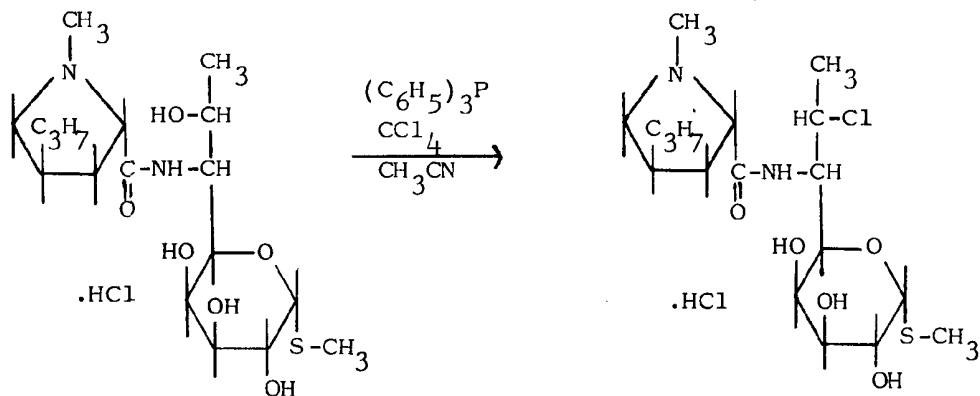
hexafluorarsensyre- og hexafluorfosforsyre-addisjonssaltene er nyttige som parasitticider.

De nære analoger av 7-halogen-7-deoxylincomycin, dvs. hvor $-R_1$ er cis- eller trans-alkyl med inntil 8 carbonatomer, R_3 er methyl eller ethyl, R er alkyl med inntil 8 carbonatomer, har antibakterielle egenskaper, og noen er sammenlignbare med eller bedre enn lincomycin, og kan anvendes til samme formål som lincomycin. De tilsvarende forbindelser hvor R_3 er hydrogen, har likeledes antibakterielle egenskaper, og har dessuten forbedret gram-negativ aktivitet. De andre analoger og isomerer har lignende antibakterielle egenskaper, men i mindre grad, og kan anvendes til samme formål som lincomycin hvor større mengder ikke er uønsket.

De følgende eksempler illustrerer foreliggende fremgangsmåte og produktene ifølge oppfinnelsen. Deler og prosenter er angitt i vekt, og oppløsningsmiddelforhold er angitt i volum hvor annet ikke er anført.

Eksempel 1

7(S)-klor-7-deoxylincomycin-hydroklorid



En oppløsning av 50 g lincomycin-hydroklorid, 120 g trifenylofosfin og 500 ml acetonitril i en 3-liters kolbe forsynt med rører ble avkjølt i et isbad, og 500 ml carbontetraklorid ble tilsatt i én porsjon. Reaksjonsblandingen ble så omrørt i 18 timer uten tilsetning av is til kjølebadet. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet under vakuum på et 50 - 60°C vannbad, hvilket ga en klar,

blek gul viskøs olje. Et like stort volum vann ble tilsatt og blandingen rystet inntil all olje var oppløst. Den dannede suspensjon av hvitt fast stoff $[(C_6H_5)_3PO]$ ble filtrert gjennom en sintret glassmatte og kastet. Filtratet ble innstilt på pH 11 ved tilsetning av 6 N vandig natriumhydroxyd. Et fast bunnfall ble dannet. Den dannede suspensjon ble ekstrahert med 4 x 300 ml kloroform. Vannfasen ble kastet. De forenede kloroformekstrakter ble vasket én gang med 100 ml mettet vandig natriumkloridoppløsning og natriumkloridfasen ble kastet. Kloroformfasen ble inndampet til tørrhet under vakuum på et 50 - 60°C vannbad, og et like stort volum methanol ble tilsatt til residuet, og den dannede oppløsning ble oppvarmet under tilbake-løp i 1 time. Methanoloppløsningen ble inndampet til tørrhet under vakuum på et 50 - 60°C vannbad. Residuet var en klar, blek gul viskøs olje. Et like stort volum vann og 10 ml 37%-ig vandig salt-syre ble tilsatt, og den dannede blanding ble rystet inntil oljen oppløstes og et hvitt fast stoff [mere $(C_6H_5)_3PO$] forble i suspensjon. Suspensjonen ble filtrert gjennom en sintret glassmatte ved pH 1 - 2, og det faste stoff ble kastet. Filtratet ble ekstrahert to ganger med 100 ml carbontetraklorid. Carbontetrakloridfasen ble kastet. Vannfasen ble innstilt på pH 11 ved tilsetning av 6 N vandig natriumhydroxyd og ekstrahert fire ganger med 300 ml's porsjoner kloroform. Det forenede kloroformekstrakt ble vasket tre ganger med 100 ml mettet vandig natriumkloridoppløsning, og natriumkloridfasen ble kastet. Kloroformekstraktet ble tørret over vannfritt magnesium-sulfat, filtrert og filtratet inndampet til tørrhet under vakuum på et 50 - 60°C vannbad. Residuet var et klart, farveløst glass som veiet 45 g og inneholdt ifølge analyse ca. 95% 7(S)-klor-7-deoxylincomycin. Til det urene produkt ble tilsatt 100 ml ethanol under oppvarmning inntil en klar oppløsning var erholdt. Derpå ble 150 ml ethylacetat tilsatt, og den erholdte blanding filtrert gjennom en glassmatte og filtratet innstilt på pH 1 ved tilsetning av mettet ethanolisk hydrogenklorid. Krystallisasjon inntrådte snart. Den erholdte blanding fikk lov til å stå ved 0°C i 18 timer og ble så filtrert gjennom en sintret glassmatte. Det faste stoff ble tørret under vakuum ved 60°C i 18 timer, hvilket ga 35 g (67% utbytte) 7(S)-klor-7-deoxylincomycin-hydroklorid som et ethanolisolvat. Ved omkrystallisasjon fra vandig aceton (7 ml vann til 300 ml aceton) fikk man en analytisk prøve med følgende analyse:

126620

8

Analyse beregnet for $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$

C 45,18; H 7,37; S 6,70; H_2O 3,77.

Funnet: C 45,09; H 7,74; S 6,45; H_2O 4,24.

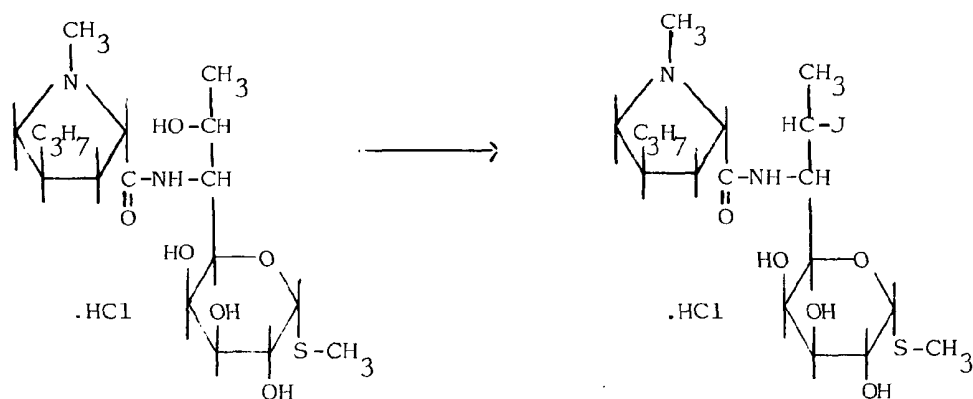
$[\alpha]_D^{H_2O} +145$

Aktivitet: ca. 4 til 8 ganger lincomycin.

Antibakterielt spektrum: samme som lincomycin.

Eksempel 2

7(S)-jod-7-deoxylincomycin-hydroklorid



En oppløsning av 20 g (0,045 mol) lincomycin-hydroklorid, 200 ml acetonitril, 100 g (0,192 mol) carbontetrajodid og 51 g (0,195 mol) trifenyldisfosfin ble omrørt ved $25^{\circ}C$ i 18 timer, filtrert og filtratet inndampet til tørrhet under vakuum. Den gjenværende olje ble rystet godt med 1 liter carbontetraklorid pluss 1 liter 0,1 N vandig saltsyreoppløsning. Vannfasen ble ekstrahert med carbontetraklorid, filtrert og gjort basisk (pH 11) ved tilsetning av 4 N vandig natriumhydroxydoppløsning, og derpå ekstrahert med kloroform. Kloroformekstraktene ble forenet og inndampet til tørrhet under vakuum, hvilket ga 12,5 g 7(S)-jod-7-deoxylincomycin-hydroklorid som et hvitt fast stoff. Dette materiale ble rensert ved gjentatt kromatografering over silicagel under anvendelse av et oppløsningsmiddelsystem bestående av $CHCl_3:CH_3OH$ (7:1 i volum) og overført til hydrokloridsaltet og omkrystallisert fra ethanol, hvilket ga 100 mg (0,5% utbytte) 7(S)-jod-7-deoxylincomycin-hydroklorid som hvite krystaller som viste 4 til 16 ganger aktiviteten av lincomycin.

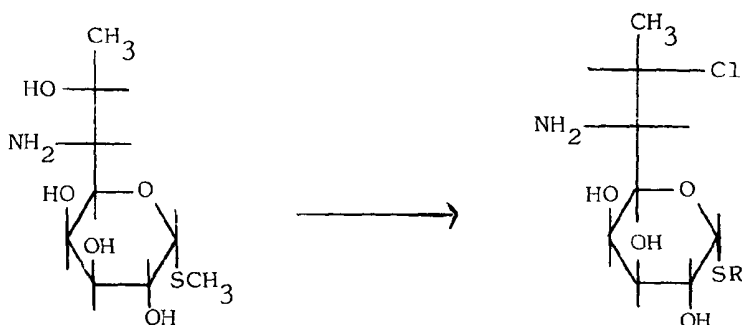
Molvekt: 516 (massespektrografisk).

Eksempel 3

Ved å erstatte carbontetrakloridet i eksempel 1 med carbontetrabromid, fikk man 7(S)-brom-7-deoxylincomycin-hydrobromid som var identisk med en autentisk prøve.

Eksempel 4

Methyl-6-amino-7(S)-klor-6,7,8-trideoxy-1-thio-L-threo- α -D-galactooctopyranosid



En blanding av 1,0 g methyl-6-amino-6,8-dideoxy-1-thio-D-erythro- α -D-galactooctopyranosid, 3,0 g trifenyldfosfin, 10 ml carbontetraklorid og 100 ml acetonitril ble kokt under tilbakesløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble så inndampet til tørrhet under vakuum og residuet renses ved kromatografi over 500 g silicagel under anvendelse av et oppløsningsmiddelsystem av kloroform og metanol (4:1). Produktfraksjonene (bestemt ved tynnskiktskromatografi), ble forenet og inndampet, hvilket ga et fast stoff som ved omkrystallisering fra ethanol ga 250 mg (23,3%) methyl-6-amino-7(S)-klor-6,7,8-trideoxy-1-thio-L-threo- α -D-galactooctopyranosid med smeltepunkt 169 - 172°C.

Ved å erstatte carbontetrakloridet med carbontetrabromid og carbontetraiodid fåes 6-amino-7(S)-brom- og 6-amino-7(S)-jod-6,7,8-trideoxy-1-thio-L-threo- α -D-galactooctopyranosid.

Ved istedenfor methyl-6-amino-6,8-dideoxy-1-thio-D-erythro- α -D-galactooctopyranosid å anvende ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl- og andre alkyl-6-amino-6,8-dideoxy-1-thio-D-erythro- α -D-galactooctopyranosider (U.S. patent 3.316.243), fåes de tilsvarende ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl- og andre alkyl-6-amino-7(S)-klor-,

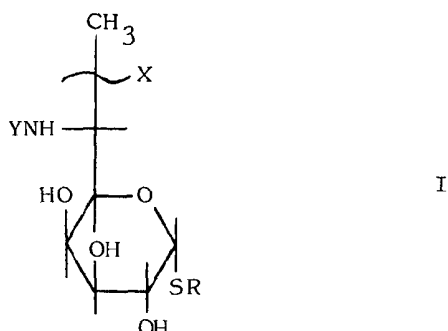
6-amino-7(S)-brom- og -6-amino-7(S)-jod-6,7,8-trideoxy-1-thio-L-threo- α -D-galacto-octopyranosider.

Ved å erstatte lincomycinet i eksempel 1, 2 og 3 med methyl-6,8-dideoxy-6-(4-alkyl-L-2-pyrrolidincarboxamido)-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid (belgisk patent 667.948, sydafrikansk patent 65/3544), fåes methyl-7-klor-, -7-brom- og -7-jod-6,7,8-trideoxy-6-(4-alkyl-L-2-pyrrolidincarboxamido)-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid hvor alkyl er methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl eller octyl, og de isomere former derav. Ved å alkylere pyrrolidin-nitrogenet enten før eller efter halogeneringen ved fremgangsmåtene angitt i belgisk patent 667.948 eller sydafrikansk patent 65/3544, er det tilsvarende 1-alkyl methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl eller octyl og de isomere former derav.

Alle ovenstående forbindelser kan også fåes i 7(R)-konfigurasjonen ved istedenfor D-erythro-utgangsforbindelsene å anvende de tilsvarende L-threo-utgangsforbindelser. Fremstilling av de sistnevnte er beskrevet i belgisk patent 667.948 og sydafrikansk patent 65/3544.

P a t e n t k r a v

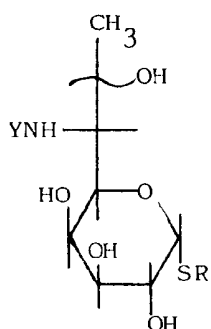
Fremgangsmåte ved fremstilling av 7-halogen-7-deoxy-1-thio- α -D-galacto-octopyranosider med den generelle formel:



og syreaddisjonssalter derav, hvor Y er hydrogen eller acylgruppen av en syre av formelen:



hvor R_1 er oxygen, alkyliden med inntil 20 carbonatomer, cycloalkyliden med 3 - 8 carbonatomer eller aralkyliden med inntil 12 carbonatomer, R_1' er alkyl med inntil 20 carbonatomer, cycloalkyl med 3 - 8 carbonatomer eller aralkyl med inntil 12 carbonatomer, R_2 er R_1' eller Z, med det forbehold at når R_1 er oxygen, er R_2 lik Z, Z er en beskyttende hydrocarbyloxycarbonylgruppe som kan fjernes ved hydrogenolyse, trityl, difenyl-(p-methoxyfenyl)-methyl, bis-(p-methoxyfenyl)-fenylmethyl, benzyl eller p-nitrobenzyl, R_3 er R_2 eller hydrogen, R er alkyl med inntil 20 carbonatomer, og X er klor, brom eller jod, k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse av den generelle formel:



II

hvor Y og R er som ovenfor angitt, omsettes med trifenylfosfin og carbontetrahalogenid i et inert oppløsningsmiddel, og når den erholdte forbindelse inneholder substituenten Z, fjernes denne eventuelt ved hydrogenolyse og substituenten R'_1 innføres eventuelt på pyrrolidin-nitrogenet ved alkylering på i og for seg kjent vis, og at den erholdte forbindelse eventuelt overføres til et syreaddisjonssalt på i og for seg kjent vis.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 123609

Canadian Journal of Chemistry 44, 1331-34 (1966)