



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.04.1966 (P. 114203)

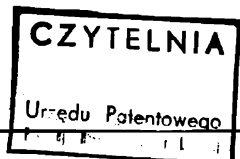
Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.01.1976

MKP C07d 27/04

Int. CL.²
C07D 207/02



Twórcy wynalazku: Robert David Birkenmeyer, Fred Kagan

Uprawniony z patentu: The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania 7-chloro-7-dezoksylinkomycyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 7-chloro-7-dezoksylinkomycyny o ogólnym wzorze 1, w którym Ac oznacza wodór, grupę karboksylową, korzystnie grupę acylową podstawionego w pozycji 4 kwasu L-2-pyrolidynokarboksylowego o wzorze ogólnym 6 lub 7, w którym R₁ oznacza grupę alkilidenową o nie więcej niż 20 atomach węgla, korzystnie nie więcej niż 8 atomach węgla, cykloalkilidenową o 3—8 atomach węgla, lub aralkilidenową o nie więcej niż 12 atomach węgla, korzystnie nie więcej niż 8 atomach węgla, a R₂ oznacza grupę alkilową o nie więcej niż 20 atomach węgla, korzystnie nie więcej niż 2 atomach węgla, grupę acylową podstawionego w pozycji 4 kwasu L-2-pyrolidynokarboksylowego o wzorze ogólnym 8, 9, 10, w których R₁, o ile występuje, ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę zabezpieczającą, która może być usunięta na drodze hydrogenolizy lub solwolizy lub grupę o wzorze -H'HX, w którym X oznacza anion, a R oznacza rodnik alkilowy w grupie merkaptanowej, korzystnie o nie więcej niż 20 atomach węgla, a zwłaszcza nie więcej niż 8 atomach węgla.

Sposób według wynalazku polega na reakcji związku o wzorze ogólnym 2, w którym R i Ac mają wyżej podane znaczenie, z chlorkiem tionylu i solwolizie otrzymanego cyklicznego siarczynu o ogólnym wzorze 4, w którym R i Ac mają wyżej podane znaczenie, w celu usunięcia grupy cyklicznego siarczynu.

2

Reakcja związku o wzorze ogólnym 2, w którym R i Ac mają wyżej podane znaczenie, z chlorkiem tionylu w temperaturze otoczenia prowadzi do powstania cyklicznego siarczynu, związanego z pierścieniem poprzez atomy tlenu w pozycji 3, 4 (cykliczny 3,4-siarczyn) o ogólnym wzorze 3, w którym R i Ac mają wyżej podane znaczenie, podczas gdy prowadzenie reakcji z chlorkiem tionylu w temperaturze podwyższonej powoduje, że związki o ogólnych wzorach 2 i 3, w których R i Ac mają wyżej podane znaczenie, przechodzą w cykliczny 3,4-siarczyn o ogólnym wzorze 4, w którym R i Ac mają wyżej podane znaczenie, oraz w dwusiarczyn o ogólnym wzorze 5, w którym R i Ac mają wyżej podane znaczenie. W trakcie solwolizy, związku o ogólnych wzorach 4 i 5, przechodzą w 7-chloro-7-dezoksylinkomycynę o ogólnym wzorze 1.

W występujących w tym procesie związkach Ac, jak już wspomniano, oznacza atom wodoru lub grupę karboksylową, a R oznacza rodnik alkilowy w grupie merkaptanowej. Korzystne jest przy tym, żeby Ac i R oznaczały grupy, nie ulegające reakcji z chlorkiem tionylu.

Przykładami grup alkilowych o nie więcej niż 20 atomach węgla (R, HR i R₂) są grupy: metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, pentylowa, heksylowa, heptylowa, oktylowa, nonylowa, decylowa, undecylowa, dodecylowa, tridecylowa, tetradecylowa, pentadecylowa, heksadecylowa, heptadecylowa, oktadecylowa, nonadecylowa i eikozylowa oraz ich

odmiany izomeryczne. Przykładami grup cykloalkilowych są grupy: cyklopropylowa, cyklobutylova, cyklopentylowa, cykloheksylowa, cykloheptylova, 2-metylocyklopentylowa, 2,3-dwumetylocyklobutylova, 2-metylocyklobutylova i 3-cyklopentylpropylowa. Przykładami grup aryloalkilowych są grupy: benzylowa, fenetylova, 3-fenylpropylowa i 1-naftylometylova.

Przykładami grup alkilidenowych, cykloalkilidenowych i aryloalkilidenowych (R_1) są grupy: metylenowa, etylenowa, propylenowa, butylenowa, pentylenowa, heksylenowa, heptylenowa, oktylenowa, nonylenowa, decylenowa, undecylenowa, dodecylenowa, tridecylenowa, tetradecylenowa, pentadecylenowa, heksadecylenowa, heptadecylenowa, oktadecylenowa, nonadecylenowa, eikozylenowa i ich odmiany izomeryczne, cyklopropylenowa, cyklobutylenowa, cyklopentylenowa, cykloheksylenowa, cykloheptylenowa, cyklooktylenowa, 2-cyklopropyloetylenowa, 3-cyklopentylpropylenowa, benzylidenowa, 2-fenylotylenowa, 3-fenylpropylenowa i 1-naftylo — metylenowa.

Jak wynika z ogólnych wzorów 11 i 12, grupa HR, może występować zarówno w położeniu cis, jak i trans.

W razie potrzeby, izomery cis i trans można rozdzielić metodą chromatografii lub rozdzielu przeciwnaprowadowego zarówno przed, jak i po wymianie grupy 7-hydroksylowej na atom chloru.

Wyjściowe związki, wyrażone ogólnym wzorem 2, w którym Ac oznacza grupę karboksylową, otrzymuje się przez acylowanie związku o ogólnym wzorze 13, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przy użyciu podstawionego w pozycji 4 kwasu L-2-pirolidynokarboksylowego, o ogólnych wzorach 6 lub 7, w których R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Wyjściowy kwas o ogólnym wzorze 6 otrzymuje się na drodze reakcji związku 4-keto o ogólnym wzorze 8, w którym Z oznacza grupę ochronną, dającą się usunąć przez wodorolizę lub solwolizę, z oddczynnikiem Wittiga (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 380 992). Odpowiednimi do tego celu grupami ochronnymi są grupy: trójfenylo-metylova, dwufenyl(p-metoksyfenyl)-metylova, dwu(p-metoksyfenyl)-fenylometylova, benzylowa i p-nitrobenzylowa oraz grupy alkoksyl i aryloksykarbonylowe.

Przykłady tych ostatnich stanowią trzeciorzędowe grupy butoksykarbonylowe, grupy benzylksykarbonylowe o ogólnym wzorze 14, w którym X oznacza atom wodoru, chloru lub bromu albo grupę nitrową lub metoksylova, np. grupy benzylksykarbonylova, p-nitrobenzylksykarbonylova, p-bromo i p-chlorobenzylksykarbonylova oraz grupy fenylksykarbonylowe o ogólnym wzorze 15, w którym X_1 oznacza atom wodoru, grupę allilowā lub alkilowā o nie więcej niż 4 atomach węgla takie, jak grupa fenylksykarbonylova, p-toliloksykarbonylova, p-etylofenylkarbonylova, p-allilofenyloksykarbonylova i tym podobne.

Związek o wzorze ogólnym 8 przeprowadza się zatem w związek o ogólnym wzorze 9, który przez uwodornienie wobec platyny jako katalizatora (to

jest katalizatora skutecznego dla uwodornienia wiązania podwójnego, lecz nie katalizującego wodorolizy, przechodzi w związek o ogólnym wzorze 10.

Wyjściowe związki o ogólnym wzorze 2, w którym Ac oznacza wodór, można acylować przy użyciu kwasów o ogólnych wzorach 8, 9 lub 10, w celu wytworzenia związków o wzorze ogólnym 2, w którym Ac stanowi rodnik kwasów o wzorach ogólnych 8, 9 lub 10. Związek o wzorze ogólnym 2, w którym Ac stanowi rodnik kwasu o wzorze ogólnym 8, można następnie przy użyciu odczynnika Wittiga przeprowadzić w związek o wzorze ogólnym 2, w którym Ac stanowi rodnik kwasu o wzorze ogólnym 9, który opisanym wyżej sposobem uwodarnia się do związku o wzorze ogólnym 2, w którym Ac stanowi rodnik kwasu o wzorze ogólnym 10. Uwodornienie zarówno kwasu o wzorze ogólnym 9, jak i pochodnej acylowej o wzorze ogólnym 2, w której Ac stanowi rodnik kwasu o wzorze ogólnym 9, prowadzi do uzyskania mieszaniny izomerów cis i trans, którą można rozdzielić metodą chromatografii lub rozdzielu przeciwnaprowadowego.

Takim samym sposobem związki o ogólnym wzorze 2, w którym Ac oznacza rodnik kwasu o wzorze ogólnym 9 i 10, przeprowadza się w odpowiednie związki o ogólnym wzorze 2, w którym Ac oznacza rodnik kwasów o wzorach ogólnych 6 i 7.

Mechanizm wymiany grupy 7-hydroksylowej na atom chloru pod wpływem chloru tionylo nie jest w pełni wyjaśniony, oczywistym jest tylko, że powoduje on zmianę konfiguracji. Ze związku 7(R)-hydroksylowego o konfiguracji D-erytro powstaje zatem związek 7(S)-chloro- o konfiguracji L-treo. Na przykład 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyna, pochodząca od linkomycyny (linkomycyna ma konfigurację D-erytro), ma konfigurację L-treo. Ustalono jednak, że reakcja przebiega przez kilka stadiów pośrednich, w kolejności, zaznaczonej na schemacie 1.

Produktami pośrednimi są: związek o wzorze ogólnym 3, cykliczny 3,4-siarczyn o wzorze ogólnym 4 oraz dwusiarczyn o wzorze ogólnym 5, w których R i Ac mają wyżej podane znaczenie.

Jeśli to pożądanę, w trakcie reakcji można wydzielić każdy z trzech produktów pośrednich o wzorach ogólnych 3, 4 lub 5.

Reakcję przeprowadza się przez zmieszanie związku wyjściowego o ogólnym wzorze 2, stosowanego zwłaszcza w postaci soli addycyjnej z kwasem, np. chlorowodoru, z chlorkiem tionylo, korzystnie w obecności rozpuszczalnika obojętnego, łagodnie ogrzewając, korzystnie w temperaturze wrzenia, aż do uzyskania wymiany grupy 7-hydroksylowej na atom chloru. Reakcję przeprowadza się najlepiej w atmosferze obojętnej, np. azotu. Odpowiednim rozpuszczalnikiem jest czterochlorek węgla, ale można stosować też inne rozpuszczalniki obojętne takie, jak chloroform, chlorek metylenu, chlorek etylenu, eter, benzen i tym podobne.

Korzystny sposób postępowania polega na mieszanii mieszaniny reakcyjnej w temperaturze pokojowej w okresie czasu, na przykład od około 1 do 18 godzin, bądź tak długo, aż uzyska się wy-

starzejaco klarowny roztwór, a następnie podgrzaniu mieszaniny do temperatury od około 50°C do 100°C, (np. do temperatury wrzenia 77°C dla czterochloru węgla). Po zakończeniu reakcji, co następuje zazwyczaj po upływie około 1—5 godzin ogrzewania pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę reakcyjną pozostawia się do schłodzenia, korzystnie w atmosferze azotu. Całą substancję wydzieloną w trakcie chłodzenia zbiera się i suszy. Rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni, utrzymując temperaturę korzystnie poniżej około 35°C, a wytrącającą się substancję zbiera się, chłodzi i poddaje działaniu usuwającemu siarczyn z produktów pośrednich. Zebrana substancję następnie oczyszcza się przez ekstrakcję rozpuszczalnikami i/lub krystalizację i odzyskuje się produkt końcowy w postaci wolnej zasady albo soli addycyjnej z kwasem. Grupę siarczynu usuwa się na drodze solwolizy, na przykład gorącą wodą, gorącym, rozcieńczonym kwasem solnym lub gorącym etanolem albo podobnym alkoholem, bądź po prostu doprowadzając pH do wartości 11 przy użyciu NaOH lub podobnego wodorotlenku. Zastosowanie ługu jest szczególnie korzystne jako, że katalizuje on hydrolizę, która przebiega skutecznie bez potrzeby ogrzewania.

Stosunki ilościowe reagentów mogą zmieniać się w szerokim zakresie. Wprawdzie ze stechiometrycznego stosunku wynika, że konieczne jest stosowanie co najmniej 3 moli chloru tionylu na mol związku wyjściowego, można stosować dowolną większą jego ilość, lecz zwykle nie jest konieczne lub pożądane użycie większego, niż 10-krotny, nadmiaru. Korzystnie stosuje się 2- lub 3-krotny nadmiar. Ilość rozpuszczalnika jest dowolna i można ją zmieniać w szerokim zakresie, zgodnie z praktyką w tej dziedzinie. Zazwyczaj wystarcza zastosowanie około 15—30 objętości rozpuszczalnika na każdą część stałej substancji wyjściowej. Z uwagi na rozpuszczalność produktu w chloru tionylu znaczenie ma natomiast stosunek ilości rozpuszczalnika do chloru tionylu. Jeśli stosunek objętościowy rozpuszczalnika do chloru tionylu jest duży, to pożądany produkt wytrąca się podczas chłodzenia mieszaniny reakcyjnej i obróbka produktu jest uproszczona. Przy zastosowaniu, na przykład czterochloru węgla, mieszanina produktów wytrąca się bezpośrednio podczas chłodzenia mieszaniny reakcyjnej, jeśli stosunek objętościowy czterochloru węgla do chloru tionylu utrzymuje się w zakresie od około 10 do 1.

Związki o ogólnych wzorach 1 i 2, w których Ac oznacza rodnik kwasu o wzorze ogólnym 6 i 7, oraz związki o wzorze ogólnym 13 występują w zależności od wartości pH środowiska w postaci protonowanej lub nieprotonowanej. O ile pożądana jest postać protonowana, wówczas związek przeprowadza się w sól addycyjną, z kwasem, a gdy chodzi o postać nieprotonowaną, pozostaje jako wolna zasada. Wolne zasady można przeprowadzać w trwałe sole addycyjne z kwasami przez zobojętnianie odpowiednim kwasem do wartości pH poniżej 7, korzystnie do około 2—6. Odpowiednimi do tego celu kwasami są kwasy: solny, siarkowy, fosforowy, tiocyjanyowy, sześciofluorokrzemowy, sześciofluoroarsenowy, sześciofluorofosforowy, octowy, bursztynowy,

cytrynowy, mlekowy, maleinowy, fumarowy, pamiowy, cholewowy, palmitynowy, śluzowy, kamforowy, glutarowy, glikolowy, ftalowy, winowy, laurynowy, stearynowy, salicylowy, 3-fenylsalicylowy, 5-fenylsalicylowy, 3-metyloglutarowy, o-sulfobenzoowy, cyklopentanopropionowy, 1,2-cykloheksanodwukarboksylowy, 4-cykloheksanokarboksylowy, octadecylobursztynowy, oktenylobursztynowy, metanosulfonowy, benzenosulfonowy, heliantynowy, Reineckiego, dwumetylodwutiotkarbaminowy, cykloheksyloaminosulfonowy, heksadecyloamidossulfonowy, octadecyloamidossulfonowy, sorbinowy, jednochlorooctowy, undecylowy, 4'-hydroksyazobenzeno-4-sulfonowy, oktadecylosiarkowy, pikrynowy, benzoowy, cynamonowy i tym podobne.

Sole addycyjne z kwasami można stosować do tych samych celów, co wolną zasadę lub do wzmacniania jej działania. Wolną zasadę można na przykład przeprowadzić w rozpuszczalną w wodzie sól, taką, jak pikrynian, którą poddaje się oczyszczeniu, na przykład przez ekstrakcję rozpuszczalnikami i przemycie, rozdzielowi chromatograficznemu, frakcjonowanej ekstrakcji ciecz-ciecz i krystalizacji, a następnie regeneruje się wolną zasadę, działając ługiem, lub wytwarza inną sól za pomocą reakcji podwójnej wymiany. Wolną zasadę można również przeprowadzić w rozpuszczalną w wodzie sól taką, jak chlorowodorek lub siarczan, a wodny roztwór soli ekstrahować różnymi niemieszanymi się z wodą rozpuszczalnikami oraz można zregenerować wolną zasadę z takiego roztworu kwaśnego ekstraktu lub w reakcji podwójnej wymiany przeprowadzić w inną sól. Wolne zasady o ogólnych wzorach 1 i 2, w których Ac oznacza rodnik kwasu o wzorze ogólnym 6 lub 7 oraz o wolną zasadę o wzorze ogólnym 13 można stosować jako bufony lub środki zobojętniające kwasy. Związki wyrażone ogólnymi wzorami 1, 2 i 13 reagują z izocyjanianami z wytworzeniem uretanów i mogą być stosowane do modyfikacji żywic poliuretanowych.

Związki długołańcuchowe, to jest takie, w których R_1 oznacza grupę alkilową, zawierającą powyżej 8 atomów węgla, wykazując właściwości powierzchniowo-czynne i mogą być stosowane jako środki zwilżające i emulgatory. Addycyjna sól kwasu tiocyjanyowego poddana kondensacji z formaldehydem tworzy substancję żywiczną użyteczną jako inhibitory piklowania (opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 425 320 i nr 2 606 155). Wolne zasady są również dobrym środkiem rozpraszającym toksyczne kwasy. Na przykład, addycyjne sole kwasu sześciofluorokrzemowego są użyteczne, jako środki przeciwmolowe (opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 1 915 334 i nr 2 075 359) oraz addycyjne sole kwasu sześciofluoroarsenowego i kwasu sześciofluorofosforowego są użyteczne jako środki antypasożytnicze (opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 122 536 i nr 3 122 552).

Bliskie analogi 7-chloro-7-dezoksylinkomycyny, to jest te, w których grupa o wzorze $-R_1H$ oznacza grupę cis lub trans alkilową o nie więcej niż 8 atomach węgla, R_2 oznacza grupę metylową lub etylową i R oznacza grupę alkilową o nie więcej niż 8 atomach węgla, posiadając właściwości antybakteryj-

ne i działanie niektórych z nich jest porównywalne lub lepsze od działania linkomycyny i mogą być stosowane do tych samych celów, co linkomycyna. Inne analogi i izomery wykazują podobne własności antybakteryjne, lecz w mniejszym stopniu i można je stosować do tych samych celów, co linkomycynę, tam, gdzie nie ma zastrzeżeń co do większych ilości związku.

Następujące przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku, ale nie ograniczając jego zakresu.

O ile nie zaznaczono tego oddzielnie, wartości podano w częściach i procentach wagowych, a stosunki rozpuszczalników dotyczą objętości.

Przykład I. 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyna (7-chloro-6,7,8-trójdeokszy-6-) trans-1-metylo-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksamido-(1-tio-L-treo- α -D-galacto-octopiranozyd metylu).

Związek o wzorze 16. Wolną zasadę otrzymuje się w sposób następujący: zawiesinę 221,0 g, to jest 0,5 mola, chlorowodoru linkomycyny w 5 l czterochloru węgla miesza się w temperaturze 25°C w atmosferze azotu. Jednocześnie dodaje się szybko 900 ml chlorku tionylu i miesza się w ciągu dalszych 2 godzin. W tym czasie osad rozpuszcza się i uzyskuje się klarowny roztwór. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, przerywa się ogrzewanie i poprzez belkotkę przepuszcza się azot, przez bursztynowy roztwór, aż do momentu gdy temperatura w kolbie spadnie do 25°C. Następnie oddestylowuje się w próżni około 4 l cieczy utrzymując w kolbie temperaturę poniżej 35°C. Wytrącając się w czasie destylacji żółty osad zbiera się i suszy. Osad ten rozpuszcza się w około 300 ml metanolu, chłodzi do temperatury 25°C, alkalizuje do pH=11 przy użyciu wodnego 2n roztworu wodorotlenku sodu, rozcieńcza się wodą do objętości około 1200 ml i dobrze ekstrahuje eterem. Ekstrakty eterowe łączy się, przemywa małą ilością wody, suszy się nad bezwodnym siarczynem magnezu i przesącza. Po odparowaniu części próbki połączonych ekstraktów otrzymuje się bezpostaciowy, żółty osad wolnej zasady 7(S)-chloro-7-dezoksy-linkomycyny.

Chlorowodorek otrzymuje się w sposób następujący: do przesącza poprzednio uzyskanego wprowadza się gazowy chlorowódór, co wywołuje wytrącenie chlorowodoru 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny, który wydziela się i krystalizuje z etanolu i octanu etylu. Otrzymuje się krystaliczny chlorowodorek 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny, hydratowany w przybliżeniu w stosunku cząsteczka na cząsteczkę, z wydajnością 32%.

Wyniki analizy. Wartości obliczone dla $C_{18}H_{32}ClN_2O_8S \cdot HCl \cdot H_2O$: C-45,18, H-7,37, Cl-14,82, N-5,86, S-6,70, H_2O -3,77; wartości oznaczone: C-44,70, H-7,65, Cl-14,27, N-5,78, S-6,45, H_2O -3,85.

$[\alpha]_D^{20} +130^\circ C$ (C-0,9858 g/200 ml). Działanie: około 4 razy do 8 razy silniejsze niż linkomycyna. Własności antybakteryjne: takie same, jak linkomycyny.

Przykład II. Cykliczny 3,4-siarczyn linkomycyny o wzorze 17.

Reakcję opisaną w przykładzie I, zatrzymuje się

po upływie 2 godzin przed ogrzaniem do wrzenia i dodaje się duży nadmiar (45 l) eteru. Wytrąca się wówczas biały osad monohydratu chlorowodoru cyklicznego 3,4-siarczynu linkomycyny, który podczas hydrolizy w środowisku alkalicznym (neutralizacja do pH=11 przy użyciu NaOH) przechodzi w linkomycynę, określoną następującymi wynikami analiz. Wartości obliczone dla $C_{18}H_{32}N_2O_7S \cdot HCl \cdot H_2O$: C-42,63, H-6,96, Cl-6,99, N-5,53, S-12,69; wartości oznaczone: C-42,40, H-6,70, Cl-7,44, N-5,65, S-12,84; Ciężar molowy: spektrometr masowy — 452, obliczony — 452.

Przykład III. Cykliczny 3,4-siarczyn 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny o wzorze 18.

Opisaną w przykładzie I reakcję zatrzymuje się z chwilą uzyskania żółtego osadu i osad ten rozdziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym przy użyciu 250 ml mieszaniny metanolu i chloroformu w stosunku 1:9. Po przepuszczeniu 3 l przedgonu, zbiera się i łączy frakcje 9—24, odparowuje do sucha i ponownie rozdziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym przy użyciu 50 ml tej samej mieszaniny rozpuszczalników. Przepuszcza się 700 ml przedgonu i łączy frakcje 3—9, odparowuje do sucha i jeszcze raz rozdziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym przy użyciu 50 ml tej samej mieszaniny rozpuszczalników. Przepuszcza się 700 ml przedgonu i łączy frakcje 3—9, odparowuje do sucha i jeszcze raz rozdziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym przy użyciu 50 ml tej samej mieszaniny rozpuszczalników. Przepuszcza się 700 ml przedgonu, zbiera się frakcje 3—9, odparowuje do sucha i otrzymuje się cykliczny 3,4-siarczyn 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny, z którego na drodze hydrolizy w środowisku alkalicznym (jak w przykładzie II) otrzymuje się 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny o następujących właściwościach: $[\alpha]_D^{20} +171^\circ C$ (C-0,802); ciężar molowy: spektrometr masowy — 471, obliczony — 471; wyniki analiz — wartości obliczone dla $C_{18}H_{31}ClN_2O_8S_2$: C-45,89, H-6,63, N-5,95, S-13,61, Cl-7,53; wartości oznaczone: C-46,02, H-6,54, N-5,99, S-13,20, Cl-7,59.

Przykład IV. Siarczyn dwucyklicznego 3,4-siarczynu 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny o wzorze 19.

Siarczyn dwucyklicznego 3,4-siarczynu 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny otrzymuje się przez złączenie frakcji 3—8 z pierwszego rozdzielu chromatograficznego, opisanego w przykładzie III, i odparowanie do sucha. W wyniku hydrolizy w środowisku alkalicznym (jak w przykładzie II) otrzymuje się 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycynę o następujących właściwościach. Temperatura topnienia 184—186°C. Wyniki analizy, wartości obliczone dla $C_{36}H_{60}Cl_2N_4O_{12}S_4$: C-43,76, H-6,12, N-5,67, Cl-7,18, S-16,23; wartości oznaczone C-39,93, H-5,71, N-5,41, Cl-7,48, S-16,002.

Przykład V. Wolna zasada 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny.

Powtarza się sposób postępowania, podany w przykładzie I z tym, że jako rozpuszczalnik ekstrak-

cyjny zamiast eteru stosuje chlorek metylenu oraz połączone ekstrakty przesącza się i odparowuje do sucha. Z wydajnością 64⁰/₁₀₀ otrzymuje się żółty, bezpostaciowy osad wolnej zasady 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny. 15 g tego bezpostaciowego osadu adsorbuje się na 30 g żelu krzemionkowego w chlorku metylenu, suszy się i wprowadza do kolumny o średnicy 3 cale, wypełnionej 1500 g żelu krzemionkowego. Kolumnę eluuje się następnie porcjami po 200 ml mieszaniny metanolu z chloroformem w stosunku 1+19, uprzednio przepuszczając 1 litr przedgonu.

Fracje 26,27 i 28 łączy się, odparowuje do sucha i otrzymuje się 1,04 g bezpostaciowego osadu czystej, w zasadzie wolnej zasady 7(S)-chloro-7-bezoksylinkomycyny. Wykazuje ona własności antybakteryjne w tym samym zakresie, co chlorowodorek 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny, uzyskany według przykładu I.

Przykład VI. 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny C/7-chloro-6,7,8-trójdoksy-6-(trans-1-metylo-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-L-treo- α -D-galacto-oktopiranozyd etylu o wzorze 20. Zawiesinę 1 g chlorowodoru linkomycyny C/chlorowodorek S-demetylo-S-etylolinkomycyny według opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 316 243 i nr 3 359 163) w 25 ml czterochlorku węgla i 4,5 ml chlorku tionylu miesza się w atmosferze azotu w temperaturze 25°C w ciągu 2 godzin. Po upływie 15 minut uzyskuje się klarowny roztwór.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną i odparowuje do sucha w próżni. Otrzymuje się żółty osad, który suszy się w próżni w temperaturze 40°C w ciągu 18 godzin. Produkt rozpuszcza się z kolei w około 15 ml gorącego etanolu, alkalizuje się wodorotlenkiem sodowym tak, jak w przykładzie I, i rozcieńcza wodą do objętości 300 ml. Wodny roztwór ekstrahuje się pięciokrotnie 100 ml eteru. Eterowe ekstrakty łączy się, suszy nad siarczanem magnezu, przesącza, nasycza się gazowym chlorowodorem i odparowuje. Otrzymuje się brązową pozostałość, którą krystalizuje się dwukrotnie z mieszaniny etanolu i octanu etylu (rozpuszczając w minimalnej ilości etanolu i octanu etylu, dodawanego do zmętnienia). Uzyskuje się 200 mg białych kryształów chlorowodoru 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny C, wykazującej takie samo działanie i własności, co chlorowodorek 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny, otrzymywany według przykładu I.

Podstawiając zamiast merkaptanu etylowego, jak to miało miejsce według przykładu I opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 316 243, inne merkaptany alkilowe, np. merkaptan propylowy, butylowy, pentylowy, heksylowy, heptylowy, oktylowy, nonylowy, decylowy, undecylowy, dodecylowy, tridecylowy, tetradecylowy, pentadecylowy, heksadecylowy, heptadecylowy, oktadecylowy, eicosylowy i ich odmiany izomeryczne, merkaptany cykloalkilowe, np. merkaptan cyklopropylowy, cyklobutylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptylowy, cyklooktylowy, 2-metylocyklo, pentylowy, 2,3-dwumetylocyklobutylowy, 2-metylocyklobutylowy, i 3-cyklopentylpropylowy

lub merkaptany aryloalkilowe, np. merkaptan benzylowy, fenetylowy, 3-fenylpropylowy i 1-naftylo-metylowy otrzymuje się odpowiednie 6,8-dwudoksy-6-(trans-1-metylo-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-D-eryto- α -D-galacto-oktopiranozydy alkilu, cykloalkilu i aryloalkilu, które działaniem chlorkiem tionylu według powyższego sposobu przeprowadza się w odpowiednie 7-chloro-6,7,8-trójdoksy-6-(trans-1-metylo-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-L-treo- α -D-galacto-oktopiranozydy alkilu, cykloalkilu i aryloalkilu. Otrzymywane w ten sposób związki (zarówno związki 6,8-dwudoksy- jak i 7(S)-chloro-6,7,8-trójdoksy), w których grupa alkilowa oznacza grupę propylową, butylową, pentylową i heksylową (uzyskane odpowiednio przez zastosowanie merkaptanu propylowego, butylowego, pentylowego i heksylowego) są szczególnie skuteczne w działaniu antybakteryjnym i wykazują te same własności, co linkomycyna.

Przykład VII. 7-chloro-6,7,8-trójdoksy-6-(trans-1-alkilo-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-L-treo- α -D-galacto-oktopiranozydy metylu o ogólnym wzorze 21, w którym R₃ oznacza grupę metylową lub etylową.

Zawiesinę 116 mg wolnej zasady 6,8-dwudoksy-6-(trans-1-etylo-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-D-eryto- α -D-galacto-oktopiranozydu metylu w 3 ml czterochlorku węgla i 0,7 l ml chlorku tionylu miesza się w temperaturze 25°C aż do uzyskania klarownego roztworu (około 15 minut) i pozostawia się w temperaturze 25°C na okres 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną i odparowuje w próżni do sucha w celu uzyskania żółtego osadu, z którym postępuje się dalej według opisu z przykładu VI. Produkt nie krystalizuje, więc rozpuszczalniki krystalizacyjne odparowuje się i otrzymuje 17 mg brązowego, bezpostaciowego osadu chlorowodoru 7-chloro-6,7,8-trójdoksy-6-(trans-1-etylo-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-L-treo- α -D-galacto-oktopiranozydu metylu. Stwierdzono, że działa on 8 razy silniej przeciw bakteriom Gram-dodatnim i 16 do 64 razy silniej przeciw bakteriom Gram-ujemnym, niż linkomycyna.

Chlorowodorek 7-chloro-6,7,8-trójdoksy-6-(cis-1-etylo-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-L-treo- α -D-galactooktopiranozydu metylu, który wykazuje same własności antybakteryjne, otrzymuje się, podstawiając epimer cis.

Chlorowodorki 7-chloro-6,7,8-trójdoksy-6-(cis-1-trans-1-metylo-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-L-treo- α -D-galacto-oktopiranozydów metylu otrzymuje się podstawiając analogi 1-metylo-

Epimery cis i trans, stosowane według powyższych przykładów jako substancje wyjściowe, otrzymuje się wychodząc zgodnie z opisem patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 380 992 z bromku butylotrójfenylofosfoniowego w celu wytworzenia kwasu, wyrażonego ogólnym wzorem 10, w którym to kwasie acyluje się α -MTL(6-amino-6,8-dwudoksy-1-tio-D-eryto- α -D-galacto-oktopiranozyd metylu).

Stosując zamiast bromku butylotrójfenylofosfoni-

wego inne podstawione bromki trójfenylofosfonio-
we, w których podstawnik oznacza grupę metylo-
wą, etylową, propylową, pentylową, heksylową,
heptylową, oktylową, nonylową, decylową, unde-
cylową, dodecylową, tridecylową, tetradecylową,
pentadecylową, heksadecylową, heptadecylową, ok-
tadecylową, nonadecylową, eicosylową i ich odmia-
ny izomeryczne, cyklopropylową, cyklobutylową, cy-
klopentylową, cykloheksylową, cykloheptylową, cy-
klooktylową, 2-cyklopropyl-etylową i 3-cyklopenty-
lopropylową, benzylową, fenetylową, 3-fenylpropy-
lową i 1-naftylometylową oraz stosując zamiast α -
-MTL inne 6-amino-6,8-dwudezoksyl-1-tio-D-erytro-
- α -D-galakto-oktopiranozydy alkilu, cykloalkilu lub
aryloalkilu, przy czym grupa alkilowa oznacza grupę
etylową propylową, butylową, pentylową, heksy-
lową, heptylową, oktylową, nonylową, decylową,
undecylową, dodecylową, tridecylową, tetradecylową,
pentadecylową, heksadecylową heptadecylową, ok-
tadecylową, nonadecylową, eicosylową i ich odmiany
izomeryczne, grupa cykloalkilowa oznacza grupę cy-
klopropylową, cyklobutylową, cyklopentylową, cy-
kloheksylową, cyklopentylową, cyklooktylową, 2-me-
tylocyklopentylową, 2,3-dwumetylocyklobutylową, 2-
-metylocyklobutylową i 3-cyklopentylpropylową
oraz grupa aryloalkilowa oznacza grupę benzylową,
fenylową, 3-fenylpropylową i 1-naftylometylową,
otrzymuje się odpowiednie 6-(4-alkilo-4-cykloalki-
lo-4-aryloalkilo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-
-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozydy alkilu, cyklo-
alkilu i aryloalkilu. Zastępując np. 4-butyl-1-ben-
zyloksykarbonylo-L-prolinę przez 4-metylo-, 4-ety-
lo-, 4-propyl-, 4-pentyl- i 4-heksyl-1-benzyl-
oksykarbonylo-L-proliny otrzymuje się 6,8-dwudezoksy-
-6)-1-benzyl-oksokarbonylo-4-metylo-L-2-pirolidyno-
-karboksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopi-
ranozydy metylu, etylu, propylu, butylu, pentylu,
i heksylu, 6,8-dwudezoksy-6-(1-benzyl-oksokarbonylo-
-4-etylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-D-ery-
tro- α -D-galakto-oktopiranozydy metylu, etylu, pro-
pylu, butylu, pentylu i heksylu, 6,8-dwudezoksy-6-
-(1-benzyl-oksokarbonylo-4-propyl-L-2-pirolidyno-
-karboksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopi-
ranozydy metylu, etylu, propylu, butylu, pentylu i he-
ksylu, 6,8-dwudezoksy-6-(1-benzyl-oksokarbonylo-4-
-pentyl-L-3-pirolidynokarboksamido)-1-tio-D-ery-

tro- α -D-galakto-oktopiranozydy metylu, etylu, pro-
pylu, butylu, pentylu, heksylu, 6,8-dwudezoksy-6-(1-
-benzyl-oksokarbonylo-4-heksyl-L-2-pirolidynokar-
boksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopi-
ranozydy metylu, etylu, propylu, butylu, pentylu, i he-
ksylu, 6,8-dwudezoksy-6-(4-metylo-L-2-pirolidyno-
-karboksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopi-
ranozydy metylu, etylu, propylu, butylu, pentylu i
heksylu, 6,8-dwudezoksy-6-(4-etylo-L-2-pirolidyno-
-karboksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopi-
ranozydy metylu, etylu, propylu, butylu, pentylu, i he-
ksylu, 6,8-dwudezoksy-6-(4-propyl-L-2-pirolidyno-
-karboksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopi-
ranozydy metylu, etylu, propylu, butylu, pentylu i
heksylu, 6,8-dwudezoksy-6-(4-pentyl-L-2- α -piroli-
nokarboksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-pirano-
zydy metylu, etylu, propylu, butylu, pentylu i heksylu
oraz 6,8-dwudezoksy-6-(4-heksyl-L-2- α -pirolidyno-
-karboksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopi-
ranozydy metylu, etylu, propylu, butylu, pentylu
i heksylu, które w wyniku N-alkilacji tworzą od-
powiednie analogi N-metylowe i N-etylowe.

Sposoby podane w powyższych przykładach moż-
na stosować w dowolnym przejściu pośrednim.

Działając chlorkiem tionylu zgodnie z podanym
wyżej sposobem, na związek o ogólnym wzorze 22,
w którym X oznacza grupę hydroksylową, R, HR,
i R₃ oznaczają grupę alkilową o nie więcej niż 6
atomach węgla, a korzystnie nie więcej niż 12 ato-
mów węgla w sumie z grupą R₃, oznaczają grupę
metylową lub etylową, przy czym związek ten ma
konfigurację D-erytro, otrzymuje związki wyrażo-
ne ogólnym wzorem 23, w którym X oznacza atom
chloru, R, HR,
R₃ oznaczają określoną powyżej
grupę alkilową, a związki mają konfigurację L-treo.
Jak to powyżej scharakteryzowano, związki 6,8-
-dwu-dezoksy- o ogólnym wzorze 22 wykazują dzia-
łanie antybakteryjne porównywalne z linkomycyną.
Jak to uprzednio podano, związki 7-chloro-6,7,8-trój-
dezoksy- o ogólnym wzorze 22 wykazują te same
własności antybakteryjne, ale działają znacznie sil-
niej.

W tabeli 1 podano reprezentatywne związki o
ogólnym wzorze 22, w którym X oznacza atom
chloru, lecz które posiadają konfigurację L-treo.

T a b e l a 1

Związki o ogólnym wzorze 22, w którym X oznacza atom chloru

	R	HR ₁	R ₃
4A	metylowa	trans-etylowa	metylowa
4B	metylowa	cis-etylowa	metylowa
4C (7/S)-chloro-7-dezoksy- (linkomycyna)	metylowa	trans-propylowa	metylowa
4D (7/S)-chloro-7-dezoksy- (allolinkomycyna)	metylowa	cis-propylowa	metylowa
4E (7/S)-chloro-7-dezoksy- (linkomycyna E)	metylowa	trans-propylowa	etylowa
4F (7/S)-chloro-7-dezoksy- (allolinkomycyna E)	metylowa	cis-propylowa	etylowa
4G	etylowa	trans-propylowa	metylowa
4H	etylowa	cis-propylowa	metylowa
4I	metylowa	trans-butylowa	metylowa
4J	metylowa	cis-butylowa	metylowa
4K	metylowa	trans-propylowa	etylowa
4L	metylowa	cis-propylowa	etylowa

	R	HR ₁	R ₂
4M	etylowa	trans-propylowa	etylowa
4N	etylowa	cis-propylowa	etylowa
4O	metrylowa	trans-butylova	etylowa
4P	metrylowa	cis-butylova	etylowa
4Q	metrylowa	trans-pentylowa	metrylowa
4R	metrylowa	cis-pentylowa	metrylowa
4S	etylowa	trans-butylova	etylowa
4T	etylowa	cis-butylova	etylowa
4U	metrylowa	trans-pentylowa	etylowa
4V	metrylowa	cis-pentylowa	etylowa
4W	etyl	trans-pentylowa	metrylowa
4X	etyl	cis-pentylowa	metrylowa
4Y	metrylowa	trans-heksylowa	metrylowa
4Z	metrylowa	cis-heksylowa	metrylowa
4AA	butylowa	trans-propylowa	metrylowa
4AB	butylowa	cis-propylowa	metrylowa
4AC	etylowa	trans-pentylowa	etylowa
4AD	etylowa	cis-pentylowa	etylowa
4AE	butylowa	cis-pentylowa	etylowa
4AF	butylowa	cis-butylova	etylowa
4AG	butylowa	trans-pentylowa	metrylowa
4AH	butylowa	cis-pentylowa	metrylowa
4AI	cykloheksylowa	trans-propylowa	metrylowa
4AJ	cykloheksylowa	cis-propylowa	metrylowa
4AK	butylowa	trans-pentylowa	etylowa
4AL	butylowa	cis-pentylowa	etylowa
4AM	pentylowa	trans-pentylowa	etylowa
4AN	pentylowa	cis-pentylowa	etylowa

Półproduktami do otrzymywania powyższych związków z tabeli, są związki, w których 1) X oznacza grupę hydroksylową, 2) R₂ oznacza atom wodoru, 3) X oznacza grupę hydroksylową i R₂ oznacza atom wodoru, 4) X oznacza grupę hydroksylową i R₂ oznacza grupę benzyloksykarbonylową, 5) X oznacza atom chloru i R₂ oznacza grupę benzyloksykarbonylową, 6) X oznacza grupę hydroksylową, R₂ oznacza grupę benzyloksykarbonylową oraz HR₁ i H w pozycji 4 zastąpiono grupą R₁, 7) X oznacza atom chloru, R₂ oznacza grupę benzyloksykarbonylową oraz HR₁ i H w pozycji 4 zastąpiono grupą R₁, 8) X oznacza grupę hydroksylową, R₂ oznacza atom wodoru oraz HR₁ i H w pozycji 4 zastąpiono grupą R₁, 9) X oznacza atom wodoru, R₂ oznacza atom wodoru oraz HR₁ i H w pozycji 4 zastąpiono grupą R₁, 10) X oznacza grupę hydroksylową oraz HR₁ i H w pozycji 4 zastąpiono grupą R₁ i 11) X oznacza atom chloru oraz HR₁ i H w pozycji 4 zastąpiono grupą R₁; zrozumiałe, że jeśli X oznacza grupę hydroksylową, to ich konfiguracja jest D-erytro, a gdy X oznacza atom chloru, to konfiguracja tych związków jest L-treo.

Gdy linkomycynę z przykładu IV zastąpić 6-amino-6,8-dwudezoksy-1-tio-D-erytro-α-D-galakto-oktapiranozydami alkilu, cykloalkilu lub aryloalkilu, otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 13, w którym R oznacza grupę etylową, propylową, butylową, pentylową, heksylową, heptylową, oktylową, nonylową, decylową, undecylową, dodecylową, tridecylową, tetradecylową, pentadecylową, heksadecylową, heptadecylową, oktadecylową, nonadecylową, eikozylową lub dowolną z ich odmian mezymerycznych, cyklopropylową, cyklobutylową, cyklopentylową, cykloheksylową, cykloheptylową, cyklooktylową, 2-metylocyklopentylową, 2,3-dwumetylocyklobutylową, 2-metylocyklobutylową i 3-cyklopentylpropylową, benzylową, fenetylową, 3-fenylpropylową i 1-naftylometylową, które można acylować sposobami podanymi w przykładzie IV z wytworzeniem

25 odpowiednich analogów 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny, na przykład związku o ogólnym wzorze 19, jak to powyżej podano, jak również i produktów pośrednich.

30 **Przykład VIII.** 7-chloro-6,7,8-trójdzezoksy-6-(trans-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-tio-L-treo-α-D-galakto-oktapiranozydometylu o wzorze 23.

116 mg zawiesiny wodnej zasady 6,8-dwudezoksy-
35 -6-(trans-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-D-erytro-α-D-galakto-oktapiranozydu metylu w 3 ml czterochloru węgla i 0,7 ml chlorku tionylu miesza się w temperaturze 25°C aż do uzyskania klarownego roztworu (około 15 minut) i pozostawia się w temperaturze 25°C na okres 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin i odparowuje się do sucha pod próżnią. Uzyskuje się żółty osad, który suszy się pod próżnią w temperaturze 40°C w ciągu 18 godzin. Produkt rozpuszcza się następnie w około 15 ml gorącego etanolu, alkalizuje się wodorotlenkiem sodu tak jak w przykładzie I i rozcieńcza 300 ml wody. Roztwór wodny ekstrahuje się pięciokrotnie porcjami pod 100 ml eteru. Eterowe ekstrakty łączy się, suszy nad siarczanem magnezu, przesącza, nasycza się gazowym chlorowodorem i po odparowaniu otrzymuje się bezpostaciowy osad chlorowodoru 7-chloro-6,7,8-trójdzezoksy-6-(trans-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-L-treo-α-D-galakto-oktapiranozydu metylu, który wykazuje 55 co najmniej 8 razy silniejsze działanie od linkomycyny.

Stosując epimer cis, otrzymuje się chlorowodorek 7-chloro-6,7,8-trójdzezoksy-6-(cis-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-(tio-L-treo-α-D-galakto-oktapiranozyd metylu o takich samych właściwościach antybakteryjnych.

Epimery cis i trans, stosowane według tego przykładu jako substancje wyjściowe, otrzymuje się 65

zgodnie z opisem patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 380 992 oraz rozdziela się chromatograficznie. Zmieszane izomery rozpuszcza się w mieszaninie metanolu i chlorku metylenu w stosunku 1:1 i dodaje się 1,5 ml trójetiloaminy. Do tego roztworu dodaje się 7 g żelu krzemionkowego i rozpuszczalnik odparowuje się w próżni, przy czym antybiotyk osadza się na żelu krzemionkowym. Żel umieszcza się na górze kolumny chromatograficznej, wypełnionej 200 g żelu krzemionkowego z mieszaniną rozpuszczalnika, zawierającego octan etylu, aceton i wodę w stosunku 8:4:1.

Kolumnę rozwija się, eluując tym samym rozpuszczalnikiem, i zbiera się frakcje po 20 ml. Frakcje kontroluje się metodą chromatografii cienkowarstwowej. Pierwsze frakcje czynne stanowią w zasadzie czysty epimer trans, a końcowe — epimer cis.

Każdy z epimerów rozpuszcza się w kilku kropkach rozcieńczonego kwasu solnego i dodatkiem acetonu wytrąca się chlorowodorek. Tym samym sposobem otrzymuje się chlorowodorek 6-8-dwudezoksy-6-(trans-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozyd metylu chlorowodorek 6,8-dwudezoksy-6-(cis-4-butylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozyd metylu.

Przykład IX. 7-chloro-6,7,8-trójdezeksy-6-(trans-1-metylo-4-propylo-L-2-pirolidynokarboksamido)-1-tio-D-erytro- α -D-galakto-oktopiranozyd metylu (7(R)-chloro-7-dezoksy-linkomycyna /o wzorze 24).

0,85 g chlorowodoru 7-epilinkomycyny rozprawia się w 17 ml czterochlorku węgla, dodaje się 4,5 ml chlorku tionylu i mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 15 minut. Osad rozpuszcza się i powstaje bezbarwny, klarowny roztwór, który ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, chłodzi się do temperatury 25°C, odparowuje w próżni i uzyskuje się żółtą, stałą pozostałość. Surowy produkt rozpuszcza się w 10 ml etanolu, alkalizuje 0,1 n wodorotlenkiem sodu, rozcieńcza się do objętości 500 ml, ekstrahuje 4 razy porcjami po 50 ml chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformowe przepłukuje się dwukrotnie porcjami po 20 ml nasyconego roztworu chlorku sodu, przesącza się i odparowuje pod próżnią. Stałą pozostałość miesza się z 500 ml eteru, przesącza i przez przesącz przepuszcza się gazy chlorowodor. Wytrącony osad zbiera się, rozpuszcza w 3 ml etanolu i wytrąca ponownie, dodając eteru. Osad zbiera się i suszy. Otrzymuje się 270 mg, to jest z wydajnością 30%, 7(R)-chloro-7-dezoksylinkomycynę wykazującą 2 do 3 razy silniejsze działanie niż linkomycyna. W chromatografii cienkowarstwowej (w układzie MeOH:CHCl₃=1:6) występuje jedna plamka o R_f=0,44, a dla porównania dla 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny R_f=0,52.

Stosując zamiast 7-epilinkomycyny analogi 7-epilinkomycyny o ogólnym wzorze 2, w którym Z, R, R₁, R₂ grupy Ac mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się według tego przykładu odpowiednie analogi 7(R)-chloro-7-dezoksylinkomycyny, o ogólnym

wzorze 25, w którym Z, R, R₁, R₂ i R₃ grupy Ac mają wyżej podane znaczenie. Wszystkie opisanie powyżej związki mają dlatego swoje odpowiedniki o przeciwnej konfiguracji, to jest konfiguracji pochodzącej od odmiany 7-epi. Jako, że podstawienie atomu chloru grupy 7-hydroksylowej zachodzi z inwersją, związki epi, które mają konfigurację L-treo, przechodzą w związki o konfiguracji D-erytro. Odmiany D-erytro i L-treo otrzymuje się zatem w zależności od tego, czy zastosowano normalne linkomycyny (D-erytro), czy epi-linkomycyny (L-treo).

Przykład X. Chlorowodorek 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny.

10 g, tj. 0,0266 mola, chlorowodoru linkomycyny, 200 ml czterochlorku węgla i 10 ml SOCl₂ miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 25°C i odsącza. Żółty osad suszy się w próżni i rozpuszcza w 10 ml wrzącego etanolu. Następnie dodaje się octan etylu w ilości, wywołującej zmętnienie, i roztwór pozostawia się do ochłodzenia. Z wydajnością około 43% otrzymuje się kryształy 7(S)-chloro-7-dezoksylinkomycyny.

Chociaż sposoby tego wynalazku opisano w odniesieniu do otrzymywania specyficznych związków, należy rozumieć, że sposób znajduje szerokie zastosowanie do wytwarzania związków o ogólnym wzorze 2, w którym Ac i R oznaczają grupy, nie reagujące z chlorkiem tionylu. W szerokim zastosowaniu sposobu według wynalazku, Ac może oznaczać atom wodoru lub dowolną grupę acylową, nie reagującą z chlorkiem tionylu i R może oznaczać dowolną grupę alkilową, bez względu na liczbę atomów węgla lub dowolną inną grupę, na przykład aryloalkilową taką, jak benzyłowa, naftylo-metyłowa i benzyhydriłowa, lub grupy węglowodorowe, nie reagujące z chlorkiem tionylu.

Zastrzeżenie patentowe

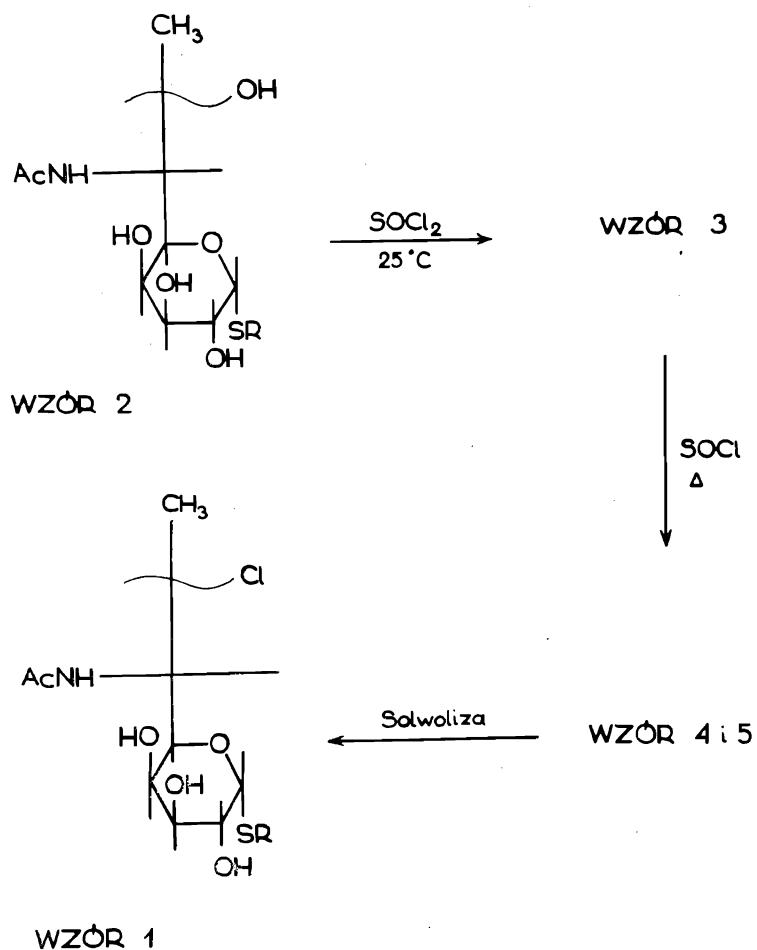
Sposób wytwarzania 7-chloro-7-dezoksylinkomycyny o ogólnym wzorze 1, w którym Ac oznacza wodór, grupę karboksylową, korzystnie grupę acylową podstawionego w pozycji 4 kwasu L-2-pirolidynokarboksylowego o wzorze ogólnym 6 lub 7, w którym R₁ oznacza grupę alkilidenową o nie więcej niż 20 atomach węgla, korzystnie nie więcej niż 8 atomach węgla, cykloalkilidenową o 3—8 atomach węgla, lub aralkilidenową o nie więcej niż 12 atomach węgla, korzystnie nie więcej niż 8 atomach węgla, a R₂ oznacza grupę alkilową o nie więcej niż 20 atomach węgla, korzystnie nie więcej niż 2 atomach węgla, grupę acylową podstawionego w pozycji 4 kwasu L-2-pirolidynokarboksylowego o wzorze ogólnym 8, 9 lub 10, w których R₁, o ile występuje, ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę zabezpieczającą, która może być usunięta na drodze hydrogenolizy lub solwolizy, lub grupę o wzorze -H'HX, w którym X oznacza anion a R oznacza rodnik alkilowy w grupie merkaptanowej, korzystnie o nie więcej niż 20 atomach węgla, a zwłaszcza nie więcej niż 8 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w

17

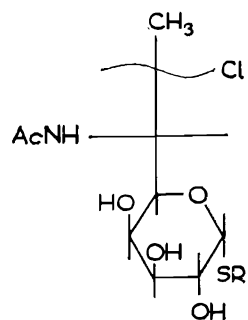
którym Ac i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a następnie otrzymany cykliczny siarczyn o ogólnym wzorze 4,

18

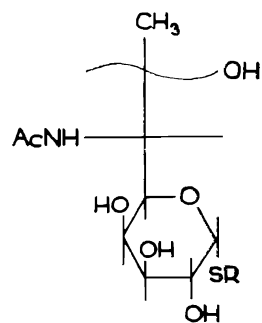
w którym Ac i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się solwolizie w celu usunięcia grupy cyklicznego siarczynu.



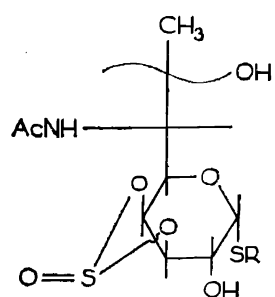
Schemat 1



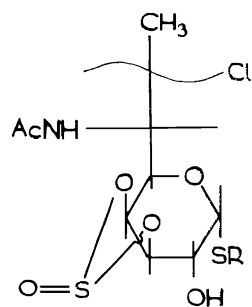
WZÓR 1



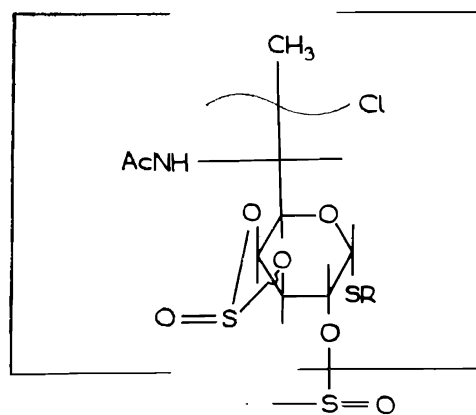
WZÓR 2



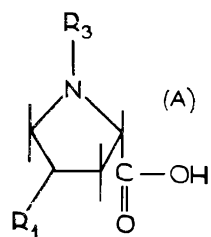
WZÓR 3



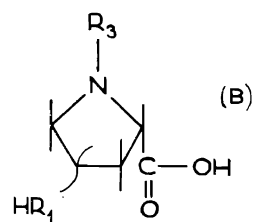
WZÓR 4



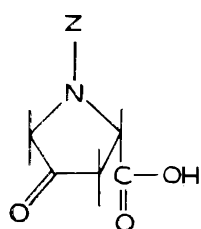
WZÓR 5



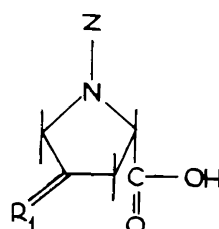
WZÓR 6



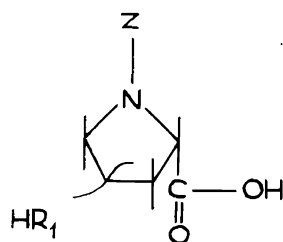
WZÓR 7



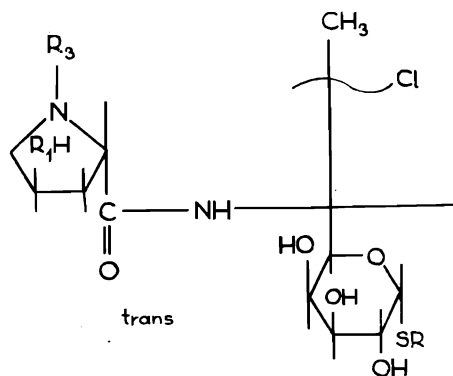
WZÓR 8



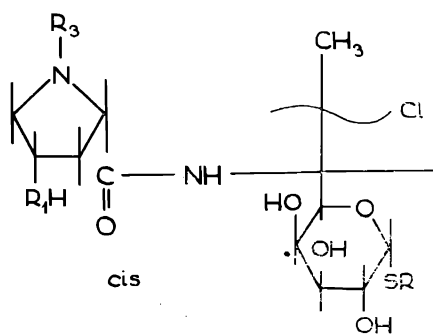
WZÓR 9



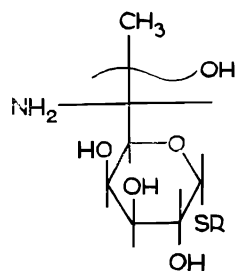
WZÓR 10



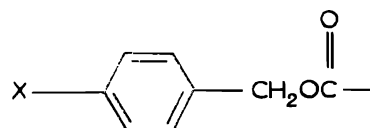
WZÓR 11



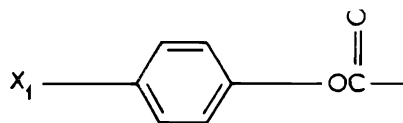
WZÓR 12



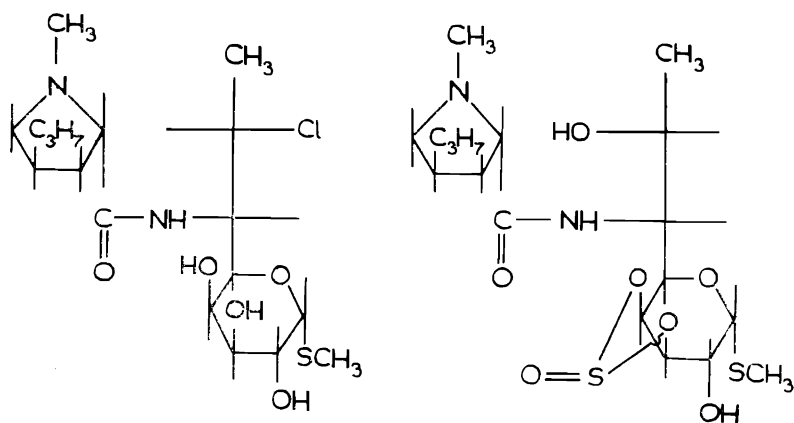
WZÓR 13



WZÓR 14

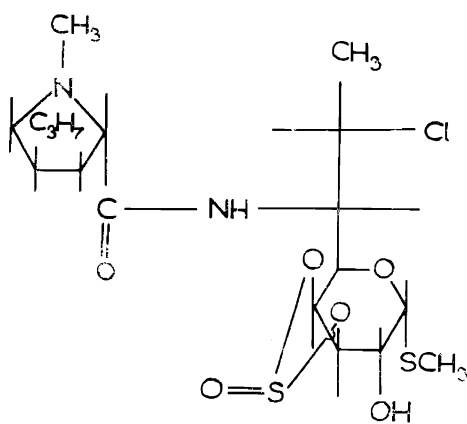


WZÓR 15

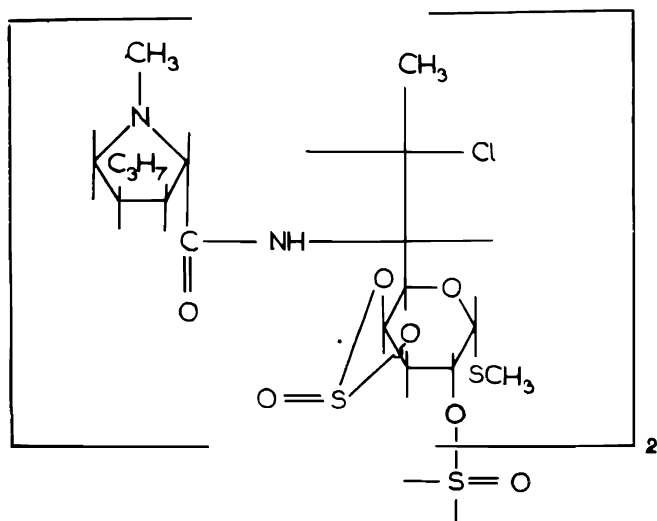


WZÓR 16

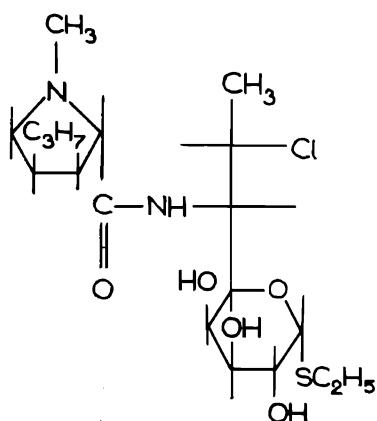
WZÓR 17



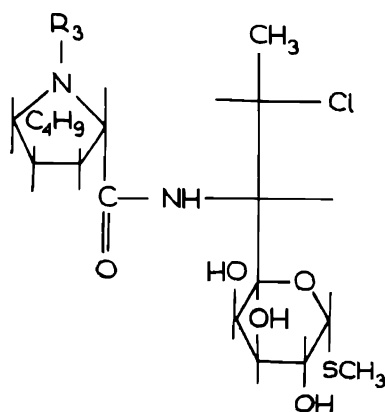
WZÓR 18



WZÓR 19



WZÓR 20



WZÓR 21