

314642

25 JUL



MEMORIA DESCRIPTIVA

para
una Patente de Invención
por veinte años en España,

a favor de
la r.s. THE UPJOHN COMPANY
(sociedad norteamericana)

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

por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE LINCOMICINA"

INVENTORES: Alexander Demetrios Argoudelis, de nacionalidad griega y Fred Kagan, de nacionalidad norteamericana.

PRIORIDAD: Solicitud Patente EE.UU. nº Serial 379.734 del día 1 de Julio de 1.964.

25 JUN



-2-

2040

314642

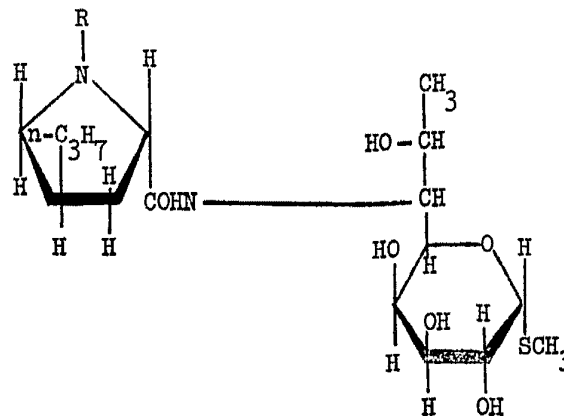
Esta invención se refiere a nuevos procesos y a nuevos productos preparados por medio de los mismos. Está particularmente dirigida a nuevos procesos para convertir lincomicina D en lincomicina y a nuevos análogos de lincomicina.

5 La Lincomicina D (U-11,973E) es un antibiótico obtenido como un producto de elaboración de una actinomiceta productora de lincomicina, cuando se agrega metil tiolincosaminida (MTL) a la fermentación. Los métodos para la producción, recuperación y purificación de lincomicina D (U-11,973E) se describen aquí posteriormente.

10 mente.

Se ha encontrado ahora que lincomicina D puede convertirse en lincomicina por metilación. De ésta y de otra evidencia se ha deducido que lincomicina D es N-desmetil lincomicina y puede representarse por la fórmula:

15



20

I

25 JUN



-3-

314642

en donde R es hidrógeno. Por metilación con yoduro de metilo, el N-hidrógeno es remplazado por metilo y resulta lincomicina.

Se ha encontrado posteriormente que por alquilación de lincomicina D con haluros de alquilo superiores, se obtienen los correspondientes análogos de lincomicina. Así, la alquilación con yoduro de etilo da N-etillincomicina D, un nuevo compuesto que tiene valiosas propiedades antibióticas. De la misma manera, por alquilación con yoduros cicloalquílicos o yoduros aralquílicos, se obtienen las correspondientes N-cicloalquillincomicina D y N-aralquillincomicina D. Productos semejantes también pueden obtenerse de acuerdo con la invención haciendo reaccionar lincomicina con una cetaldona e hidrogenando el producto resultante. Así los procesos de la invención no solamente convierten lincomicina D en lincomicina sino también en una clase enteramente nueva de análogos de lincomicina en los cuales R en Fórmula I anterior es un alquilo de por lo menos dos átomos de carbono, cicloalquilo o aralquilo.

La nueva N-alquillincomicina D puede formarse haciendo reaccionar lincomicina D con yoduro de alquilo; la nueva cicloalquil lincomicina D puede formarse por reacción de lincomicina D con yoduro cicloalquílico; y la nueva N-aralquillincomicina D por reacción de lincomicina D con yoduro aralquílico. Los yoduros alquílicos adecuados para este propósito son yoduros de etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo,

25 JUN 1965

-4-

314642

2040

y eicosilo y sus formas isómeras. Los yoduros cicloalquílicos adecuados incluyen yoduros de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 2-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclobutilo, 4-metilciclobutilo, y γ -ciclopentilpropilo. Los yoduros aralquílicos adecuados incluyen yoduro de bencilo, yoduro de fenetilo, yoduro de α -fenilpropilo, y yoduro de α -naftilmetilo. La reacción puede conducirse, convenientemente, a temperatura ambiente, ventajosamente, en presencia de un diluyente líquido inerte, por ejemplo, un alcohol o solvente hidrocarburo halogenado (preferentemente cloruro de metileno). Las proporciones de reactivos pueden variar; sin embargo, es deseable emplear por lo menos una proporción equimolar de los reactivos y hasta un exceso de aproximadamente 15 veces del yoduro. Tal exceso puede servir como un solvente para los reactivos, favoreciendo así la reacción aunque sin complicar substancialmente el aislamiento de la lincomicina D N-sustituída. La reacción se completa generalmente en un tiempo que varía entre pocos minutos y varias horas.

La lincomicina D N-sustituída puede aislarse de la mezcla de reacción concentrando primero la mezcla, disolviendo el residuo en agua, ajustando el pH a 10 y luego extrayendo con solvente hidrocarburo halogenado (se prefiere el cloruro de metileno). El extracto orgánico se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en cloruro de hidrógeno alcohólico. Esta solución entonces se mezcla con una pequeña cantidad de una alcanona inferior en éter para precipitar la lincomicina D N-sustituída como el clorhidrato.

25 JUN 1966



-5-

314642

2046

Alternativamente, los nuevos compuestos de la invención pueden prepararse haciendo reaccionar lincomicina D con un aldehido o cetona, es decir, con cetaldona saturada alifática, cicloalifática, o aralifática, e hidrogenando el producto resultante. La

5 hidrogenación puede efectuarse con paladio o platino como catalizador o cualquier catalizador hidrogenante eficaz para saturar una doble ligadura. Aldehidos adecuados para este propósito son acetaldelido, propanal, butanal, acetona, isobutil metil cetona, benzaldelido, α -fenilacetaldelido, γ -fenilpropanal, γ -ciclopentilpropanal,

10 ciclohexilmetanol, ciclohexanona, 4-metilciclohexanona, acetofenona, y semejantes.

Varias sales por adición de ácido de la forma de base -- libre pueden prepararse neutralizando la base libre con el ácido -- apropiado hasta por debajo de aproximadamente pH 7.0, y ventajosamente hasta aproximadamente pH 2 a pH 6. Acidos adecuados para este propósito incluyen ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, pamoico, cólico, palmítico, mícico, canfórico, glutárico, glicólico, ftálico, -- tartárico, láurico, esteárico, salicílico, 3-fenilsalicílico, 5-fenilsalicílico, 3-metilglutárico, ortosulfobenzoico, ciclohexanosulfámico, ciclopentanopropiónico, 1,2-ciclohexanodicarboxílico, 4-ciclohexenocarboxílico, octadecenilsuccínico, octenilsuccínico, metanosulfónico, bencenosulfónico, heliántico, de Reinecke, dimetilditiocarbámico, sórbico, monocloroacético, undecilénico, 4'-hidroxiazobenceno-4-sulfónico, octildecilsulfúrico, píerico, benzoico, cinnámico,

15

20

25

25 JUN



314642

2040

y semejantes.

Las sales por adición de ácido pueden usarse para los mismos propósitos que la base libre o pueden emplearse para mejorar la misma. Por ejemplo, el antibiótico puede convertirse en una sal insoluble, tal como el picrato, que puede someterse a procedimientos de purificación, por ejemplo, extracciones con solvente y lavados, cromatografía, extracciones fraccionadas líquido-líquido, y cristalización y luego usarse para regenerar la forma de base libre por tratamiento con alcali o para hacer una sal diferente por metátesis. O la base libre puede convertirse en una sal soluble en agua, tal como el clorhidrato o sulfato y la solución acuosa de la sal extraerse con varios solventes no miscibles en agua antes de regenerar la forma de base libre por tratamiento de la solución ácida así extraída o ser convertida en otra sal por metátesis.

Los nuevos compuestos pueden usarse como amortiguadores de pH o como antiácidos. Ellos reaccionan con isocianatos para formar uretanos y pueden usarse para modificar resinas de poliuretano. La N-alquillinomicina D de cadena larga, en forma de sal, es decir, de 8 átomos de carbono en adelante, tiene propiedades tensioactivas y puede usarse como agente humectante y emulsificante.

La N-etilación de lincomicina D ha proporcionado un antibiótico que tiene actividad inesperada contra los microorganismos gramnegativos. La lincomicina, el antibiótico original de la serie, es principalmente activa contra los microorganismos grampositivos. La lincomicina D, que ha sido demostrada ser la N-desmetil lincomicina,



314642

204C

5 tiene el mismo espectro antibacteriano que la lincomicina, aunque en menor grado. La N-etil lincomicina D se diferencia inesperadamente - no solamente por tener actividad comparable con la lincomicina contra microorganismos grampositivos, sino también una actividad apreciable

5 contra microorganismos gramnegativos, particularmente Klebsiella pneumoniae. Un comparación de estas actividades se hizo en un ensayo por dilución en tubo usando caldo BHI (Infusión de Corazón y Cerebro, Difco, Detroit, Michigan). Se prepararon tubos de ensayo (18 x 150 mm) de la manera acostumbrada que aparece en Snell, E.E., Métodos de Vitamina (Vitamin Methods), Vol. I, Academic Press, Inc., New York, 1950,

10 página 327. Los organismos de ensayo que crecieron durante 18 horas a 37° C, se usaron para inocular el medio de ensayo a una dilución de 1-40,000. El espectro antibacteriano comparativo de lincomicina, lincomicina D, y N-etil lincomicina D se muestra en la tabla siguiente:

15

<u>ORGANISMO DE ENSAYO</u>	<u>C.I.M.* (mcg/ml)</u>		
	<u>Lincomicina</u>	<u>N-etil Lincomicina D</u>	<u>Lincomicina D</u>
<u>Grampositivo</u>			
<u>Staphylococcus aureus UC 76</u>	0.4	0.8	6.0
<u>Staphylococcus aureus UC 552</u>	0.8	0.8	12.0
<u>Staphylococcus aureus UC 771</u>	0.8	0.8	-
<u>Staphylococcus aureus UC 70</u>	0.4	0.4	3.0
<u>Streptococcus hemolyticus</u>	0.8	0.8	3.0

20



-8- 314642

2040

	<u>Streptococcus</u>			
	<u>faecalis</u>	0.8	0.8	1.6
	<u>Bacillus</u>			
	<u>subtilis</u>	25	100	100
	<u>Gramnegativo</u>			
5	<u>Escherichia coli</u>	>100	100	>100
	<u>Proteus vulgaris</u>	>100	>100	>100
	<u>Klebsiella</u>			
	<u>pneumoniae</u>	100	25	>100
	<u>Salmonella</u>			
	<u>schottmuelleri</u>	>100	50	>100
10	<u>Pseudomonas</u>			
	<u>aeruginosa</u>	>100	>100	>100

*C.I.M. = concentración de inhibición mínima.

NOTA: El prefijo UC significa The Upjohn Culture Collection (La Colección de Cultivos de Upjohn). Estos organismos se obtienen de The Upjohn Company por solicitud.

15 La N-Etillincomicina D puede usarse para los mismos propósitos que la lincomicina. Aún más, debido a que se trata de un antibiótico de amplio espectro, mientras que la lincomicina y lincomicina D no lo son, puede emplearse en muchos ambientes en donde sean útiles los antibióticos de amplio espectro. Con N-etillincomicina D pueden impregnarse placas usadas en un refrigerador para -

20 agua por evaporación como se describe en Patente E.U.A. 3,126,428 para evitar la multiplicación de bacteria, eliminando así el problema del olor en el aire enfriado causado por las bacterias. Además, el nuevo compuesto de la invención puede usarse para lavar y este-

25 rilizar tumores extirpados de ratas como se describe en Patente --

25 JUN 1954



314642

5 E.U.A. 3,095,418. También, puede usarse para controlar el crecimiento bacteriano en los lugares donde se tratan ostras para producir perlas cultivadas. Esto entonces promueve la cicatrización y permite el crecimiento del saco que protege la perla durante sus tres a cinco años de crecimiento.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los procesos y productos de la presente invención, pero no deben interpretarse como los únicos.

PREPARACION DE LINCOMICINA D

10 A. Fermentación

Una cepa de cultivo de suelo de Streptomyces lincolnensis var. lincolnensis, NRRL 2936, se usó para inocular una serie de frascos Erlenmeyer de 500 ml conteniendo cada uno 100 ml de medio de -- presiembra estéril constituido por los siguientes ingredientes:

15	Yeastolac*	10 gm
	Glucosa Monohidratada	10 gm
	N-Z Amina B**	5 gm
	Agua corriente c.s.p.	1 litro

20 *Yeastolac es un hidrolizado proteico de células de levadura.

**N-Z Amina B es un digerido enzimático de caseína Sheffield.

25 El medio de presiembra después de la esterilización tenía un pH de 7.3. La presiembra se cultivó durante 2 días a 28° C en un agitador rotativo Gump operando a 250 rpm con una oscilación de 2-1/2 pulgadas.

25 JUN.



-10-

2040

314642

El inóculo de presiembra (600 ml), descrito anteriormente, se usó para inocular un tanque de siembra de 400 litros conteniendo 250 litros del siguiente medio de siembra estéril:

	Glucosa Monohidratada	10 gm
5	Levadura	10 gm
	Destilados solubles	5 gm
	Cloruro de sodio	4 gm
	Agua corriente c.s.p.	1 litro

Ajustar pH a 7-7.2 con una solución al 50% de hidróxido de sodio, luego agregar un gramo/litro de CaCO_3 y 2 ml/litro de aceite de manteca de cerdo. Esterilizar durante 30 minutos a 121°C .

El inóculo de siembra se cultivó durante 48 horas a una temperatura de 28°C , con una aireación de 100 litros standard/minuto, y agitación a una proporción de 280 rpm.

15 Se usó un inóculo al 5% de la siembra descrita anteriormente (12.5 litros) para inocular un tanque de fermentación de 400 litros conteniendo 250 litros del siguiente medio de fermentación estéril:

	Glucosa Monohidratada	15 gm
20	Almidón	40 gm
	Melazas	20 gm
	Licor de Peptona Wilson No. 159*	10 gm
	Licor de Macerado de Maíz	20 gm
	Carbonato de Calcio	8 gm
25	Aceite de Manteca de Cerdo	5 ml



Agua corriente c.s.p. 1 litro

*El Licor de Peptona Wilson No. 159 es una preparación de proteínas enzimáticamente hidrolizadas de origen animal.

5 Antes de la esterilización, el pH se ajustó a 7.2 con una solución al 50% de hidróxido de sodio.

Después de 48 horas se agregaron dos gramos/litro de MTL (metil tiolincosaminida) a la fermentación anterior. (En fermentaciones similares, se agregaron niveles de MTL hasta de 8 gramos/litro para producir lincomicina D.)

10 El cultivo se hizo crecer durante 90 horas a una temperatura de 28° C, proporción de aireación de 200 litros standard por minuto, y agitando a una velocidad de 280 rpm. El caldo total antes de recolectar tenía una valoración contra S. lutea de 20⁴ mcg/gm. -

15 La valoración contra Sarcina lutea se conduce sobre agar amortiguado a pH 6-8 con solución amortiguadora de fosfato pH 7.0 (0.1M). Un volumen unitario (0.08 ml) de solución conteniendo el material a ser valorado se coloca en un disco de ensayo de 12.7 mm que entonces se coloca sobre placa de agar sembrada con el microorganismo de ensayo.

20 B. Recuperación

El caldo total (35 litros) de una fermentación de lincomicina D se filtró a pH de recolección usando 4% de tierra de diatomeas como coadyuvante de filtración. El filtrado se mezcló durante 30 minutos con 5% de carbón activado y luego se filtró usando 5% de tierra de diatomeas como un coadyuvante de filtración. El conglomerado de -

25



carbón se lavó sucesivamente con agua y acetona acuosa al 20%, y se eluyó una vez con acetona acuosa al 70%, y dos veces con acetona -- acuosa al 90%. Los tres eluidos de acetona (uno al 70% y dos al 90%) se mezclaron, se concentraron hasta un estado acuoso y se secaron --

5 por congelación para dar 121.7 g de preparación No. 1 que contenía - lincomicina y lincomicina D. El conglomerado de carbón que quedó -- después de las extracciones con acetona se suspendió con n-butanol, acetona, y agua (3:3:2) y se filtró. El líquido madre se concentró hasta un estado acuoso y se secó por congelación para dar 9 gramos -

10 de preparación No. 2 que contenía lincomicina y lincomicina D. Partes de las preparaciones 1 y 2, 112 y 6 gramos, respectivamente, se mezclaron y se disolvieron en 400 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 10 por el agregado de 11 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. Esta solución entonces se extrajo con 500 ml de Skellysolve B

15 (hexanos isómeros), y se descartó el extracto. La solución acuosa - restante (425 ml) se extrajo entonces 4 veces con porciones de 250 - ml de cloruro de metileno. Los extractos mezclados de cloruro de metileno (950 ml) se concentraron hasta sequedad para dar 4.5 g de preparación A que contenía lincomicina solamente. La solución acuosa --

20 usada se extrajo cinco veces con porciones de 250 ml de alcohol n-butílico. El extracto butanólico combinado se lavó con agua y luego se concentró hasta una solución acuosa y se secó por congelación. Esta preparación entonces se disolvió en una solución conteniendo 20 ml de metanol absoluto y 29 ml de cloruro de hidrógeno metanólico 1 N. Es-

25 ta solución se mezcló con 500 ml de éter etílico y el precipitado que



se formó se aisló por filtración y se disolvió en agua. La solución acuosa se secó por congelación hasta un residuo, preparación B, que contenía lincomicina y lincomicina D.

C. Distribución en Contracorriente

5 La Preparación B se disolvió en 100 ml de la fase inferior de un sistema solvente compuesto de volúmenes iguales de alcohol n-butílico y agua. La solución se mezcló con un volumen igual de la fase superior del sistema anteriormente mencionado, y se transfirió a un aparato de distribución en contracorriente Craig todo de vidrio

10 (10 ml por fase). Después de 930 transferencias la distribución se analizó por determinación de sólidos y cromatografía en capa delgada. El análisis por cromatografía en capa delgada demostró que los tubos 104-170 contenían predominantemente lincomicina D. Estos tubos se mezclaron y concentraron al vacío, (aproximadamente 80 ml) momento

15 en que precipitó lincomicina D cristalina (200 mg). El filtrado se concentró luego hasta un volumen de 50 ml y la lincomicina D cristalina adicional que precipitó se aisló por filtración; rendimiento -- 200 mg. Estas dos preparaciones cristalinas impuras se mezclaron -- (400 mg) y se disolvieron en 17 ml de agua. Por el agregado de 60 ml

20 de acetona a esta solución, precipitó lincomicina D cristalina de alta pureza en forma de cristales plumosos largos incoloros. Los cristales se aislaron por filtración y se secaron; rendimiento 170 mg.

La metil tiolincosaminida usada en Ejemplo 1 se preparó de la manera siguiente:

25 Una solución de 4 g de lincomicina en 20 ml de hidrato de



5 hidrazina (98-100%) se reflujo durante 21 horas. El exceso de hidrato de hidrazina se separo por destilacion al vacio bajo nitroge
no, mientras se calentaba en un baño de vapor, para dejar una masa pastosa de cristales. La masa se enfrio, se agrego acetonitrilo, y
10 la mezcla se revolvió hasta que la pasta se dispersó y se suspendieron los cristales. Los cristales se recolectaron, se lavaron con acetonitrilo y con éter. El rendimiento de metil tiolincosaminida cristalina blanca después de secar al vacio a temperatura ambiente fue de 2.1 g (84%). La recristalizacion se realizo disolviendo la
15 substancia en dimetilformamida caliente y agregando un volumen igual de dimetil éter etilen glicol.

Ejemplo 1 N-etillincomicina D

A. Lincomicina D base libre

15 Se disolvieron 300 mg de clorhidrato de lincomicina D en 50 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 9.4 usando una resina de intercambio aniónico en forma de hidróxido. La resina se obtuvo por clorometilación, por el procedimiento indicado en páginas 88 y 97 de Kunin, Resinas de Intercambio Iónico (Ion Exchange Resins), Segunda Edición, [1958], John Wiley & Sons, Inc., de poliestireno --
20 con ligaduras cruzadas, si se desea, con divinilbenceno, preparado por el procedimiento indicado en página 84 de Kunin, supra, y cuaternando con trimetilamina o dimetiletanolamina, por el procedimiento indicado en página 97 de Kunin, supra. La solución alcalina fue entonces secada por congelación para dar lincomicina D base libre.



B. Etilación de Lincomicina D

La lincomicina D base libre de Parte A anterior, se disolvió en 20 ml de cloruro de metileno y 3 ml de metanol. Después de agregar 3 ml de yoduro de etilo, la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas, al cabo de las cuales se agregaron 5 ml de yoduro de etilo. La mezcla de reacción se mantuvo a 40° C durante 3 horas, y luego a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 30 ml de agua, se ajustó el pH a 10.0 con hidróxido de sodio acuoso 1 N, y la solución alcalina entonces se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se concentraron hasta sequedad y el residuo se disolvió en cloruro de hidrógeno metanólico. Esta solución se mezcló con 3 ml de acetona y 100 ml de éter para precipitar 34.4 mg de clorhidrato de N-etil lincomicina D que se recuperó por filtración y se secó.

El clorhidrato de N-etil lincomicina D tiene las siguientes características físicas y químicas:

Análisis calculado para: $C_{19}H_{37}ClN_2O_6S$:

C, 49.93; H, 8.16; N, 6.13; S, 7.01; Cl, 7.76.

Hallado: C, 47.77; H, 8.13; N, 6.15; S, 6.45; Cl, 7.36.

Peso Molecular: 457

Rotación Óptica: $[\alpha]_D^{25} + 127^{\circ}$ (c, 0.293 agua)

Ejemplo 2 Clorhidrato de N-etil lincomicina D

Una mezcla compuesta de clorhidrato de lincomicina D (1.5 g, 0.00365 mol), acetaldehído (0.6 g, 0.0136 mol), agua (5 ml), metanol

JUN.



(150 ml) y catalizador de 30% Pd/C (0.7 g) se hidrogenó en un Hidrogenador Parr. Después de agitar en una atmósfera de hidrógeno a 25° durante 2-1/2 horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo sólido impuro se analizó por cromatografía en capa delgada sobre silica gel en un sistema metanol-cloroformo (1:4). Este cromatograma indicó que el producto impuro consistía casi enteramente de un material con un Rf muy ligeramente superior que aquel de la lincomicina. El producto impuro se disolvió en 50 ml de agua, el pH se ajustó a 11 con hidróxido de sodio diluido y esta solución se extrajo bien con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en acetona y se agregó un ligero exceso de ácido clorhídrico etéreo. El precipitado que se formó se recolectó inmediatamente por filtración; se lavó con éter y se secó. El peso de este producto purificado como sal clorhidrato era 400 mg.

Análisis calculado: C, 49.93; H, 8.16; N, 6.13; S, 7.01;
Cl, 7.76.

Hallado: C, 47.77; H, 8.13; N, 6.15; S, 6.45;
Cl, 7.36.

Ejemplo 3 Clorhidrato de N-isopropillincomicina D

Por substitución del acetaldehído de Ejemplo 2 por acetona, se obtuvo clorhidrato de N-isopropillincomicina D.

Análisis calculado: C, 50.99; H, 8.35; N, 5.95; S, 6.81;
Cl, 7.53.

Hallado: C, 50.44; H, 8.07; N, 5.38; S, ; Cl, 7.32.

25 JUN 1965



314642

N-dodecil, N-tridecil, N-tetradecil, N-pentadecil, N-octadecil,
 N-nonadecil, y N-eicosil lincomicina D; N-ciclopropil, N-ciclo-
 butil, N-ciclohexil, N-cicloheptil, N-ciclooctil, N-(2-metil-
 ciclopentil)-, N-(2,3-dimetilciclobutil)-, N-(4-metilciclo-
 hexil)-, y N-(α -ciclopentilpropil)lincomicina D; y N-bencil,
 N-fenetil-, N-(α -fenilpropil)-, y N-(α -naftil)-lincomicina D.

- - - - -

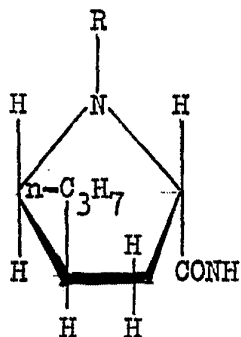
N O T A.-

=====

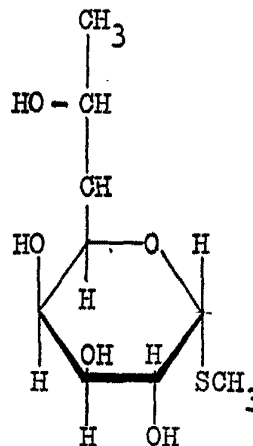
10 La presente patente de invención, comprende las
 siguientes reivindicaciones:

1.- Proceso para preparar un compuesto de lincomici-
 na

15



20

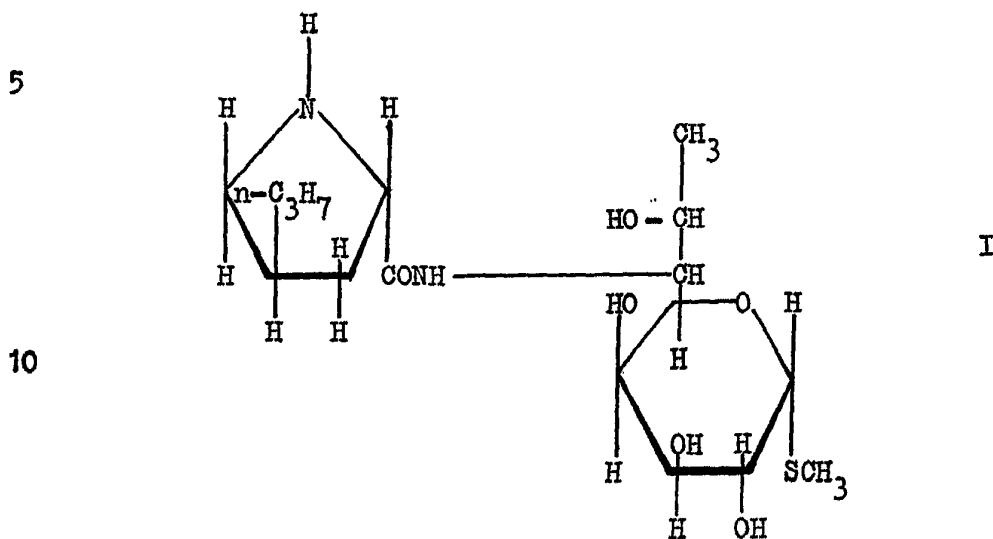


25

en donde R es un miembro del grupo constituido por alquilo
 de por lo menos dos átomos de carbono, cicloalquilo y aralquilo,
 y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se
 hace reaccionar lincomicina D con un miembro del grupo consti-
 tuido por yoduros de alquilo, cicloalquilo y aralquilo.



2.- Procedimiento, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



15 con un miembro del grupo constituido por cetalonas saturadas alifáticas, cicloalifáticas y aralifáticas, e hidrogenar el producto con un catalizador eficaz para saturar un doble enlace.

3.- Procedimiento para preparar un compuesto de lincomicina.

20 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de diez y nueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 JUN. 1965,

CARLOS ROEB

R.E.