

404126

## memoria descriptiva

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D

CLASE DE  
REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y  
NACIONA-  
LIDAD 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 la lincomi-  
cina y sus análogos. "

INVENTOR

Brian BANNISTER, - inglés -.

PRIORIDADES

Solicitud patente USA No. 199.046 del 15-11-71.  
Solicitud patente USA No. 158.075 del 29-6-71.

1

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Se preparan alquil 7-deoxi-7-RS- $\alpha$ -tiolincosaminidas úti-  
les como intermediarios en la preparación de los antibacterianos  
activos 7-deoxi-7-RS-lincomicinas, calentando alquil N-acil-6,7-azi-  
ridino-6-deamino-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminidas con un monosulfuro cí-  
clico no aromático en presencia de ácido acético glacial u otro ácido  
alcanoico inferior anhidro, o ácido benzoico anhidro u otros ácidos  
arenoicos anhídras de no más de 12 átomos de carbono.

5

10

REFERENCIAS CRUZADAS CON SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud de patente es una continuación en parte de  
nuestra solicitud de patente copendiente Serie No.158,075, presen-  
tada el 29 de junio, 1971.

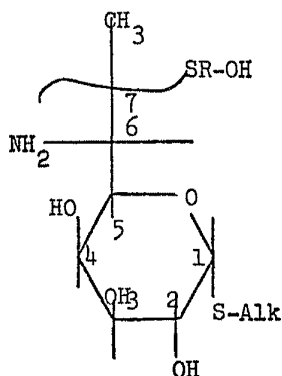
15

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con alquil 7-deoxi-7-RS- $\alpha$ -  
tiolincosaminidas de fórmula I y acilatos de los mismos y a un pro-  
ceso para su preparación

20

25



30

en donde Alk es alquilo de no más de 4 átomos de carbono, es decir,  
metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario,

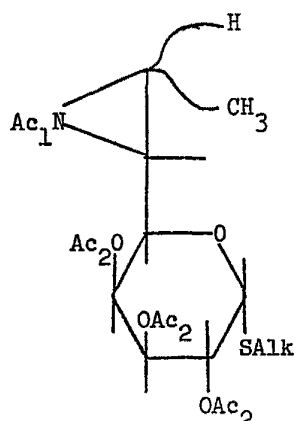
1

isobutilo, y butilo terciario, ó 2-hidroxi-etilo; y R es el radical de un monosulfuro cíclico no aromático, es decir, el radical divalente unido al azufre de un monosulfuro cíclico no aromático; la invención se refiere también a intermediarios y productos finales derivados de los mismos.

5

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse calentando una alquil N-acil-6,7-aziridino-6-deamino-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida de la fórmula:

10



15

II

20

en donde  $Ac_1$  y  $Ac_2$  son carboxacilo, con un monosulfuro no aromático de la fórmula  $\begin{matrix} R \\ \text{---} \\ S \end{matrix}$  en presencia de ácido acético glacial u otro

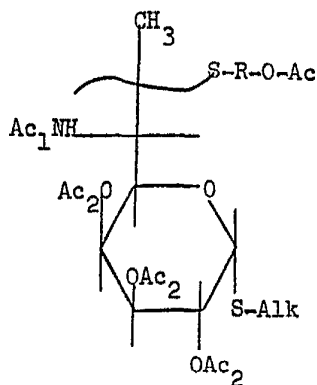
25

ácido alcanoico inferior anhídrido o ácido benzoico anhídrido u otro ácido arenoico de no más de 12 átomos de carbono. Se efectúa de este modo la abertura del anillo aziridino produciendo una alquil 7-deoxi-7-(AcORS)- $\alpha$ -tiolincosaminida acilada de la fórmula siguiente:

30

te:

1



III

5

10

en donde R, Ac<sub>1</sub>, y Ac<sub>2</sub> son como se indican anteriormente, Alk es como se indica anteriormente o Ac<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y Ac es el acilo del ácido usado en el proceso.

15

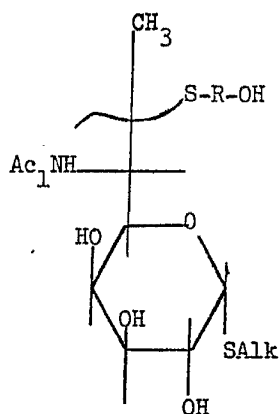
Los grupos acilo se separan entonces por hidrazinolisis de una manera ya bien conocida en la materia (ver Patente de E.U. A. 3,179,565) para dar alquil 7-deoxi-7-(HORS)- $\alpha$ -tiolincosaminida de fórmula I.

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 la Patente de E.U.A. 3,380,992 y que los 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 el ácido trans-1-metil-4-propil-L-2-pirrolidincarboxílico para formar 7-deoxi-7-(HORS)-lincomicina y con otros ácidos L-2-pirrolidincarboxílicos expuestos en esas patentes, o con un ácido N-(2-hidroxietil)-L-2-pirrolidincarboxílico

30

1 para formar compuestos de la fórmula:



IV

10

15

en donde R y Alk son como se indican anteriormente y Ac<sub>1</sub> es L-2-pirrolidincarboxacilo o un N-metil, N-etil, o N-(2-hidroxi-etil)-L-2-pirrolidincarboxacilo pudiendo estar sustituidos cualquiera o todos ellos en la posición 4 con alquilo inferior o alquilideno inferior.

ANTECEDENTES EN LA MATERIA

20

25

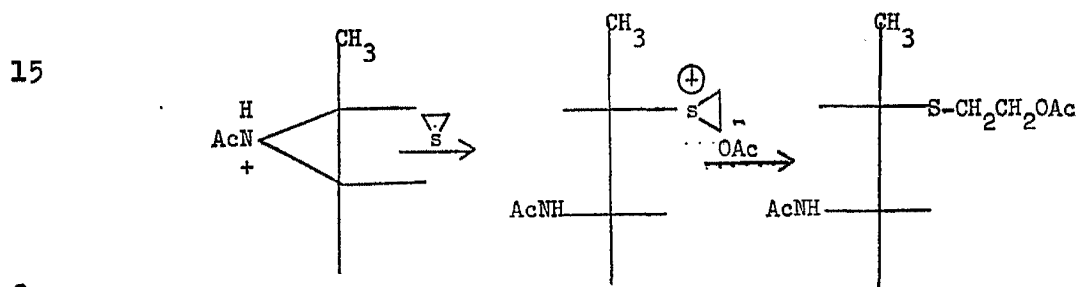
30

Es conocido que los análogos 7-SH pueden prepararse calentando un compuesto aziridino de fórmula II, en donde Ac es hidrógeno con sulfuro de hidrógeno. Hasta ahora no ha sido posible reemplazar el hidrógeno unido al azufre, ya sea directa o indirectamente. Además, los compuestos de la invención son sustancialmente 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 que la lincomicina, mientras que el clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-mercapto-lincomicina es menos activo que la lincomicina.

1 Es también conocido que los análogos 7-OR pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un alcohol en presencia de un ácido. No han tenido éxito los esfuerzos para producir análogos sulfurados sustituyendo el alcohol por un mercaptán.

5 DESCRIPCION DETALLADA

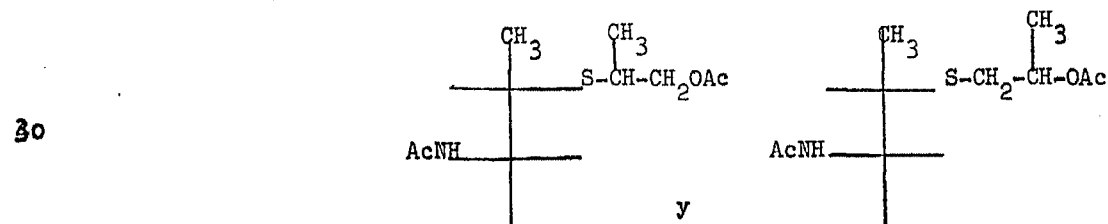
Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula II experimentan la sulfurolysis cuando se calientan con un monosulfuro cíclico no aromático, en ácido acético glacial u otro ácido alcanoico inferior anhídrido, o ácido benzoico anhídrido u otros ácidos arenoides anhídridos de no más de 12 átomos de carbono. Las siguientes ecuaciones ilustran el mecanismo probable de la reacción.



Si el sulfuro cíclico es asimétrico, como en el caso del sulfuro de propileno,



son posibles dos productos por ejemplo



1 Si el sulfuro cíclico es oxacíclico o tiacíclico, el átomo de oxígeno u otro azufre, X, aparecerá en la cadena lateral.

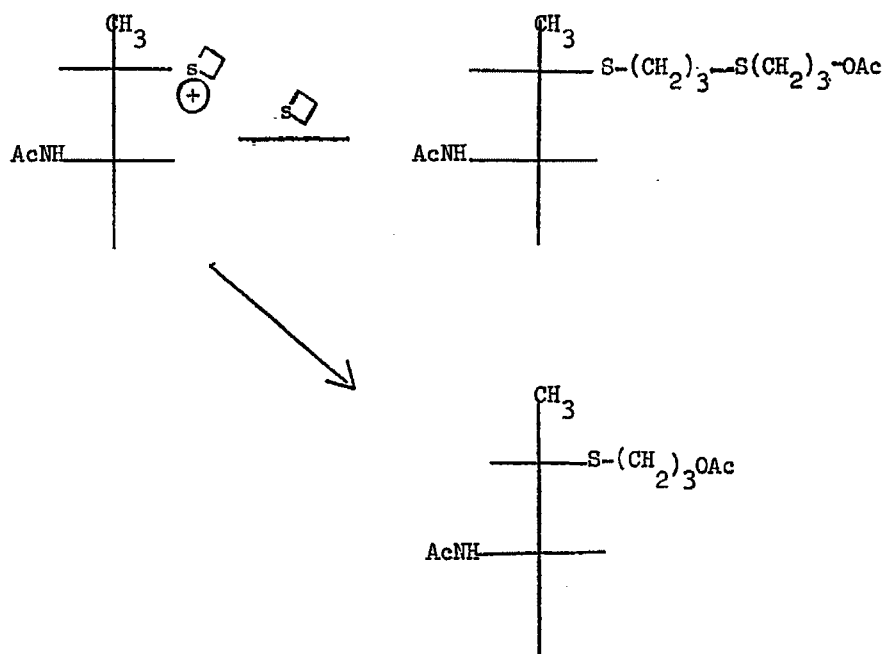
En los sulfuros cíclicos se encuentra también la posibilidad de que una segunda molécula de sulfuro reaccione de este modo

5

10

15

20



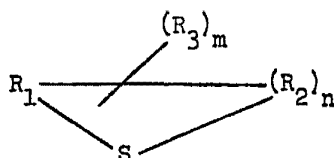
25

Esta reacción se efectúa especialmente bien con sulfuro de trimetileno (tietano) produciéndose aproximadamente cantidades iguales de los dos productos.

30

Los sulfuros cíclicos no aromáticos adecuados, tienen la fórmula:

1



5

10

15

20

en donde S es azufre, n es cero o por lo menos 1,  $R_1$  contiene por lo menos 2 átomos de carbono entre las dos valencias,  $R_2$  contiene por lo menos 2 átomos de carbono entre las dos valencias, y  $-R_1-$  ( $R_2$ )<sub>n</sub> es alquileno de no más de 14 átomos de carbono teniendo no más de 11 átomos de carbono entre las dos valencias o alquenileno, alcadienileno, tialquileno, tialquinileno, oxalquileno, o oxalquenileno de no más de 9 átomos de carbono, teniendo no más de 6 átomos de carbono entre las dos valencias; m es cero, 1 ó 2; y  $R_3$  es fenilo, alquilfenilo inferior, benzo o alquilbenzo inferior, o hidroxilo, alcoxi inferior, alquenoxi inferior, alcanóilo inferior, aroílo de no más de 10 átomos de carbono, en el cual el oxígeno no está unido a un carbono que es alfa respecto a S o un grupo divalente  $-\text{CH}_2-(Y)_p-\text{CH}_2-$  en donde Y es oxígeno, metileno, etileno (dimetileno), y p es cero ó 1.

25

Un sulfuro cíclico aromático es uno en el cual como tiofeno o tiepino, el átomo de azufre se une a dos grupos olefínicos en un sistema conjugado.

30

Ejemplos de sulfuros cíclicos no aromáticos adecuados de acuerdo con la invención son, epitioetano (sulfuro de etileno), 1, 2-epitiopropano (sulfuro de propileno), 2,3-epitio-2-metilbutano, 1,2-epitio-2-metilpropano, 2,3-epitio-2,3-dimetilbutano, 1,2-epitio-2-etil-

1 butano, 1,2-epitio-2-metilpentano, 2,3-epitio-1-propanol, acetato  
de 2,3-epitio-1-propanol, 2,3-epitiopropil isopropil éter, 2,3-epi-  
tiopropil propil éter, 2,3-epitiopropil alil éter, 2,3-epitiopropil  
5 etil éter, 2,3-difeniltiirano, 2,2-difeniltiirano, tietano (sulfuro  
de trimetileno), 2,4-dimetiltietano,  $\alpha$ -metil-2-tietanometanol, 3-me-  
til-2-tietanometanol, tetrahidrotiofeno (sulfuro de tetrametileno),  
2-metil-tetrahidrotiofeno, 3-metil-tetrahidrotiofeno, 2-etiltetra-  
hidrotiofeno, 3-etil-tetrahidrotiofeno, 2,2-dimetil-tetrahidrotio-  
10 feno, 2,3-dimetil-tetrahidrotiofeno, 2,4-dimetil-tetrahidrotiofeno,  
2,5-dimetil-tetrahidrotiofeno, 3,3-dimetil-tetrahidrotiofeno, 3,4-  
dimetil-tetrahidrotiofeno, 2-(7-metiloctil)-tetrahidrotiofeno, 2-  
nonil-tetrahidrotiofeno, 2-decil-tetrahidrotiofeno, 2-butil-3-etil-  
15 5-propiltetrahidrotiofeno, tetrahidrotiofeno-3-ol, acetato de tetra-  
hidrotiofeno-3-ol, tetrahidro-2,5-tiofeno-dimetanol, 3-etil-tetra-  
hidrotiofeno-3-ol, tetrahidrotiopirano, 3-metil-tetrahidrotiopirano,  
4-metil-tetrahidrotiopirano, 4-butil terciario tetrahidrotiopirano,  
20 tetrahidrotiopirano-3-ol, tetrahidrotiopiran-4-ol, tiepano, 3,6-tie-  
panodiol, 4-butil-4-tiepanol, 5-tiocanol, tiecano, 6,6-dimetiltieca-  
no, 7,7-dimetil-tiaciclododecano, 2,5-dimetil-3-fenil-tetrahidrotio-  
25 feno, 2-fenetil-tetrahidrotiofeno, 2-(3-fenilpropil)-tetrahidrotio-  
feno, 4,5-epitio-1-penteno, 5,6-epitio-1-hexeno, 2,5-dihidro-3-me-  
tiltiofeno, 2,5-dihidro-2-metiltiofeno, 2,3-dihidro-3-metiltiofeno,  
2,3-dihidro-5-metiltiofeno, 3,4-dihidro-2H-tiopirano, 3,6-dihidro-  
2H-tiopirano, 3,4-dihidro-6-metil-2H-tiopirano, 2-H-tiopirano,  
30 4-H-tiopirano, 2-metil-2H-tiopirano, 3-metil-4H-tiopirano,

1 4-metil-4H-tiopirano, tetrahidro-3,4-dimetilen-tiofeno, 4,5-dihidro-  
tiepina, 2,3-dihidro-7-fenil-benzo[b]tiofeno, 3,5-dietil-2,3-dihidro-  
benzo[b]tiofeno, 3-etil-2,3-dihidro-5,7-dimetil-benzo[b]tiofeno,  
5 7-etil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzotiepina, 5-etil-2,3-dihidro-2,3-di-  
metil-benzo[b]-tiofeno, 2,3-dihidro-2,3,5,7-tetrametil-benzo[b]tiofe-  
no, 2,3-dihidro-3-fenilbenzo[b]tiofeno, 7-butio-1,2,4,5-tetrahidro-  
3-benzotiepina, 7-etil-1,2,4,5-tetrahidro-6,9-dimetil-3-benzotiepina,  
6-tiabiciclo[3.1.0]hexano (sulfuro de ciclopenteno), 7-tiabiciclo-  
10 [4.1.0]heptano (sulfuro de ciclohexeno), 7-tiabiciclo[2.2.1]heptano,  
8-tiabiciclo[3.2.1]octano-3-ol, 5-tiaspiro[2.3]hexano, 2-tiaspiro  
[3.3]heptano, 2-oxa-6-tiaspiro-[3.3]heptano.

15 Cualquiera de los sulfuros anteriores que contiene uno o  
más grupos hidroxilo o sulfidrilo, puede esterificarse. Generalmente  
estos ésteres serán el acetato o el benzoato pero, por las razones  
indicadas más abajo con respecto a los grupos  $Ac_1$  y  $Ac_2$ , pueden ser  
cualquier carboxacilo. En otras palabras, cualquiera de los hidró-  
20 genos de estos grupos hidroxilo o sulfidrilo pueden reemplazarse por  
un grupo  $Ac_2$  que puede ser igual o diferente a los grupos  $Ac_2$  en  
las posiciones 2-, 3-, 4-0.

25 Con cualquiera de los monosulfuros cíclicos no aromáticos  
anteriores, el resultado deseado se obtiene simplemente calentando  
una alquil N-acetil-6,7-aziridino-6-deamino-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosami-  
nida con el sulfuro apropiado en presencia de ácido acético glacial  
u otro ácido alcanico inferior anhidro, u ácido benzoico anhidro  
30

1 u otros ácidos arenóicos anhídros de no más de 12 átomos de carbono,  
por ejemplo, ácidos propiónico o butírico.

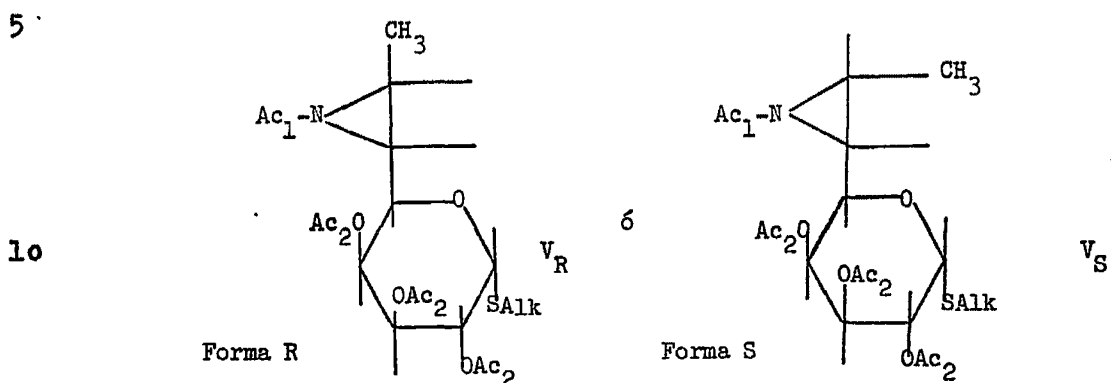
Ventajosamente, se usa un solvente de hierva de alrededor  
de 70 a 110° C. En general se usa un exceso de sulfuro para este  
5 . propósito. Si se desea, pueden usarse solventes tales como dioxano,  
tetracloruro de carbono, benceno, o tolueno y ventajosamente con un  
sulfuro que hierva encima de alrededor de 110° C. Con sulfuros de  
ebullición baja, como sulfuro de etileno, puede usarse ventajosa-  
mente un recipiente a presión.  
10

Las proporciones no son críticas para la reacción, pero  
son críticas para los rendimientos.

Se obtienen rendimientos óptimos con alrededor de 3 a 7  
15 equivalentes de ácido asociado con un exceso sustancial, de por lo  
menos dos veces, de sulfuro. Esta es otra ventaja de usar el sulfuro  
como solvente. Cuando se usa un sulfuro tal como sulfuro de etile-  
no, que tiene un punto de ebullición tan bajo que da una mezcla de  
20 reacción que refluja por debajo de 70°, puede usarse, una presión  
mayor que la atmosférica; si es de un tipo tal que la mezcla de re-  
acción hierva encima de alrededor de 110° C, puede usarse calenta-  
miento controlado. En los demás casos es adecuado calentar a la  
25 temperatura de reflujo.

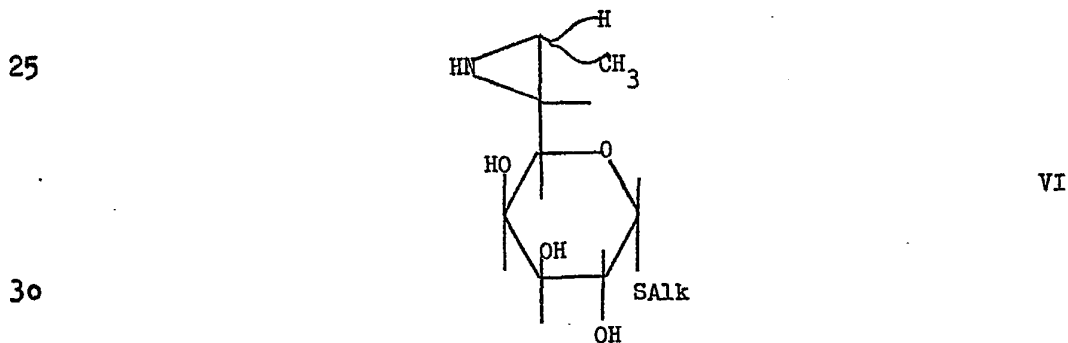
La mezcla de reacción puede procesarse por procedimientos  
ya bien conocidos en la materia tales como distribución en contra-  
corriente, cromatografía, y extracción por solvente o cristalización.  
30

1 Los compuestos de partida se presentan en dos formas epí-  
meras como sigue:



15 La R y la S se refieren a la posición 7, puesto que la posición 6  
está siempre en la forma R. En la reacción tiene lugar una inver-  
sión. Por ejemplo, cuando se hace reaccionar sulfuro de etileno  
con metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-6(R),7(R)-aziridino-6-deamino-  
20 7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-  
acetil-7-deoxi-7(S)-(2-acetoxietiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida.

Los compuestos de partida de fórmula II se obtienen acilan-  
do un compuesto de la fórmula:



1

con un agente acilante carboxacilo, tal como anhídrido acético u  
otro anhídrido de ácido alcanoico inferior o cloruro de benzoilo o  
haluro de carboxacilo o semejante, de una manera ya conocida en la  
materia. Puesto que los grupos amino e hidroxí se acilan a diferen-  
te velocidad, los N-acilo,  $Ac_1$  y los O-acilo,  $Ac_2$ , pueden ser iguales  
o diferentes.

5

10

Puesto que estos grupos acilo ( $Ac_1$  y  $Ac_2$ ) no aparecen en  
el producto final, sino que se eliminan en el proceso, es indiferente  
lo que son siempre que sean carboxacilo. Tales carboxacilos adecua-  
dos son hidrocarburocarboxacilo que contienen no más de 18 átomos  
de carbono o hidrocarburocarboxacilos sustituidos con halo, nitro,  
hidroxí, amino, ciano, tiociano, o alcoxi de no más de 18 átomos de  
carbono.

15

Los compuestos de partida de fórmula VI pueden prepararse  
por deshidrohalogenación de un compuesto de la fórmula:

20

-----  
-----

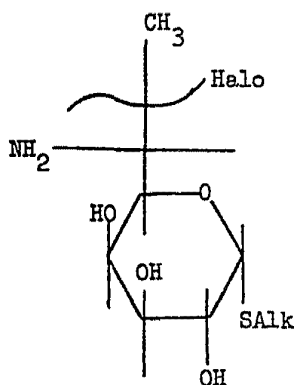
25

-----  
-----

30

-----

1



5

VII

10

que son conocidos en la materia. Patente de E.U.A. 3,502,648.

La deshidrohalogenación se efectúa calentando un compuesto de fórmula VII en un solvente inerte en presencia de un aceptor de ácido.

15

Un proceso adecuado es calentar la mezcla de reacción del compuesto de partida, carbonato de sodio anhidro y dimetilformamida a reflujo durante un corto período, eliminar el solvente y cristalizar de un solvente adecuado, por ejemplo, metanol. Ver Patente de E.U.A. 3,544,551.

20

Los sulfuros de partida son compuestos conocidos.

25

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 es metilo, R es etileno, 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)-(2-hidroxietiltio)-lincomicina, la cual tiene actividad antibacteriana varias veces mayor que la lincomicina. Este compuesto y sus

30

1

análogos pueden utilizarse para los mismos propósitos y de la misma manera que la lincomicina. Los miembros inferiores tienen actividad gramnegativa mejorada.

5

10

15

20

25

30

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 contenido, 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 a 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, ciclohexanosulfámico, ciclopentanopropiónico, 1,2-ciclohexanodicarboxílico, 4-ciclohexenocarboxílico, octadecenilsuccínico, octenilsuccínico, metanosulfónico, bencenosulfónico, heliántico, de Reinecke, dimetilditiocarbámico, hexadecilsulfámico, octadecilsulfámico, sórbico, monocloroacético, undecilénico, 4'-hidroxiazobenceno-4-sulfónico, octildecilsulfúrico, pícrico, benzoico, cinámico, y semejantes.

1 Las sales por adición de ácido pueden usarse para los mis-  
mos propósitos que la base libre 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 procedimien-  
5 tos de purificación, por ejemplo, extracciones y lavados con solvente,  
cromatografía, extracciones fraccionadas líquido-líquido, y crista-  
lización y luego usarse para regenerar la forma base libre por trata-  
miento con álcali o para preparar una sal diferente por metatesis.  
10 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 con agua, antes de regenerar la  
forma base libre por tratamiento de la solución ácida extraída de  
15 este modo, o convertirse en otra sal por metatesis.

Las bases libres pueden usarse como amortiguadores o como  
antiácidos. Reaccionan con isocianatos para formar uretanos y pue-  
den usarse para modificar resinas de poliuretano. La sal por adición  
20 del ácido tiociánico cuando se condensa con formaldehído forma ma-  
teriales resinosos útiles como inhibidores de la corrosión, de acuer-  
do con las Patentes de E.U.A. 2,425,320 y 2,606,155. Las bases libres  
también actúan como buenos vehículos de los ácidos tóxicos. Por  
25 ejemplo, las sales por adición del ácido fluosilícico, son útiles  
como agentes matapolillas de acuerdo con las Patentes de E.U.A.  
1,915,334 y 2,075,359 y las sales por adición del ácido hexafluoro-  
arsénico y el ácido hexafluorofosfórico, son útiles como parasiti-  
30 cidas de acuerdo con las Patentes de E.U.A. 3,122,536 y 3,122,552.

1

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 sol-  
ventes excepto cuando se especifica lo contrario y se usa el sis-  
tema centímetro/gramo/segundo a no ser que se especifique lo con-  
trario.

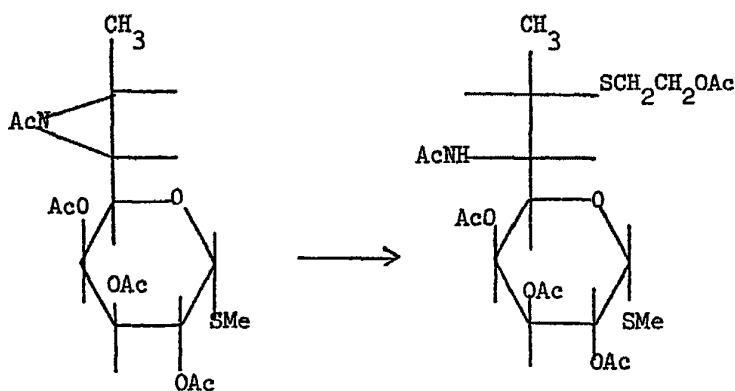
5

Ejemplo 1 Clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)-linco-  
micina

10

Parte A-1 Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(2-acetoxietil-  
tio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

15



20

25

Una mezcla de 5.0 g (1 equivalente molar) de metil N-ace-  
til-2,3,4-tri-O-acetil-6,7-aziridino-6-deamino-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincos-  
aminida, 50 ml de sulfuro de etileno (tiirano), y 5.25 g (7 equi-  
valentes molares) de ácido acético glacial, se calienta en un tubo  
sellado de Pyrex durante 20 horas en un baño de vapor. Los mate-  
riales volátiles se eliminan de la solución de reacción por desti-  
lación a 100° C, el residuo se disuelve en cloruro de metileno y

30



1972

1 se resuelve 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  $40^{\circ}/7$  mm,  
se obtiene un jarabe amarillo espeso que no muestra ma  
5 terial de partida por cromatografía en capa delgada \_  
(gel  $\text{SiO}_2$ , 1 acetona: 1 Skellysolve B) y una nueva zona  
grande de Rf menor (0.50 vs 0.69). TLC se refiere a cromatografía en capa delgada y Skellysolve B es hexano técnico.

10 El jarabe anterior, que contiene una cantidad  
sustancial sustancial de material polímero derivado del  
sulfuro de etileno, se cromatografía para eliminar este  
material polímero. Se usa una columna de 1200 g de sílice  
(5.8 x 89 cm) y un sistema solvente de 2 acetato de \_  
15 etilo: 1 Skellysolve B. Después de una recolección pre-  
liminar de 1 litro, se recogen fracciones de 50 ml hasta  
que se elimina todo el material polímero, según se muestra  
por TLC. La columna se eluye luego con acetato de etilo.  
Las fracciones 81 a 170 se mezclan y el solvente se elimina  
20 por destilación sobre un evaporador rotatorio a  $40^{\circ} \text{C}/7$  mm  
para dar 5.81 g de producto impuro.

25 La distribución en contracorriente de este pro-  
ducto impuro en el sistema 1 etanol: 1 agua: 1 acetato de  
etilo: 3 ciclohexano, proporciona metil N-acetil-2,3,4-  
tri-O-acetil-7(S)-(2-acetoxietiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolin-  
cosaminida a un valor de K de 0.53. Se obtiene como agu  
jas incoloras al cristalizar de acetato de etilo Skellysol  
ve B, teniendo las siguientes características:

30

1

punto de fusión 206-7°

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +180° (c, 0.79, CHCl<sub>3</sub>)Análisis calculado para: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>ONS<sub>2</sub>:

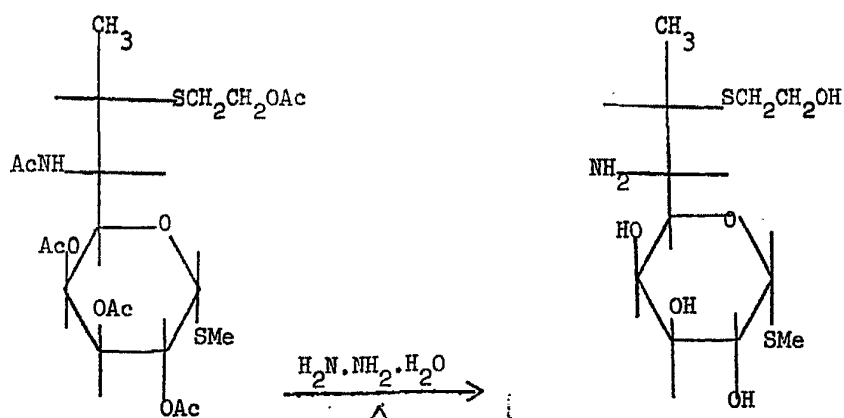
C, 48.17; H, 6.35; N, 2.68; S, 12.25.

5

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

Parte B-1 Metil 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida  
minida

10



15

20

Una mezcla de 3.68 g de metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(2-acetoxietiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida (A-1) y 100 ml de hidrato de hidrazina se revuelve magnéticamente y se calienta bajo reflujo moderado en un baño de aceite a 150° C durante la noche. La eliminación del material volátil por destilación de la solución incolora de un baño de aceite a 110° C/7 mm produce metil 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida (B-1) como un jarabe incoloro. Este jarabe se cromatografía sobre 1200 g de sílice, usando como sistema solvente 1 metanol:3 cloroformo. Se obtiene metil 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)- $\alpha$ -tiolin-

30

22 JUN 1972  
 FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION  
 U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE

1 cosaminida a Rf 0.30, y por cristalización de aceto-  
 nitrilo-etanol como plaquetas incoloras que tienen  
 las siguientes características:

punto de fusión 175-6° C

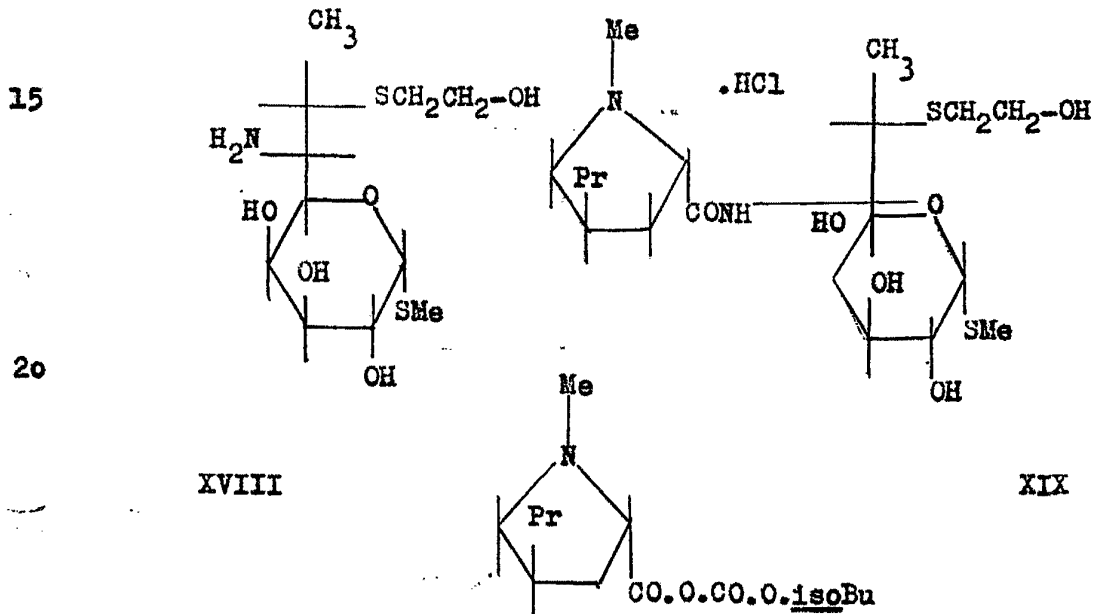
$[\alpha]_D^{25}$  234° (c, 0.52, H<sub>2</sub>O)

5 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.

10 Parte C-1 Clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2hidroxietil-  
 tio)-lincomicina. [clorhidrato de metil 6,7,8-trideo-  
 xi-7-(2-hidroxietiltio)-6-trans-(1-metil-4-propil-L-  
 2-pirrolidincarboxamido)-1-tio-L-treo- $\alpha$ -D-galactopi-  
 ranósido].



A una suspensión de 930 mg. de clorhidrato  
 del ácido trans-propilhígrico en 50 ml. de acetonitri-  
 lo anhidro, se agregan 995 mg. de trietilamina.

1

Después que el sólido se disuelve, la solución se enfría hasta  $-5^{\circ}$  C en un baño de hielo-metanol, produciendo la separación de cloruro de trietilamonio. A esta solución se agregan 610 mg de cloroformiato de isobutilo, de modo que la temperatura no exceda de  $-3^{\circ}$  C, y la mezcla de reacción se revuelve de  $-3$  a  $-5^{\circ}$  C durante 20 minutos. Luego se agrega al anhidrido mezclado 700 mg de metil 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida en 5 ml de metanol y 5 ml de agua, disolviéndose enseguida el precipitado de cloruro de trietilamonio. Después de 2 horas, el TLC (gel de  $\text{SiO}_2$ , 1 metanol:10 cloroformo) muestra la desaparición del aminoazúcar, y la generación de una nueva zona de mayor Rf (0.30). El solvente volátil se elimina en un evaporador rotatorio  $40^{\circ}/7$  mm, y el residuo siruposo se disuelve en una mezcla de agua y cloruro de metileno y la capa acuosa se ajusta a alrededor de pH 10 con hidróxido de sodio acuoso al 50%. La solución acuosa se separa y se vuelve a extraer dos veces con cloruro de metileno, y los extractos mezclados se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Se descarta la capa acuosa alcalina residual.

5

10

15

20

25

30

La eliminación del solvente del extracto de cloruro de metileno sobre un evaporador rotatorio a  $40^{\circ}$  C/7 mm produce un jarabe ligeramente amarillo que se cromatografía sobre sílice (480 g, dimensiones de la columna 3.8 x 95 cm, volumen detenido 850 ml) en el sistema 1 metanol:10 cloroformo. Después de una recolección preliminar de 250 ml, se recogen fracciones de 50 ml, y la elución del material se sigue por TLC sobre sílice en el mismo sistema.

1 Las fracciones 25-44, inclusive, se mezclan para dar,  
eliminando el solvente, 610 mg de un vidrio incoloro que se con-  
vierte en el clorhidrato disolviendo en agua a la cual se agrega  
ácido clorhídrico acuoso diluido (N) hasta que la solución resul-  
5 tante esté a un pH de alrededor de 3. Esta solución se congela  
por rotación sobre la superficie interna del matraz y se liofiliza  
produciendo clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-etiltio)-linco-  
micina (C-3) como un sólido incoloro que tiene las siguientes ca-  
10 racterísticas:

$$[\alpha]_D +114^{\circ} (c, 0.91, H_2O)$$

Análisis calculado para:  $C_{20}H_{38}O_6N_2S_2 \cdot HCl$ :

15 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%  $H_2O$ ):

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

Peso Molecular (espectro de masa, M+ de la base libre)

466.

Actividad Biológica: In vitro; aproximadamente 8 veces  
25 la de la lincomicina. Este compuesto es alrededor de 8 veces más  
activo que la lincomicina, y tiene actividad gramnegativa in vivo  
mayor de clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-clorolincomicina, y es menos  
tóxico.

Ejemplo 2 Clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(3-hidroxi-propiltio)-lin-  
30 comicina.

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

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero sustituyendo el sulfuro de etileno por sulfuro de trimetileno, se obtiene  
5 metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(3-acetoxipropiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida (K = 1.0, 1 etanol:1 agua:1 acetato de etilo:2 ciclohexano) como agujas incoloras que cristalizan de acetato de etilo:Skellysolve B, teniendo las siguientes características:

10 punto de fusión 172.5-174°

$[\alpha]_D +178^\circ$  (c, 0.94, CHCl<sub>3</sub>)

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

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

Hallado: C, 49.31; H, 6.58; N, 2.68; S, 11.83.

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

20 Se obtiene también metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-[3-(3-acetoxipropiltio)propiltio]-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida (K = 2.3, el mismo sistema solvente) como agujas incoloras que tienen las siguientes características:

25 punto de fusión 117-8°

$[\alpha]_D +149^\circ$  (c, 0.997, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>ONS<sub>3</sub>:

C, 49.08; H, 6.76; N, 2.29; S, 15.72.

30 Hallado: C, 49.38; H, 6.14; N, 2.35; S, 15.91.

1 Parte B-2 Metil 7-deoxi-7(S)-(3-hidroxiopropiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida

5 Siguiendo el procedimiento de Parte B-1, pero sustituyendo metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(2-acetoxietiltio)- $\alpha$ -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-hidroxiopropiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida como agujas incoloras al cristalizar de agua, teniendo las siguientes características:

Punto de fusión 194-196°

$[\alpha]_D +234^\circ$  (c, 0.79, piridina)

15 Análisis calculado para  $C_{12}H_{25}O_5NS_2$ :

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-2 Clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(3-hidroxiopropiltio)lincomicina

25 Siguiendo el procedimiento de Parte C-1, pero sustituyendo metil 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxieltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida por metil 7-deoxi-7(S)-(3-hidroxiopropiltio)- $\alpha$ -tiolincosaminida, se obtiene clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(3-hidroxiopropiltio)lincomicina como un sólido amorfo que tiene las siguientes características:

$[\alpha]_D +110^\circ$  (c, 0.82, H<sub>2</sub>O)

30 Análisis calculado para  $C_{21}H_{40}O_6N_2S_2 \cdot HCl$ :

1

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 2.86% 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.

10

Sustituyendo el compuesto de parte A-2b se obtienen también metil 7-deoxi-7(S)-[3-(3-hidroxi-propiltio)-propiltio]- $\alpha$ -tiolincosaminida y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-[3-(3-hidroxi-propiltio)-propiltio]-lincomicina.

15

Ejemplo 3 Clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-1-metiletiltio)-lincomicina y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-2-metiletiltio)-lincomicina.

20

Parte A-3 Metil 7(S)-(2-acetoxi-1-metiletiltio)-N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida y metil 7(S)-(2-acetoxi-2-metiletiltio) N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida

25

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero sustituyendo el sulfuro de etileno por sulfuro de propileno (1,2-epitiopropano), se obtiene una mezcla de 40 partes de metil 7(S)-(2-acetoxi-1-metiletiltio)-N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida y 60 partes de metil 7(S)-(2-acetoxi-2-metiletiltio)-N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida ( $K = 0.83$ , 1 etanol:1 agua:

30

1 acetato de etilo:3 ciclohexano) como pequeñas agujas, aplanadas, incoloras al cristalizar de acetato de etilo:Skellysolve B, teniendo las siguientes características:

1

punto de fusión 198-199°C

$[\alpha]_D +170^\circ$  (c, 0.94, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>10</sub>NS<sub>2</sub>:

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

5

Hallado: C, 49.41; H, 6.47; N, 2.34; S, 11.53.

El componente principal se sintetiza también sustituyendo el sulfuro cíclico por sulfuro de 2-hidroxi-2-metiletilo y metilo. Funde a 246-251°C y por acetilación a 199-200°C. En forma similar se obtiene el isómero 2-hidroxi-1-metiletilo sustituyendo el sulfuro cíclico por sulfuro de 2-hidroxi-1-metiletilo y metilo y acetilando el producto resultante.

10

15

Parte B-3 Metil 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-metiletiltio)-α-tiolincosaminida y metil 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-2-metiletiltio)-α-lincosaminida

20

Siguiendo el procedimiento de Parte B-1, se obtiene la correspondiente mezcla de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-1-metiletiltio)-α-lincosaminida y 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-2-metiletiltio)-α-tiolincosaminida como placas cristalinas diminutas a cristalizar de metanol teniendo las siguientes características:

25

punto de fusión 191-2°C

$[\alpha]_D +218^\circ$  (c, 0.50, agua)

Análisis calculado para: C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>NS<sub>2</sub>:

30

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

1

Hallado: C, 43.88; H, 7.96; N, 4.36; S, 19.39.

Parte C-3 Clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-1-metiletiltio)-  
lincomicina y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-  
2-metiletiltio)-lincomicina.

5

Siguiendo el procedimiento de C-1, se obtiene la corres-  
pondiente mezcla de clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-1-metil-  
etiltio)-lincomicina y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(2-hidroxi-2-  
metiletiltio)-lincomicina como un sólido amorfo que tiene las si-  
guientes características:

10

$$[\alpha]_D +104^{\circ} (c, 0.83, \text{agua})$$

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

15

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 2.02% de agua):

20

C, 48.80; H, 7.85; N, 5.54; Cl, 7.00; S, 12.40;

Peso molecular (espectro de masa,  $M^+$ ) 480.

Ejemplo 4 Clorhidrato de 7(S)-(4-acetoxibutiltio)-7-deoxilincosamicina

25

Parte A-4 Metil 7(S)-(4-acetoxibutiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tioincosaminida

30

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1, pero sustituyendo el sulfuro de etileno por tetrahidrotiofeno (sulfuro de tetrametileno) y calentando a  $110^{\circ} C$  durante 20 horas, se obtiene metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(4-acetoxibutiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -

1 tiolincosaminida (K = 1.32, 1 etanol:1 agua:1 acetato de etilo:2  
ciclohexano) como finas rosetas de agujas al cristalizar de aceta-  
to de etilo-Skellysolve B, teniendo las siguientes características:

punto de fusión 149-150° C

5  $[\alpha]_D +171^\circ$  (c, 0.88, CHCl<sub>3</sub>)

Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>10</sub>NS<sub>2</sub>:

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.

10 Parte B-4 Metil 7-deoxi-7(S)-(4-hidroxitil)-α-tiolincosaminida

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 1, Parte B-1, se  
obtiene metil 7-deoxi-7(S)-(4-hidroxitil)-α-tiolincosaminida  
como agujas microcristalinas al cristalizar de metanol, teniendo  
las siguientes características:

punto de fusión 164-5°

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

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

20 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.

Parte C-4 Clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(4-hidroxitil)-linco-  
micina

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

$[\alpha]_D +105^\circ$  (c, 0.96, agua)

30

1 Análisis calculado para  $C_{22}H_{42}O_6N_2S_2 \cdot HCl$ :

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

Peso molecular de la base libre 494.70.

Hallado: (corregido para 3.70% de agua):

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

Peso molecular (espectro de masa,  $M^+$  de base libre) 494.

Ejemplo 5 Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(2-acetoxiciclo-  
hexiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -lincosaminida

10 Siguiendo el proceso de Parte A-1, pero sustituyendo el  
sulfuro de etileno por sulfuro de ciclohexeno (7-tiabiciclo-[4.1.  
0]heptano) y calentando a  $100^\circ C$  durante 16 horas, se obtiene me-  
til N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(2-acetoxiciclohexiltio)-7-  
15 deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida. La distribución en contracorriente en el  
sistema solvente 1-etanol:1 agua:0.5 acetato de etilo:3 ciclohexa-  
no, produce este compuesto a un valor de K de 0.80. Se obtiene de  
acetato de etilo como agujas incoloras teniendo las siguientes ca-  
20 racterísticas:

punto de fusión  $205-6^\circ C$

$[\alpha]_D^{25} +153^\circ$  (c, 064,  $CHCl_3$ )

25 Análisis calculado para  $C_{25}H_{39}O_{10}NS_2$ :

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;

30 Peso molecular (espectro de masa,  $M^+$ ) 577.

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

5 Ejemplo 6 Metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(5-ace-  
 toxipentiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida.

Siguiendo el procedimiento de Parte A-1 con la  
 excepción de que no se requiere un recipiente a presión,  
 se convierte sulfuro de pentametileno (tetrahidrotiopira  
 no) en metil N-acetil-2,3,4-tri-O-acetil-7(S)-(5-acetoxi  
 pentiltio)-7-deoxi- $\alpha$ -tiolincosaminida que tiene un valor  
 de K de 1.94 en 1 etanol:1 agua: 1 acetato de etilo: 2 cl  
 clohexano y las siguientes características al recristali-  
 zar de acetato etilo-Skellysolve B.

punto de fusión 158-9<sup>o</sup> C. (agujas)

$[\alpha]_D + 169^{\circ}$  (c, 0.60 CHCl<sub>3</sub>)

20 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, 50.88; H, 6.98; N, 2.41; S, 11.22.

25 Siguiendo los procedimientos de partes B-1 y  
 C-1, se obtienen metil 7-deoxi-7(S)-(5-hidroxipentiltio)  
 - $\alpha$ -tiolincosaminida y clorhidrato de 7-deoxi-7(S)-(5-  
 hidroxipentiltio)-lincomicina.

30 = = = = =

1

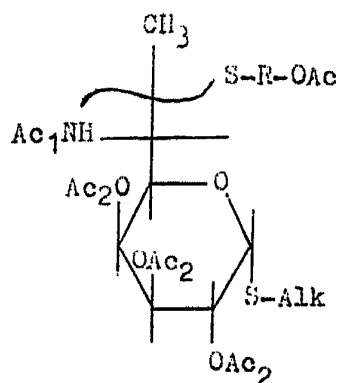
N O T A .

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

5

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

10



15

en donde Alk es alquilo de no más de 4 átomos de carbono o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OAc<sub>2</sub>; Ac<sub>1</sub> y Ac<sub>2</sub> son carboxacilo; y R es el radical divalente de un monosulfuro cíclico no aromático

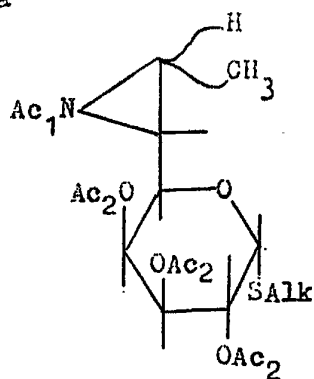
20



25

caracterizado porque consiste en calentar un compuesto de la fórmula

30





22 JUN 1972

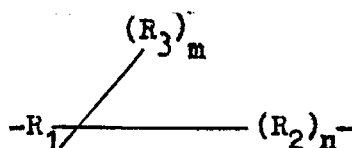
-32-

2764-4

1 en donde  $Ac_1$ ,  $Ac_2$ , y  $Alk$  son como se indican anteriormente con un sulfuro cíclico de la forma indicada anteriormente en presencia de un ácido anhídrido de la fórmula  $AcOH$  en donde  $Ac$  es alcancilo inferior o aroilo de no más de 12 átomos de carbono.

5

2.-, Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R$  es



10

15

20

25

en donde  $R_1$  contiene por lo menos 2 átomos de carbono entre las dos valencias;  $R_2$  contiene por lo menos 2 átomos de carbono entre las dos valencias; y  $-R_1-(R_2)_n-$  es alquileno de no más de 14 átomos de carbono, teniendo no más de 11 átomos de carbono entre las dos valencias o alquenileno, alcadienileno, tialquileno, tialquenileno, oxalquileno, o oxalquenileno, de no más de 9 átomos de carbono, teniendo no más de 6 átomos de carbono entre las dos valencias;  $m$  es cero, 1 ó 2; y  $R_3$  es fenilo, alquilfenilo inferior, benzo, alquilbenzo inferior, ó alcoxi inferior, alquenoxi inferior, o  $-OAc_4$ , en el cual el oxígeno no está unido a un carbono que es alfa respecto al azufre del sulfuro, o un grupo divalente  $-CH_2-(Y)_p-CH_2-$  en donde  $Y$  es oxígeno, metileno, ó etileno, y  $p$  es cero ó 1.

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R$  es alquileno.

30

1

4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es etileno.

5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es trimetileno.

5

6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es tetrametileno.

7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es pentametileno.

10

8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es 1,2-ciclohexileno.

9.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ .

15

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

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

20

Madrid, a

25

22 JUN 1972  
CARLOS ROEB  
P. P.

Edo.: Francisco del Pozo

30