



S/Ref.: LV/ts/433

N/Ref.: O.G. 27.652.-MY.

PATENTE DE INVENCION 419226

F. C. 15-1-76  
Int. Cl. C07J // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS CONJUGADOS DE ACIDO FUSIDICO"

Solicitante: La compañía danesa: LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB), con domicilio en: DK-2750 BALLERUP (Dinamarca).-

Inventores: Welf von Daehne, alemán, y Wagn Ole Godtfredsen, danés.



La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de nuevos conjugados de glicina y taurina con compuestos de la serie del ácido fusídico de acuerdo con las fórmulas I y II desarrolladas más abajo.

5. Es bien conocido el hecho de que existe una gran necesidad de cierto tipo de "sal biliar" artificial para posible uso en estados con deficiencia de sal biliar, para la prevención de precipitación de colesterol en la bilis y para disolución de cálculos biliares de colesterol en vivo. Se ha demostrado recientemente que fusidato de sodio es similar a las sales biliares con relación a la capacidad de formar micelas mezcladas con lícitina y colesterol y por lo tanto es potencialmente útil como sal biliar artificial.

10. Sin embargo, las propiedades antimicrobianas de ácido fusídico son indeseables en ese sentido, y también es una desventaja que en la mayor parte del ácido fusídico es excretada en la bilis en forma metabolizada. Por lo tanto, sería deseable producir derivados de ácido fusídico con propiedades similares formadoras de micelas como el compuesto inicial que no son antibacterianamente activos y que no son metabolizados. Sería también ventajoso, si estos derivados tienen un valor de  $pK_g$  más baja que ácido fusídico. La presente invención se relaciona con nuevos compuestos que tienen estas propiedades.

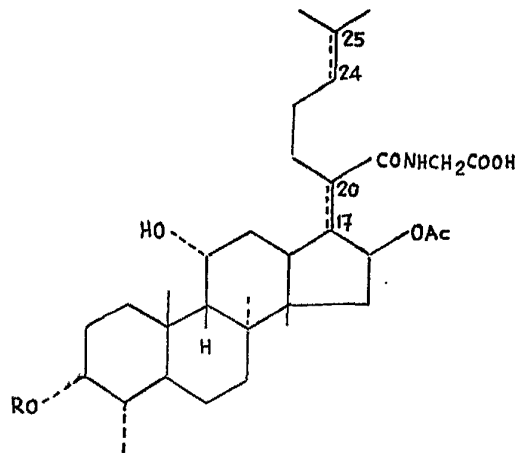
15. En particular la presente invención, comprende un procedimiento para la preparación de conjugados de ácido fusídico, ácido 24,25-dihidrofusídico, y ácido 17,20-24,25-tetrahidrofusídico con glicina o taurina, y sus correspondientes 3-acetatos.

20. Los nuevos compuestos se representan por la siguiente



te fórmula:

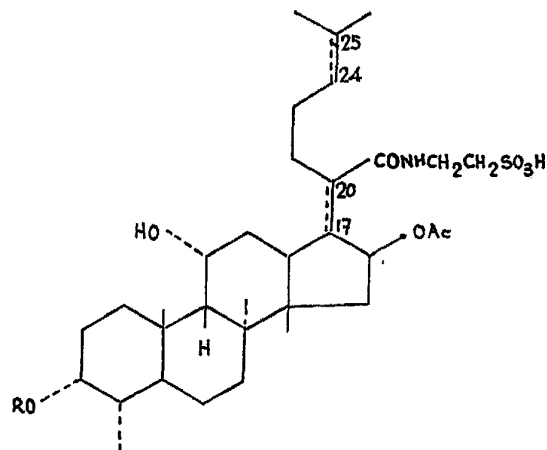
5.



I

10.

15.



II

20.

25.

en donde las líneas punteadas entre C-17 y C-20 y entre C-24 y C-25 indican que los átomos de carbono en cuestión están conectados ya sea con una ligadura sencilla o una ligadura doble, y R es hidrógeno o un grupo acetilo.

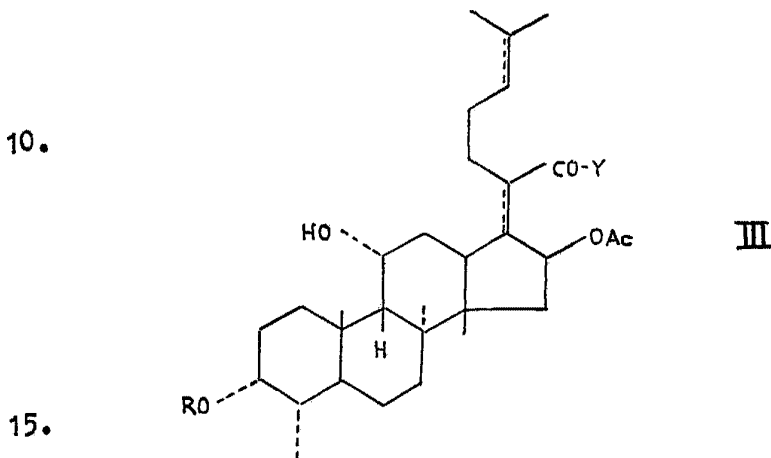
30.

Los compuestos pueden utilizarse como tales o en la forma de sales adecuadas con bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino térreos, la sal de amonio, o sales de amina formadas, por



ejemplo de mono-, di-, o trialquilaminas, o mono-, di-, o trialcanolaminas, o aminas cíclicas.

5. De acuerdo con la presente invención el procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y II, que comprende hacer reaccionar un derivado de ácido fusídico de fórmula III con una sal adecuada de glicina o taurina, respectivamente.



20. En la fórmula III R es hidrógeno o un grupo acetilo y la expresión -CO-Y define un radical capaz de reaccionar con el grupo amino de los aminoácidos taurina y glicina. El radical -CO-Y puede por ejemplo ser el radical de un anhídrido, un anhídrido mixto, un haluro de ácido o un radical obtenido haciendo reaccionar el ácido libre con una carbodimida, o N,N'-carbonildiimidazol o un compuesto que funciona similarmente.

25. La reacción se realiza preferiblemente en un solvente inerte como ser dimetilformamida, tetrahidrofurano o similar.

30. Los compuestos de fórmula III pueden prepararse del bien conocido ácido fusídico, sus derivados 24,25-dihidro y



17,20-24,25-tetrahidro, o los 3-acetatos de estos compuestos mediante métodos descritos en la bibliografía para la preparación de derivados reactivos de ácidos. La mayoría de los compuestos de la fórmula III son compuestos conocidos y pueden producirse nuevos compuestos en la manera similar a la conocida.

5. Los dihidro- y tetrahidro- compuestos de la presente invención también pueden obtenerse mediante una hidrogenación catalítica de los correspondientes compuestos insaturados de fórmula I ó II.

10. Los 3-acetatos de los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden obtenerse mediante acetilación de los correspondientes compuestos no acetilados.

15. Los compuestos de la presente invención son compuestos bien tolerados que pueden preferiblemente administrarse oralmente ya sea como tales, o en la forma de una de sus sales, y pueden mezclarse con un portador sólido y/o agentes auxiliares. Dicha composición farmacéutica puede contener un material convencional orgánico o inorgánico inerte portador, como es

20. agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites o grasas de vegetales o animales, gomas, polialquilen glicoles, u otros portadores conocidos para medicamentos para uso humano.

25. La composición farmacéutica puede estar en forma de dosis sólida o líquida convencional, como son tabletas, cápsulas, grageas, soluciones, suspensiones o emulsiones.

30. La composición farmacéutica también puede contener aditivos farmacéuticos, como son agentes estabilizantes, humectantes, o emulsionantes y reguladores. Además, las composiciones pueden contener otros componentes farmacéuticamente ac-



tivos que pueden apropiadamente ser administrados junto con los compuestos de la presente invención para los tratamientos de los desórdenes anteriormente mencionados de la bilis.

- Los compuestos pueden administrarse a los seres humanos en dosis de 0,5 g. a 5 g. por día. Las dosis pueden suministrarse en forma de dosis única pero preferiblemente en unidades de dosis divididas que contienen de 0,1 a 1 g. del ingrediente activo. Por la expresión "unidad de dosis" quiere significarse una dosis unitaria es decir única capaz de ser administrada al paciente, y que puede fácilmente manipularse y envasarse, permaneciendo como una dosis unitaria físicamente estable, que comprende ya sea el material activo como tal o una mezcla del mismo con un portador farmacéutico.
5. 10.

- En la forma de una unidad de dosis el compuesto puede administrarse una o más veces al día, dependiendo de la condición del paciente y la prescripción médica.
- 15.

La presente invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitativos de la invención.

20. EJEMPLO 1

Taurofusidato de sodio

- A una suspensión de taurina (25 g.) en dimetilformamida (400 ml) se agregó trietilamina (28 ml) y, luego de agitar durante 30 min. a temperatura ambiente, anhídrido fusídico (51,6 g.). Luego de agitar durante 70 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1,2 l.), se agregó agua (400 ml), y el valor del pH de la fase acuosa se reguló a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N con agitación. La capa acuosa se separó, la fase orgánica se lavó con agua (3x200 ml), se secó, y se evaporó en vacío para pro-
25. 30.



- porcionar un residuo semicristalino. Además de una pequeña cantidad de anhídrido fusídico, este residuo consistía principalmente de ácido fusídico como lo demuestra cromatografía en capa delgada (sistema de solvente cloruro de metileno:metanol 9,1; reactivo rociador, ácido sulfúrico, 98%).
5. A la fase acuosa y lavados combinados (aproximadamente 1,6 l.) se agregó cloruro de sodio (60 g.) y n-butanol (400 ml.) y la mezcla se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con n-butanol (2x200 ml.). Los extractos combinados
10. de n-butanol se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (3x100 ml.), se filtraron y se concentraron hasta un volumen de 200 ml. a presión reducida.
- Un precipitado cristalino de cloruro de sodio que se formó, se separó por filtración, y el filtrado se evaporó hasta
15. sequedad en vacío, para dar un aceite viscoso. El residuo oleoso se disolvió en metanol (200 ml.), y el valor del pH de la solución se reguló a 10,8 mediante adición de hidróxido de sodio acuoso 5N con agitación. La mezcla se evaporó hasta sequedad en vacío, el residuo resultante se volvió a disolver en etanol a
20. 99% (150 ml) y se filtró a través de dicalita para eliminar cloruro de sodio insoluble. El filtrado se evaporó nuevamente en vacío para proporcionar un aceite amarillento. Este residuo se disolvió en metanol (35 ml), se agregó agua (3,5 ml), y con raspado tuvo lugar la cristalización de material incoloro. Luego de
25. mantenerse en el refrigerador durante la noche, la mezcla se diluyó con acetona helada (140 ml.), y los cristales se separaron por cristalización, se lavaron con acetona y se secaron para proporcionar taurofusidato de sodio p.f. 220-222° C. (concentración de licor madre a presión reducida proporcionó una segunda cosecha
30. del producto deseado, p.f. 216-218° C. Las dos cosechas de tauro-



fusidato de sodio cristalino recrystalizaron con metanol-acetona para dar el compuesto puro, p.f. 224-226 C.,  $[\alpha]_D^{20} - 11^{\circ}$  (c = 0,5 en metanol).

Hallado = C, 55,64; H, 8,35; N, 2,03; S, 4,52; H<sub>2</sub>O, 8,56%

- 5. C<sub>33</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>8</sub>Na, 3,5 H<sub>2</sub>O requiere: C, 55,91; H, 8,39; N, 1,98; S, 4,52; H<sub>2</sub>O, 8,90%.

EJEMPLO 2

Tauro-24,25-dihidrofusidato de sodio

- 10. A una solución de taurofusidato de sodio (3,54 g.) en etanol a 96% (50 ml) se agregó catalizador de 5% de paladio sobre sulfato de bario (0,7 g.), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3,5 horas. El catalizador se separó por filtración, se lavó con etanol al 96%, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. A una solución del residuo en etanol a 96%
- 15. (4,6 ml) se agregó agua (0,4 ml), seguido por acetona (30 ml), y al raspase comenzó la cristalización. Luego de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetona (25 ml) y se mantuvo en el refrigerador durante la noche. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con acetona y
- 20. se secaron para dar tauro-24,25-dihidrofusidato de sodio, p.f. 198-202° C.  $[\alpha]_D^{20} - 14^{\circ}$  (c = 0,5 en metanol).  
Hallado; C, 56,70; H, 8,43; N, 1,99; S, 4,63; H<sub>2</sub>O, 7,92%  
C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>8</sub>Na, 3 H<sub>2</sub>O requiere: C, 56,47; H, 8,62; N, 2,00; S, 4,57; H<sub>2</sub>O, 7,92%.

- 25. Concentración de licor madre a presión reducida, proporcionó una segunda cosecha del compuesto deseado, p.f. 194-200° C.

EJEMPLO 3

Acido glicofusídico

- 30. A una suspensión de glicina (15 g) en dimetilformami-



- da (400 ml) se agregó trietilamina (28 ml) y, luego de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, anhídrido fusídico (51,6 g). Luego de agitar durante 70 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1,2 l), se
5. agregó agua (400 ml), el valor del pH de la fase acuosa se reguló a 2 mediante adición de ácido clorhídrico 4N con agitación. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3x200 ml) y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 250 ml. Al concentrado se agregó agua (200 ml), y el valor del
10. pH de la fase acuosa se reguló a 7,5 mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado por agitación. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (2x100 ml), se secó, se evaporó en vacío para proporcionar un producto semicristalino que, de acuerdo con cromatografía en capa delgada (ver
15. ejemplo 1) consistía en una mezcla de ácido fusídico y anhídrido fusídico.

- A los lavados de fase acuosa combinados se agregó acetato de etilo (400 ml), y al valor del pH de la fase acuosa se reguló a 2 mediante la adición con agitación de ácido clorhídrico 4N. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se volvió a
20. extraer con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x50 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 100 ml). El material cristalino que se había precipitado se
25. separó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó para proporcionar ácido glicofusídico, y se secó para proporcionar ácido glicofusídico, p.f. 234-236º C. Concentración adicional de licor madre proporcionó una segunda cosecha del compuesto deseado, p.f. 228-230º C. Recristalización con metanol-acetato
30. de etilo proporcionó la muestra analítica, p.f. 236-238º C.;



$[\alpha]_D^{20} - 212$  (c = 0,5 en metanol).

Hallado: C, 68,91; H, 9,04; N, 2,51%

Calculado para:  $C_{33}H_{51}NO_7$ : C, 69,08; H, 8,96; N, 2,44%

EJEMPLO 4

5. Acido glico-24,25-dihidrofusídico

A una solución de ácido glicofusídico (3,44 g.) en etanol a 96% (70 ml) se agregó catalizador de 5% de paladio sobre sulfato de bario (0,7 g.), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. El catalizador se separó por filtración, se lavó con etanol a 96% y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado p.f. 215-217° C. Recristalización con metanol-acetato de etilo elevó el p.f. a 219-220° C.,  $[\alpha]_D^{20} - 272$  (c = 0,5 en metanol).

15. Hallado: C, 68,57; H, 9,23; N, 2,39%.

Calculado para:  $C_{33}H_{53}NO_7$ : C, 68,84; H, 9,28; N, 2,43%.

EJEMPLO 5

Acido glico-17,20-24,25-tetrahidrofusídico

A una solución de ácido glicofusídico (2,87 g.) en etanol al 96% en etanol (50 ml) se agregó óxido de platino (0,3 g), y la mezcla se filtró en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se separó por filtración, se lavó con etanol a 96%, y el filtrado se evaporó hasta sequedad en vacío. El residuo amorfo se disolvió en metanol (15 ml), se agregó acetato de etilo (60 ml), y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 15 ml a presión reducida. Al rasparse, se cristalizó el compuesto deseado. El precipitado cristalino se separó por filtración, y se lavó con acetato de etilo, y se secó para proporcionar ácido glico-17,20-24,25-tetrahidrofusídico, p.f. 205-209° C. Dos recristalizaciones con metanol-acetato de etilo elevaron el p.f.



a 213-215° C.,  $[\alpha]_D^{20} - 29^\circ$  (c = 0,5 en metanol).

Hallado: C, 68,37; H, 9,58; N, 2,43%

Calculado para:  $C_{33}H_{55}NO_7$ : C, 68,60; H, 9,59; N, 2,42%

EJEMPLO 6

5. Tauro-17,20-24,25-tetrahidrofusidato de sodio

Una solución de tetrafusidato de sodio (7,0 g.) en etanol a 96% (100 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de óxido de platino (0,7g). En 90 minutos, se absorbieron 500 ml de hidrógeno y se terminó la consumición de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se evaporó hasta sequedad en vacío. Cristalización del residuo a partir de metanol-acetona proporcionó el compuesto deseado.

EJEMPLO 7

15. Acido 3-acetil glico-24,25-dihidrofusídico

Acido glico-24,25-dihidrofusídico (2,88 g) se disolvió en una mezcla de anhídrido acético (3 ml) y piridina (3 ml). Luego de reforzar durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se agregó agua (60 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico acuoso diluido para eliminar piridina, seguido por agua hasta neutralidad. La capa orgánica se secó y se evaporó en vacío para dejar un residuo del cual podía obtenerse el compuesto deseado mediante purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

EJEMPLO 8

Conjugados de taurina de ácidos 24,25-dihidro- y 17,20-24,25-tetrahidrofusídicos y sus sales sódicas

30. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el anhídrido fusídico por anhídrido 24,25-dihidro fusídico o el anhídrido 17,20-24,25-tetrahidrofusídico,



se obtuvieron los compuestos deseados con los mismos puntos de fusión y datos físicos que se describen en los ejemplos 2 y 6.

EJEMPLO 9

Conjugados de glicina de ácidos 24,25-dihidro- y 17,20-24,25-tetrahidrofusídicos.

5.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, pero sustituyendo por el anhídrido fusídico el anhídrido 24,25-dihidrofusídico o el anhídrido 17,20-24,25-tetrahidrofusídico, se obtuvieron los compuestos deseados con los mismos puntos de fusión y datos físicos que se describen en los Ejemplos 4 y 5.

10.

EJEMPLO 10

3-acetiltaurufusidato de sodio

15.

Se agregó anhídrido de 3-acetilfusídico (11 g.) a una suspensión agitada de taurina (2,5 g.) y trietilamina (2,8 ml) en una mezcla de dimetilformamida (40 ml) y triamida hexametilfosfórica (40 ml). Luego de agitar durante 72 horas a temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo (240 ml) y agua (80 ml), el valor del pH de la mezcla se reguló a 2 mediante la adición con agitación de ácido clorhídrico 4N. La fase acuosa se separó,

20.

la fase orgánica se lavó con agua (3x40 ml), se secó y se evaporó en vacío para dar un residuo semicristalino que de acuerdo con CCD +), consistía principalmente de ácido 3-acetilfusídico.

25.

Se agregaron cloruro de sodio (20 g.) y n-butanol (150 ml) a la fase acuosa, la mezcla se agitó vigorosamente, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con n-butanol (2x75 ml.). Los extractos combinados de n-butanol se lavaron acabadamente con agua +)CCD representa cromatografía en capa delgada, se filtraron, y se evaporaron hasta sequedad en vacío. El residuo oleoso se disolvió en metanol (40 ml), la sal insoluble se separó por filtración, y el valor del pH del filtrado se re-

30.



- guló a 10,8 mediante la adición con agitación de hidróxido de sodio acuoso 5N. La mezcla se evaporó hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un aceite amarillento. Este residuo se disolvió en metanol (5 ml.), se agregó acetona (75 ml) y
5. de la solución así obtenida se precipitaron al rasparse cristales incoloros del compuesto deseado, se separaron por filtración, se lavaron con acetona, y se secaron.

#### EJEMPLO 11

##### Glicofusidato de sodio

10. Una solución de ácido glicofusídico (574 mg) en metanol (5 ml) se neutralizó cuidadosamente con hidróxido de sodio 2N (indicador de fenolftaleína), y la mezcla se evaporó en vacío. El residuo amorfo resultante se disolvió en metanol (0,5 ml), se agregó acetona (5 ml), y la cristalización fue provocada con raspado.
15. Luego de reposar durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó acetona adicional (5 ml), y los cristales se separaron por filtración, se lavaron con acetona, y se secaron para proporcionar el compuesto deseado.

#### EJEMPLO 12

##### Glico-24,25-dihidrofusidato de sodio

20. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, pero sustituyendo el ácido glicofusídico por el ácido glico-24,25-dihidrofusídico, se obtuvo el compuesto deseado.

#### EJEMPLO 13

##### Glicofusidato de dietanolamónico

25. A una solución agitada de ácido glicofusídico (287 mg) en metanol (3 ml) se agregó una solución 0,5 M de dietanolamina en acetona (1 ml), y la mezcla se evaporó en vacío. El residuo oleoso se disolvió en acetona (5 ml), y al rasparse se precipitó
30. un producto cristalino. Los cristales se recogieron por filtración; se lavaron con acetona, y se secaron para dar el compuesto



deseado, p.f. 179-180<sup>o</sup> C.

Hallado: C, 65,00; H, 9,14; N, 4,10%.

Calculado para: C<sub>37</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>, 0,5 H<sub>2</sub>O; C, 64,60; H, 9,23; N, 0,7%.

EJEMPLO 14

5. Glico-24,25-dihidrofusidato de dietanolamonio

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero substituyendo el ácido glicofusídico por el ácido glico-24, 25-dihidrofusídico, se obtuvo el compuesto deseado, p.f. 165-166<sup>o</sup> C.

10. Hallado: C, 64,46; H, 9,46; N, 4,05%.

Calculado para: C<sub>37</sub>H<sub>64</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>, 0,5 H<sub>2</sub>O; C, 64,41; H, 9,50; N, 4,06%.

EJEMPLO 15

Glicofusidato de dicitclohexilamonio

Se agregó dicitclohexilamina (0,1 ml) a una solución de ácido glicofusídico (287 mg) en metanol (3 ml), y la mezcla se evaporó a presión reducida. De la solución del residuo en acetona (5 ml) se precipitó al rasparse un producto cristalino. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con acetona y se secaron para dar el producto deseado, p.f. 163-164<sup>o</sup> C.

20. Hallado: C, 70,06; H, 9,86; N, 3,53%.

Calculado para: C<sub>45</sub>H<sub>74</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, H<sub>2</sub>O; C, 69,91; H, 9,91; N, 3,62%.

EJEMPLO 16

Glico-24,25-dihidrofusidato de dicitclohexilamonio

Se agregó dicitclohexilamina (0,1 ml) a 35<sup>o</sup> C. a una solución agitada de ácido glico-24,25-dihidrofusídico (288 mg) en acetona (10 ml). El producto cristalino que se había precipitado se separó por filtración, se lavó con acetona, y se secó para proporcionar el compuesto deseado, p.f. 175-176<sup>o</sup> C.

Hallado: C, 70,00; H, 10,09; N, 3,46%.

30. Calculado para: C<sub>45</sub>H<sub>76</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, H<sub>2</sub>O; C, 69,73; H, 10,14; N, 3,61%.



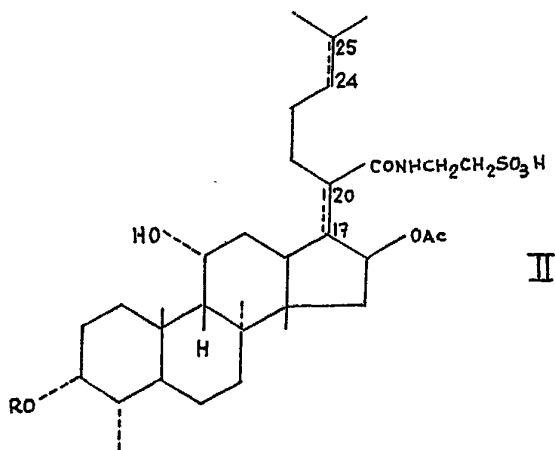
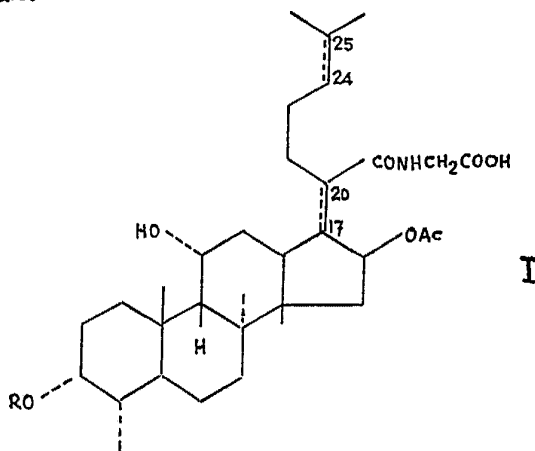
En resumen, la patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

N O T A

La patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS CONJUGADOS DE ACIDO FUSIDICO", con Prioridad de la Solicitud de Patente en Inglaterra núm. 46351/72 de fecha 6-10-72 y Solicitud de Patente en Inglaterra núm. 40981/73 de fecha 30-8-73, según las características esenciales de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª.- Un procedimiento para la preparación de compuestos conjugados de ácido fusídico, que responden a la fórmula general:

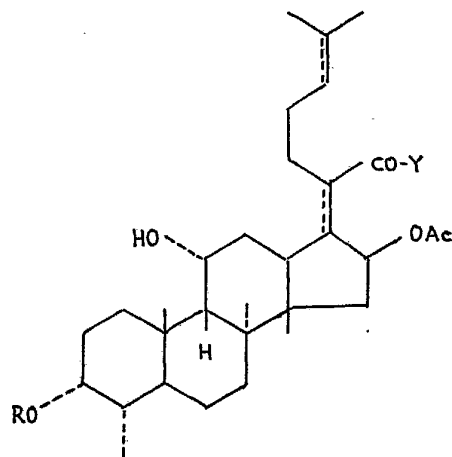


*[Handwritten signature]*



en donde las punteadas entre C-17 y C-20 y entre C-24 y C-25 indican que los átomos de carbono en cuestión están conectados con, ya sea un enlace sencillo o un enlace doble y R es hidrógeno o un grupo acetilo, y sus sales con bases farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar una sal adecuada de glicina o taurina con un derivado de ácido fusídico de fórmula III

10.



III

15.

en donde R es hidrógeno o un grupo acetilo y la expresión -CO-Y define un radical capaz de reaccionar con el grupo amino de los aminoácidos taurina y glicina, y en el caso donde R es hidrógeno la acetilación posterior realizada de manera conocida.

20.

2ª.- Un procedimiento para la preparación de compuestos conjugados de ácido fusídico, según el cual la preparación de los compuestos dihidro- y tetrahidro de las fórmulas I y II de la reivindicación 1ª comprende una hidrogenación catalítica de los correspondientes conjugados insaturados de ácido fusídico de fórmulas I y II.

25.

3ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS CONJUGADOS DE ACIDO FUSIDICO.

30.

*Handwritten signature or initials.*



Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diecisiete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 NOV. 1973

5.

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD.  
A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUK-  
TIONS-AKTIESELSKAB)

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABREIZO  
P. P.

Firmado: M.<sup>a</sup> Dolores Jerquera

f-129