



P. 55.764.-
Case 2034

F.E. 28-1-76

CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

420358

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SCHERICO LTD.

entidad suiza

establecida en Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-MONOESTE-
RES DE ROSAMICINA" (Clase Internacional CO7d)

420358



P.- 55.764
Case 2034

5 Esta invención se refiere a 3-monoésteres de rosamicina, y a procedimientos para su preparación a partir de 3,2'-diésteres del antibiótico por medio de solvólisis, así como a composiciones farmacéuticas que contienen dichos 3-monoésteres.

10 Los nuevos compuestos de esta invención son derivados del Antibiótico 67-694 que se describe en la Patente Belga No. 761.922, concedida el 21 de julio de 1972. Después de la publicación de la Patente Belga, al antibiótico se le dió el nombre de "rosamicina". Así pues, Antibiótico 67-694 y rosamicina son sinónimos. La rosamicina se puede elaborar mediante una cepa de Micromonospora rosaria que produce rosamicina que se describe también en la antes mencionada Patente Belga.

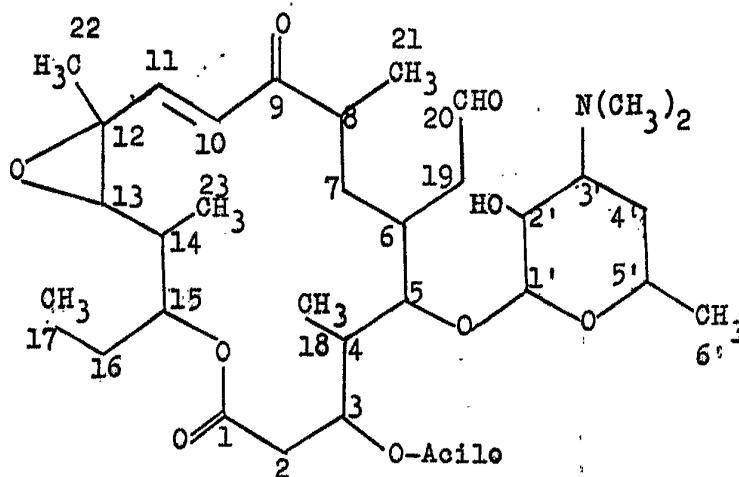
15 Cuando la rosamicina se somete a condiciones de acilación suaves forma monoésteres en la posición 2'. Bajo condiciones de acilación más rigurosas se forman 3,2'-diésteres. El intentar la hidrólisis de dichos diésteres para producir 3-monoésteres, bajo las condi-
20 ciones de hidrólisis normalmente usadas en la técnica, hace que tengan lugar una o más de varias reacciones, por ejemplo, ambas funciones acilo se eliminan dando el antibiótico no acilado, el resto de lactona de la aglicona se hidroliza para dar un compuesto de cadena
25 abierta, el resto glucósido se elimina y tiene lugar

420 358



una degradación total de la aglicona. En general, dos o más de las anteriores reacciones tienen lugar concurrentemente, dando lugar de este modo a una plétora de sub-productos indeseados. Ninguna de las condiciones hidrolíticas de la técnica anterior proporciona un método adecuado para obtener los 3-monoésteres deseados. El nuevo procedimiento de esta invención proporciona medios fáciles para la preparación de los 3-monoésteres de la rosamicina no obtenibles anteriormente.

Los nuevos compuestos de esta invención son 3-monoésteres de rosamicina que tiene la fórmula planar:



420358



5 y las sales de adición de ácido de los mismos. La función acilo puede derivarse a partir de un ácido alcanocarboxílico monobásico o dibásico, un ácido alqueno-carboxílico, un ácido cicloalcano-carboxílico, un ácido aril-carboxílico, un ácido arilalcano-carboxílico o un ácido heterocíclico-carboxílico, con la condición de que el ácido aril-, arilalcano- y heterocíclico-carboxílico puedan estar sustituidos por un grupo nitro, un halógeno, un alcoholo inferior o un alcoxi inferior.

10 Los anteriormente mencionados ácidos carboxílicos alifáticos, especialmente los ácidos alcanocarboxílicos, pueden contener hasta 18 átomos de carbono. Los ácidos que se pueden usar convenientemente son los que contienen de 2 a 10 átomos de carbono, particularmente de 2 a 5. Los ácidos cicloalcano-carboxílicos que se pueden usar convenientemente son los que contienen de 4 a 11 átomos de carbono. En los anteriormente mencionados ácidos aril- y arilalcano-carboxílicos el grupo arilo puede ser convenientemente fenilo y el grupo alcoholo en el ácido arilalcano-carboxílico un alcoholo inferior. Los ácidos heterocíclicos-carboxílicos que se pueden usar convenientemente son aquéllos en los que el resto cíclico contiene 5 ó 6 átomos en el anillo, en particular contienen un heteroátomo (por ejemplo S u O) y son insaturados. Los términos "alcoholo infe

15
20
25

420358



rior" y "alcoxi inferior" anteriormente usados comprenden grupos que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono. El término halógeno comprende flúor, cloro, bromo y yodo. Ejemplos de ácidos a partir de los cuales se puede derivar el grupo acilo son acético, propiónico, butírico, pivalico, valérico, hexanoico, octanoico, decanoico, esteárico, succínico, maleico, glutárico, malónico, ciclopropil-carboxílico, adamantano-carboxílico, benzoi-
10 co, ftálico, fenilacético, nicotínico, ácidos furóicos o semejantes incluyendo los isómeros de ellos, (tales como el ácido isobutírico).

Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante un procedimiento nuevo que comprende la solvólisis selectiva de un 3,2'-diéster de rosamici-
15 na en un medio que contiene un alcohol inferior o que contiene disolvente orgánico miscible en agua, preferiblemente un alcohol inferior o una mezcla de hasta aproximadamente el 50 % de agua con dicho disolvente hasta que la función 2'-acilo se separe selectivamente y se aisle el 3-monoéster de dicho medio.
20

Bajo el procedimiento de solvólisis selectiva de esta invención, el 2'-éster se separa sin causar la escisión del anillo de lactona u otra cualquier degradación o reagrupamiento de la macroestructura del
25

420358



antibiótico. El grupo éster en la posición 2' en el material de partida se puede definir de la misma manera que el grupo éster en la posición 3. Los grupos ésteres en posiciones 3 y 2' pueden ser idénticos o diferentes uno de otro.

5

El procedimiento de solvólisis de esta invención se puede efectuar en disolventes orgánicos miscibles en agua tales como éteres, especialmente éteres cíclicos, cetonas, alcoholo inferior-amidas terciarias y preferiblemente alcoholes de bajo peso molecular. Ejemplos de tales disolventes son dioxano, tetrahidrofurano, acetona, metil-etil-cetona, dimetilformamida, metanol, etanol, propanol o semejantes. En aquellos casos en los que la reacción se efectúa en un disolvente distinto de un alcohol de bajo peso molecular, se añade desde aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % en volumen, de agua al medio de la reacción. En aquellos casos en los que la reacción se efectúa en un alcohol de bajo peso molecular, no se necesita añadir agua pero la adición de hasta aproximadamente el 50 %, preferiblemente alrededor del 20 %, de agua, usualmente facilita la solvólisis. La reacción se puede efectuar a temperaturas que varían desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo del medio de reacción o de

10

15

20

25

420358



un alcohol de bajo peso molecular tal como metanol. También la temperatura ambiente es útil en muchos casos. A esta temperatura la reacción se puede efectuar en aproximadamente 15 minutos. En el extremo inferior del intervalo de temperaturas, la reacción sustancialmente completa requiere aproximadamente 72 horas. Así pues, se prefiere que la reacción se realice en un medio que contenga un alcohol de bajo peso molecular, agua y el 3,2'-diéster a la temperatura de reflujo del alcohol durante aproximadamente 120 minutos. Es notable, sin embargo, que cuando la reacción se efectúa bajo la condición anterior la solvólisis continúa solamente hasta el estado de 3-monoéster, no produciéndose sustancialmente rosamicina.

Existen muchos métodos en la técnica para seguir el curso de la solvólisis; siendo preferidos la cromatografía en capa delgada y el análisis espectral de masas. Durante el curso de la solvólisis se extraen muestras de la mezcla de la reacción a intervalos convenientes, se diluyen con un disolvente no miscible en agua, tal como acetato de etilo, tolueno o similar, se lavan con agua, se secan y se someten a cromatografía en capa delgada en gel de sílice en un sistema disolvente conveniente, tal como cloroformo-metanol -9:1 (v/v). Para comparación, se cromotogra-

420358



fian también muestras del compuesto de partida (es de
cir el 3,2'-diéster), de rosamicina y del correspon-
diente 2'-monoéster. La desaparición de la mancha del
3,2'-diéster de la muestra de ensayo combinada con la
5 aparición de un material cuya migración es diferente
de la de los compuestos marcados para comparación y
más lenta que (más polar) el compuesto de partida
3,2'-diéster, indica que la reacción se ha completado
sustancialmente.

10 El aislamiento del 3-monoéster se puede efec-
tuar mediante los numerosos métodos usados en general
en la técnica. Por ejemplo, se puede conseguir median-
te la dilución del medio de la reacción con agua se-
guido de la extracción con un disolvente no miscible
15 en agua y eliminación del disolvente por destilación.
Cuando se usa esta técnica se prefiere que el disol-
vente se elimine al vacío. Otro método para el aisla-
miento de los productos de esta invención es mediante
la concentración de la mezcla de la reacción hasta un
20 residuo o masa cristalina. Se pueden emplear otros mé-
todos con eficacia para efectuar el aislamiento, con
tal de que dichos métodos no sean suficientemente rigu-
rosos para causar una degradación sustancial de pro-
ducto 3-monoéster.

25 Las sales de adición de ácidos de los 3-mo-

420358



noésteres descritos aquí se pueden preparar mediante procedimientos usados en general en la técnica. El método clásico comprende tratar una solución del éster en un disolvente orgánico no reactivo tal como un alcohol con una cantidad estequiométrica de ácido (o un ligero exceso de él), seguido de la precipitación de la sal de adición de ácido mediante la adición de un agente de precipitación, por ejemplo el éter etílico es particularmente apropiado para este fin. Ejemplos de ácidos apropiados para la preparación de dichas sales son el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, propiónico, maleico, benzoico, tartárico, ácido fosfórico-monopotásico, y similares.

Los compuestos de esta invención muestran actividad antibacteriana in vitro sustancial contra especies patógenas de microorganismos gram-positivos y gram-negativos. Incluidos en el grupo gram-positivo están microorganismos patógenos, tales como especies de Staphylococcus, Streptococcus, Bacillus y Diplococcus.

Representativas del grupo gram-negativo son las especies de Proteus, Pseudomonas, Escherichia y Klebsiella. Así pues, se pueden usar para inhibir o erradicar microorganismos susceptibles en lugares tales como hospitales especialmente cuartos de baño y en objetos particularmente susceptibles a la contaminación

420358



por ejemplo mesas de reconocimiento, bañeras, fregaderos, instrumentos quirúrgicos o semejantes. Estos agentes antibacterianos son de valor sustancial cuando se usan en unión de soluciones de jabones y detergentes para limpiar las superficies contaminadas.

Los compuestos de esta invención muestran también una actividad antibacteriana in vivo sustancial. Así, se pueden emplear para tratar mamíferos infectados con microorganismos susceptibles. Por ejemplo, el 3-propionato de rosamicina tiene una DP_{50} (mg/kg) en ratones machos CF-1 contra una variedad de especies de Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y Escherichia coli de 2,5 a 25, 25 y >50, respectivamente mediante administración subcutánea 1 hora después de infección intraperitoneal. En general, los ratones infectados, no tratados mueren entre 18 a 24 horas después de ser infectados. Los supervivientes tratados se determinan 48 horas después de ser infectados.

Las toxicidades agudas intraperitoneal y subcutánea de 3-propionato de rosamicina en términos de la DL_{50} determinadas en ratones CF-1 mediante métodos de ensayo tipo son 550 mg/kg y 750 mg/kg respectivamente.

Para la aplicación in vivo, los compuestos de esta invención se pueden administrar local, oral o pa

420358



5 renteralmente, preferiblemente en mezcla con excipientes
 farmacéuticos apropiados. Aunque la dosis precisa que
 ha de ser administrada en cualquier forma de dosifi-
 cación dada depende de muchos factores tales como el
10 estado y la gravedad de la infección, la susceptibili-
 dad del organismo infeccioso al antibiótico y las ca-
 racterísticas individuales de las especies de manife-
 ros que se tratan, se prefiere generalmente que el an-
 tibiótico se administre desde aproximadamente 5 mg a
 aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso del cuerpo
 por día dividido en dos o 4 dosis iguales. Si se pueden
 administrar dosis seguras más grandes o más pequeñas
 el régimen preciso que ha de seguirse se deja a la dis-
 creción del médico.

15 Los compuestos de esta invención se pueden
 presentar en forma apropiada para administración far-
 macéutica. Esto puede hacerse mezclando los ingredien-
 tes activos con portadores o excipientes farmacéuticos.
 Se pueden aplicar local, parenteral, oral o rectalmen-
20 te. Se pueden aplicar localmente en forma de unguen-
 tos, tanto hidrófilos como hidrófobos, en forma de lo-
 ciones que pueden ser acuosas, no acuosas o del tipo
 de emulsión o en forma de cremas. Ejemplos de portado-
 res adecuados son la gelatina, lactosa, talco, ácido
25 esteárico, acacia, gomas, o un material celulósico, po



420358

5 lialcoholen-glicoles, vaselina, agentes de desintegración tales como maíz o almidón, agentes lubricantes o de desmoldeo tales como estearato de magnesio, carbonato de calcio, agua aromática, alcoholes bencílicos, jarabe, mucílago farmacéutico, un elixir, agentes colorantes, tinturas, esencias, medios oleosos, agua estéril o solución salina isotónica, agentes de conservación tales como metilparabén, propilparabén, ácido benzoico, y agentes antimicrobianos no tóxicos.

10 Los compuestos de diéster de partida de los siguientes Ejemplos específicos se pueden preparar como se describe en la anteriormente citada Patente Belga (761.922).

15 Ejemplo 1

Sal de 3-propionato de rosamicina-dihidrogenofosfato de potasio

A. 3-propionato de rosamicina

20 Se disuelven 4,6 g de 3,2'-dipropionato de rosamicina en 40 ml de una mezcla que consiste en 32 ml de metanol y 8 ml de agua. Se calienta la solución resultante a reflujo durante aproximadamente dos horas. Se concentra la solución bajo presión reducida hasta un residuo que consiste de 3-propionato de rosamicina p.f. 93-95 C, $[\alpha]_D^{26} - 20^\circ$ etanol, $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 240 \text{ nm}$,

420358



$\xi = 13.200.$

B. Sal de 3-propionato de rosamicina-dihidrogenofosfato de potasio

Se disuelven 10,7 mg de dihidrogenofosfato
5 de potasio en 10 ml de agua y se añaden 50 mg de 3-pro-
pionato de rosamicina. Se agita la mezcla durante apro-
ximadamente una hora a la temperatura ambiente (apro-
ximadamente 25°C) y se filtra la solución para elimi-
nar las trazas de materia insoluble. Se liofiliza el
10 filtrado para obtener la sal de 3-propionato de rosa-
micina-dihidrogenofosfato de potasio, punto de fusión
98° - 104°C, $[\alpha]_D^{26} -15,2^{\circ}$ (H₂O) (C=0,3) $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 238
nm, $\xi = 13.000.$

Otras sales de adición de ácidos no tóxicos
15 farmacéuticamente aceptables de los 3-monoésteres de
rosamicina se pueden preparar sustancialmente median-
te el procedimiento establecido en el Ejemplo 1B. Ejem-
plos de dichas sales son las formadas con ácidos ta-
les como el clorhídrico, sulfúrico, cítrico, acético,
20 propiónico, tartárico, maleico, benzoico, ciclopropano
carboxílico, adamantanocarboxílico y semejantes.

Ejemplo 2

3-acetato de rosamicina

25 Se disuelven 185 mg de 3,2'-diacetato de ro



420358

samicina en 8,0 ml de metanol acuoso al 80 % y se man-
 tiene a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se
 concentra hasta un residuo, se disuelve éste último
 en cloroformo, se filtra a través de 1,5 g de gel de
 5 sílice y se concentra hasta un residuo bajo presión
 reducida. Se disuelve el residuo en cloroformo y se
 cristaliza en cloroformo-hexano para obtener el com-
 puesto de este Ejemplo como solvato de cloroformo, p.f.
 108-110°C. Se recristaliza en cloroformo-hexano y se se-
 10 ca al vacío a 60° para obtener el compuesto libre de
 disolvente de este Ejemplo, p.f. 145-147°, $\lambda_{\text{MeOH}}^{\text{máx}}$
 239 nm, $\xi = 14.000$.

Ejemplo 3

15

3-benzoato de rosamicina

Se mantiene una solución de 40 mg de 3,2'-di-
 benzoato de rosamicina en un ml de metanol acuoso al
 80% a la temperatura ambiente durante 40 horas. Se con-
 20 centra hasta un residuo bajo presión reducida. Se di-
 suelve el residuo en metanol y se vierte sobre agua con
 hielo. Se aísla el precipitado resultante mediante fil-
 tración, se lava con agua y se seca para obtener el com-
 puesto de este Ejemplo; p.f. 111-115°, espectro de ma-
 25 sas M. $^+$ 685.

420358



Ejemplo 4

3-valerato de rosamicina

A. 2'-acetato-3-valerato de rosamicina

5 Se agita una solución de 623 mg de 2'-aceta
to de rosamicina y 0,5 ml de anhídrido valérico en 10
ml de piridina a la temperatura ambiente durante 24 ho
ras. Se concentra hasta un residuo bajo presión redu-
cida y se tritura el residuo con hidróxido de amonio.
10 Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo y
se lavan los extractos con bicarbonato de sodio y agua.
Se concentra la solución orgánica hasta un residuo del
anteriormente nombrado diéster, p.f. 85-86°, espectro
de masas M.+ 707.

15 B. 3-valerato de rosamicina

Se agita una solución de 625 mg del compues
to de la Etapa A en 20 ml de metanol acuoso al 75 % a
la temperatura ambiente durante 4 horas.

20 Se reemplaza el disolvente con acetato de
etilo, se lava con bicarbonato de sodio y se concentra
hasta un residuo para obtener 3-valerato de rosamici-
na, p.f. 104-105°, $\left[\alpha \right]_D^{26} -39^\circ$ (0,3 % de etanol).

25

420358



Ejemplo 5

3-propionato de rosamicina

5 A: Se disuelven 35 mg de 3-2'-dipropionato de rosamicina en 0,5 ml de metanol acuoso al 92 % y se deja estar la solución a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentra la solución bajo presión reducida para obtener un residuo que consiste en el compuesto de este Ejemplo.

10 B: Se disuelven 5 mg de 3,2'-dipropionato de rosamicina en 0,5 ml de etanol al 95 %. Se mantiene la solución a aproximadamente 25°C durante 72 horas. Se concentra la solución bajo presión reducida hasta un residuo para obtener 3-propionato de rosamicina.

15 C: Se disuelven 10 mg de 3,2'-dipropionato de rosamicina en 0,5 ml de una mezcla disolvente que consiste de 80 % de tetrahidrofurano y 20 % de agua. Se mantiene la solución a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 72 horas.

20 Se concentra la solución bajo presión reducida hasta un residuo para obtener 3-propionato de rosamicina.

D: Se repite C usando una mezcla disolvente que consiste en 80 % de acetona y 20 % de agua para obtener 3-propionato de rosamicina.

25

420358



Ejemplo 6

3-propionato de rosamicina

5 Se disuelven 5 mg de 3,2'-dipropionato de rosamicina en 0,5 ml de metanol. Se deja la solución permanecer a la temperatura ambiente durante 18 horas, luego se concentra la solución hasta un residuo al vacío para obtener 3-propionato de rosamicina, p.f. 93-95°C.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Estados Unidos de América el 15 de Noviembre de 1.972, bajo el número 303.903 y Suiza el 5 de Noviembre de 1.973, bajo el número 15566/73, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

420358



REIVINDICACIONES

5 1ª.- Un procedimiento para la preparación de 3-monoésteres de rosamicina derivados a partir de ácidos carboxílicos, caracterizado porque un 3,2'-diéster de rosamicina se solvoliza en un medio que comprende un disolvente orgánico miscible con agua hasta que el grupo 2'-éster se separa selectivamente y porque el 3-monoéster así obtenido se aísla en forma libre o en forma de su sal de adición de ácido.

10 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el medio es un alcohol de bajo peso molecular.

15 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el medio contiene de 5 a 50 % de agua.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque el medio contie-

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Rag'.



-8

420358

ne 20 % de agua.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei
vindicación 1ª, 3ª ó 4ª, caracterizado porque el medio
consiste en un alcohol de bajo peso molecular y agua.

5 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con las rei
vindicaciones 1ª, 3ª ó 4ª, caracterizado porque el me
dio consiste en una cetona y agua.

10 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con las rei
vindicaciones 1ª, 3ª ó 4ª, caracterizado porque el me
dio consiste en un éter y agua.

8ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cual
quiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado
porque la solvólisis se lleva a cabo desde 0°C a apro-
ximadamente 100°C.

15 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 8ª, caracterizado porque la temperatura es
la temperatura de reflujo del medio de la reacción.

20 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei
vindicación 8ª, caracterizado porque la temperatura es
la temperatura ambiente.

25 11ª.- Un procedimiento de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª, caracte-
rizado porque se usa un 3,2'-diéster de rosamicina co-
mo material de partida en el que el grupo éster en po-
sición 3 se deriva de un ácido alcanocarboxílico mono

16-10-73
Rey

420358



básico o dibásico, un ácido alquenocarboxílico, un ácido cicloalcanocarboxílico, un ácido arilcarboxílico, un ácido arilalcanocarboxílico o un ácido heterocíclicocarboxílico, con la condición de que el ácido aril-, arilalcano- y heterocíclico-carboxílico puede estar sustituido por un grupo nitro, un halógeno, un alcohol inferior o un alcoxi inferior.

12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11ª, caracterizado porque el material de partida contiene en posición 2' un grupo éster que se define de la misma manera que el grupo éster en posición 3.

13ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 11ª ó 12ª, caracterizado porque el grupo arilo del grupo éster es fenilo.

14ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11ª a 13ª, caracterizado porque el grupo éster en posición 3 se deriva del ácido benzoico.

15ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 11ª ó 12ª, caracterizado porque el grupo éster en posición 3 se deriva de un ácido alcanocarboxílico que contiene hasta 18 átomos de carbono.

16ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15ª, caracterizado porque el ácido contiene

16-10-73

Rog

420358



ne de 2 a 5 átomos de carbono.

17ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16ª, caracterizado porque el ácido es ácido propiónico.

5 18ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16ª, caracterizado porque el ácido es ácido acético.

10 19ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16ª, caracterizado porque el ácido es ácido valérico.

15 20ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11ª ó 12ª, caracterizado porque el grupo éster en posición 3 se deriva de un ácido heterocíclicocarboxílico en el que el resto cíclico contiene 5 ó 6 átomos en el anillo.

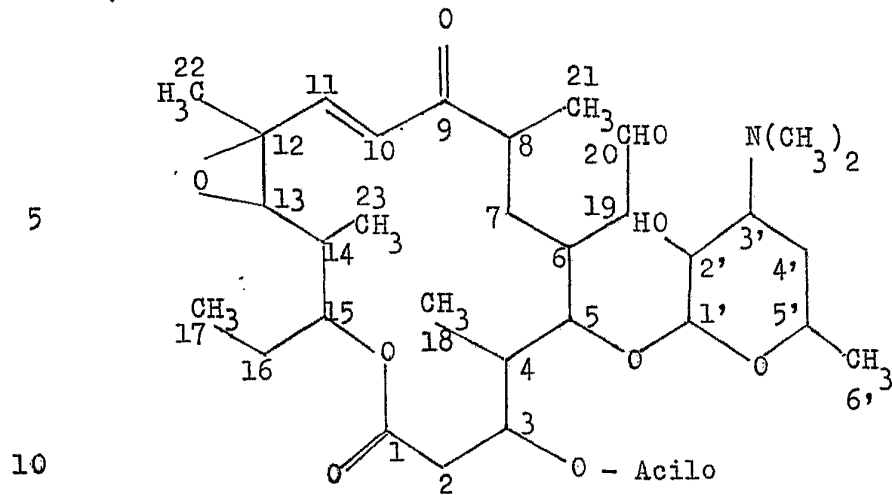
21ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 20ª, caracterizado porque el 3-monoéster se aísla en forma de su dihidrogenofosfato de potasio.

20 22ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque el 3-monoéster tiene la estructura plana

25

Ra

420358



15 en donde el grupo acilo en la posición 3 es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª.

23ª.- Un procedimiento para la preparación de 3-monoésteres de rosamicina.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 MAR. 1974
 Alberto de Alencastro
 P.A. Por Fourn.

25

Rey

16-10-73

- 22 -

MPB.-