

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11	461093	10 AI
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		
	28-7-77		

(Case ZB 39)  
**PATENTE DE INVENCION**

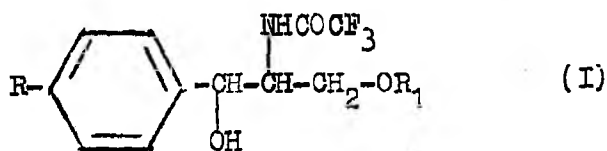
40 PRIORIDADES:		
41 NUMERO	42 FECHA	43 PAIS
26042-A/76	5 Agosto 1976	Italia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07C//A61K	
50 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE D-TREO-1-FENIL-2-TRIFLUOROACETAMIDO-1-3-PROPANDIOL"		
51 SOLICITANTE (S)		
CLESA, S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
S. Stefano, 15 VICENZA (Italia)		
52 INVENTOR (ES)		
Mario PORTELLI, Davide DELLA BELLA, Giuseppe CERVATO, Gianfranco MARCA		
53 TITULAR (ES)		
CLESA, S.p.A.		
54 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

POOR  
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos derivados del D-treo-1-fenil-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol a los procedimientos para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

Los nuevos derivados proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



D-treo

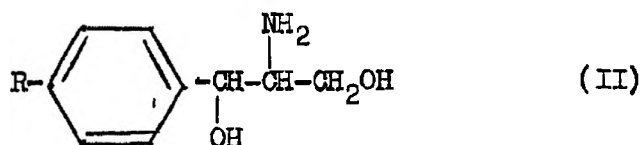
en donde

15. R representa  $\text{CH}_3\text{-S-}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S-}$  y  $\text{R}_1$  representa hidrógeno o, cuando R representa  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S-}$ , aún un radical acílico elegido del grupo constituido por radicales de ácidos alifáticos de 15-17 C y ácido aminacético.

20. El presente invento proporciona también todas las sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I) en donde  $\text{R}_1$  representa un radical de ácido aminoacético.

25. Los nuevos derivados del presente invento poseen actividad antibiótica de amplio espectro, con buenos resultados en la terapia humana.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $\text{R}_1$  representa hidrógeno se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



5.

(en donde R tiene el significado antes indicado) con ácido trifluoroacético, en presencia de un agente de condensación apropiado, o con un derivado reactivo del ácido trifluoroacético.

10.

Los agentes de condensación utilizados preferentemente para la reacción del compuesto (II) con el ácido trifluoroacético libre son las dicarbodiimidas, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida.

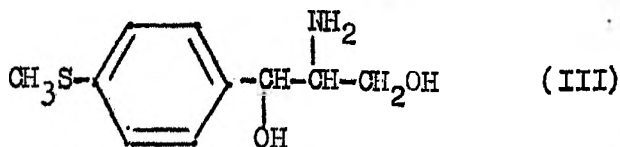
15.

En el caso de que la reacción del compuesto (II) se lleve a cabo con un derivado reactivo de ácido trifluoroacético, éste puede elegirse entre ésteres, haluros de ácido, anhídridos, azidas. Se utiliza, de preferencia, el éster metílico del ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como alcohol metílico.

20.

El compuesto (II) en donde R representa  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$  se obtiene a su vez oxidando el D-(-)-treo-1-(p-metil-mercaptofenil)-2-amino-1,3-propanediol de la fórmula

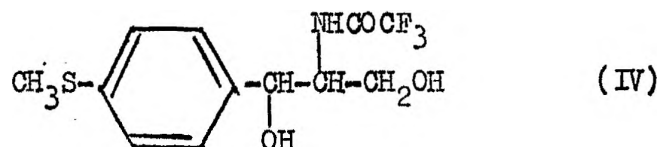
25.



La reacción de oxidación se lleva a cabo utilizando compuestos que contienen un enlace peroxídico tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, perácidos, persulfato amónico o persulfato potásico. Se utiliza, de preferencia, peróxido de hidrógeno.

5.

Alternativamente, el compuesto de la fórmula



10.

obtenido tal como se ha descrito anteriormente, puede oxidarse para formar el compuesto de p-metil-sulfonilfenilo correspondiente utilizando los agentes de oxidación antes indicados del tipo peroxídico.

15.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R<sub>1</sub> es H y R es CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-, obtenidos según el procedimiento descrito, pueden transformarse en los ésteres correspondientes de la fórmula (I).

20.

La esterificación, cuando R<sub>1</sub> es un radical alifático de 15-17 C se lleva a cabo haciendo reaccionar el D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol con el ácido alifático libre o con un derivado activo respectivo, de preferencia ologido del grupo constituido por cloro, bromo y anhídrido, bajo condiciones de esterificación críticas de modo que la reacción se efectúa sobre el hidroxilo en la posición 3 mientras que se mantiene solo el hidroxilo en posición 1 inalterado.

25.

- Las condiciones de esterificación críticas antes citadas prevén, de preferencia, el empleo de un ligero exceso del ácido o de su derivado activo con respecto de la cantidad estequiométrica, la presencia de un disolvente orgánico inerte y la presencia de una base tal como hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, dicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, piridina, trialquilamina, N-alkil-anilina, N,N-dialquilanilinas, a una temperatura comprendida entre 10 y 50°C.
- 5.
10. De preferencia se hace reaccionar el cloruro del ácido alifático deseado en un disolvente orgánico inerte apropiado, en presencia de piridina.
- Los ésteros así obtenidos, son acuoinsolubles pueden separarse de la solución de reacción mediante inmersión en agua y cristalización a partir de un disolvente apropiado. La preparación de los ésteros de la fórmula (I), en el caso de que  $R_1$  sea el radical del ácido aminoacético se lleva a cabo condensando la glicina o un derivado activo respectivo (de preferencia un anhídrido mixto), cuyo grupo amínico está presente en forma protegida, con el D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol, obteniéndose así el derivado amino-acetoxi correspondiente a partir del cual se obtiene el éster deseado del ácido amino-acético mediante disociación del grupo protector.
- 15.
- 20.
- 25.

En calidad de agentes de condensación para la reacción citada entre la glicina y el D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol, pueden utilizarse carbodimidias, de preferencia la diclo

ro-hexilcarbodiimida.

5. Alternativamente el éster del ácido aminoacético puede prepararse en dos etapas haciendo reaccionar primero el D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol con cloruro de cloroacetilo y luego saponificando el producto así obtenido con hexametiltetramina e hidrolizando la sal hexametiltetramínica con un ácido mineral fuerte, de preferencia ácido clorhídrico.

El éster así obtenido es soluble en agua.

10. El éster del ácido aminoacético puede transformarse en las sales de adición de ácido mediante tratamiento con el ácido correspondiente a la sal que se desee, operando según métodos conocidos.

15. Los productos del presente invento se han estudiado para evaluar tanto las características de toxicidad y amplitud, así como la intensidad de las propiedades antibióticas.

20. En las tablas que siguen se han indicado, con el fin de simplificar, los diversos compuestos utilizados en las pruebas farmacológicas mediante abreviación. Las abreviaciones tienen el significado siguiente :

Z 2100 = D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol,

Z 2109 = D(-)-treo-1-(p-metilmercaptofenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol,

25. Z 2112 = D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-3-palmitoiloxi-1-propanol,

Z 2117 = D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-3-amino-acetoxi-1-propanol.

La determinación de los valores  $DL_{50}$  en el ratón utilizando la administración oral y subcutánea ha oviden - cido que los compuestos bajo examen muestran una tolerabi - lidad muy buena (Tabla 1).

5. La observación de los animales se ha prolongado por más de una semana a partir de la administración y no se han evidenciado signos de sufrimiento.

10. Por cuanto respecto al estudio del espectro de la actividad antibacteriana, éste se ha llevado a cabo utili - zando el método de las diluciones de agar en una serie do - ble.

La C.I.M. (concentración inhibidora mínima) se efectuó contra microorganismos gram-positivos y gram-nega - tivos, así como Proteus.

15. Los dos derivados que tienen la función alcohóli - ca esterificada (Z. 2112 y Z. 2117 respectivamente) se hi - drolizan rápidamente en el organismo animal y muestran la misma actividad que el Z. 2100.

20. Los resultados obtenidos de la determinación lle - vada a cabo in vitro se exponen en la Tabla 2.

25. Además los compuestos del presente invento mues - tran cierta actividad bactericida, tanto "in vitro" como en presencia de suero de conejo, con respecto a ciertas razas de microorganismos resistentes contra tianfónicoI (D (+)- -treco-1-(4-metilsulfonil)-1,3-propandiol; véase Merk Index novena edición, 9034) según se ovidencia de los resultados siguientes :

	Tianfenicel (CIM mcg/cc)	Z. 2100
5.	(1) Streptococcus faecalis Z 61	>160 80
	(1) Streptococcus faecalis Z 20	>160 40
	(1) Staphylococcus albus 1238	>160 40
	(1) Staphylococcus aureus 4180	>160 40
	(2) Pseudomonas aeruginosa 50541	160 80
	(2) Streptococcus faecalis	>320 80
	(1) = Pruebas "in vitro"	
10.	(2) = Pruebas llevadas a cabo en un caldo de cultivo, en presencia de suero de conejo.	

El estudio de la actividad antibiótica de los derivados del presente invento se ha completado con la determinación de la DP<sub>50</sub> en infecciones experimentales a partir de multocido NCTC 10722 Pasteurella inducido en el ratón mediante inoculación intraperitoneal de una cantidad de bacterias igual a aproximadamente 100 veces la cantidad letal al 50%. La determinación de la DP<sub>50</sub> relativa a los derivados examinados se ha llevado a cabo según el método de Spearman-Kärber (L. Cavalli-Sforza "Analisi statistica per medici o biologi o analisi del dosaggio biologico" - Ed. Universitarie Boringhioni - Torino, 1961, pág. 173-175).

En la Tabla 3 se exponen los resultados obtenidos para las pruebas llevadas a cabo in vivo.

25.

TABLA I

Compuesto	Administración	
	per os (mg/kg)	subcutánea (mg/kg)
Z 2100	>5000	>5000
Z 2109	>5000	sin determinar
Z 2112	>5000	" "
Z 2117	>5000	>5000

TABLA II

Organismo probado	CIM (mog/co)	
	Z 2100	Z 2109
S. aureus Oxford	16	32
Protocus morgani N 520	8	4
Salmonella typhi M-VI	32	64
E. Coli K <sub>12</sub>	64	16
Strept. faecalis ATCC 10541	8	32
Past. multocida NCTC 10722	2	4
Shigholla boydii 4	8	32
Strept. agalactiae 4 b	16	64

TABLA III

Compuesto	Administración	Tiempo de tratamiento (días)	LD <sub>50</sub> mg/kg
Z 2100	per os	5	19
Z 2109	per os	5	16,6
Z 2112	per os	5	21
Z 2117	subcutánea	5	14,3

Los preparados terapéuticos de conformidad con el presente invento contienen los compuestos activos de la fórmula (I) en mezcla con cualquier excipiente apropiado que actúe como vehículo o portador.

5. Este vehículo o portador puede ser un material inorgánico u orgánico inerte para administración oral o rectal o bien parenteral, tal como por ejemplo agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc. La preparación puede adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, supositorios, cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones).
- 10.

- Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y pueden contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones.
- 15.

A continuación se ilustrarán algunos preparados farmacéuticos típicos:

Preparación A

20. Cápsula de gelatina para administración oral  
D-(+)-trreo-1-(p-motilsulfonilfenil)-2-tri -  
fluoroacetamido-1,3-propandiol 250 mg  
Lactosa 50 mg  
Talco 5 mg  
25. Estearato de magnesio 5 mg

Preparación B

- Vial para administración parenteral  
D-(+)-trreo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-tri-  
fluoroacetamido-1,3-propandiol liofilizado 500 mg

Vial de disolvente (solución fisiológica)

cloruro sódico	45 mg
Agua para inyección lista para uso c.s.	5 cc

5. Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de los nuevos compuestos de conformidad con el presente invento, si bien no suponen ninguna limitación al mismo, por cuanto que los nuevos compuestos pueden prepararse dentro de los límites de la descripción precedente según cualquier variación o alternativa que inmediatamente resulte evidente para cualquier experto en el arte.
- 10.

EJEMPLO 1

Preparación del D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol.

15. Se sometió a reflujo, durante 4 horas, 15 g (0,0612 mol) de D-(-)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-amino-1,3-propandiol, 45 cc de alcohol metílico y 12,7 g (0,0992 mol) de éster metil-trifluoroacético. Se evaporó la solución bajo vacío y se cristalizó el residuo resultante en alcohol etílico acuoso (50 % V/V).

20. De este modo se obtuvieron 13 g de D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol: punto de fusión = 180<sup>o</sup>-181<sup>o</sup>C;  $[\alpha]_D^{20} = +7,7^{\circ}$  (MeOH al 1%).

EJEMPLO 2

25. Preparación de D-(-)-treo-1-(p-metilmercaptofenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol.

Se sometió a reflujo, durante 4 horas, 50 g (0,234 mol) de D-(-)-treo-1-(p-metilmercaptofenil)-2-amino-1,3-propandiol, 150 cc de alcohol metílico y 45 g (0,351

mol) de éster metil-trifluoroacético.

Se evaporó la solución bajo vacío y se cristalizó el residuo resultante en alcohol etílico acuoso (50 % V/V).

5. De este modo se obtuvieron 52,3 g de D-(-)-treo-1-(p-metilmercaptofenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol; punto de fusión = 117°-118°C;  $[\alpha]_D^{20} = -7,15^\circ$  (MeOH al 1%).

#### EJEMPLO 3

10. Preparación de D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol.

A una solución de 21,1 g de 130 vol. de peróxido de hidrógeno se adicionaron lentamente, a 40°C, 20 g (0,0647 mol) de D-(-)-treo-1-(p-metilmercaptofenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol.

15. Después de la adición se mantuvo el conjunto bajo estas condiciones durante 30 minutos y luego se adicionaron lentamente, a 40°C, 21,7 g (0,211 mol) de anhídrido acético. Al cabo de 3 horas a 40°C se enfrió el conjunto a -10°C; se separó por filtración el precipitado formado, se lavó con agua helada y se secó. De este modo se obtuvieron 15,5 g de D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propandiol; punto de fusión = 179°-180°C. El producto cristalizado en solución acuosa de alcohol etílico (50% V/V) mostró un punto de fusión de 180°-181°C;  $[\alpha]_D^{20} = +7,7^\circ$  (MeOH al 1%).

#### EJEMPLO 4

Preparación de clorhidrato de D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-3-aminoacetoxi-1-propanol.

Se disolvieron 19,2 g (0,0562 mol) de D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propan-diol en 22,5 cc de dimetilformamida conteniendo 4,52 g (0,0569 mol) de piridina.

5. A la solución enfriada a 0°C se adicionó lentamente y bajo agitación 6,42 g (0,0569 mol) de cloruro de monocloroacetilo.

Después de terminada la adición se agitó la solución durante 1 hora más a 0°C y luego se vertió bajo agitación en una mezcla de hielo y agua.

10. De este modo se precipitó el D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-3-cloroacetoxi-1-propanol bruto, que después de filtración y secado pesó 19,8 g. El producto se purificó mediante cristalización en alcohol etílico; punto de fusión 168°-169°C;  $[\alpha]_D^{20} = +10,4^\circ$  (MeOH al 1%).

15. Se agitó, durante dos horas a 40°-45°C, 9 g (0,0215 mol) de D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-3-cloroacetoxi-1-propanol, 36,5 cc de acetonitrilo y 3,02 g (0,0215 mol) de hexametilentetramina y luego se dejó reposar durante una noche a la temperatura del ambiente.

20. Se evaporó el conjunto hasta sequedad bajo vacío y se trató el residuo a 20°C bajo agitación con una solución de 27,5 cc de alcohol etílico conteniendo 5,5 cc de ácido clorhídrico concentrado.

25. El conjunto se dejó bajo agitación a 30°C durante una noche y luego se evaporó hasta sequedad bajo vacío.

Se trató el residuo así obtenido con 20 cc de dimetilformamida y se vertió la solución límpida en 150 cc de diclorometano.

5. De este modo precipitaron 4,2 g de clorhidrato de D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-3-aminoacetoxi-1-propanol.

El producto se purificó mediante cristalización en alcohol etílico; punto de fusión = 190<sup>o</sup>-191<sup>o</sup>C;  $[\alpha]_D^{20} = + 20,5^{\circ}$  (MeOH al 1%).

10.

EJEMPLO 5

Preparación de D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-3-palmitoiloxi-1-propanol.

15. Se disolvieron 9,6 g (0,0281 mol) de D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-1,3-propanol en 13,5 cc de dimetilformamida conteniendo 2,66 g (0,0336 mol) de piridina.

A la solución así obtenida se adicionó lentamente a 10-15<sup>o</sup>C, con agitación, 8,5 g (0,0309 mol) de cloruro de palmitoilo.

20.

Luego se calentó la solución a 35-40<sup>o</sup>C y se dejó bajo agitación durante 30 minutos. Después de este período de tiempo se vertieron 60 cc de agua en la solución mantenida bajo agitación y se enfrió la mezcla a 0<sup>o</sup>C.

25.

De este modo se precipitó el D-(+)-treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-trifluoroacetamido-3-palmitoiloxi-1-propanol que después de filtración pesó 15,25 g.

El producto se purificó mediante cristalización a partir de tolueno y lavado sucesivo con éter de petróleo; punto de fusión = 98<sup>o</sup>-100<sup>o</sup>C;  $[\alpha]_D^{20} = + 13^{\circ}$  (alcohol etílico al 1%).

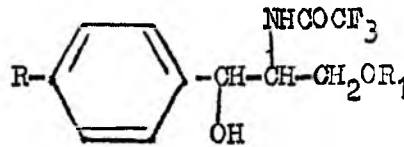
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de D-treo-1-fenil-2-trifluoroacetamido-1,3-propaniol de la fórmula general

10.



D-treo

15.

en donde

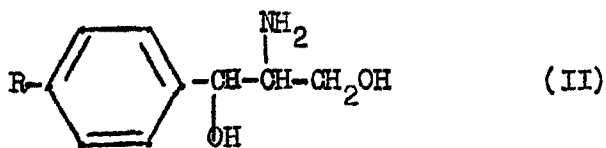
R es CH<sub>3</sub>S-, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-  
y

20.

R<sub>1</sub> es H o aún, cuando R es CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, un radical acílico elegido del grupo constituido por radicales de ácidos alifáticos de 15-17 C y ácido aminoacético y sus sales de adición de ácido,

25.

caracterizado porque en una primera fase se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



5.

en donde

R tiene el mismo significado indicado anteriormente,

10. con un ácido trifluoroacético libre o con un derivado reactivo respectivo.

15. El compuesto así obtenido en donde R es  $\text{CH}_3\text{S}-$  se oxida en una segunda fase opcionalmente para formar el compuesto correspondiente en donde R es  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}-$  y se esterifica final y opcionalmente el compuesto obtenido, en donde R es  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}-$ , para formar los compuestos correspondientes de la fórmula (I) en donde  $\text{R}_1$  es un radical acílico opcionalmente salificado tal como se ha definido antes.

20. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (II), en donde R es  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}-$ , se obtiene previamente oxidando el compuesto correspondiente de la fórmula (II), en donde R es  $\text{CH}_3\text{S}-$ , con un compuesto peroxídico elegido, de preferencia, del grupo constituido por peróxido de hidrógeno, perácidos, persulfato amónico, persulfato potásico.

25. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción es la primera fase entre el compuesto (II) y el ácido triflu-

oroacético libre se lleva a cabo en presencia de una carbodiimida en calidad de agente condensante, de preferencia dicitclohexilcarbodiimida.

5. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la primera fase del proceso el derivado reactivo del ácido trifluoroacético se elige del grupo constituido por ésteres, amidas, haluros, anhídridos y azidas.

10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la segunda fase el compuesto de la fórmula (I), en donde R es  $\text{CH}_3\text{S}$ - y  $\text{R}_1$  es H, se oxida para formar el compuesto correspondiente en donde R es  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ - con un compuesto peroxidico elegido, de preferencia, del grupo constituido por peróxido de hidrógeno, perácidos, persulfato amónico, persulfato potásico.

20. 6.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque finalmente el compuesto de la fórmula (I), en donde R es  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ - y  $\text{R}_1$  es H, se esterifica con un ácido alifático libre o activado de 15-17 C, de preferencia en forma de bromuro, cloruro o anhídrido, en un ligero exceso sobre el estequiométrico, en presencia de un disolvente orgánico inerte y de una base orgánica o inorgánica, a 10° - 15°C.

25. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en dicha fase final el compuesto de la fórmula I, en donde R es  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ - y  $\text{R}_1$  es H, se esterifica con ácido aminoacético libre o con un derivado reactivo respectivo, estando su grupo amínico

461093

presente en forma protegida, se disocia el grupo protector y se salifica opcionalmente el éster de ácido aminoacético obtenido con un ácido inorgánico u orgánico.

5. 8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en dicha fase final el compuesto de la fórmula (I), en donde R es  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$  y  $\text{R}_1$  es H, se esterifica con cloruro de cloroacetilo, se salifica el éster obtenido con hexametilentetramina y se hidroliza la sal hexametilentetramínica con un ácido mineral fuerte, de preferencia ácido clorhídrico.
10. 9.- Un procedimiento para la preparación de derivados de D-tero-1-fenil-2-trifluoroacetamida-1,3-propan diol.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 JUL. 1977

p. a.

JAIME ISERN

P. P.



Firmado: JESUS PICAZO