



F.C 17-2-76

CO7D

PATENTE DE INVENCION

Ref. 9254/44.

427592

427592

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMIDAS DEL ACIDO
DIHIDROAPOVINCAMINICO

Solicitante: SYNTHELABO, entidad francesa, residente en
1 avenue de Villars, Paris, Francia.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de amidas del ácido dihidroapovincamínico, así como de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

5

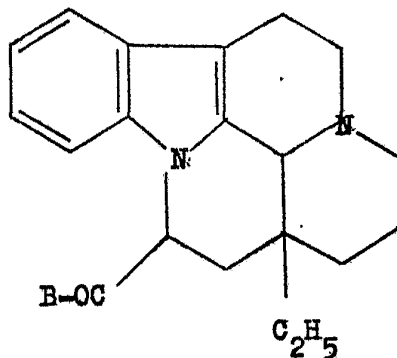
Los compuestos según la invención, responden a la

427592



-2-

fórmula general:



(I)

en la que B representa,

- ya sea un radical NR_1R_2 en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o el radical de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada, saturado o no, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R_2 representa el radical de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada, saturado o no, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenil-alquilo o cicloalquil-alquilo cuya cadena alifática contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

- ya sea un radical $A\text{---}N$ heterocíclico, siendo la cadena A una cadena alquilenosaturada que contiene de 4 a 6 átomos de carbono y que puede estar interrumpida eventualmente por un heteroátomo como el O, S o un grupo amino $>N-R$, en donde R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

A título de ejemplo, $-N\text{---}A$ puede significar pirrolidina, piperidina, perhidroazepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc. Además, la cadena alquilenosaturada puede llevar, en cualquier posición, uno o varios susti-



427592

-3-

tuyentes alquiflicos con 1 a 6 átomos de carbono.

Las amidas según la invención pueden formar con los ácidos farmacéuticamente aceptables, sales de adición que entran en el marco de la invención.

5 Pueden utilizarse las amidas y sus sales como medicamentos, en terapéutica humana y veterinaria y, en particular, en el campo cardiovascular.

10 El procedimiento para preparar las nuevas amidas, comprende hacer reaccionar el ácido dihidroapovincamínico, o uno de sus derivados funcionales, con una base heterocíclica.

15 Así, el ácido dihidroapovincamínico, o una de sus sales de metal alcalino, se transforma en un halogenuro de ácido, por ejemplo con ayuda de un halogenuro de oxalilo, en particular el cloruro de oxalilo, o con ayuda de un halogenuro de tionilo o de un derivado halogenado del fósforo. Esta reacción se efectúa con preferencia a la temperatura ambiente en el seno de un disolvente no polar, por ejemplo un hidrocarburo aromático como el benceno, el tolueno o el xileno. Sin embargo, se puede añadir al disolvente no polar un aceptador de ácido halogenohídrico, en particular una base orgánica terciaria, la piridina por ejemplo. El halogenuro de ácido puede ser aislado del disolvente, o utilizado en el seno de éste para la etapa siguiente.

25 La transformación de este halogenuro de ácido en amida, se efectúa haciendo reaccionar el halogenuro de ácido en caliente con la amida escogida, en un medio neutro, o de preferencia, básico, eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria.

30 Una variante del procedimiento anterior consiste



427592

-4-

en transformar el ácido dihidroapovincamínico en otro de sus derivados funcionales, por ejemplo un éster alquílico, que seguidamente se hace reaccionar con la base heterocíclica es cogida para obtener la amida deseada.

5 Los ejemplos no limitativos que siguen, harán comprender fácilmente como puede realizarse la invención.

EJEMPLO 1

10 Dietilamida del ácido dihidro-16,17 apovincamínico
y su hemimalato

($R_1 = R_2 = C_2H_5$; número de código SLB-829 B)

15 Se añaden de una vez 3,69 g (2,50 ml) de cloruro de oxalilo (0,027 mol) a una suspensión de 8,900 g (0,027 mol) de ácido dihidroapovincamínico en 150 ml de benceno anhidro. Se cierra el matraz con ayuda de una protección de cloruro de calcio, y se deja la mezcla durante 1 hora 15 minutos en la oscuridad, bajo agitación magnética. Se filtra el precipitado formado y se añaden, por fracciones, 15 ml de dietilami
20 na anhidra al filtrado mantenido en un baño de hielo. Se deja 5 horas en contacto, bajo agitación magnética, se filtra y se destila el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo obtenido es un aceite espeso pardo-amarillo. Una cromatografía sobre capa delgada (sílice neutra; elución por cloroformo/metanol, 95/5), revela la presencia de un com
25 puesto mayoritario R_f 0,20 acompañado de algunas impurezas.

30 Se disuelve entonces la amida bruta en la cantidad mínima de cloroformo. La solución obtenida se mezcla con una cantidad de alúmina suficiente para formar una pasta fluida de la que se separa seguidamente el disolvente por destila-



427592

ción bajo presión reducida. El absorbato resultante se introduce por lo alto de una columna de alúmina neutra (300 g) de actividad 1, y se eluye por éter (fracción de 300 ml).

5 Se recogen así 3,320 g de un compuesto cromatográficamente puro, que cristaliza por simple concentración del éter. El rendimiento es, pues, de 32 %.

F 148-150° (microscopio Köfler)

análisis Calc. % C = 75,95 H = 8,76 N = 11,07 O = 4,22
Hall. % 76,01 8,69 11,10 4,30

10 Espectro UV = (etanol neutro) λ_{max} nm (Log E) = 284(3,87),
293(8,82).

Espectro IR = bandas 1615-1630 cm^{-1} = C = O amida.

Espectro RMN

15 triplete centrado sobre 1,00 ppm = cadena etilo
2 tripletes centrados sobre 1,15 ppm = N (CH₂-CH₃)₂
2 cuádrupletes centrados sobre 3,50 ppm = N (CH₂
CH₃)₂
1 cuádruplete centrado sobre 4,94 ppm = H axial
en α del $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{matrix}$

20 La amida se transforma en el hemimalato por tratamiento con ácido málico en metanol tibio. La sal es un polvo blanco, amorfo, soluble en el agua, el metanol y la acetona. Funde a 95/96°C.

25 Análisis

Calc.: % C = 65,48 H = 7,65 N = 8,18 O = 18,69
Hall.: % 65,56 7,69 8,20 18,59

EJEMPLO 2

30 β -fenetilamina del ácido dihidro-16,17 apovincami-

427592

-6-



nico y su hemimalato.

($R_1 = H$, $R_2 = C_6H_5-CH_2-CH_2-$; núm. de código SLC 825))

5 A una suspensión de 5,525 g (0,017 mol) de ácido dihidroapovinoamínico desecado en 250 ml de benceno anhidro, se añade de una sola vez 2,15 g (1,46 ml; 0,017 mol) de cloruro de oxalilo. Se tapa el matraz con ayuda de una protección de cloruro de calcio. Se deja la mezcla en la oscuridad
10 bajo agitación magnética, hasta la completa disolución del ácido (una hora y 45 min. aproximadamente). Se añaden entonces 6,5 ml de feniletilamina (3 moles) de una vez. Instantáneamente se forma un precipitado. Se deja entonces la mezcla en contacto durante dos horas. Después se extrae con cloroformo la solución previamente convertida en alcalina con el
15 amoníaco al 5%. Se lava dos veces con agua el extracto cloroformico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se destila el disolvente hasta la sequedad. El residuo es un aceite amarillo que pesa 13,49 g. Una cromatografía
20 sobre capa delgada (sílice; elución por cloroformo metanol 90/10), revela la presencia de un compuesto mayoritario $R_f = 0,67$.

La amida bruta se disuelve entonces en la cantidad mínima de cloroformo. La solución obtenida se mezcla con una
25 cantidad de alúmina suficiente para obtener una pasta fluida de la que se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida. Se introduce el adsorbato resultante por lo alto de una columna de alúmina neutra (400 g) y se eluye con éter (fracción de 500 ml).

30 Se recoge un compuesto cromatográficamente puro,

427592

-7-



que pesa 5,83 g. Recristaliza por simple concentración del éter.

F. 189-190°C.

rendimiento 80 %.

5

Análisis.

Calc. % C 78,65 H 7,78 N 9,83 O 3,74

Hall. % 78,60 7,80 9,76 3,80

Espectro UV (etanol) λ_{max} nm ($\log \epsilon$) = 210 (4,50)

Espectro IR (K Br) banda N-H = 3250 cm^{-1}

10

banda amida = 1645 cm^{-1}

Espectro RMN (C DCl_3 δ T.M.S. = 0)

1 triplete concentrado sobre 1,00 ppm = cadena etilo.

15

1 cuadruplete centrado sobre 3,60 ppm = N- CH_2

1 cuadruplete centrado sobre 4,53 ppm = H_{16} $J_{\text{aa}} = 12$ Hz $J_{\text{de}} = 5,5$ Hz una señal ampliada centrada sobre 6 ppm = H del N-H

20

En 300 ml de metanol tibio se disuelven 5,630 g de amida no recristalizada, sino pura sobre C.C.M. Se añade una solución de 1,766 g de ácido málico (1 mol) en 20 ml del mismo disolvente. Después de 5 mn se destila el metanol y se recogen 7,35 g de un compuesto blanco amorfo, que es el hemimalato. El rendimiento es, pues, de 98 %.

25

F = 119-120°C.

Análisis.

Calc. % C 68,40 H 6,90 N 7,40 O 17,10

Hall. % 68,36 7,04 7,53 17,16

EJEMPLO 3

30



121592

Piperidil dihidro-16,17 apovincamida y su hemimala-

to.

(A = (CH₂)₅ ; núm. de código SLB 831)

5 A una suspensión de 23,3 g (0,075 mol) de ácido dihidro-16,17 apovincamínico en 2 litros de benceno anhidro, se añaden 9,5 g (0,075 mol) de cloruro de oxalilo. Se agita esta suspensión durante quince horas, luego se añaden sucesivamente 5 ml de piridina anhidra y 7 g (0,075 mol) de piperidina recién rectificada. Se calienta la suspensión durante 10 una hora a la temperatura del reflujo del benceno, luego se evapora el disolvente al baño maría en vacío. Se disuelve el residuo en un litro de agua, se alcaliniza por amoníaco, se extrae varias veces con éter, se secan los extractos etéreos reunidos sobre sulfato de sodio, se filtra y se elimina el 15 éter. Se recogen así 11,1 g de piperidinil dihidro-16,17 apovincamida y bajo forma de un compuesto cristalizado; P.F. = 162-165° Δ $\frac{20}{5,78}$ = + 39°

(alcohol, c = 1)

Análisis = C₂₅H₃₃ON₃

20	Calc. %	C 76,68	H 8,50	O 4,09	N 10,73
	Hall. %	76,65	8,52	4,16	10,76

Poniendo en presencia cantidades equimoleculares de la base precedente y del ácido málico, se obtiene el hemimalato de piperidinil dihidro-16,17 apovincamida; p.F. = 130- 25 133°.

Análisis % C₂₉H₃₉O₆N₃

	Calc. %	C 66,26	H 7,48	N 7,99	O 18,26
	Hall. %	66,32	7,46	7,91	18,19

30 EJEMPLO 4

427 092



Morfolinil dihidro-16,17 apovincamida y su he-

lato

(A = (CH₂)₂ O (CH₂)₂, nfm. de código SLA 829).

5 A una suspensión de 16,2 g (0,05 mol) de ácido di-
hidro-16,17 apovincamínico en 1,5 litros de benceno anhidro,
se añaden 6,35 g (0,05 mol) de cloruro de oxalilo. Se deja
esta suspensión durante 15 horas bajo agitación a temperatura
ambiente, luego se adicionan 4,4 g (0,05 mol) de morfolina.
Se deja la mezcla durante 5 horas, se evapora el benceno al
10 baño María en vacío, se tritura el residuo en cloruro de me-
tileno, se filtra, se evapora el disolvente del filtrado y se
purifica el residuo pasándolo por una columna de 200 g de alú-
mina en el seno de éter. Finalmente, se recoge la morfolinil-
dihidro-16,17 apovincamida bajo forma de cristales que funden
15 a 222-224°; α $\frac{22^\circ}{578} = + 40^\circ$ (cloroformo, c = 1).

Análisis: C₂₈H₃₇N₃O

Calc. %: C 73,25 H 7,94 O 8,13 N 10,68

Hall. %: 73,21 7,92 8,19 10,73

20 Al situar en presencia cantidades equimoleculares
de la base precedente y de ácido málico, se obtiene el hemi-
malato de morfolinil dihidro-16,17 apovincamida; P.F.= 134 -
137°.

Análisis: C₂₈H₃₇N₃O₇

Calc. %: C 63,74 H 7,07 O 21,23 N 7,97

25 Hall. %: 63,69 7,08 21,30 7,90

EJEMPLO 5: N-metil dihidro-16,17 apovincamida, su hemimalato
y su oxalato ácido.

30 Se añade en una sola vez 2,2 ml de cloruro de oxa-
lilo (0,0256 moles) a una suspensión de 7,580 g (0,0233 moles)
de ácido dihidroapovincamínico en 200 ml de benceno anhidro.



5 Se obtura el matraz con ayuda de una guarda de cloruro de calcio y se abandona la mezcla durante 1 hora a la oscuridad bajo agitación magnética. Se refrigera el matraz y se añade a continuación una solución benzénica de metilamina hasta que la mezcla tenga una reacción básica; se deja dos horas en contacto, bajo agitación magnética. Se alcaliniza la solución obtenida por amoniaco al 5 % y se la extrae con cloroformo. La solución clorofórmica es lavada dos veces con agua, secada en sulfato de magnesio anhidro y evaporada, hasta sequedad. Después de una estancia de una noche en un desecador, se recogen 1,48 g (rendimiento = 20 %) de cristales amarillo pálido.

10 El punto de fusión de la N-metil, dihidro-16,17 apovincamina así obtenida es de 194-195°C.

15 Análisis:

Calc. %: C 74,59 H 8,12 N 12,52 O 4,70

Hall. %: C 74,74 H 8,06 N 12,45 O 4,74

20 Hemimalato: Se disuelven 1,35 g de la amida base en metano, se añaden 0,536 g de ácido 1-málico en 23 ml del mismo disolvente. Después de 10 minutos de contacto, se evapora a sequedad y se recogen 1,85 g de hemimalato de N-metil dihidro-16,17 apovincamida, producto amarillo amorfo que funde a 126-127°C.

25 Análisis:

Calc. %: C 63,62 H 7,05 N 8,91

Calc.% (con 1,89 % de agua): C 62,48 H 7,13 N 8,74

Hall. %: C 62,43 H 7,90 N 8,29

Espectro I.R. (K Br) banda N-H = 3290 cm⁻¹

banda C=C = 1650 cm⁻¹

30 Espectro R.M.N. (CDCl₃, δT.M.S. = 0)

427392



1 señal ensanchada centrada sobre 6 ppm = H del N-H

4,6 ppm (9) = H en 16

Pico ensanchado centrado sobre 3,9 ppm = H en 21

Oxalato ácido

5

A una solución de 39 g de base en 1,5 litros de acetato de etilo, se añade otra solución de 14,6 g de ácido oxálico dihidrato en 300 ml de acetato de etilo. Se agita esta mezcla durante 30 minutos, se escurren los cristales precipitados, se les lava con acetato de etilo, se les seca durante 1 hora, en primer lugar en estufa a 50-60°C y después, durante 4 horas a 55°C bajo un vacío residual de 0,1 mm de mercurio.

10

Se recogen así 44,35 g (rendimiento = 91 %) del oxalato ácido de la N-metil dihidro-16,17 aprocincamida.

15

Análisis: C₂₃H₂₉O₅N₃ (427)

Calc. anhidro %:	C 64,63	H 6,79	N 9,83
Calc. (con 2,6 % de agua):	62,92	6,90	9,57
Hallado % :	62,82	6,62	10,02

20

Los ensayos farmacológicos realizados sobre los compuestos de la invención han revelado interesantes propiedades, sobre todo en el terreno cardiovascular. Son particularmente, coronariodilatadores, vasodilatadores periféricos y cerebrales y, por consiguiente, hipotensores. Mejoran especialmente el rendimiento cerebral así como la utilización del oxígeno al nivel de dicho órgano.

25

A título de ejemplo, se darán los resultados obtenidos con los compuestos SLB - 829 B, SLA - 831 y SLA - 829 bajo forma de hemimalatos en comparación con la vincamina.

30

La técnica utilizada ha sido la del edema cerebral experimental en el conejo macho, de raza "croisé-garenne",

en ayunas desde hace 18 horas.

Los animales han sido distribuidos en 7 lotes y tratados por vía intraduodenal según el siguiente esquema:

5

10

15

Grupo	Número de animales	Volumen de solución administrada ml/Kg	Compuesto estudiado mg/Kg	Acido ascórbico mg/Kg
I Testigos	8	2	-	10,0
II SLB 829-B	8	2	1,25	2,5
III SLB 829-B	3	2	2,5	5,0
IV SLB 829-B	4	2	5,0	10,0
V SLA 829	8	2	5,0	10,0
VI SLA 831	8	2	5,0	10,0
VII Vincamina	8	2	5,0	10,0

20

24 horas antes de su utilización, el animal estaba preparado para un electroencefalograma. Después de registrar una línea de referencia, se practicaba la ablación unilateral de un sector óseo.

25

24 horas más tarde, después de registrar una nueva línea, se procedía a abrir la duramadre, lo que provocaba la formación de un edema (hernia cortical con compresión más o menos importante de las estructuras sub-corticales cercanas y repercusiones hacia el hemisferio contralateral), que origina profundas modificaciones, sobre todo perturbaciones del ritmo théta.

30

El tratamiento se seguía una hora más tarde y el registro electrocorticográfico se seguía durante seis horas.

427592

- 13 -



Hay que anotar que la tolerancia general ha sido buena. Los resultados son los siguientes:

5 SLB 829-B: La duración de la acción curativa de este compuesto no parece directamente ligada a la posología administrada, pues está en una media del orden de 6 horas para dosis de 1,25 - 2,5 y 5 mg/Kg. El efecto terapéutico obtenido con la dosis de 1,25 mg/Kg de SLB-829-B es similar en intensidad y duración al observado con 5 mg/Kg de vincamina.

10 SLA 829: Este compuesto tiene una acción benéfica e intensa. Tiene, en dosis iguales de la vincamina, una cierta ventaja sobre ésta, pues actúa más rápida e intensamente (48 horas).

SLA 831: Este compuesto es algo menos activo.

15 En conclusión, el compuesto SLB-829-B, aunque actúa de modo menos prolongado que el SLA-829, es sin embargo superior a éste, pues la posología necesaria es cuatro veces más débil.

20 Los resultados obtenidos, muestran que los compuestos según la invención, son utilizables en medicina humana y veterinaria en el terreno cardiovascular y, sobre todo, en el ámbito circulatorio cerebral, pues mejoran especialmente el riego sanguíneo en el cerebro y la utilización del oxígeno por este órgano. Son, además, oxigenadores celulares en general.

25 La invención, por consecuencia, admite todas las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y/o sus sales como principios activos, en asociación con todos los excipientes apropiados a su administración, sobre todo por vía oral, endorrectal, parenteral o tópica. Estas composiciones farmacéuticas pueden también contener otras sustancias medicamentosas con las cuales los compuestos son far

30



farmacológica y terapéuticamente compatibles.

5. Para la administración por vía oral, se utilizan todas las formas usuales adecuadas a tal vía, como los comprimidos, gráneas, píldoras, cápsulas, sellos, soluciones o suspensiones bebibles, pudiendo variar el peso unitario del principio activo entre 0,5 y 25 mg y la posología diaria entre 0,5 y 200 mg.

10. Para la administración por vía endorrectal, la administración unitaria se hace en dosis de 1 a 50 mg, estando repartido el principio activo en cualquier excipiente conocido como base de supositorios. Se administran de 1 a 4 supositorios en 24 horas.

15. Para la administración por vía parenteral, se utilizan solutos preparados antes o extemporáneamente, tamponados a pH fisiológica. Estos preparados tienen en un volumen de 1 a 5 ml 0,5 a 20 mg de principio activo. En la práctica, se les distribuye en ampollas que contienen de 1 a 5 ml para administrar por vía intramuscular o intravenosa o para administrar por infusión intravenosa lenta. La dosis diaria administrada por vía parenteral puede variar entre 0,5 y 100 mg.

20. Para la administración por vía tópica, se utilizan lociones, emulsiones, pomadas o cremas cuya naturaleza favorece la penetración cutánea.

25. Toxicidad aguda

30. Los compuestos de la invención y la sustancia de referencia han sido administrados por diversas vías a ratones de cepa CDL. La mortalidad ha sido relevada durante un período de observación de siete días y las dosis letales 50 % (DL50) han sido determinadas gráficamente.

427392



Prueba de anoxia hipóbara en el ratón

Ratones de cepa CDI son mantenidos en una atmósfera empobrecida de oxígeno, por realización de un vacío parcial (190 mm de mercurio correspondiente al 5,25 % de oxígeno).

5

El tiempo de supervivencia de los animales es anotado. Este tiempo es aumentado por los agentes capaces de favorecer la oxigenación tisular y en particular cerebral. Los compuestos estudiados son administrados a varias dosis, por vía intraperitoneal, 10 minutos antes del ensayo. Los porcentajes de aumento del tiempo de supervivencia con respecto a los valores obtenidos en los animales testigos son calculados. La dosis activa media (D.A.M.), dosis que aumenta el tiempo de supervivencia de 100 %, es determinada gráficamente.

10

15

CUADRO I

Compuestos	toxicidad aguda DL 50 mg/Kg			Prueba de la anoxia hipóbara D.A.M. mg/Kg expresado	
	vía <u>in</u> travas cular	vía <u>in</u> trapa- rente- ral	vía oral	en base	en equivalen te molecular de vincamina
N-metil dihi droapovinea- mida	125	225	1900	2,8	3
Vincamina	67	215	460	8	8
N,N-dietil dihidroapo- vincamida	-	-	400	7,5	7
Piperidil dihidroapo vincamida	-	225	890	27	24

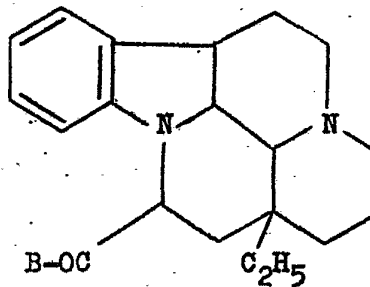
20

25



5 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 19 de junio de 1.974, bajo el número 21210, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMIDAS DEL ACIDO DIHIDROAPOVINCAMINICO**, caracterizándose por lo siguiente:

15 1ª.- Procedimiento para preparar amidas del ácido dihidroapovincaminico, que responden a la fórmula general:



en la que B representa:

25 - ya sea un radical NR_1R_2 en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o el radical de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada, saturada o no, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R_2 representa el radical de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada, saturada o no, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radi-

427592



oal fenil-alquilo o cicloalquil-alquilo cuya cadena alquilo
tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

5 - ya sea un radical A N heterocíclico, siendo la
cadena A una cadena alquileno saturada que tiene de 4 a 6 áto
mos de carbono y puede estar eventualmente interrumpida por
un heteroátomo tal como O, S ó un grupo amino N-R, en donde
R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con
1 a 6 átomos de carbono,

10 caracterizado porque se transforma el ácido dihidroapovincamínico
en uno de sus derivados funcionales y se hace reaccio
nar este último con una amina adecuada y, si se desea, se
transforma la amida en una de sus sales de adición con un áci
do.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque el derivado funcional del ácido dihidro-
apovincamínico es un halogenuro.

3ª.- Procedimiento para preparar amidas del ácido
dihidroapovincamínico, tal y como queda sustancialmente des-
crito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 17 hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid 13 OCT. 1975
SYNTHELABO.

J. GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ
Firmados L. García Fernández