

-9 JUN. 1976

CONCEDIDA

... : 007D311/86//P.6/3435

Nº 433.551

ESTA SOLICITUD ES UNA DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA Nº 404.790 DEL 12 JULIO 1.972

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX (USA) INC.

RESIDENCIA: 3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, California 94304 Estados Unidos.

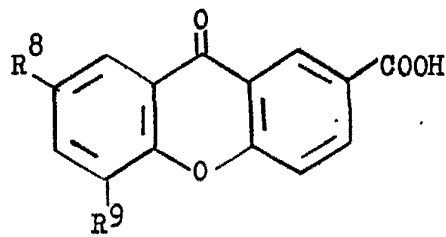
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE

NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-2-CAR

BOXILICOS 5,7-DISUSTITUIDOS.

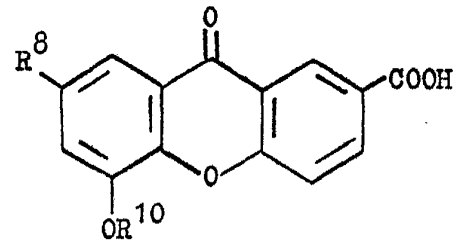
Prioridad: Patentes estadounidenses nº 217.287 del 12-1-72
l.a. y nº 259.852 del 5-6-72

1



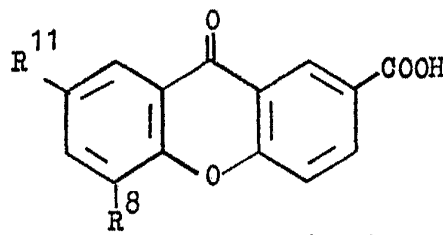
(B-1)

5

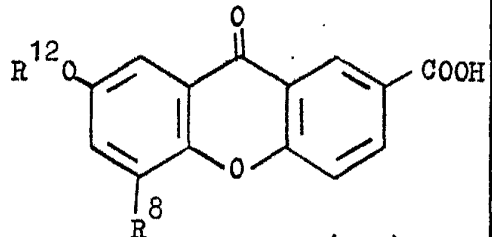


(B-2)

10



(B-3)



(B-4)

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde R^8 es el definido anteriormente y cada uno de los radicales R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} es alquilo inferior.

15

En un segundo aspecto, esta invención se refiere a un método útil para aliviar los síntomas asociados con las manifestaciones alérgicas, como los producidos por las reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo. En el alivio de estos síntomas el método de la invención sirve para inhibir los efectos de la reacción alérgica cuando se administran los compuestos en una cantidad efectiva. Aunque no pretendemos quedar ligados por ningún mecanismo teórico de acción, se cree que el método de la invención actúa inhibiendo la liberación y/o la acción de los productos tóxicos, v.g. histamina, 5-hidroxitriptamina, sustancia de liberación lenta (SRS-A) y otras, que son producidas como resultado de una combinación de anticuerpo y antígeno específicos (reacción alérgica). Estas propiedades hacen que los compuestos de la invención sean especialmente útiles en el tratamiento de varios estados alérgicos.

20

25

30

Los compuestos de esta invención también son relajan-

1 tes de los músculos lisos, v.g. broncodilatadores y, por lo
tanto, son útiles en el tratamiento de los estados en los que
pueden estar indicados estos agentes como, por ejemplo, en el
tratamiento de la constricción bronquial. Los compuestos de
5 esta invención también son vasodilatadores y, por lo tanto,
son útiles en el tratamiento de los estados en los que pueden
estar indicados estos agentes como, por ejemplo, en los tras-
tornos renales y cardiacos.

Este aspecto de esta invención se refiere, por lo tan-
10 to, a un método útil para inhibir los efectos de la reacción
alérgica que consiste en administrar una cantidad efectiva de
un compuesto seleccionado entre los representados por las fórm-
ulas anteriores y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y
farmacéuticamente aceptables o una composición no tóxica y
15 farmacéuticamente aceptable que incorpore dichos ácidos, éste-
res, amidas o sales como ingrediente esencial.

En un tercer aspecto, esta invención se refiere a com-
posiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efectos de
la reacción alérgica, que comprenden una cantidad efectiva de
20 un compuesto seleccionado entre los representados por las fórm-
ulas anteriores y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y
farmacéuticamente aceptables; en mezcla con un vehículo no
tóxico y farmacéuticamente aceptable.

En la práctica del método de esta invención, se adminis-
25 tra una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o de
las composiciones farmacéuticas de la misma, definidas ante-
riormente, por cualquiera de los métodos habituales o en com-
binación con otro compuesto o compuestos de esta invención o
con otros agentes farmacéuticos, como antibióticos, agentes
30 hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones pueden ser

1 administrados, por lo tanto, por vía oral, tópica, parente-
5 ral o por inhalación y en forma de dosis sólidas, líquidas o
gaseosas, incluidas las tabletas, suspensiones y aerosoles,
como se discutirá con más detalle más adelante. La adminis-
tración puede ser realizada en una sola forma de dosis unidad
con terapia continua o en dosis únicas con terapia libre. En
las realizaciones preferidas, el método de esta invención se
pone en práctica cuando se requiere específicamente el ali-
vio de los síntomas o quizá son inminentes; sin embargo, este
10 método también es practicado útilmente como tratamiento con-
tinuo o profiláctico.

A la vista de lo que antecede, así como teniendo en
consideración el grado o gravedad del estado en tratamiento,
la edad del paciente, etc, todos los cuales son factores de-
15 terminables por experimentación rutinaria por un experto en
la técnica, la dosis efectiva de acuerdo con esto puede va-
riar dentro de un amplio intervalo. En general, una cantidad
efectiva oscila entre 0,005 y 100 mg aproximadamente por kg
de peso corporal por día y preferiblemente entre alrededor
20 de 0,01 y 100 mg por kg de peso corporal por día. En otras
palabras, una cantidad efectiva de acuerdo con la invención
oscila generalmente entre alrededor de 0,5 y 7000 mg por día
y por individuo.

Los vehículos farmacéuticos útiles para la preparación
25 de las composiciones de la invención pueden ser sólidos, lí-
quidos o gases. Por lo tanto, las composiciones pueden adop-
tar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, prepa-
rados de liberación prolongada, soluciones, suspensiones, eli-
xires, aerosoles y similares. Los vehículos pueden ser selec-
30 cionados entre los diversos aceites incluidos los de petró-

1 leo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo acei-
te de cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sé-
samo y similares. Los vehículos líquidos preferidos, especial-
mente para soluciones inyectables, son agua, solución sali-
5 na, dextrosa acuosa y glicoles. Los excipientes farmacéuticos
adecuados son almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sa-
carosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico,
gel de sílice, estearato magnésico, estearato sódico, monoes-
tearato de glicerilo, cloruro sódico, leche descremada dese-
10 cada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Los
vehículos farmacéuticos adecuados y su formulación están des-
critos en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" por E.W. Mar-
tin. Estas composiciones contendrán, en cualquier caso, una
cantidad efectiva del compuesto activo junto con una canti-
15 dad adecuada de vehículo con objeto de preparar la forma de
dosificación apropiada para la administración correcta al
paciente.

Los compuestos de esta invención presentan actividad
20 como inhibidores de los efectos de la reacción alérgica, me-
dida por ensayos indicativos de esta actividad que implican
una anafilaxis cutánea pasiva como la descrita sustancial-
mente, por ejemplo, por J. Goose y colaboradores, Immunology,
16, 749 (1969).

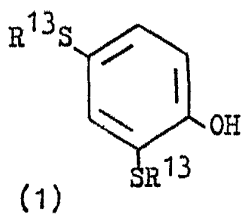
25 Algunos de los compuestos de esta invención pueden
ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reac-
ción:



Esquema de reacción A

1

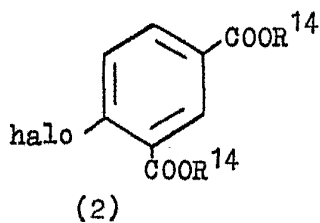
5



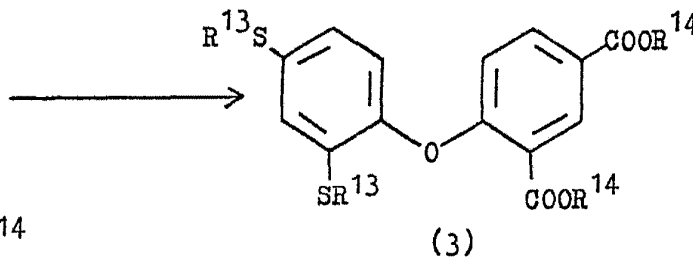
(1)

+

10

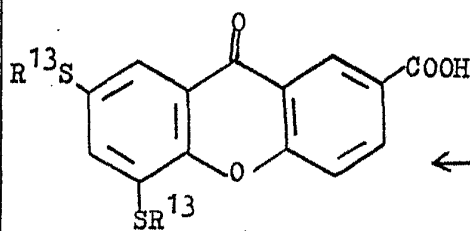


(2)

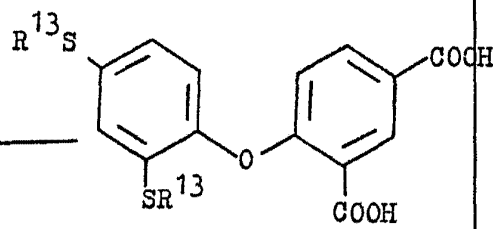


(3)

15



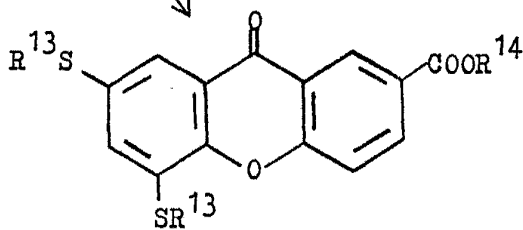
(5)



(4)

20

25



(6)

30

1 donde R⁵ y R⁶ son los definidos anteriormente; halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo y cada uno de los radicales R¹³ y R¹⁴ es alquilo inferior, siendo R¹⁴ preferiblemente metilo.

5 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, un fenol orto, para-disustituído (SR¹³) (1) es condensado con el compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobenceno (2) en presencia de óxido cuproso, opcionalmente en un medio de reacción líquido orgánico, preferiblemente una amida orgánica como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metil-pirrolidona, tetrametilurea, etc, para preparar el correspondiente compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-(feniloxi o,p-disustituído)benceno. (3).

15 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción orgánico inerte, como los citados anteriormente, o en mezclas adecuadas de uno o más de estos medios. La reacción se efectúa además a temperaturas comprendidas entre 80° y 220°C aproximadamente, de preferencia alrededor de 120 a 200°C y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, que oscila entre 2 y 24 horas aproximadamente.

20 La reacción consume las sustancias reaccionantes sobre la base de un mol del fenol sustituido por mol del dicarboxi(inferior)halobenceno por medio mol de óxido cuproso. Sin embargo, las cantidades de sustancias reaccionantes a emplear no son críticas, obteniéndose cierta cantidad del compuesto deseado (3) cuando se emplea cualquier proporción de las mismas. En las realizaciones preferidas, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar alrededor de 1 a 3 moles del fenol sustituido con alrededor de 1 a 1,2 moles del di-

1 carbocarboxi(inferior)halobenceno en presencia de 0,5 a 0,6
moles aproximadamente de óxido cuproso. El medio de reacción
orgánico inerte, si se emplea, se utiliza en cantidades de
disolvente.

5 A continuación, el compuesto (3) es hidrolizado en
medio básico para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(fe-
niloxi o,p-disustituído)benceno (4). Las condiciones de hi-
drólisis básica pueden ser cualquiera de las empleadas con-
vencionalmente en la técnica. En general, la reacción de hi-
10 drólisis se lleva a cabo utilizando un hidróxido de metal al-
calino a unos 50-90°C y durante un periodo de tiempo sufi-
ciente para completar la reacción, que oscila entre unos 15
y 60 minutos, preferiblemente en presencia de medios de reac-
ción orgánicos inertes como los normalmente empleados en las
15 reacciones químicas orgánicas de este tipo, v.g. soluciones
alcanólicas acuosas. Aunque se requieran dos moles de la ba-
se por mol de compuesto (3), las cantidades empleadas no son
críticas para producir la hidrólisis deseada. Preferiblemen-
te se emplean alrededor de 3 a 5 moles de base por mol de com-
20 puesto (3) y el medio de reacción, si se emplea, se utiliza
en cantidades de disolvente.

El compuesto diácido así preparado (4) es después ci-
clado con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sul-
fúrico, fluoruro de hidrógeno o, preferiblemente, ácido poli-
25 fosfórico (APP), para dar el correspondiente ácido xantona-2-
carboxílico 5,7-disustituído (5). Preferible pero opcional-
mente, la reacción se lleva a cabo en un medio de reacción
orgánico inerte comprendidos los habitualmente empleados en
las reacciones de química orgánica, como dimetilsulfóxido,
30 sulfolano, benceno, tolueno, etc. La reacción se lleva a ca-

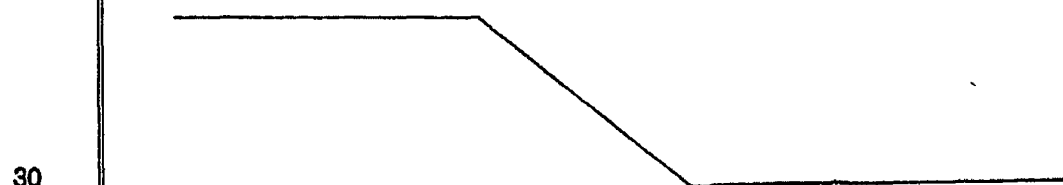
1 bo además a temperaturas comprendidas entre 60 y 180°C duran-
te un periodo de tiempo suficiente para completar la reac-
ción que oscila entre unos 15 minutos a 90 minutos.

5 Aunque la reacción consume las sustancias reac-
cionantes sobre la base de un mol de compuesto (4) por
mol de reactivo de ciclación, la reacción puede ser efec-
tuada utilizando cualquier proporción de sustancias reac-
cionantes. Sin embargo, en las realizaciones preferidas,
10 la reacción se lleva a cabo utilizando alrededor
de 20 a 50 moles del reactivo de ciclación por mol de com-
puesto de partida (4).

15 Los ácidos 5,7-dialquil(inferior)tio-xantona-2-car-
boxílicos (5) así preparados son después esterificados
(R¹⁴) para dar los compuestos (6) y estos últimos son oxi-
dados seguido de hidrólisis del éster o bien los compues-
tos (5) son oxidados para dar los compuestos de ácido 5,7-
di(alquil(inferior)-sulfinil)- y 5,7-di(alquil(inferior)sul-
fonil)-xantona-2-carboxílico (A-3) y (A-4).

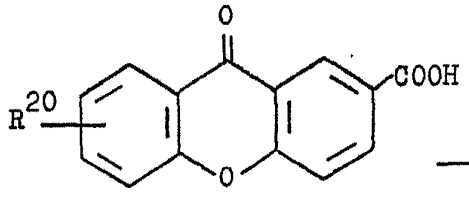
20 La esterificación(5→6) se lleva a cabo con dia-
zoalcano etéreo o con un alcohol inferior en presencia de
trazas de ácido sulfúrico a reflujo. La hidrólisis de los
ésteres, si es necesaria, se realiza en la forma antes des-
crita para la conversión de los compuestos 3→4.

25 Algunos de los compuestos de esta invención pueden
ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reac-
ción:



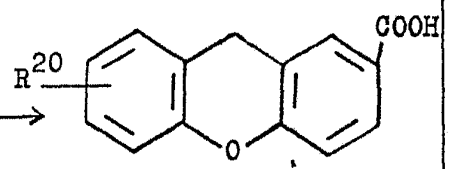
Esquema de reacción B

1



5

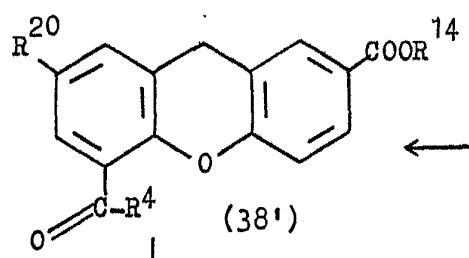
(34)



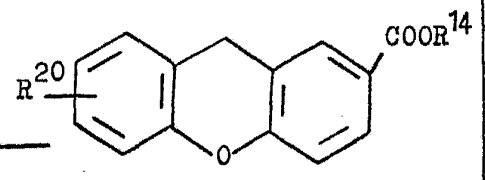
(36)



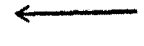
10



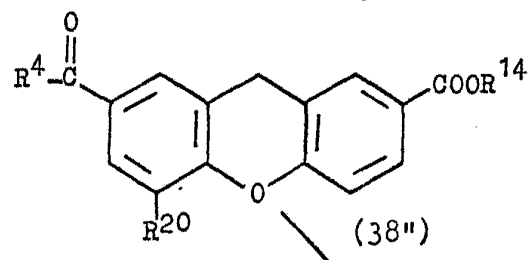
(38')



(37)



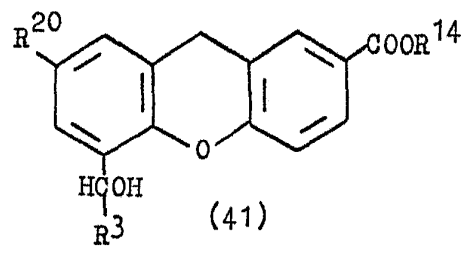
15



(38'')



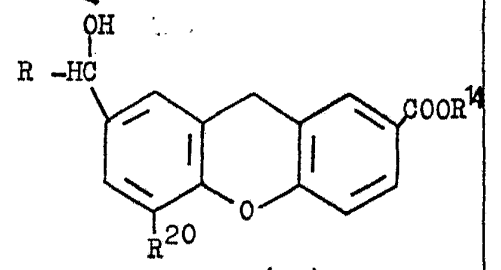
20



(41)



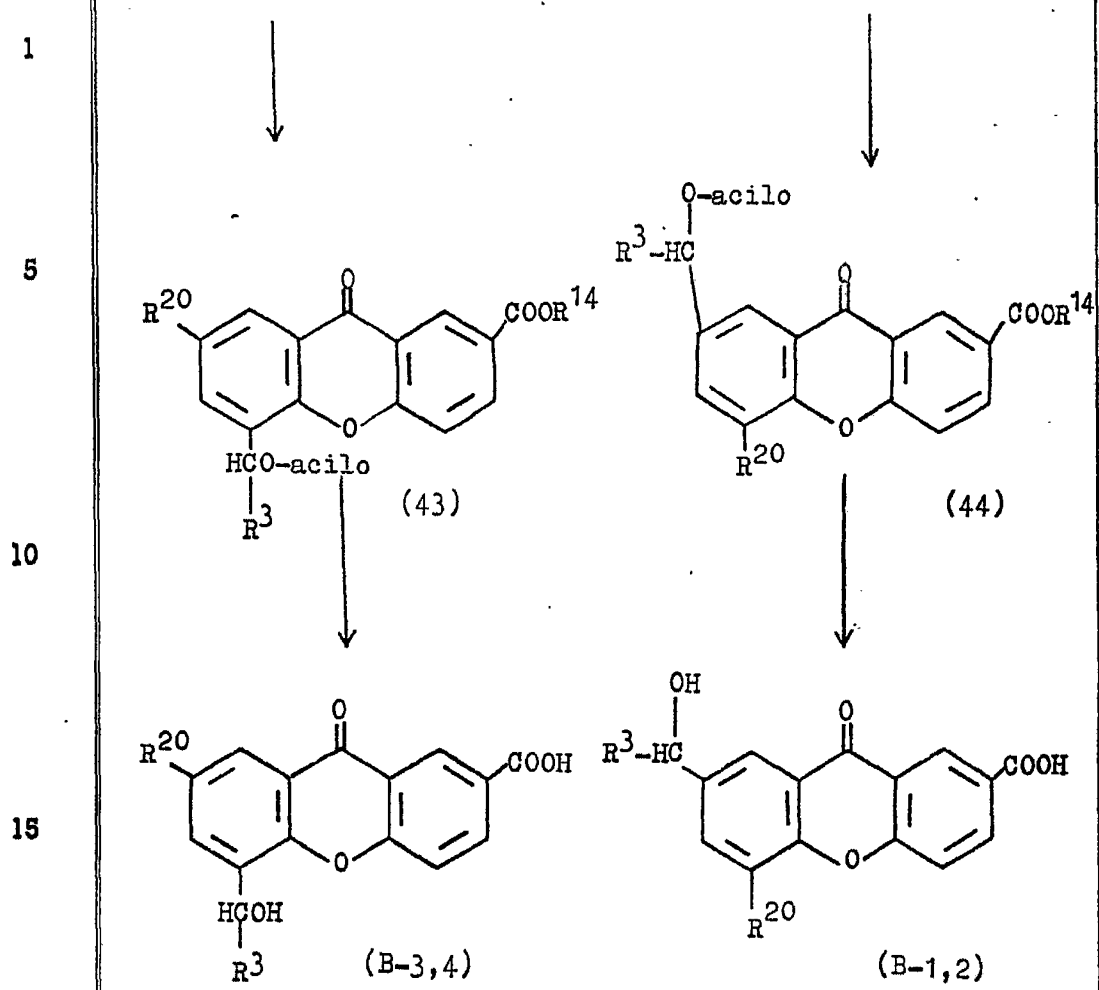
25



(42)



30



20 donde halo, R^{14} , R^{20} , R^3 y R^4 son los definidos anteriormente y acilo es alcanóilo inferior, preferiblemente acetilo.

25 En el esquema de reacción anterior el grupo 9-oxo del compuesto (34) es reducido, por ejemplo con hidróxido potásico en hidrazina, cinc e hidróxido potásico en etanol y similares, para preparar los correspondientes ácidos xantén-2-carboxílicos sustituidos en las posiciones C-5 o 7 (36). Este compuesto es esterificado (R^{14}) como se ha descrito anteriormente y el éster (37) es después acilado con cloruro de alcanóilo inferior en presencia de cloruro de aluminio para dar

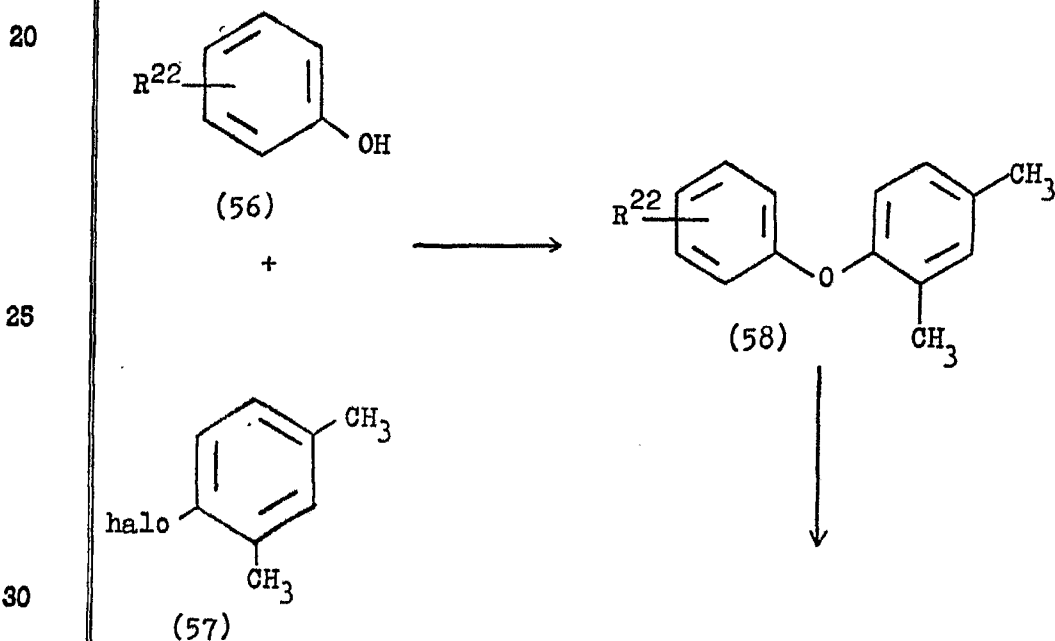
30 los correspondientes compuestos 5- o 7-alcanóilos inferiores

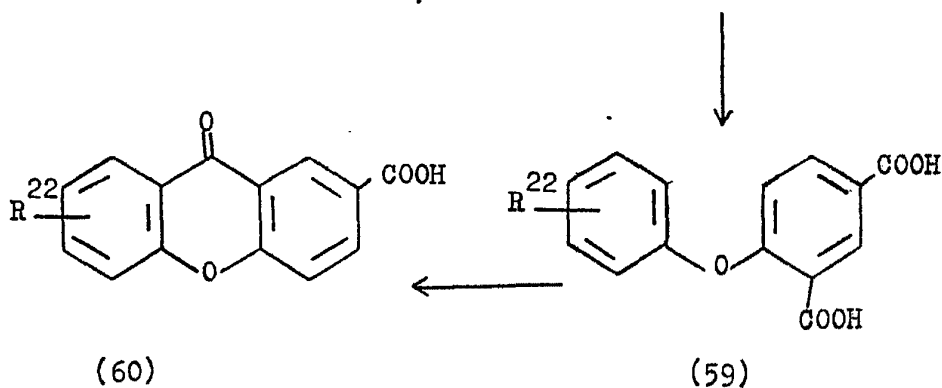
1 (38' y 39").

Los compuestos de fórmula (38' o 38") son reducidos, por ejemplo con borohidruro sódico, para preparar los correspondientes compuestos 1-hidroxiálqulicos inferiores
5 (41 y 42) que son acilados por técnicas convencionales y los compuestos acilados son oxidados en condiciones de Jones para preparar los correspondientes ésteres de ácido 5- o 7-(1-aciloxialquil(inferior))-xantona-2-carboxílico (43 y 44) que, cuando se hidrolizan en condiciones básicas, dan los correspondientes ácidos 5- o 7-(1-hidroxiálquil(inferior))-xantona-2-carboxílicos (B-1,2 y B-3,4).
10

Un método básico alternativo mediante el cual pueden prepararse algunos de los compuestos de la invención, antes descritos, es el indicado en el siguiente esquema de
15 reacción:

Esquema de reacción C





10 donde halo es el definido anteriormente y R^{22} en las posiciones orto o para o en ambas es alcoxi inferior.

Refiriéndonos al esquema de reacción C, se trata un fenol apropiado (56) con 1,3-dimetil-4-halo (preferiblemente yodo)benceno (57), como ya se ha descrito, para preparar el correspondiente 1,3-dimetil-4-feniloxibenceno (58). Este compuesto es después oxidado, por ejemplo con permanganato potásico en terc-butanol acuoso, para dar (59). Este compuesto es ciclado a continuación, como ya se ha descrito, para dar el correspondiente ácido xantona-2-carboxílico (60) que puede ser tratado de diversas formas como ya se ha descrito para preparar alguno de los compuestos de esta invención.

25 Los compuestos de partida para uso en esta invención son conocidos y pueden ser preparados por procedimientos también conocidos. Así, los 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobencenos de partida (2) se preparan convenientemente oxidando el 1,3-dimetil-4-halobenceno (4-halo-m-xileno) con permanganato potásico, (58→59) seguido de esterificación convencional. Los compuestos o,p-dialquil(inferior)tiofenol (1) son preparados convenientemente tratando el ácido o-hidroxibenzoico con un exceso de ácido clorosulfónico para dar el correspondiente áci-

30

1 do o-hidroxi-m,m-(clorosulfonil)benzoico. Este es reducido al
compuesto dimercapto correspondiente con cinc y cloruro de hi
drógeno en ácido acético. El compuesto resultante es dialqui-
5 lado con un haluro de alquilo inferior y carbonato potásico
en dimetilformamida o con sulfato de dialquilo en hidróxido
sódico acuoso para dar ácido o-alcoxi-m,m-di(alquiltio)ben-
10 zoico. Este último es descarboxilado calentándolo en presen-
cia de cobre y quinoleína y el compuesto resultante es hidro-
lizado selectivamente con hidrocioruro de piridina o con bro-
15 muro de hidrógeno en ácido acético para dar el o,p-di(alquil-
(inferior)tio)fenol.

Los ésteres acílicos carboxílicos de los compuestos
20 sustituidos con un grupo hidroxialquilo secundario (es decir,
R' = acilo carboxílico y R⁸ = acilo carboxílico de 1-hidroxi-
alquilo) se preparan en la forma antes descrita o por métodos
de esterificación de alcoholes secundarios ya conocidos. Uno
25 de estos métodos implica el tratamiento de los productos 1-hi-
droxialquílicos representados por las fórmulas B-1,2 y
B-3,4 del esquema de reacción B con un cloruro de ácido
30 carboxílico o con un anhídrido carboxílico, en presencia

1 de una base, preferiblemente piridina, a temperaturas compren-
didias entre 60° y 90°C aproximadamente y durante un periodo de
tiempo que oscila entre una y dos horas aproximadamente, para
dar el correspondiente compuesto ácido xantona-2-carboxílico
5 sustituido con un aciloxialquilo carboxílico secundario.

Los éteres alquílicos y cicloalquílicos de la serie
de hidroxialquilos secundarios (R' = alquilo, cicloalquilo
y R⁸ = éteres alquílicos y cicloalquílicos de 1-hidroxialqui-
lo) se preparan por tratamiento del éster del xantona-ácido
10 con el haluro de alquilo o de cicloalquilo apropiado e hidru-
ro sódico, por ejemplo en dimetilformamida, seguido de hidró-
lisis, como ya se ha descrito. La reacción de eterificación
se lleva a cabo entre unos 50° y 80°C y durante 1 a 5 horas
aproximadamente.

15 Los éteres terc-butoxi se preparan por tratamiento
del alcohol con isobuteno, en presencia de trifluoruro de bo-
ro y ácido sulfúrico, por ejemplo en cloruro de metileno, a
temperaturas comprendidas entre 10° y 30°C aproximadamente
y durante unas 10 a 24 horas o más, seguido de hidrólisis del
20 grupo éster ácido, como ya se ha descrito.

Los éteres tetrahydrofuran-2-iloxi y tetrahydropiran-
2-iloxi de los compuestos 1-hidroxialquílicos se preparan
por tratamiento con dihydrofurano o dihydropirano en presen-
cia de ácido p-toluensulfónico y un medio de reacción orgá-
nico, por ejemplo benceno, a una temperatura comprendida
25 aproximadamente entre la ambiente y la de reflujo, durante
2 a 5 días aproximadamente, seguido de hidrólisis del éster,
como ya se ha escrito.

30 Los éteres 4-alcoxitetrahydropiran-4-iloxi se preparan
por tratamiento del alcohol con 4-alcoxi-5,6-dihidro-2H-pi-

1 rano, como se ha descrito antes para la preparación de los éte
res furanílicos y piranílicos, seguido de hidrólisis del és-
ter. Por tratamiento del éter 4-alcoxitetrahidropiran-4-iloxi
5 con cloruro de aluminio e hidruro de litio y aluminio en un
medio de reacción orgánico, se obtienen los correspondientes
ésteres tetrahidrofuran-4-iloxi que son oxidados para dar los
ésteres correspondientes en la serie de los xantona-ácidos.
Estos últimos pueden ser preparados directamente por trata-
miento del alcohol con 4-bromotetrahidropirano y una base.
10 Véase Harrison y Harrison, Compedium of Organic Synthetic Me-
thods, Wiley Interscience, New York (1971), 129 y las referen
cias allí citadas.

Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de es
ta invención se preparan en la forma antes descrita (v.g.
15 5→6) por tratamiento del ácido con diazoalcano etéreo, como
diazometano y diazoetano o con el yoduro de alquilo inferior
deseado, en presencia de carbonato de litio a la temperatura
ambiente o con el alcohol inferior deseado, en presencia de
trazas de ácido sulfúrico a reflujo. Los ésteres glicerólicos
20 se preparan por tratamiento del ácido con cloruro de tionilo,
seguido de tratamiento con un etilenglicol o propilenglicol
adecuadamente protegido (v.g. solcetal) en piridina e hidróli-
sis del grupo protector del éster así formado con ácido di-
luido. En la serie sulfo, los ésteres carboxílicos se prepa-
25 ran preferiblemente con el alcohol inferior deseado en ausen
cia de un catalizador ácido.

Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos se
preparan por tratamiento de los ácidos con cloruro de tionilo,
seguido de tratamiento con amoniaco anhidro, alquilamina, di-
30 alquilamina, dialquilaminoalquilamina, alcoxialquilamina o fe

1 netilamina. En la serie alquil(inferior)sulfinilo, las amidas de ácidos carboxílicos se preparan preferiblemente en la correspondiente fase de alquil(inferior)tio, seguido de oxidación de las mismas, como ya se ha descrito.

5 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan por tratamiento de los ácidos correspondientes con una base farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas derivadas de estas bases farmacéuticamente aceptables son las de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales fe-
10 rrosas, férricas, sales de cinc, manganosas, de aluminio, man-
gánicas, sales de trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β -(diethylamino)etanol, argirina, lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidrabamina, colina, betafina, etilendiamina, gluco-
15 samina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, cafeína y procaína. La reacción se lleva a cabo en una solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de alrededor de 0°C a 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos inertes típi-
20 cos, miscibles con agua, son etanol, metanol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano o tetrahydrofurano. Cuando se preparan sales de metales divalentes, como las sales de calcio o magne-
sio de los ácidos, el ácido libre inicial se trata con alrede-
25 dor de medio equivalente molar de base farmacéuticamente aceptable. Cuando se preparan las sales de aluminio de los ácidos, se emplea alrededor de 1/3 equivalentes molares de la base far-
macéuticamente aceptable.

30 En la realización preferida de esta invención, las sales de calcio y de magnesio de los ácidos se preparan tratando las sales sódicas o potásicas correspondientes de los áci-

1 dos por lo menos con un equivalente molar de cloruro cálcico o de cloruro magnésico, respectivamente, en solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, 5 miscible con agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C aproximadamente.

En la realización preferida de esta invención, las sales de aluminio de los ácidos se preparan tratando los ácidos con 1/3 equivalentes molares como mínimo de un alcóxido 10 de aluminio, como trietóxido de aluminio, tripropóxido de aluminio y similares, en un disolvente hidrocarbonado, como benceno, xileno, ciclohexano y similares, a una temperatura comprendida entre unos 20°C y 115°C.

En esta memoria y en las reivindicaciones, por el término 15 "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos los grupos de cadena lineal y ramificada y los grupos alquilo cíclicos, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso 20 pentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Por el término "alcoxi inferior" se entiende de el grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el definido anteriormente.

25 Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables" se entienden, respectivamente, un éster alquílico o glicerólico; una amida no sustituida o monoalquilamida, dialquilamida, dialquilaminoalquilamida, alcoxialquilamida o fenetilamida y una sal como la definida 30 anteriormente.

1

El término "acilo carboxílico", en el sentido utilizado aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente aceptables, convencionalmente empleados en la técnica farmacéutica, preferiblemente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre éstos se encuentran los grupos acetato, propionato, butirato, trimetilacetato, valerato, metiletilacetato, caproato, terc-butilacetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, trietilacetato, pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato, fenilacetato, difenilacetato, ciclopentilpropionato, metoxiacetato, aminoacetato, dietilaminoacetato, tricloroacetato, β -cloropropionato, biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato, adamantato, fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetilfosfato, sodio sulfato, sulfato y similares.

5

10

15

La nomenclatura empleada aquí está de acuerdo con Chemical Abstracts, 56, Índice de Materias (1962, Enero-Junio).

Los siguientes ejemplos ilustran el método mediante el cual puede ponerse en práctica esta invención.

20

EJEMPLO 1

25

30

A) Se calienta a 160°C una mezcla de 4,188 g de 1,3-dicarbometoxi-4-bromobenceno, 3,2 g de o,p-di(metiltio)fenol y 1,32 g de óxido cuproso en 20 ml de dimetilacetamida y se mantiene a esta temperatura agitando bajo atmósfera de nitrógeno. Cuando la cromatografía en capa delgada indica que la reacción es prácticamente completa, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter dietílico/cloruro de metileno (3:1). Los extractos se cromatografía sobre 150 g de

1
alúmina y las fracciones uniformes se combinan para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno.

5
B) Se combinan 4 g de 1,3-dicarbometoxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno con 150 ml de hidróxido potásico al 5 % en metanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante una hora, después de lo cual se acidula, enfría y filtra, para dar 1,3-dicarboxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno.

10
C) Se agitan a 80°C, durante una hora, 2,5 g de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre 200 ml de agua de hielo y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos. La mezcla se enfría y filtra, lavando el precipitado con agua y después recristalizando en ácido acético para dar ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

20
El procedimiento anterior puede ser puesto en práctica utilizando otro compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior) 4-halogenado de partida, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro (o yodo)-benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-flúorbenceno, 1,3-dicarboetoxi-4-bromobenceno y similares, con resultados análogos. Análogamente, el procedimiento anterior puede ser practicado utilizando otro 2,4-dialquil(inferior)tiofenol de partida para preparar los correspondientes ácidos 5,7-di(alquil(inferior)tio)-xantona-2-carboxílicos, v.g. ácido 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-butiltio)-, 5,7-di(isobutiltio)- v 5,7-di-

25
30

1 (sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico y ácido 5,7-di(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 2

5 Se agita a la temperatura ambiente, durante un periodo de 16 horas, una mezcla de 4 g de ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbonato de litio en 50 ml de dimetilformamida. Transcurrido este periodo de tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de 10 ácido clorhídrico diluido y hielo y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se filtran a través de alúmina para dar 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo, que puede ser recristalizado en metanol.

15 Análogamente, el método anterior se utiliza para preparar los ésteres metílicos de los otros productos del Ejemplo 1. Empleando otros yoduros de alquilo inferior en el procedimiento anterior, se preparan los correspondientes ésteres alquílicos inferiores de estos compuestos.

EJEMPLO 3

20 A una solución de 6 g de 5-acetil-7-metilxantén-2-carboxilato de metilo en 500 ml de metanol absoluto se añaden 1,1 g de borohidruro sódico en 50 ml de agua, agitando a una temperatura comprendida entre 25 y 30°C durante un periodo de 30 minutos aproximadamente. Después de 15 minutos en estas condiciones, se añaden 400 ml de agua y 20 ml de ácido acético y el disolvente se separa por destilación de la mezcla resultante. Esta última se extrae con cloruro de metileno y se lava con bicarbonato y agua. Los extractos lavados se concentran para dar 5-(1-hidroxietil)-7-metilxantén-2-carboxilato de metilo.

25 En un baño de hielo se enfría una solución de 5,5 g de 5-(1-hidroxietil)-7-metilxantén-2-carboxilato de metilo en 100 ml de piridina. A la solución enfriada se añaden 2,91 30 ml de cloruro de acetilo y la mezcla resultante se agita en

1 un baño de hielo durante media hora y después a la temperatu-
ra ambiente durante una hora. Transcurrido este tiempo, la
mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico diluido en
hielo y el precipitado se separa por filtración y se lava pa-
5 ra dar 5-(1-acetoxietil)-7-metilxantén-2-carboxilato de metilo.

A una solución de 3 g de 5-(1-acetoxietil)-7-metilxan-
tén-2-carboxilato de metilo en 80 ml de acetona se añaden
12 ml de ácido crómico 8N en ácido sulfúrico 8N. La mezcla re-
sultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 1/4 ho-
10 ras. El exceso de óxido crómico se descompone con solución
acuosa de bisulfito sódico y a la mezcla resultante se añaden
500 ml de agua. Se destila el disolvente de la mezcla resulta-
te y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos en clo-
ruro de metileno se lavan con solución acuosa al 10 % de bi-
15 carbonato sódico y los extractos lavados se concentran a va-
cío para dar 5-(1-acetoxietil)-7-metilxantona-2-carboxilato
de metilo.

Se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno, duran-
te un periodo de una hora, una solución de 2,70 g de 5-(1-ace-
20 toxietyl)-7-metilxantona-2-carboxilato de metilo en 300 ml de
una solución metanólica acuosa al 10 %, que contiene 10 % de
hidróxido potásico. Después de este tiempo, se añaden 40 ml
de ácido clorhídrico concentrado en 70 ml de agua. A continua-
ción se añaden 100 ml de agua y el disolvente se separa de la
25 solución resultante por destilación a vacío, filtrándose para
obtener el ácido 5-(1-hidroxietil)-7-metilxantona-2-carboxí-
lico.

De forma similar, sometiendo otros compuestos 5-
30 acil-xantona-2-carboxílicos semejantes, al procedimiento
de este ejemplo, se preparan los productos correspondientes

1

v.g.:

ácido 5-(1-hidroxipropil)-7-metilxantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxietyl)-7-etilxantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxipropil)-7-etilxantona-2-carboxílico

5

ácido 5-(1-hidroxietyl)-7-n-propilxantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxipropil)-7-n-propilxantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxietyl)-7-isopropilxantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxipropil)-7-isopropilxantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxietyl)-7-metoxixantona-2-carboxílico

10

ácido 5-(1-hidroxipropil)-7-metoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxietyl)-7-etoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxipropil)-7-etoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxietyl)-7-n-propoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxipropil)-7-n-propoxixantona-2-carboxílico

15

ácido 5-(1-hidroxietyl)-7-isopropoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-hidroxipropil)-7-isopropoxixantona-2-carboxílico

y los correspondientes compuestos 5-(1-hidroxibutilicos), etc.

EJEMPLO 4.

20

Se repite el procedimiento del Ejemplo 3, con los compuestos de partida correspondientes, para preparar los siguientes derivados:

ácido 5-metil-7-(1-hidroxietyl)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-metil-7-(1-hidroxipropil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-etil-7-(1-hidroxietyl)-xantona-2-carboxílico

25

ácido 5-etil-7-(1-hidroxipropil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-n-propil-7-(1-hidroxietyl)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-n-propil-7-(1-hidroxipropil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropil-7-(1-hidroxietyl)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropil-7-(1-hidroxipropil)-xantona-2-carboxílico

30

ácido 5-metoxi-7-(1-hidroxietyl)-xantona-2-carboxílico

- 1 ácido 5-metoxi-7-(1-hidroxipropil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-etoxi-7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-etoxi-7-(1-hidroxipropil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-n-propoxi-7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
5 ácido 5-n-propoxi-7-(1-hidroxipropil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-isopropoxi-7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-isopropoxi-7-(1-hidroxipropil)-xantona-2-carboxílico
y los correspondientes compuestos 7-(1-hidroxibutílicos), etc.

EJEMPLO 5

- 10 Se calienta en un baño de vapor durante una hora una
mezcla de 2 g de ácido 5-(1-hidroxietil)-7-metil-xantona-2-
carboxílico en 20 ml de piridina y 10 ml de cloruro de aceti-
lo. Después la mezcla se vierte en HCl/agua de hielo y el só-
lido que se forma se recoge por filtración, se lava con agua
15 y se seca para dar ácido 5-(1-acetoxietil)-7-metil-xantona-2-
carboxílico.

- Empleando cantidades estequiométricas del cloruro de
acilo adecuado en el procedimiento anterior y empleando ade-
más como compuesto de partida los procedimientos citados en
20 los Ejemplos 3 y 4, se preparan los siguientes compuestos:
ácido 5-(1-acetoxietil)-7-metilxantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-acetoxietil)-7-isopropilxantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-acetoxietil)-7-metoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-acetoxietil)-7-isopropoxixantona-2-carboxílico, etc
25 ácido 5-metil-7-(1-acetoxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-isopropil-7-(1-acetoxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-metoxi-7-(acetoxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-isopropoxi-7-(1-acetoxietil)-xantona-2-carboxílico,
etc
30 ácido 5-metil-7-((fenil)acetoximetil)-xantona-2-carboxílico y

1 ácido 5-(1-acetoxi-isobutil)-7-isopropoxixantona-2-carboxí-
lico.

EJEMPLO 6

5 A partir del ácido se prepara 5-(1-hidroxietil)-7-me-
til-xantona-2-carboxilato de metilo por el método del Ejem-
plo 2. A una mezcla de 2,5 g de 5-(1-hidroxietil)-7-metil-xan-
tona-2-carboxilato de metilo y 1 g de hidruro sódico en 100 ml
de dimetilformamida se añaden 5 ml de yoduro de metilo y la
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas.
10 Después la mezcla se vierte en HCl diluido/agua de hielo, se
filtra y seca para dar 5-(1-metoxietil)-7-metil-xantona-2-car-
boxilato de metilo.

15 El producto resultante se hidroliza por el procedimien-
to del párrafo B) del Ejemplo 1 para dar ácido 5-(1-metoxi-
etil)-7-metil-xantona-2-carboxílico.

20 Empleando cantidades estequiométricas del yoduro o bro-
muro de alquilo o cicloalquilo apropiados y empleando además
como materiales de partida los productos indicados en los
Ejemplos 3 y 4, se preparan los siguientes compuestos a tra-
vés de sus respectivos ésteres:

ácido 5-metil-7-(1-metoxietil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-metoxi-7-(1-metoxietil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropil-7-(1-metoxietil)-xantona-2-carboxílico

25 ácido 5-isopropoxi-7-(1-metoxietil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropil-7-(1-etoxietil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropoxi-7-(1-etoxietil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-metoxietil)-7-metilxantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-metoxietil)-7-metoxixantona-2-carboxílico

30 ácido 5-(1-metoxietil)-7-isopropilxantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-metoxietil)-7-isopropoxixantona-2-carboxílico

- 1 ácido 5-(1-etoxietil)-7-isopropilxantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-etoxietil)-7-isopropoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-metoxi-7-(1-metoxi-n-butil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-metoxi-n-butil)-7-metoxixantona-2-carboxílico
5 ácido 5-isobutil-7-(1-etoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-metoxi-isobutil)-7-isopropilxantona-2-carboxílico
ácido 5-((ciclopropil)metoximetil)-7-ciclopropilxantona-2-
carboxílico
ácido 5-isopropoxi-7-((fenil)metoximetil)-xantona-2-carboxí-
10 lico y
ácido 5-(1-isopropoxietil)-7-metilxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 7

En una botella a presión, se sacude durante 4 días a
la temperatura ambiente una mezcla de 1,6 g de 5-(1-hidroxi-
15 etil)-7-metil-xantona-2-carboxilato de metilo, 100 ml de clo-
ruro de metileno, 100 ml de isobuteno y 2 ml de catalizador
 $\text{BF}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$. La mezcla de reacción se diluye con cloruro de me-
tileno, se lava con solución de bicarbonato y después con
agua, se seca, evapora y cristaliza en metanol para dar 5-(1-
20 terc-butoxietil)-7-metil-xantona-2-carboxilato de metilo.

Por hidrólisis se obtiene el ácido 5-(1-terc-butoxietil)
7-metil-xantona-2-carboxílico.

Análogamente se preparan los siguientes productos a
partir de los respectivos compuestos de partida:

- 25 ácido 5-(1-terc-butoxietil)-7-metoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-terc-butoxietil)-7-isopropoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-((ciclopropil)-terc-butoximetil)-7-isopropilxantona-
2-carboxílico
30 ácido 5-metil-7-((fenil)-terc-butoximetil)-xantona-2-carboxí-
lico

1 ácido 5-metil-7-((fenil)-terc-butoximetil)-xantona-2-carboxí-
lico

ácido 5-isopropil-7-(1-terc-butoxietyl)-xantona-2-carboxí-
lico y

5 ácido 5-isopropoxi-7-(1-terc-butoxietyl)-xantona-2-carboxí-
lico.

EJEMPLO 8

Se añaden 20 ml de dihidropirano a una solución de 1 g
de 5-(1-hidroxietil)-7-metil-xantona-2-carboxilato de metilo
10 en 100 ml de benceno. Se separan alrededor de 1 ml por desti-
lación para eliminar la humedad y se añaden 0,8 g de ácido
p-toluensulfónico a la solución enfriada. Esta mezcla se deja
en reposo a la temperatura ambiente durante 4 días y después
se lava con solución acuosa de carbonato sódico y agua, se se-
15 ca y evapora. El residuo se cristaliza en cloroformo/metanol/
piridina para dar 5-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-7-metil-
xantona-2-carboxilato de metilo.

Por hidrólisis se obtiene el ácido 5-(1-tetrahidropiran-
2'-iloxietil)-7-metil-xantona-2-carboxílico.

20 Empleando dihidrofurano en el procedimiento anterior,
se prepara ácido 5-(1-tetrahidrofurano-2'-iloxietil)-7-metil-
xantona-2-carboxílico.

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

25 ácido 5-metil-7-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-xantona-2-car-
boxílico

ácido 5-metoxi-7-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-xantona-2-
carboxílico

ácido 5-isopropil-7-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-xantona-
2-carboxílico

30 ácido 5-isopropoxi-7-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-xantona-

1 2-carboxílico

y los correspondientes compuestos tetrahidropiran-2'-iloxi,
ácido 5-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-7-metilxantona-2-
carboxílico

5 ácido 5-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-7-metoxixantona-2-
carboxílico

ácido 5-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-7-isopropilxantona-
2-carboxílico

10 ácido 5-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-7-isopropoxixantona-
2-carboxílico

y los correspondientes compuestos tetrahidrofuran-2'-iloxi.

15 Se mezclan 3,5 g de 5-(1-hidroxietil)-7-metil-xantona-
2-carboxilato de metilo en 150 ml de benceno y 1 g de ácido
p-toluensulfónico (secado por destilación azeotrópica de ben-
ceno) y la mezcla de reacción se trata con 1 ml cada vez de
4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano, hasta que la reacción es com-
pleta (seguida por cromatografía en capa delgada). La reacción
se apaga por adición de 0,5 ml de trietilamina, se lava con
20 agua y se cristaliza con cuidado en metanol conteniendo piri-
dina para dar 5-(1-4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)-7-
metil-xantona-2-carboxilato de metilo.

Por hidrólisis se obtiene ácido 5-(1-4'-metoxitetrahi-
dropiran-4'-iloxietil)-7-metil-xantona-2-carboxílico.

25 Una solución de 3,0 g de cloruro de aluminio y 50 ml
de tetrahidrofurano se trata con una solución de 0,8 g de hi-
druro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano. En la
solución se extraen 500 mg de 5-(1-4'-metoxitetrahidropiran-
4'-iloxietil)-7-metil-xantona-2-carboxilato de metilo. Una
vez completada la reducción (seguida por cromatografía en ca-
30 pa delgada), se añade solución saturada de cloruro sódico has-

1 ta que se forma un precipitado. Este se filtra y el producto
crudo se oxida en ácido acético empleando un exceso de dicromato
sódico para dar ácido 5-(1-tetrahidropiran-4'-iloxietil)-
7-metil-xantona-2-carboxílico.

5 De forma similar se preparan los siguientes compuestos:
ácido 5-isopropil-7-(1-4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)-
xantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropoxi-7-(1-tetrahidropiran-4'-iloxietil)-xantona-
2-carboxílico

19 ácido 5-(1-tetrahidropiran-4'-iloxietil)-7-isopropilxantona-
2-carboxílico

ácido 5-(1-tetrahidropiran-4'-iloxietil)-7-isopropoxixantona-
2-carboxílico

15 ácido 5-(1-4'-propoxitetrahidropiran-4'-iloxi-n-propil)-7-me-
tilxantona-2-carboxílico y

ácido 5-metoxi-7-(1-tetrahidropiran-4'-iloxietil)-xantona-2-
carboxílico.

20 En los Ejemplos 7 a 10 de la Patente Principal número
404.790 se describe la preparación de los ésteres alquílicos
inferiores, amidas y sales metálicas y orgánicas de los ácidos
xantona-2-carboxílicos sustituidos y pueden emplearse procedi-
mientos similares para la obtención de derivados análogos de
los productos de esta invención. Asimismo, los Ejemplos 11 y
25 12 de la citada Patente Principal ilustran, respectivamente,
un método de preparación de composición farmacéutica y un méto-
do de ensayo de los productos de esta invención.

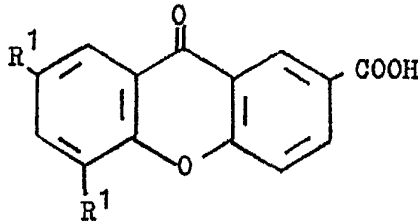
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá
recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de nuevos compues-

30

1 tos de ácido xantona-2-carboxílicos 5,7-disustituídos de
fórmula:



5

10

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables; donde uno de los grupos R¹ está seleccionado en-
tre alquilo inferior y alcoxi inferior y el otro grupo R¹ es-
tá seleccionado entre 1-hidroxi-alquilo inferior y sus ésteres
alquílicos inferior, cicloalquílicos, tetrahidrofuran-2-ílico,
tetrahidropirán-2-ílico, tetrahidropirán-4-ílico y 4-alcoxi-
tetrahidropirán-4-ílico y sus ésteres acílicos carboxílicos;
cuyo procedimiento consiste en:

15

1) acilar un éster alquílico de ácido 5- o 7-alquil- o
-alcoxi-xantén-2-carboxílico con cloruro de alcanóilo;

20

2) reducir el producto acilado de la serie del xanteno
de la etapa 1) para dar los correspondientes ésteres alquíli-
cos de ácido 5-alquil- o -alcoxi-7-(1-hidroxi-alquil)-xantén-
2-carboxílico y los correspondientes ésteres alquílicos de
ácido 5-(1-hidroxi-alquil)-7-alquil- o -alcoxi-xantén-2-carbo-
xílico, acilar estos últimos, oxidar los productos acilados
e hidrolizar con una base los productos oxidados para dar los
correspondientes ácidos 5-alquil- o -alcoxi-7-(1-hidroxi-al-
quil)-xantona-2-carboxílicos y ácidos 5-(1-hidroxi-alquil)-7-
alquil- o -alcoxi-xantona-2-carboxílicos;

25

3) opcionalmente esterificar un producto hidroxialquíli-
co de la etapa 2) para dar el correspondiente ácido aciloxi-
alquil-xantona-2-carboxílico;

4) opcionalmente esterificar un producto hidroxialquílico

~~30~~

1 de la etapa 2) para dar el correspondiente ácido hidroxialquil-
xantona-2-carboxílico eterificado y

5 5) opcionalmente convertir un producto de las etapas 1),
2), 3) y 4) en sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y far-
macéuticamente aceptables.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la patente de invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE
ACIDO XANTONA-2-CARBOXILICOS 5,7-DISUSTITUIDOS.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presen-
te memoria descriptiva que consta de treinta y dos páginas
mecanografiadas.

15 Madrid, 3 enero 1.975
BERNARDO UNGRIA
P.P.



20

25

30

