

Int. Cl.: CO7D/A61K

Esta solicitud es una divisio
nal de patente española nº
404.786 del 12 julio 1.972

435671

- 9 Dic. 1976

CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION
(Divisional III)

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama.

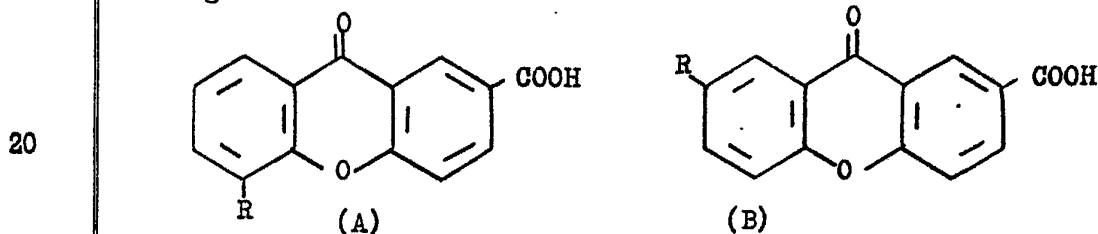
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-CARBOXILICO
SUSTITUIDOS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 162.696 del 14.7.71
" " " " 217.383 del 12.1.72
" " " " 259.853 del 5.6.72

ANULADO
CERTIFICACION CONSULTA
COPIAS EXAMINADO

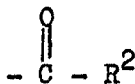
1 ciones antígeno-anticuerpo (alérgicas). En el alivio de estos
sintomas, el método de esta invención sirve para inhibir los
efectos de la reacción alérgica cuando se administran en una
proporción efectiva. Aunque no pretendemos quedar ligados por
5 ningún mecanismo teórico de acción, creemos que los compuestos
actúan inhibiendo la liberación y/o la acción de los productos
tóxicos, por ejemplo histamina, 5-hidroxitriptamina, sustan-
cia de liberación lenta (SRS-A) y otros, que son producidos
como resultado de una combinación de anticuerpo específico y
10 antígeno (reacción alérgica). Estas propiedades hacen que los
compuestos de la invención sean especialmente útiles en el
tratamiento de varios estados alérgicos.

Por lo tanto, este aspecto de la presente invención se
refiere a un método útil para inhibir los efectos de la reac-
15 ción alérgica, que consiste en administrar una cantidad efec-
tiva de un compuesto seleccionado entre los representados por
las siguientes fórmulas:



y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables, donde cada radical R es un grupo seleccionado en-
25 tre los de fórmula:

25

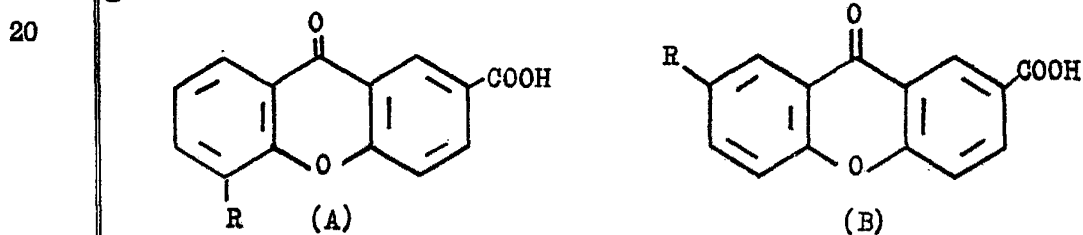


30 donde R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo,
fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno,
alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, tri-
fluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático mono-

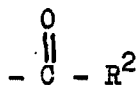
1 cíclico de 5 o 6 miembros en total, uno o dos de los cuales-
están seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o una
composición no tóxica y farmacéuticamente aceptable que incor-
pore dichos compuestos, ésteres, amidas o sales como ingre-
5 diente esencial.

Los compuestos de esta invención también son relajantes 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
10 tratamiento de la broncoconstricción. Los compuestos de 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 trastor-
nos renales y cardiacos.

15 En un tercer aspecto, esta invención se dirige a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efectos de la reacción alérgica, que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los representados por las siguientes fórmulas:



25 y sus ésteres, amidas y sales farmacéuticamente aceptables, donde cada radical R es un grupo seleccionado entre los de fórmula:



30 donde R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno,

1 alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tic, tri-
fluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático mono-
cíclico de 5 o 6 miembros en total, uno o dos de los cuales
5 está seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en mez-
cla con un vehículo no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

En la puesta en práctica del método de esta invención,
se administra por cualquiera de los métodos usuales y acepta-
bles conocidos en la técnica una cantidad efectiva de un com-
puesto de la invención o de composiciones farmacéuticas de
10 los mismos, como las definidas anteriormente, ya sean solos
o en combinación con otro compuesto o compuestos de esta in-
vención o con otros agentes farmacéuticos, como antibióticos,
agentes hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones
15 pueden ser administrados, por lo tanto, oralmente, tópicamen-
te, parenteralmente o por inhalación y en forma de dosis sólí-
das, líquidas o gaseosas tales como tabletas, suspensiones y
aerosoles, como se discute con más detalle más adelante. La
administración puede ser realizada en una forma de dosifica-
ción unitaria única con terapia continua o mediante terapia
20 de una sola dosis ad libitum. En las realizaciones preferidas,
el método de esta invención se practica cuando se requiere
específicamente el alivio de los síntomas o quizá estos son
inminentes; sin embargo, este método también es practicado
útilmente como tratamiento continuo o profiláctico.

25 A la vista de lo que antecede y considerando el gra-
do o gravedad del estado en tratamiento, la edad del sujeto,
etc, todos ellos factores susceptibles de ser determinados
por experimentación rutinaria de un experto en la técnica,
la dosis eficaz de acuerdo con esta invención puede variar
30 entre amplios límites. En general, una cantidad eficaz oscila

1 entre aproximadamente 0,005 y 100 mg/kg de peso corporal y
día y preferiblemente entre alrededor de 0,01 y 100 mg/kg de
peso corporal y día. En otras palabras, una cantidad efecti-
va de acuerdo con esta invención oscila generalmente entre
5 alrededor de 0,5 y 7000 mg por día y por persona.

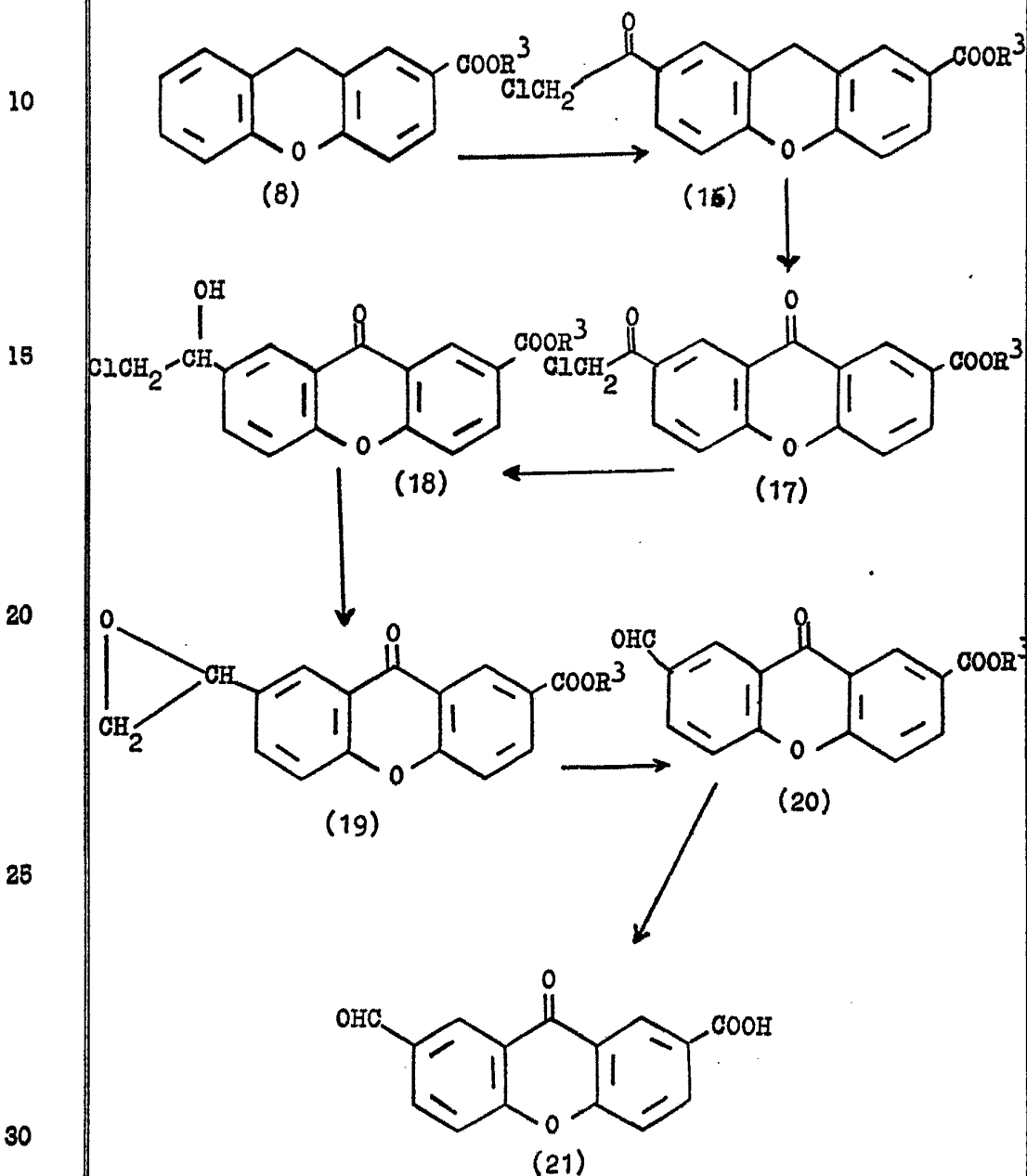
Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepara-
ción de las composiciones pueden ser sólidos, líquidos o ga-
ses. Así, las composiciones pueden adoptar la forma de table-
tas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados de liberación pro-
10 longada, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y simi-
lares. Los vehículos pueden ser seleccionados entre los diver-
sos aceites tales como los de petróleo, de origen animal,
vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuet, aceite
de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los
15 vehículos líquidos preferidos, especialmente para soluciones
inyectables, son el agua, solución salina, dextrosa acuosa y
glicoles. Los excipientes farmacéuticos adecuados son almidón,
celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta,
harina de arroz carbonato cálcico, gel de sílice, carbonato
20 magnésico, estearato magnésico, estearato sódico, monoesteara-
to de glicerilo, cloruro sódico, leche descremada desecada,
glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Los vehí-
culos farmacéuticos adecuados y su preparación están descri-
tos en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.
25 En cualquier caso, estas composiciones deben contener una can-
tidad efectiva del compuesto activo junto con una cantidad
adecuada de vehículo con objeto de preparar la dosis apropia-
da para la administración adecuada al paciente.

Los compuestos de esta invención presentan actividad
30 como inhibidores de los efectos de la reacción alérgica, medi-

1 da mediante ensayos que indican esta actividad e implican una
2 anafilaxis cutánea pasiva como la descrita sustancialmente,
3 por ejemplo, por J. Goose y colaboradores, Immunology, 16,
4 749 (1969).

5 Los compuestos de esta invención pueden ser prepara-
6 dos de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción A



1 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, el
éster de ácido xanten-2-carboxílico (8) se hace reaccionar
con cloruro de cloroacetilo en las condiciones Friedel-Crafts
5 para dar el compuesto (16). Este compuesto es después oxida-
do, por ejemplo en las conocidas condiciones de Jones para
dar la correspondiente xantona (17) que es reducida, por ejem-
plo por el método conocido que emplea borohidruro sódico pa-
ra dar el compuesto hidroxí (18). El compuesto resultante se
trata con hidruro sódico en dimetilformamida para dar el de-
10 rivado óxido (19). Este compuesto se trata con ácido peryó-
dico o con ácido perclórico y peryodato sódico para dar el
éster 7-formilxantona-2-carboxílico (20) que es hidrolizado
al producto ácido (21).

15 Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de
esta invención se preparan por tratamiento del ácido con un
diazolalcano etéreo tal como diazometano y diazoetano o con
el yoduro de alquilo inferior deseado, en presencia de carbo-
nato de litio a la temperatura ambiente o con el alcohol infe-
rior deseado, en presencia de trazas de ácido sulfúrico a re-
20 flujo. Los ésteres glicerólicos se preparan por tratamiento
del ácido con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con
un etilenglicol o un propilenglicol adecuadamente protegido
(v.g. solcetal) en piridina e hidrólisis del grupo protector
del éster así formado con ácido diluido.

25 Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos de
esta invención se preparan por tratamiento de estos últimos
con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con amoniaco
anhidro, alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoalquilami-
na, alcoxialquilamina o fenetilamina.

30 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos de es-

1 ta invención se preparan por tratamiento de los ácidos corres-
pondientes con una base farmacéuticamente aceptable. Son sa-
les representativas derivadas de estas bases farmacéuticamen-
te aceptables las de sodio, potasio, litio, amoniaco, calcio,
5 magnesio, ferrosa, férrica, cinc, manganosa, aluminio, mangá-
nica, las sales de trimetilamina, trietilamina, tripropilami-
na, β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β -(diethylamino)eta-
nol, arginina, lisina, histidina, N-metilpiperidina, hidraba-
mina, colina, betaína, etilendiamina, piperazina, piperidina,
10 glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas,
resinas poliamínicas, cafeína, procaína o similares. La reac-
ción se efectúa en una solución acuosa, sola o en combinación
con un disolvente orgánico inerte miscible con agua, a una
temperatura de unos 0°C a unos 100°C y preferiblemente a la
temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos inertes misci-
15 bles con agua típicos son metanol, etanol, isopropanol, buta-
nol, acetona, dioxano o tetrahydrofurano. Cuando se preparan
sales metálicas divalentes, como las sales cálcicas o las sa-
les magnésicas de los ácidos, el material de partida ácido li-
bre se trata con alrededor de medio equivalente molar de una
20 base farmacéuticamente aceptable. Cuando se preparan las sa-
les de aluminio de los ácidos, se emplea alrededor de un ter-
cio de equivalente molar de la base farmacéuticamente acep-
table.

25 En la realización preferida de esta invención, las sa-
les cálcicas y las sales magnésicas de los ácidos se preparan
tratando las correspondientes sales sódicas o potásicas de los
ácidos con por lo menos medio equivalente molar de cloruro cálcico
o de cloruro magnésico, respectivamente, en solución acuosa,
30 sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte,
miscible con agua, a una temperatura de 20° a 100°C aproxima-

1 damente.

En la realización preferida de esta invención, las sales de aluminio de los ácidos se preparan tratando estos últimos por lo menos con un tercio de un equivalente molar de un alcóxido de aluminio, como trietóxido de aluminio, tripropóxido de aluminio y similares, en un disolvente hidrocarbonado como benceno, xileno, ciclohexano y similares, a temperaturas de 20° a 115°C aproximadamente.

En esta memoria y en las reivindicaciones, por el término "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, comprendidos los grupos de cadena lineal y ramificada, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, tercpentilo, n-hexilo, n-pentilo, n-octilo, e isooctilo. El término "cicloalquilo" comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo y ciclohexilo. Por el término "alcoxi inferior" entendemos el grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el definido anteriormente. Por el término "alquil(inferior)tio" entendemos el grupo "S-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el definido anteriormente. El término "fenilo sustituido" comprende los grupos fenilo sustituidos en la posición para. El término "grupo heterocíclico aromático monocíclico" comprende los radicales piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, isoxazolilo y oxazolilo.

Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables" entendemos respectivamente un éster alquílico o glicerólico; una amida no sustituida o monoalquil- dialquil-, dialquilaminoalquil-, alcoxialquil- o

1 fenetil-sustituída y una sal como las definidas anteriormente.

El término "acilo carboxílico", en el sentido utilizado aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente aceptables, convencionalmente empleados en farmacia, preferiblemente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre estos se encuentran los radicales acetato, propionato, butirato, trimetilacetato, valerato, metiletilacetato, caproato, terc-butilacetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, trietilacetato, pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato, fenil
5 acetato, 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.

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

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

20 EJEMPLO 1

Se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas una mezcla de 5,1 g de xanten-2-carboxilato de metilo, 7,0 g de cloruro de aluminio, 3 g de cloruro de cloroacetilo y 100 ml de dicloroetano. Después de añadir una mezcla de ácido
25 clorhídrico y hielo seguido de extracción con cloroformo, la mezcla se filtra a través de alúmina (CH_2Cl_2) y se evapora para dar 7-cloroacetilxanten-2-carboxilato de metilo. El compuesto así preparado se oxida de acuerdo con el procedimiento del cuarto párrafo del Ejemplo 1 de la patente divisional
30 nº 435.670 para dar 7-cloroacetilxantona-2-carboxilato de

1 metilo.

Se agita durante una hora a la temperatura ambiente una mezcla de 750 mg de 7-cloroacetilxantona-2-carboxilato de metilo, 200 mg de borohidruro sódico y 75 ml de tetrahidrofurano. La cromatografía en capa delgada ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1) indica que la reacción es completa. El exceso de borohidruro sódico se destruye mediante adición gota a gota de ácido acético acuoso al 5 %. La mezcla se concentra a vacío y se extrae con acetato de etilo para dar 7-(1-hidroxi-2-cloroetil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente una mezcla de 750 mg de 7-(1-hidroxi-2-cloroetil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 150 mg de hidruro sódico y 75 ml de dimetilformamida. El exceso de hidruro sódico se destruye por adición de algunas gotas de ácido acético. Después la mezcla se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo y se cromatografía sobre 75 g de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1) para dar 7-(1,2-oxidoetil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

Se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de 118 mg de 7-(1,2-oxidoetil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 100 mg de ácido peryódico y 15 ml de tetrahidrofurano. Transcurrido este tiempo se añaden 15 ml de cloruro de metileno, la mezcla se filtra a través de alúmina (CH_2Cl_2) y se evapora. El residuo se cristaliza en cloruro de metileno/metanol para dar 7-formilxantona-2-carboxilato de metilo.

Se calienta a reflujo durante 60 minutos una mezcla de 1,2 g de 7-formilxantona-2-carboxilato de metilo, 10 ml de hidróxido sódico 2N y 90 ml de etanol. Después se acidula, se enfría y se filtra con succión para dar ácido 7-formilxantona-2-carboxílico.

1 en los correspondientes ésteres.

EJEMPLO 3

5 A una solución de 10 g de ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico en 200 ml de etanol se añade la cantidad teórica de hidróxido sódico disuelta en 200 ml de etanol al 90 %. La mezcla de reacción se concentra después a vacío para dar 7-acetilxantona-2-carboxilato sódico. El 5-acetilxantona-2-carboxilato sódico se prepara también de esta forma.

10 De forma similar se preparan las sales de potasio y litio, Análogamente, sustituyendo la sal sódica por un reactivo salino metálico apropiado, por ejemplo cloruro cálcico, cloruro de manganeso, etc, se preparan las otras sales de ácido xantona-2-carboxílico, v.g. 7-acetilxantona-2-carboxilato magnésico, 7-acetilxantona-2-carboxilato cálcico, 7-acetilxantona-2-carboxilato de aluminio, 7-acetilxantona-2-carboxilato ferros, 7-acetilxantona-2-carboxilato de cinc, 7-acetilxantona-2-carboxilato de manganeso, 7-acetilxantona-2-carboxilato férrico, etc.

20 De forma similar, se preparan las sales de ácido xantona-2-carboxílico de los otros ácidos xantona-2-carboxílicos sustituidos en las posiciones C-5 o C-7.

EJEMPLO 4

25 A una mezcla de 50 ml de amoníaco acuoso concentrado en 500 ml de metanol se añaden 20 g de ácido 5-acetilxantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita durante 2 horas y después se evapora a sequedad para dar la sal amónica de ácido 5-acetilxantona-2-carboxílico.

30 Se calienta a reflujo durante una hora una solución de 10 g de ácido xantona-2-carboxílico en 50 ml de cloruro de tionilo. Después la solución se evapora a sequedad para

1 dar el cloruro de ácido correspondiente al que se añade una
solución etérea concentrada de amoniaco, La solución resul-
tante se evapora dando la sal amónica de ácido xantona-2-
carboxílico.

5 De forma similar se pueden preparar las alquilamidas
inferiores utilizando monoalquilamina o dialquilamina en lu-
gar de amoniaco en los procedimientos anteriores. Así se pre-
paran, por ejemplo:

amida de ácido 7-propionilxantona-2-carboxílico
10 N-metilamida de ácido 7-isobutirilxantona-2-carboxílico
N-etilamida de ácido 7-benzoilxantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 5

15 A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de metanol
acuoso se añaden 20 g de ácido 7-isobutirilxantona-2-carbo-
xílico. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambien-
te durante 16 horas. Después se evapora a presión reducida
para dar la sal de procaína de ácido 7-isobutirilxantona-2-
carboxílico.

20 Análogamente, se obtienen las sales de lisina, cafeí-
na y arginina. De forma similar se obtienen, por ejemplo, las
sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de los otros
ácidos xantona-2-carboxílicos 5- y 7-sustituídos, por ejem-
plo la sal de procaína de ácido 7-acetilxantona-2-carboxíli-
co y la sal de arginina de ácido 5-acetilxantona-2-carboxí-
25 lico.

EJEMPLO 6

Los siguientes procedimientos ilustran el método de
preparación de las composiciones farmacéuticas de los com-
puestos de esta invención.

30 Se disuelven 0,44 g de cloruro sódico en 80 ml de

1 una solución de fosfato sódico hidrógeno (9,47 g/litro de
agua). Después se añaden 20 ml de una solución de fosfato só-
dico dihidrógeno (8,00 g/litro de agua). La solución resultan-
te, con un pH de 7,38, se esteriliza en autoclave. Este vehí-
5 culo se agrega después al ácido xantona-2-carboxílico sólido
seco para dar una preparación adecuada para inyección intra-
venosa que contiene 2,5 mg de ácido xantona-2-carboxílico por
ml de composición total.

EJEMPLO 7

10 El siguiente proceso ilustra un procedimiento de en-
sayo de los compuestos de esta invención.

Unas ratas hembra normales (Sprague-Dawley), de 150
a 200 g cada una, son sensibilizadas pasivamente por inyección
intradérmica de suero de rata reagínico antialbúmina de hue-
15 vo. Al cabo de 24 horas, cada una de las ratas es tratada in-
travenosamente con 1,75 ml de azul de Evans al 0,4 %, 1 mg
de albúmina de huevo más 10,0 mg de ácido xantona-2-carboxí-
lico. Las ratas de control no reciben ácido xantona-2-carbo-
xílico. El azulamiento dérmico se registra de 15 a 25 minutos
20 más tarde. Las ratas que reciben el ácido xantona-2-carboxí-
lico presentan un 100 % de inhibición de la reacción alérgica
mientras que las ratas de control no presentan inhibición.

El procedimiento anterior se repite utilizando ácido
7-acetilxantona-2-carboxílico con resultados similares. Se
25 repite el procedimiento anterior utilizando la administración
oral, con resultados similares.

Los compuestos de ácido xantona-2-carboxílico son
administrados en forma de purga a una dosis de 20 mg por ani-
30 mal 15 minutos antes del ataque. De 20 a 30 minutos después
del ataque se lee el grado de azulamiento dérmico, con resul-



1 tados similares.

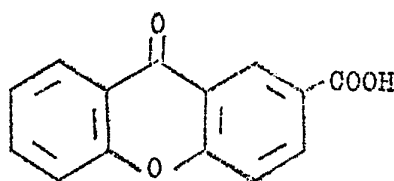
La inhibición de las reacciones reagénicas antígeno-anticuerpo en las ratas es considerada como representativa de la inhibición de las reacciones reagénicas antígeno-anticuerpo en los seres humanos, que se producen durante los episodios alérgicos.

En los sujetos atacados por inhalación de antígeno se mide el grado de asma provocado por cambios en la resistencia al paso del aire durante la espiración. Los compuestos son administrados en forma de aerosol por inhalación antes del ataque con el antígeno. La evitación del estado asmático por administración de los compuestos se pone en evidencia por una disminución en la resistencia al paso del aire y otros progresos subjetivos, por ejemplo reducción de la tos.

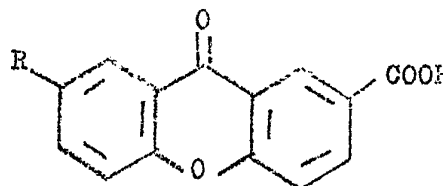
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de ácido xantona-carboxílico sustituidos entre los representados por las fórmulas:



(A)



(B)

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, donde cada radical R es un grupo seleccionado entre los de fórmula



1 donde R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, feni-
lo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno,
alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, tri-
5 fluormetilo o ciano, e un grupo heterocíclico aromático mo-
nocíclico de cinco e seis miembros en total, uno o dos de
los cuales están seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
azufre, cuyo procedimiento consiste en:

10 1) tratar un éster alquílico de un ácido 5 o 7-(1,2-
oxidoetil)-xantona-2-carboxílico con ácido peryódico o con
ácido perclórico y peryodato sódico, opcionalmente seguido
de hidrólisis, para dar el correspondiente ácido 5- o 7-for-
milxantona-2-carboxílico o sus ésteres alquílicos y

15 2) opcionalmente convertir un producto de las formulas anterio-
res en sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéutica-
mente aceptables.

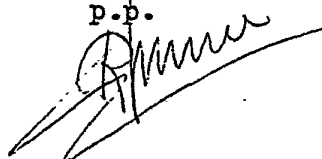
2. Se reivindica por último, como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACIDO
20 XANTONA-CARBOXILICO SUSTITUIDOS.

Todo conforme queda descrite y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de diez y ocho páginas
mecanografiadas.

Madrid, 15 marzo 1.975
BERNARDO UNGRIA

P.p.



1

5

10

15

20

25

30