

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO (21) 439.261	(10) A 1
	(22) FECHA DE PRESENTACION 9-7-75	

P.- 60.798
30647/74
CBC/DLR/PS

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
30647/74	10-7-74	Gran Bretaña
30647/74 (completa)	30-6-75	" "

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COXD//AGIK	

(64) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO 5-(2-HIDROXI-n-PROPOXI)-4-OXO-8-n-PROPIl-4H-1-BENZOPIRAN-2-CARBOXILICO".

(71) SOLICITANTE (S)

FISONS LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra.

(72) INVENTOR (ES)

Hugh Cairns, Richard Hazard, John King y Thomas Brian Lee.

(73) TITULAR (ES)

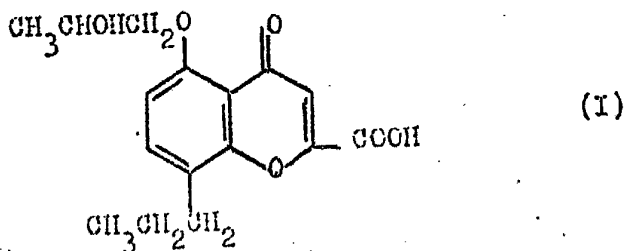
(74) REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG

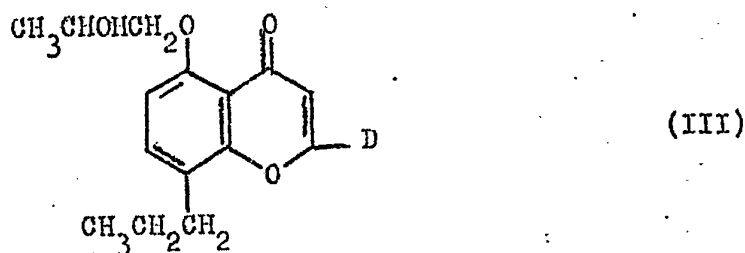
1 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos.

Según la invención, se proporciona el compuesto de fórmula I:



y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 Según la presente invención, el procedimiento para producir el compuesto de fórmula I, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende hidrolizar u oxidar selectivamente un compuesto de fórmula III:



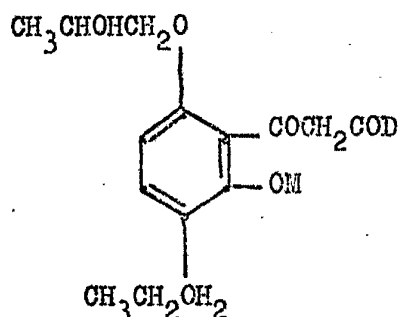
donde D representa un grupo que sea hidrolizable u oxidable a un grupo -COOH, y, cuando se desee o sea necesario, convertir el compuesto de fórmula I a un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, o viceversa.

30 El grupo D puede ser, por ejemplo, un éster, haluro de ácido, amida o un grupo nitrilo, que se pueden hi-

1 drolizar a un grupo $-\text{COOH}$. La hidrólisis se puede efectuar
 usando técnicas usuales, por ejemplo bajo condiciones sua-
 vemente básicas, p. ej. usando carbonato sódico, bicarbona-
 to sódico, o bajo condiciones ácidas, p. ej. una mezcla de
 5 dioxano acuoso y ácido clorhídrico, o bromuro de hidrógeno
 en ácido acético. La hidrólisis se puede efectuar a una
 temperatura de aproximadamente 25 a 120°C, dependiendo de
 los compuestos usados. Alternativamente, el grupo D puede
 ser un alcoholo, p.ej. un alcoholo inferior (p. ej. C1 a
 10 C10), tal como metilo; un aralquenilo, p. ej. estirilo; un
 acilo, p. ej. un alcanóilo inferior tal como acetilo; o un
 aldehído, p. ej. un grupo formilo. La oxidación se puede
 efectuar usando técnicas usuales que, por lo demás, no mo-
 difican la molécula; por ejemplo, un grupo alcoholo se pue-
 15 de oxidar usando dióxido de selenio, p. ej. a reflujo en
 dioxano acuoso. Los grupos aralquenilo se pueden oxidar
 usando, por ejemplo, permanganato potásico neutro o alcali-
 no en etanol acuoso, y los grupos acilo se pueden oxidar
 usando, por ejemplo, un hipoclorito acuoso, p. ej. hipoclo-
 20 rito sódico. Los grupos aldehído se pueden oxidar usando,
 por ejemplo, óxido de plata.

Los compuestos de fórmula III se pueden preparar
 por ciclización de un compuesto de fórmula II:

25

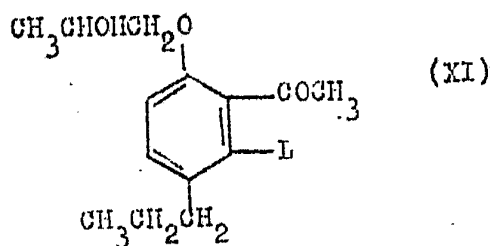


II

30

1 en la cual D es como se definió anteriormente, y M representa hidrógeno o un metal alcalino, en presencia de un ácido, p.e. ClH y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de reacción, p.e. etanol.

5 Los compuestos de fórmula II se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI:



15 donde L representa un grupo -OM según se ha definido antes, con un compuesto de fórmula XII:



20 donde D es según se ha definido antes, R' es un grupo de sustitución adecuado, p.ej. un grupo alcoxilo, halo, amino, alcoholamino, amino sustituido (p.ej. un grupo arilsulfonilamino) o alcoholamino sustituido, reactivo con el carbanión del grupo -COCH₃ del compuesto de fórmula XI, y Z es un átomo de oxígeno carbonílico, o puede representar dos átomos de

25 halógeno, y, si es necesario, hidrolizando el compuesto resultante a un compuesto de fórmula II. Los compuestos preferidos de fórmula XII son oxalatos de dialcoholo, p. ej. oxalato de dietilo.

30 Los compuestos de fórmulas XI y XII o bien son conocidos, o se pueden preparar a partir de compuestos conoci-

1 dos usando técnicas conocidas por sí mismas.

El compuesto de fórmula I, y los compuestos intermedios para el mismo, se pueden aislar de sus mezclas de reacción usando técnicas usuales.

5 Derivados farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I incluyen las sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del grupo ácido 2-carboxílico. Sales adecuadas incluyen las sales de amonio, metal alcalino (p.ej. sodio, potasio y litio) y metal alcalinotérreo (p.ej. 10 calcio o magnesio), y las sales con bases orgánicas adecuadas, p. ej. sales con alcoholaminas inferiores tales como metilamina o etilamina, con alcoholaminas inferiores sustituidas, p.ej. alcoholaminas sustituidas con hidroxilo, o con compuestos heterocíclicos nitrogenados monocíclicos 15 simples, p.ej. piperidina o morfolina. Entre los ésteres adecuados se incluyen los ésteres simples de alcohol inferior (p.ej. Cl a 10), ésteres derivados de alcoholes que contienen grupos básicos, p.ej. alcanoles sustituidos con di-alcohol inferior (p.ej. Cl a 10) amino, y ésteres de aciloxi 20 alcohol, p.ej. un éster inferior de acilo inferior, o un bis-éster derivado de un compuesto di-hidroxicólico, p.ej. un éter di(hidroxi-alcohílico inferior. También se pueden usar las sales farmacéuticamente aceptables de los ésteres básicos, p.ej. el clorhidrato. Los ésteres se pueden preparar 25 por técnicas usuales, p.ej. esterificación o transesterificación.

El compuesto de fórmula I, y sus derivados farmacéuticamente aceptables, son útiles porque poseen actividad 30 farmacológica en animales; en particular son útiles porque inhiben el desprendimiento y/o la acción de mediadores far-

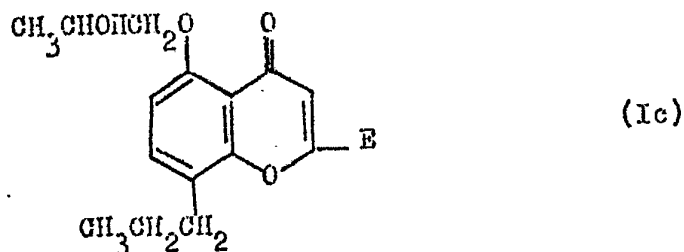
1 macológicos que son resultado de la combinación in vivo de
ciertos tipos de anticuerpos y antígeno específico, p.ej.
la combinación de anticuerpo reagínico con antígeno especí-
fco (véase el Ejemplo 27 de la memoria descriptiva de la
5 patente británica nº 1.292.601). En el hombre, los cambios
tanto subjetivos como objetivos que resultan de la inhalación
de antígeno específico por sujetos sensibilizados son inhibi-
dos por administración previa de los nuevos compuestos. Así,
los nuevos compuestos están indicados para uso en el trata-
10 miento de asma, p.ej. asma alérgico. Los nuevos compuestos
están también indicados para uso en el tratamiento del lla-
mado asma "intrínseco" (en el que no se puede demostrar sen-
sibilidad alguna a antígeno extrínseco). Los nuevos compues-
tos están indicados también para uso en el tratamiento de
15 otros estados en los que las reacciones antígeno-anticuerpo
son responsables de la enfermedad, por ejemplo fiebre del
heno; ciertos estados del ojo, p.ej. tracoma; y eczema ató-
pico; y alergia gastrointestinal, especialmente en niños,
p.ej. alergia a la leche.

20 Para los usos antes mencionados, la dosis adminis-
trada variará, desde luego, con el compuesto empleado, el
modo de administración y el tratamiento deseado. Sin embar-
go, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuan-
do los compuestos se administran a una dosis de 0,1 a 50 mg
25 por kg de peso del cuerpo del animal, en el ensayo expuesto
en el Ejemplo 27 de la memoria descriptiva de la patente
británica nº 1.292.601. Para el hombre, la dosis diaria to-
tal indicada está comprendida entre aproximadamente 1 mg y
3.500 mg, de preferencia de aproximadamente 500 mg a 2.000
30 mg, lo que se puede administrar en dosis divididas de 1 a 6

1 veces al día, o en forma de desprendimiento sostenido. Así,
 las formas de dosificación unitaria adecuadas para adminis-
 tración (por inhalación o por el esófago) comprenden de apro-
 ximadamente 0,17 mg a 600 mg del compuesto, mezclado con un
 5 diluyente, soporte o coadyuvante sólido o líquido, farmacéu-
 ticamente aceptable.

El compuesto de fórmula I y sus derivados farmacéu-
 ticamente aceptables (y en particular el compuesto libre
 de fórmula I) tienen la ventaja de que son absorbidos más
 10 fácilmente, o son menos irritantes para el conducto GI, o
 tienen efectos secundarios menos tóxicos, o son más activos
 cuando se administran por el esófago, que los compuestos de
 estructura similar a la del compuesto de fórmula I.

Según la invención, se proporciona también un pro-
 15 cedimiento para producir una sal farmacéuticamente acepta-
 ble del compuesto de fórmula I, que comprende tratar un com-
 puesto de fórmula Ic:



25 donde E es un grupo ácido carboxílico (o un éster del mismo,
 u otra sal del mismo), un grupo nitrilo, un grupo haluro de
 ácido o un grupo amido, con un compuesto que contiene un
 catión farmacéuticamente aceptable disponible, y capaz de
 30 convertir el grupo E en una sal farmacéuticamente aceptable
 de un grupo ácido carboxílico.

1 Entre los compuestos capaces de convertir el grupo E en una sal farmacéuticamente aceptable de un grupo ácido carboxílico se incluyen compuestos, p.ej. bases y resinas intercambiadoras de iones, que contienen cationes farmacéu-
5 ticamente aceptables, p.ej. sodio, potasio, calcio, amonio y cationes orgánicos apropiados que contienen nitrógeno. En general se prefiere formar la sal farmacéuticamente aceptable tratando el ácido libre de fórmula I con una base apropiada, p.ej. con un hidróxido, carbonato o bicarbonato de
10 metal alcalino-térreo o alcalino, en solución acuosa, o por un procedimiento de metátesis. Cuando se usa un compuesto fuertemente básico se debe tener cuidado, p.ej. manteniendo la temperatura lo suficientemente baja, para asegurar que el compuesto de fórmula I no sea hidrolizado o degradado de
15 otra forma. La sal farmacéuticamente aceptable se puede recuperar de la mezcla de reacción, por ejemplo por precipitación con disolvente y/o eliminación del disolvente por evaporación, p.ej. por liofilización.

20 Según la presente invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende (preferiblemente una proporción pequeña de) el compuesto de fórmula I, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, en combinación con un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos
25 de coadyuvantes, diluyentes o vehículos: para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco o ácido esteárico; para cápsulas: ácido tartárico o lactosa; para supositorios: aceites o ceras naturales o endurecidos; para composiciones de inhalación: lactosa de grano grueso. Para uso en composi-
30 ciones de inhalación, y otras, el compuesto de fórmula I,

1 o el derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene
preferiblemente un diámetro medio de masa de 0,01 a 10 mi-
cras. El compuesto de tal tamaño de partícula se puede pre-
parar por molienda o trituración seguida, si es necesario,
5 por clasificación por tamaños de partícula, usando, por ejem-
plo, un tamiz. Las composiciones pueden contener también los
adecuados agentes conservadores, estabilizadores y humectan-
tes, solubilizadores, agentes edulcorantes y colorantes, y
productos para dar sabor. Si se desea, las composiciones se
10 pueden formular en forma de desprendimiento sostenido. Se
prefieren las composiciones destinadas a ser tomadas por el
esófago, y a desprender su contenido en el conducto gastro-
intestinal.

15 El compuesto de fórmula I existe en formas óptica-
mente activas. La invención proporciona también los isóme-
ros ópticos del compuesto de fórmula I, y mezclas, incluyen-
do mezclas racémicas, del mismo. El compuesto se puede re-
solver en sus isómeros ópticos usando técnicas usuales.

20 La invención se ilustra, pero no se limita en for-
ma alguna, por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

25 Acido 5-(2-hidroxi-n-propoxi)-4-oxo-8-n-propil-4H-1-benzopi-
ran-2-carboxílico

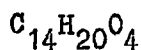
(a) 2-hidroxi-6-(2-hidroxi-n-propoxi)-3-n-propilacetofeno-
na

30 Una solución de 7,5 partes de 3-alil-2-hidroxi-6-
(2-hidroxi-n-propoxi)acetofenona en 120 partes de etanol
fue tratada con 0,5 partes de catalizador de paladio al 5%

1 sobre carbón vegetal. La mezcla se agitó y expuso a una atmós-
fera de hidrógeno a presión (3,2 kg/cm²) durante una hora a
temperatura ambiente, y luego, tras las debidas precauciones
el catalizador se separó por filtración y el etanol se evapo-
5 ró, dejando 7,2 partes de 2-hidroxi-6-(2-hidroxi-n-propoxi)-
-3-n-propilacetofenona.

Análisis:

Hallado: C, 66,0; H, 7,97



requiere: C, 66,7; H, 7,93%

10 (b) Acido 5-(2-hidroxi-n-propoxi)-4-oxo-8-n-propil-4H-1-
-benzopiran-2-carboxílico

A una solución de etóxido sódico, preparada di-
solviendo 1,9 partes de sodio en 50 partes de etanol, se aña-
dió una solución de 5,0 partes de 2-hidroxi-6-(2-hidroxi-n-
15 -propoxi)-3-n-propilacetofenona y 7,3 partes de oxalato de
dietilo en 70 partes de éter dietílico. La mezcla se agitó
y calentó a reflujo durante 18 horas, y luego se enfrió, se
vertió en 200 partes de éter, y la mezcla se sometió a ex-
tracción agitando con 3 lotes de 100 partes de agua. El ex-
20 tracto acuoso total fué acidificado con ácido clorhídrico
concentrado, y luego se sometió a extracción con 3 lotes de
70 partes de cloroformo. El extracto total en cloroformo se
evaporó, y el aceite pardo residual se calentó a reflujo du-
rante una hora con 45 partes de etanol y 5 partes de ácido
25 clorhídrico concentrado. Luego se separó el disolvente por
evaporación, y el aceite residual se calentó a reflujo du-
rante 20 minutos con una mezcla de 10 partes de metanol, 90
partes de agua y 10 partes de bicarbonato sódico. El meta-
nol se separó por evaporación, y la solución acuosa restan-
30 te fué filtrada y luego acidificada con ácido clorhídrico

1 concentrado. Se precipitó un aceite que fué sometido a extracción con 50 partes de éter. La solución etérea se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó, dejando 2,0 partes de ácido 5-(2-hidroxi-n-propoxi)-4-oxo-
5 -8-n-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxílico hemihidratado, en forma de sólido pardo claro, punto de fusión 135-137°C.

Análisis:

Hallado: C, 60,45; H, 5,71

 $C_{16}H_{18}O_5 \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 60,9; H, 6,04%

10 (c) 5-(2-hidroxi-n-propoxi)-4-oxo-8-n-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxilato sódico

Una solución de 2,0 partes de ácido 5-(2-hidroxi-n-propoxi)-4-oxo-8-n-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxílico hemihidratado y 0,53 partes de bicarbonato sódico en 20 partes de agua fué preparada, filtrada y liofilizada, dejando
15 2,1 partes de 5-(2-hidroxi-n-propoxi)-4-oxo-8-n-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxilato sódico, en forma de polvo pardo claro.

20 Ejemplo 2

Se disolvieron 5-(2-hidroxi-n-propoxi)-2-metil-4-oxo-8-n-propil-4H-1-benzopirano (2,6 g) y dióxido de selenio (1,1 g) en dioxano acuoso al 20% (150 ml), y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se filtró la suspensión, y el dioxano se eliminó bajo vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (100 ml), y la solución en cloroformo se sometió a extracción con bicarbonato sódico acuoso saturado. El extracto en bicarbonato se acidificó con ácido clorhídrico diluido, y el precipitado resultante se separó por filtra-
25
30

1 ción, se lavó con agua y se secó. La cristalización en acetona dió ácido 5-(2-hidroxi-propoxi)-4H-1-benzopirán-2-carboxílico. P.f. 135-137°C.

5 Ejemplo 3

Una mezcla de 5-(2-hidroxi-propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopirán-2-carbonitrilo (1,0 g), dioxano (20 ml) y ácido clorhídrico diluido (20 ml) fué calentada a reflujo
10 durante 24 horas. Se evaporó el dioxano, y la mezcla de reacción se sometió a extracción con cloroformo (100 ml). La solución en cloroformo fué sometida a extracción con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml), y luego el extracto en bicarbonato se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El
15 precipitado resultante fué separado por filtración, lavado con agua y secado, dando ácido 5-(2-hidroxi-propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopirán-2-carboxílico. P.f. 135-137°C.

Ejemplo 4

20

Una suspensión de 5-(2-hidroxi-propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopirán-2-carboxamida (1,0 g) en solución de hidróxido sódico 1N (50 ml) fué calentada a reflujo hasta
25 que se obtuvo una solución homogénea. La acidificación con ácido clorhídrico diluido dió un precipitado que se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, dando ácido 5-(2-hidroxi-propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopirán-2-carboxílico. P.f. 135-137°C.

30

Ejemplo 5

A una suspensión de 8-alil-5-(2-hidroxi-propoxi)-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-carboxilato de etilo (1,2 g) en etanol (50 ml) se añadió paladio al 5% sobre carbón vegetal (0,2 g). Luego se hidrogenó la suspensión resultante a una presión de 4 atmósferas. Tras 30 minutos, la captación de hidrógeno había cesado. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó bajo vacío. El sólido residual se cristalizó en etanol, dando 5-(2-hidroxi-propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopirán-2-carboxilato de etilo, idéntico en todos los sentidos al material auténtico.

Ejemplo 6

Una mezcla de 5-hidroxi-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopirán-2-carboxilato de etilo (2,2 g), bromuro de 2-hidroxi-propilo (5 g), carbonato potásico anhidro (5 g) y acetona (200 ml) fué calentada a reflujo durante 3 días. Tras enfriar, la mezcla de reacción fué filtrada y se eliminó la acetona del filtrado, bajo vacío. El residuo aceitoso se disolvió en cloroformo (100 ml), y la solución en cloroformo se lavó con solución acuosa de hidróxido sódico 1N (50 ml) y agua (50 ml), y luego se secó. La eliminación del cloroformo bajo vacío dió un sólido pardo que, por cristalización en etanol, dió 5-(2-hidroxi-propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopirán-2-carboxilato de etilo, idéntico en todos los sentidos al material auténtico.

Ejemplo 7

Una mezcla de 2,3-dihidro-5-(2-hidroxi-propoxi)-
-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxilato de etilo y
N-bromosuccinimida (1,1 g) se calentó a reflujo en tetra-
cloruro de carbono (100 ml) durante 6 horas. La solución
se enfrió, se lavó con agua, se secó y se evaporó. El re-
siduo sólido se cristalizó en etanol, dando 5-(2-hidroxi-
propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxilato de
etilo, idéntico en todos sentidos al material auténtico.

Ejemplo 8

A una solución de 2-bromo-6-(2-hidroxi-propoxi)-
-3-propil-acetofenona (7,5 g) en dimetilformamida seca
(50 ml) se añadió hidruro sódico lavado con éter (1,81 g)
y una solución de oxalato de etil-potasio (7,8 g) en di-
metilformamida seca (200 ml). La suspensión resultante se
agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de
reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido, y la sus-
pensión resultante se sometió a extracción con cloroformo
(3 x 100 ml). Los extractos en cloroformo fueron reunidos,
secados y evaporados.

El aceite resultante se disolvió en dimetilfor-
mamida (50 ml) y se añadió a una mezcla de hidruro sódico
lavado con éter (1,81 g) en dimetilformamida seca (50 ml).
Esta mezcla se calentó bajo nitrógeno a 150°C durante 5 ho-
ras, se enfrió, y luego se vertió en ácido clorhídrico di-
luido. La solución se sometió a extracción con cloroformo
(3 x 100 ml), y los extractos en cloroformo fueron reuni-

1 dos, lavados con agua, secados y evaporados. La trituración del aceite resultante dió un sólido que por cristalización en acetona dió ácido 5-(2-hidroxipropoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxílico. P.f. 134-135°C.

5

Ejemplo ATableta

	Compuesto de fórmula I	500 mg
	Aglutinante, p.ej. tragacanto en polvo	1 a 3%
10	Lubricante, p.ej. estearato de magnesio	0,25 a 1%
	Agente desintegrante, p.ej. almidón de patata	5 a 10%
	Tensioactivo, p.ej. sulfosuccinato de di-octilsodio	0,25 %

15

Ejemplo BCápsula (dura)

	Compuesto de fórmula I	500 mg
20	Agente granulador, p.ej. goma o mucílago de almidón	c.s.
	Lubricante, p.ej. estearato de magnesio	0,25 a 1%

Ejemplo CCápsula (blanda)

25	Compuesto de fórmula I	500 mg
	Polietilenglicol 400	c.s.
	Tensioactivo no iónico, p.ej. mono-oleato de polioxietilensorbitán	c.s.

30

Ejemplo D.

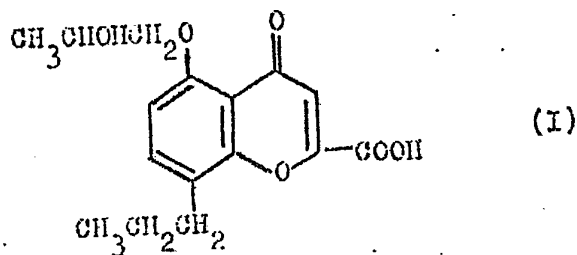
Supositorio

Compuesto de fórmula I	500 mg
Base, p.ej. polietilenglicol 6.000	1 g

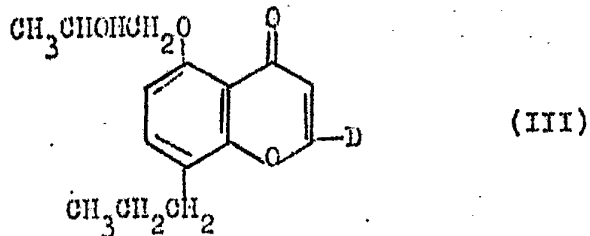
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar ácido 5-(2-hidroxi-n-propoxi)-4-oxo-8-n-propil-4H-1-benzopirán-2-carboxílico de fórmula I:



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hidrolizar u oxidar selectivamente un compuesto de fórmula III:



10 donde D representa un grupo que es hidrolizable u oxidable a un grupo $-COOH$; y, si se desea o es necesario, convertir el compuesto de fórmula I en un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, o viceversa.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde el grupo D es un grupo éster, amida o nitrilo, y la hidrólisis se efectúa bajo condiciones suavemente básicas o bajo condiciones ácidas.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde el grupo D es un grupo alcohol, aralqueno, acilo o aldehído, y el procedimiento comprende una oxidación.

20 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o reivindicación 3ª, donde el grupo D es un grupo alcohol, y la oxidación se efectúa usando dióxido de selenio.

5ª.- Procedimiento para preparar ácido 5-(2-hidroxipropoxi)-4-oxo-8-n-propil-4H-1-benzopirano-2-carboxílico.

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

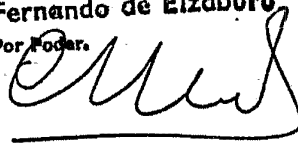
Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas

1 a máquina por una sola cara.

Madrid, 22.ENE.1977

P.A.

5 Fernando de Elzaburu
Por Poder.



10

15

20

25



EBL