

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

27 FEB. 1978

| | | |
|-------|--|-------|
| 10 ES | NUMERO 459184 | 10 A1 |
| | FECHA DE PRESENTACION 26 MAYO 1977 | |



ESPAÑA

CUNCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 76 16121 | 26 mayo 1976 | Francia |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D/A61K | --- |
| 64 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "Procedimiento para preparar nuevos derivados insolubles del N-acetil-triptofano" | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Place Lucien Auvert, 77001 MELUN, Francia | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Jean-Pierre Durlach | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| M. Curell Suñol | | |

PL-0267 77B
EX-FR

UNE A-4 MOD. 3106

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE, de nacionalidad francesa, domiciliada en Place Lucien Auvert, 77001 MELUN, Francia, por "Procedimiento para preparar nuevos derivados insolubles del N-acetil-triptofano", con prioridad de la solicitud francesa 76 16121 de fecha 26 Mayo 1976. - - - - -

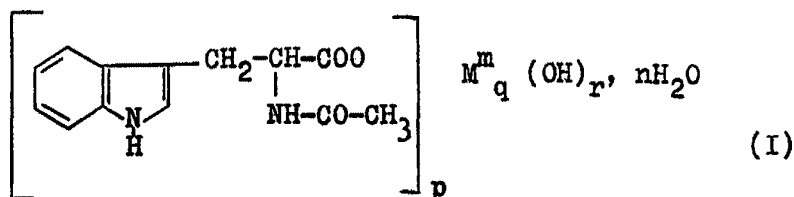
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la preparación de unos nuevos derivados, insolubles, del N-acetil-triptofano. - - - - -

5. Se conocen ya sales solubles del N-acetil-triptofano obtenidas a partir de metales alcalinos o alcalinotérreos. Estas sales, descritas en la solicitud de patente FR 74 42.505 del 23 diciembre 1974, presentan propiedades neu-

rotrópicas. - - - - -

Los nuevos derivados preparados de acuerdo con la invención responden a la fórmula general I - - - - -



en la cual: - - - - -

5. - M representa un átomo de aluminio, de titanio o de bismuto, de valencia \underline{m} , - - - - -

- p y q son unos números enteros iguales por lo menos a 1, - - - - -

10. - r es un número entero, igual por lo menos a 1, ó 0, - - - - -

siendo $m \times q = p + r$, - - - - -

- n es 0 ó un número entero o fraccionario. - - -

15. Se ha hallado que, de forma inesperada, estos derivados presentan preciosas propiedades antiulcerosas y particularmente una actividad tónica gastrointestinal interesante. - - - - -

El acetyl-triptofano, en la mencionada fórmula general I, puede estar en la forma D, DL ó L. - - - - -

Resultados muy particularmente interesantes se han obtenido con los derivados de fórmula I en la cual M representa el aluminio. - - - - -

5.

Para preparar los compuestos se puede recurrir, según la invención, a la reacción, en medio básico, particularmente a pH 9, del N-acetyl-triptofano D, DL ó L con una sal del metal elegido; la sal utilizada puede ser en particular el cloruro o el sulfato; puede ser utilizada en ligero exceso. - - - - -

10.

La reacción se realiza bajo agitación y, preferentemente, calentando la mezcla de reacción. - - - - -

El compuesto buscado precipita en parte en caliente. Después de enfriamiento se separa por escurrido y lavado con agua hasta neutralidad. - - - - -

15.

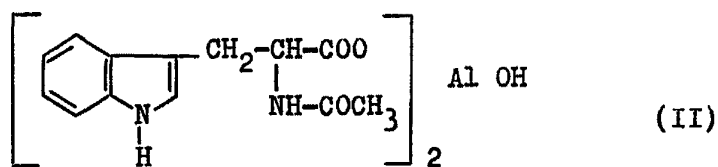
Se han preparados así los dos derivados en los cuales M es respectivamente el aluminio y el titanio. - - -

EJEMPLO 1

20.

Preparación del N-acetyl-triptofanato de aluminio (DL) - monobásico (a continuación compuesto A)

La fórmula de este derivado es: - - - - -



En un matraz de 1 litro, se mezclan a temperatura ambiente 550 g de agua, 15 g de sosa en pastillas y 61,5 g de N-acetil-triptofano (DL). Se obtiene así una solución límpida. - - - - -

5. Se adicionan a esta solución 36 g de $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disueltos en 100 ml de agua. Se calienta la mezcla durante 1 hora a 60°C y se deja volver la temperatura a 20°C . El de rivado de aluminio que se ha formado es escurrido, lavado con agua y después con hexano y secado a 100°C en la estufa ventilada.- - - - -
- 10.

Se obtienen 54 g (rendimiento: 80%) de un polvo color beige claro, cuyo punto de fusión es superior a 300°C (banco KOFLER). - - - - -

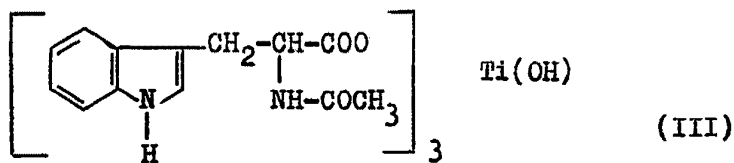
Análisis elemental del producto desecado:

| | C | H | N | Al |
|----------------|------|------|------|------|
| 15. Calculado: | 58,4 | 5,06 | 5,24 | 5,05 |
| Hallado: | 58,9 | 5,21 | 5,21 | 5,15 |

EJEMPLO 2

Preparación del N-acetil-triptofanato de titanio (DL)
(a continuación compuesto B)

La fórmula probable de este derivado es: - - - -



Se disuelven 18,45 g de N-acetil-triptofano (DL) y 3 g de sosa en 100 g de agua. - - - - -

5. Se adiciona a esta solución una mezcla de 7,35 g de sulfato de titanio y de 50 g de agua. Se lleva el conjunto a reflujo (80-90°C) durante 1 hora bajo agitación. Se enfría y se separa por escurrido el derivado buscado. - - - -

Se lava con agua hasta neutralidad y se seca en la estufa hasta peso constante. - - - - -

10. Se obtienen 19 g (rendimiento: 80%) de un polvo color beige cuyo punto de fusión es superior a 300°C (banco KOFLER). - - - - -

15. El análisis elemental de este compuesto en estado desecado da unos resultados que permiten, con una buena aproximación, pensar que se trata de un compuesto de la fórmula III; se halla en efecto (los valores "calculados" corresponden a la fórmula III): - - - - -

| | C | H | N | Ti |
|------------|------|------|-------|------|
| Calculado: | 59,2 | 5,06 | 10,63 | 6,07 |
| Hallado: | 55,9 | 5,10 | 9,81 | 6,40 |

5. Se podría prever la preparación de otros compuestos en los cuales p, q y r tuvieran otros valores, haciendo variar las proporciones de los constituyentes de la reacción y las condiciones de ésta. - - - - -

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención han sido sometidos a los ensayos farmacológicos descritos a continuación. - - - - -

10. I Actividad antiulcerosa:

A) Ensayo según la técnica llamada de "la úlcera de Shay" [Gastroenterology, 5, 43 (1945)].

15. El estudio ha sido efectuado en ratas hembras [Sprague-Dawley OFA Iffa-Credo] que pesan 170 ± 10 g, respetando el protocolo experimental descrito a continuación. -

Después de un ayuno de 48 horas, durante el cual las ratas tienen sin embargo a su disposición una solución de glucosa al 20%, se les ata el píloro y se suprime toda bebida. - - - - -

20. El compuesto A puesto en forma de dos suspensiones, respectivamente al 5 y al 10% en agua destilada que

5. contiene 3% de goma arábica, es administrado per os y antes de la ligadura del píloro a tres grupos de animales, los animales de los dos primeros grupos reciben la solución al 5% y los del tercero la solución al 10%. Estos tres grupos de animales reciben, en substancia activa, respectivamente 250 mg/kg en lo que concierne a los del primer grupo, 500 mg/kg en lo que concierne a los del segundo y 1.000 mg/kg a los del tercero. Un cuarto grupo de animales testigo recibe 10 ml/kg de agua bidestilada. - - - - -

10. En el caso del compuesto B, se procede de manera análoga utilizando suspensiones análogas, siendo las dosis administradas respectivamente de 750, 1.000 y 1.500 mg/kg.

Después de un plazo de 18 horas, los animales han sido sacrificados y los estómagos extraídos. - - - - -

15. Habiendo sido efectuados los ensayos con el acetil-triptofanato de aluminio (compuesto A), por una parte, y con el acetil-triptofanato de titanio (compuesto B), por otra parte, se ha determinado, para cada uno de estos compuestos, la "dosis antiulcerosa 50" (o incluso dosis activa o DA 50) en administración per os; para esta determinación se ha recurrido al método de Litchfield y Wilcoxon [J. Pharmacol. 96, 98-111 (1949)]. Los resultados obtenidos son los siguientes: - - - - -

| Derivado | DA 50 (mg/kg) |
|-----------------------------------|---------------|
| N-acetil-triptofanato de aluminio | 550 |
| N-acetil-triptofanato de titanio | 1178 |

5. Como se podía pensar que la actividad de los derivados preparados según la invención podía ser debida a la presencia de los iones Al^{3+} ó Ti^{4+} en estos derivados, se han efectuado ensayos comparativos con unos compuestos que contienen respectivamente cada uno de estos iones, a saber el caolín $Al_4[Si_4O_{10}]_7(OH)_3$ y el óxido de titanio TiO_2 .

10. Siendo la DA 50 del compuesto A (N-acetil-triptofanato de aluminio) de 550 mg/kg, debería corresponderle, a dosis de aluminio igual, una DA 50 de 130 mg/kg para el caolín si la actividad del compuesto A fuera debida solamente a la presencia del ión Al^{3+} . En efecto, la DA 50 del caolín es mucho más elevada; la misma es de 925 mg/kg, es decir aproximadamente 7 veces más elevada de lo que se podría esperar.

15. Razonando y procediendo de forma análoga para el titanio, se han obtenido resultados similares utilizando el óxido de titanio (DA 50 de 700 mg/kg por vía bucal) que muestran que este último es aproximadamente 7 veces menos activo que el compuesto B (N-acetil-triptofanato de titanio) si se hace referencia a las cantidades de titanio utilizadas.

20.

En conclusión, la actividad, en estos ensayos, de los derivados A y B preparados según la invención es aproximadamente de 7 veces superior a la actividad que se podía esperar en razón de la sola presencia de los iones Al^{3+} y Ti^{4+} . - - - - -

5.

B) Ensayos según la técnica llamada de "la úlcera de sujeción". Rossi y Bonfils - comunicación a la Sociedad de Biología, (1956), 150, página 2.124.

El estudio ha sido efectuado sobre ratas hembras S.P.F. Sprague-Dawley OFA Iffa-Credo, que pesan 140 ± 10 g respetando el protocolo experimental siguiente. - - - - -

10.

Para provocar la úlcera, los animales son inmovilizados en un enrejado flexible de mallas de 4 x 4 mm y suspendidos horizontalmente y no reciben ni alimentación ni bebida. Son sacrificados al cabo de 24 horas. Los estómagos son extraídos y abiertos y después las úlceras se cuentan con lupa binocular. - - - - -

15.

Cada estómago es acotado según el método de J.M. LWOFF y se calcula el índice de ulceración. - - - - -

20.

El compuesto A puesto en suspensión en agua destilada al 3% de goma arábiga ha sido administrado 48 horas y 24 horas antes y en el momento de la puesta bajo sujeción a tres grupos de animales. Estos animales han recibido cada

uno, por vía oral, 500, 1.000 y 1.500 mg/kg de este compuesto según su grupo. - - - - -

Un grupo testigo ha recibido durante 3 días, por vía oral, agua gomosa a razón de 1 ml/100 g. - - - - -

5. La DA 50 del compuesto A hallada según esta técnica es igual a 700 mg/kg por vía bucal. - - - - -

Como en el caso de "la ulcera de Shay" el mismo estudio ha sido reproducido con el caolín. - - - - -

10. El caolín ha sido puesto en suspensión en agua destilada al 3% de goma arábica y administrado por vía oral 48 horas y 24 horas antes y en el momento de la puesta bajo sujeción. - - - - -

Tres grupos de animales han recibido respectivamente 1.000, 2.000 y 3.000 mg/kg de caolín por vía bucal. - - - - -

15. Procediendo como en el caso del compuesto A, se ha podido determinar la DA 50 del caolín que es de 2.700 mg/kg, mientras que, si la actividad del compuesto A fuera debida solamente a la presencia del aluminio, a una DA 50 de 700 mg/kg para A debería corresponder una DA 50 de 165 mg/kg para el caolín. - - - - -
- 20.

Los resultados obtenidos muestran que la superioridad del compuesto A es aún mucho más marcada frente a la

"úlceras de sujeción" que frente a la "úlceras de Shay". - -

C) Ensayos según la técnica de "la úlcera de sujeción" agravada por la para-cloro-fenilalanina (PCFA) administrada a una dosis no bloqueante.

5. Las ratas utilizadas son del mismo sexo, de la misma cepa y tienen el mismo peso que las utilizadas en los ensayos descritos en B. El protocolo experimental es también el mismo. - - - - -

10. Pero en estos ensayos las ratas reciben por vía intraperitoneal, en el momento de la puesta bajo sujeción, 100 mg/kg de PCFA en suspensión en agua destilada que contiene 3% de goma arábiga y se prevé un grupo "testigo absoluto" que no ha recibido ninguna preparación antes de la puesta bajo sujeción. - - - - -

15. En razón de la agravación de las úlceras provocada por la PCFA, la cotación de Lwoff no es utilizable y es reemplazada por la siguiente: - - - - -

- | | | |
|--|---|--|
| 0 : no hay úlcera | } | en forma de "pozos" más o menos penetrantes |
| 1 : una a dos úlceras | | |
| 2 : tres a cuatro úlceras | | |
| 3 : cinco úlceras | | |
| 4 : seis a diez úlceras | } | en forma de "surcos" que miden <u>por lo menos 5 mm de longitud.</u> |
| 5 : una a dos úlceras | | |
| 6 : tres a cuatro úlceras | | |
| con un máximo de 4 + 6 = 10. - - - - - | | |

Se ha podido así determinar el índice de ulceración y el porcentaje de inhibición con respecto a los testigos. - - - - -

5. Los resultados obtenidos han permitido mostrar que, según esta técnica, la actividad antiulcerosa del compuesto A es aún importante (DA 50 = 1.325 mg/kg por vía oral) si se tiene en cuenta la agravación importante de las úlceras debida a la PCFA. - - - - -

10. En el curso de estos mismos ensayos el caolín se ha revelado inactivo. - - - - -

D) Estudio de la actividad antiulcerosa del compuesto A (D, L) y del compuesto B (D, L) después de administración de reserpina.

15. La técnica utilizada es la de R. Cohen y A. Personnier (Ann. Pharm. Fr (1963) 21, 215-22), según el protocolo siguiente: - - - - -

- se utilizan ratas hembras Sprague-Dawley, de cepa OFA S.P.F. Iffa-Credo que pesan 150 ± 20 g; - - - - -

20. - las ratas reciben una inyección única por vía intraperitoneal de 5 mg/kg de reserpina en solución en ácido acético al 0,25%; - - - - -

- los compuestos estudiados se administran dos veces por vía

bucal: tres horas antes y tres horas después de la inyección de reserpina; - - - - -

- las ratas son sacrificadas 20 horas después de la inyección de reserpina; - - - - -

5. - la cotación se establece como sigue: - - - - -

- | | | |
|-----|------------------------|--|
| | 0 : no hay úlcera | |
| | 1 : una a dos úlceras | } en forma de pequeñas "erosiones" |
| | 2 : más de dos úlceras | |
| | 3 : una a dos úlceras | } en forma de "pozos" más o menos penetrantes |
| 10. | 4 : más de dos úlceras | |
| | 5 : una a dos úlceras | } en forma de "surcos" que miden por lo menos 5 mm de longitud |
| | 6 : más de dos úlceras | |

Máximo de cotación para un estómago: 2 + 4 + 6 = 12. - - -

15. De los resultados obtenidos se deduce el índice de ulceración; el porcentaje de inhibición se calcula con respecto al índice obtenido en los testigos. - - - - -

Los valores de la DA 50 calculados según el método de Litchfield y Wilcoxon son: - - - - -

20. Compuesto A : DA 50 = 1447 mg/kg (p.o.)

Compuesto B : DA 50 = 1550 mg/kg (p.o.)

El caolín y el óxido de titanio son inactivos en este ensayo. - - - - -

II Actividad sobre el tránsito intestinal:

Protocolo:

Se utilizan unas ratas macho en ayunas desde 24 horas, que pesan 18-20 g. - - - - -

5. Los productos para el ensayo se administran por vía bucal antes de una suspensión de carbón vegetal (10 g/100 ml). - - - - -

Al cabo de 10 minutos, los animales son sangrados y el intestino es extraído y estudiado. - - - - -

10. Ningún aumento significativo, con respecto a los testigos, del tránsito intestinal se ha notado a unas dosis de 2,4 y 6 g/kg de compuesto A y de 2 g/kg de compuesto B.-

III Acción sobre el sistema nervioso central:

15. A) Interacción con un inhibidor de la monoamina-oxidasa (IMAO):

Unas ratas machos Sprague-Dawley de cepa OFA han recibido 20 mg/kg por vía intraperitoneal de tilciprina (IMAO) y veinte minutos más tarde 3 g/kg del compuesto A (D, L) por vía bucal. - - - - -

20. Se ha observado una hipertemia que se ha instalado bastante rápidamente con un máximo al cabo de 185 minutos

y una hiperactividad al cabo de 80 minutos con un máximo a 155 minutos. - - - - -

5. La hipertemia e hiperactividad observadas atestiguan una acción verosímilmente serotoninérgica nerviosa central, es decir antidepresiva, del compuesto A (actividades comparadas se obtienen con el L-triptofano). - - - - -

Si la dosis de compuesto A (D, L) no es más que de 2 g/kg, no provoca hipertemia sino solamente una hiperactividad notable. - - - - -

10. B) Interacción con un IMAO después de tratamiento por la P.C.F.A.

15. Si se renueva el ensayo en las mismas condiciones pero en ratas machos previamente tratadas con dosis decrecientes de P.C.F.A. que es un inhibidor de la triptofano-hidroxilasa, se observa que: - - - - -

- después de tratamiento durante dos días con 50 mg/kg de PCFA, el compuesto A no provoca ni hipertemia ni hiperactividad, - - - - -

20. - después de tratamiento durante 1 día con 12,5 mg/kg de PCFA, el compuesto A provoca la aparición de los primeros signos de hiperactividad y - - - - -

- después de tratamiento durante 1 día con 6 mg/kg de PCFA,

el compuesto A provoca una hiperactividad notable, sin va
riación de la temperatura rectal. - - - - -

Este ensayo demuestra que la actividad central
del compuesto A es efectivamente serotoninérgica, puesto
5. que la PCFA impide la aparición del síndrome de hiperactivi-
dad-hipertemia provocado por la asociación tilciprina-com-
puesto A. - - - - -

En conclusión: - - - - -

Los ensayos precedentes demuestran que el compues-
to A posee, además de las propiedades tópicas locales, una
10. propiedad neurotrópica de tipo serotoninérgica ligada al pa-
so de su anión a través de la barrera hemato-cerebral. - -

V Determinación de la toxicidad:

En administración por vía oral de los derivados
15. preparados según la invención, no se constata ninguna morta-
lidad después de 6 días para dosis totales de 15 g/kg para
el compuesto A y 10 g/kg para el compuesto B. - - - - -

De ello se deduce que la "dosis letal 50" o DL 50
es superior a estos valores. La misma no ha sido determina-
20. da con mucha precisión dado que estos valores son ya muy
elevados. - - - - -

Sabiendo que la inocuidad de un medicamento es

tanto más importante cuanto la relación de DA 50/DL 50 tiene un valor bajo, se puede decir que los derivados preparados según la invención con, respectivamente, unos valores de esta relación inferiores a 0,03 (compuesto A) y 0,12 (compuesto B) son muy "seguros". - - - - -

5.

Estos diferentes resultados están reunidos en la tabla siguiente: - - - - -

| Compuesto | DA 50 mg/kg (vía oral) | DL 50 mg/kg (vía oral) | DA 50/DL 50 |
|-----------|------------------------------|------------------------------|-------------|
| A | 550 | > 15000 | < 0,03 |
| B | 1178 | > 10000 | < 0,12 |

Los derivados preparados según la invención son particularmente eficaces como tópicos digestivos. Para esta utilización, su insolubilidad les confiere un máximo de actividad para un mínimo de toxicidad. - - - - -

10.

Estos derivados son también activos como tópicos cutáneos en cosmetología y en dermatología. - - - - -

Para su empleo en terapéutica, los derivados preparados según la invención pueden presentarse en formas administrables por vía oral tales como comprimidos, suspensiones, granulados, polvos, sellos. - - - - -

15.

Estos derivados pueden también entrar en la composición de supositorios. - - - - -

5. Para las aplicaciones cutáneas en cosmetología y dermatología, estos derivados pueden ser utilizados particularmente en forma de pomadas y de cremas. - - - - -

Para las aplicaciones por vía oral, se utiliza preferentemente en adulto unas dosis de 1 a 10 g de principio activo por día. - - - - -

10. Cuando la forma farmacéutica considerada está constituida por unos saquitos, éstos pueden contener de 3 a 5 g de principio activo; en el caso de los comprimidos el contenido en substancia activa es de 0,5 a 1 g. - - - - -

15. Para la preparación de granulados azucarados o no azucarados, se pueden utilizar, como principio activo, uno o varios derivados preparados según la invención, solo (solos) o asociado (asociados) con unos agentes antiespasmódicos y/o unos antisépticos. - - - - -

20. En todos los casos de modos de administración previstos por vía oral, la substancia activa que comprende uno o varios derivados preparados según la invención está asociada a unos adyuvantes y/o excipientes habitualmente utilizados en medicina. - - - - -

La administración por vía rectal, la substancia activa que comprende uno o varios de los derivados preparados según la invención está asociada a un excipiente de bajo punto de fusión previsto a este efecto. - - - - -

5. EJEMPLO

Se preparan según un procedimiento habitual unos comprimidos que contienen 600 mg de principio activo y que tienen la composición siguiente: - - - - -

| | | |
|-----|---|--------|
| 10. | - Derivado de aluminio del N-acetil-triptofano según el ejemplo 1 | 600 mg |
| | - Almidón | 160 mg |
| | - Sílice precipitada | 100 mg |
| | - Estearato de magnesio | 5 mg |

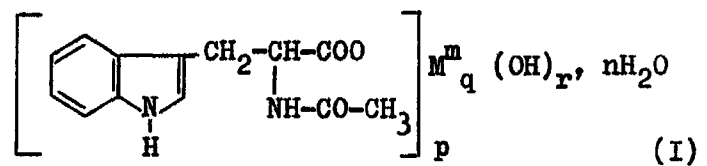
15. Desde luego y como resulta además de lo que precede, la invención no se limita en modo alguno a aquéllos de sus modos de aplicación y de realización que han sido más especialmente previstos sino que abarca, por el contrario, todas las variantes. - - - - -

20. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar nuevos derivados insolubles del N-acetil-triptofano, de la fórmula general:



en la cual: - - - - -

5. - M representa un átomo de aluminio, de titanio o de bismuto, de valencia m, - - - - -

- p y q son unos números enteros iguales por lo menos a 1, - - - - -

10. - r es un número entero, igual por lo menos a 1, ó 0, - - - - -

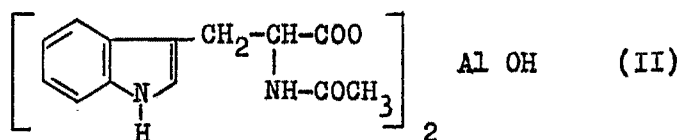
siendo $m \times q = p + r$, - - - - -

- n es 0 ó un número entero o fraccionario, - - -

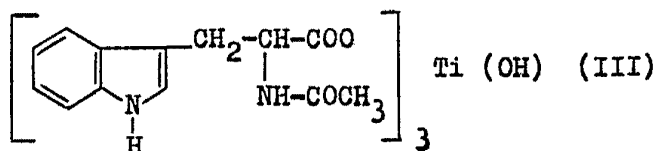
15. caracterizado porque se hace reaccionar, en medio básico, el derivado D, DL ó L del N-acetil-triptofano con una sal del metal elegido, presente con ligero exceso. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caract

terizado por elegir los reaccionantes y las condiciones de reacción de manera que se produzca N-acetil-triptofanato de aluminio (DL) monobásico, de fórmula: - - - - -



3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por elegir los reaccionantes y las condiciones de reacción de manera que se produzca N-acetil-triptofanato de titanio (DL), de fórmula: - - - - -



4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, para preparar N-acetil-triptofanato de aluminio (DL) monobásico, se hacen reaccionar 61,5 partes de N-acetil-triptofanato (DL) y 36 partes de cloruro de aluminio hexahidratado en presencia de 15 partes de sosa en pastillas disueltas en 550 partes de agua a 60°C. - - - - -

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

nes anteriores, caracterizado porque, para preparar N-acetil-triptofanato de titanio (DL), se hacen reaccionar 18,45 partes de N-acetil-triptofano (DL) y 7,35 partes de sulfato de titanio en presencia de 3 partes de sosa disueltas en

5. 100 partes de agua a la temperatura de reflujo. - - - - -

6.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS INSOLUBLES DEL N-ACETIL-TRIPTOFANO". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintidos hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

10.

MADRID 2 6 MAYO 1977

P. A. M. CURELL SUÑOL

