

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(21) NUMERO	(20) AI
	467.136	
(20)	FECHA DE PRESENTACION	
	20-2-1978	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
77-05068	22-2-1977	Francia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D   A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ALCALOIDES PENTACICLICOS"

(71) SOLICITANTE (S)
ROUSSEL-UCLAF
(1782 E)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
35 Bd des Invalides, 75323 Paris, Francia

(72) INVENTOR (ES)
Julien WARNANT, Jean JOLLY, Fernando BARZAGHI y Robert FOURNEX

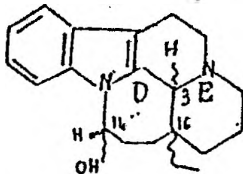
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
(P.-68.157)

jga

POOR  
QUALITY

La invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los nuevos derivados pentacíclicos de fórmula I.



I

estando el átomo de hidrógeno en posición 3 y el radical etilo en posición 16 en posición cis uno con respecto al otro, pudiendo el átomo de hidrógeno y el radical hidroxilo en posición 14 tomar una u otra de las orientaciones posibles a las que corresponden dos isómeros A y B, estando dichos productos de fórmula I en sus formas racémica u ópticamente activas, así como las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de dichos productos de fórmula I.

En los productos de fórmula I, el átomo de hidrógeno en posición 3 y el radical etilo en posición 16 son cis uno con respecto a otro, lo que quiere decir que en estos productos la unión de los ciclos D y E es cis.

Como se ha indicado antes, en los productos de fórmula I el átomo de hidrógeno en posición 14 y el radical hidroxilo en posición 14 pueden encontrarse en una u otra de las orientaciones alfa y beta posibles alrededor del átomo de carbono al que están unidos, lo que determina la existencia de los isómeros A y B.

Más adelante se describen un isómero A y un isómero B, y se caracterizan por sus constantes físicas.

A cada isómero le corresponde una cierta configuración alrededor del átomo de carbono en posición 14.

5 Al isómero A, por ejemplo, le corresponde una cierta configuración alrededor del átomo de carbono en posición 14. Los productos de fórmula I, en forma racémica y en formas ópticamente activas, que presentan esta misma configuración alrededor del átomo de carbono en posición 14, se denominarán "isómeros A".

10 Se aplicará una notación similar a la denominación "isómeros B".

Ha de entenderse que las mezclas de diferentes isómeros de fórmula I, y en particular las mezclas de epímeros A y B de fórmula I, entran igualmente en el campo de la invención.

15 La expresión "las mezclas" empleada antes significa las mezclas de isómeros en cualquier proporción.

Las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula I pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcoholmonosulfónicos, tales como el ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcoholdisulfónicos tales como el ácido metanodisulfónico, ácido  $\alpha, \beta$ -etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos, tales como el ácido bencenosulfónico, y los ácidos arildisulfónicos.

25  
30 La presente invención tiene pues por objeto un procedimiento para preparar:

5 - los productos definidos por la fórmula I anterior, siendo el átomo de hidrógeno en posición 3 y el radical etilo en posición 16, cis uno con respecto al otro, en forma de isómeros A, estando dichos productos de fórmula I en sus formas racémica u ópticamente activas, así como las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos de dichos productos de fórmula I,

10 - los productos definidos por la fórmula I anterior, siendo el átomo de hidrógeno en posición 3 y el radical etilo en posición 16 cis uno con respecto al otro, en forma de isómeros B, estando dichos productos de fórmula I en sus formas racémica u ópticamente activas, así como las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos de dichos productos de fórmula I.

15 Entre los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención se tienen más particularmente:

- el isómero A del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol.

20 Este isómero puede caracterizarse particularmente por las constantes físicas siguientes:

-  $(\alpha)_D^{20} = +62,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  (c = 1% en cloroformo)

25 - R.M.N.  $^1\text{H}$  (en deuterocloroformo). Desplazamiento químico del hidrógeno en posición 14,  $\delta = 6,13$  ppm.  $\pm 0,1$  ppm.

30 - R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (en dimetilsulfóxido 6 veces deuteriado). Desplazamiento químico del carbono en posición 14,  $\delta = 74,8$  ppm.  $\pm 0,1$  ppm. (los valores de  $\delta$  pueden variar algo en función de la acidez del medio).

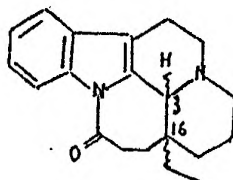
- El isómero B de (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-ebur-  
namenin-14-ol. Este isómero B puede caracterizarse par-  
ticularmente por las constantes físicas siguientes:

-  $(\alpha)_D^{20} = -55,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1%, cloroformo).

5 - R.M.N.  $^1\text{H}$  (en deuterocloroformo). Hidrógeno en posi-  
ción 14:  $\delta = 5,81$  ppm.  $\pm 0,1$  ppm.

- R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (en dimetilsulfóxido 6 veces deuteriado).  
Carbono en posición 14:  $\delta = 77,8$  ppm.  $\pm 0,1$  ppm.  
(Los valores de  $\delta$  pueden variar un poco en fun-  
10 ción de la acidez del medio).

El procedimiento de preparación de los produc-  
tos definidos por la fórmula anterior, en sus formas racé-  
mica y ópticamente activas, así como de sus sales de adi-  
ción con ácidos minerales u orgánicos, se caracteriza por  
15 tratar un producto de fórmula II:



II

25 siendo el átomo de hidrógeno en posición 3 y el radical  
etilo en posición 16 cis uno con respecto a otro, con un  
agente reductor, obtener el epímero A o el epímero B de  
fórmula I o su mezcla, y tratar, si se desea, el producto  
de la reacción con un ácido mineral u orgánico para formar  
así la sal.

30 Por reducción de un producto de fórmula II,  
se puede, por lo tanto, obtener uno sólo de los isómeros

A ó B de fórmula I, o mezclas en proporciones muy variables de los dos isómeros A y B.

El producto de fórmula II empleado puede estar en formas racémica u ópticamente activas.

5 En condiciones preferidas de puesta en práctica de la invención, el procedimiento anterior descrito se realiza del modo siguiente:

10 - El agente reductor empleado puede ser un hidruro, particularmente un hidruro mixto, como por ejemplo, hidruro mixto de litio y aluminio, dietilhidruro de sodio y aluminio.

15 - La reacción de reducción se realiza en el seno de un disolvente orgánico o de una mezcla de disolventes, como por ejemplo un éter como el éter etílico, tetrahidrofurano, o un hidrocarburo aromático como el tolueno, benceno, xileno.

20 - La reacción de reducción puede efectuarse a una temperatura que va de  $-20^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de reflujo del medio de reacción. Ventajosamente se realiza a temperatura ambiente.

25 - Cuando se obtiene una mezcla de epímeros A y B, se puede aislar de la mezcla uno u otro de los epímeros A y B, o los dos. Después se puede, si se desea, tratar el isómero o los isómeros separados por medio de un ácido, para formar la sal. También se puede tratar la mezcla de los epímeros A y B con un ácido y separar después las sales obtenidas, o aislar una u otra de las sales de los epímeros A y B obtenidos.

30 - El aislamiento de uno u otro de los epímeros A y B de su mezcla puede efectuarse por métodos usuales:

cromatografía, cristalización directa, solubilización diferencial, como por ejemplo la solubilización diferencial en tolueno en caliente.

5 Igualmente, según la invención, los isómeros A de fórmula I anterior pueden prepararse también por un procedimiento caracterizado por tratar con un agente básico, o bien la mezcla de los epímeros A y B, o bien el propio epímero B.

10 En condiciones preferidas de puesta en práctica de la invención, el procedimiento que se acaba de describir se efectúa del modo siguiente:

15 - El agente básico empleado es un hidróxido de metal alcalino, como por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, o hidróxido de bario. Puede ser también por ejemplo el aroniaco.

- La reacción se efectúa en el seno de un disolvente tal como un alcohol (etanol, metanol, por ejemplo).

20 Las formas ópticamente activas de los productos de fórmula I tal como se han definido anteriormente pueden prepararse además por desdoblamiento de los racémicos, según los métodos usuales en la técnica.

25 El conjunto de los productos de fórmula I, tal como se han definido antes, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, presenta interesantes propiedades farmacológicas: son particularmente oxigenantes y vasorreguladores cerebrales de gran valor; causan en particular un aumento de la circulación cerebral al nivel de la microcirculación del cerebro.

30 Estas propiedades justifican la aplicación en terapéutica, como medicamentos, de los productos definidos

por la fórmula I anterior, así como de las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula I.

Entre estos medicamentos, se tienen:

- 5 - los productos definidos por la fórmula I anterior, en forma de isómeros A, así como las sales de adición de dichos productos de fórmula I con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables,
- 10 - los productos definidos por la fórmula I anterior, en forma de isómeros B, así como las sales de adición de dichos productos de fórmula I con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, y más particularmente:
- 15 - el isómero A del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol,
- el isómero B del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol.

El conjunto de los productos definidos anteriormente constituyen medicamentos muy útiles en terapéutica humana, particularmente en el tratamiento de las vasculopatías cerebrales y de todos los síndromes provocados por una alteración de la circulación cerebral; permiten prevenir o disminuir los efectos de la arterioesclerosis cerebral, los problemas circulatorios cerebrales, las hemorragias meníngeas o cerebrales. Pueden emplearse en particular en el tratamiento de las insuficiencias cerebrales, de los accidentes cerebrovasculares y de los traumatismos craneanos. La posología usual, variable según el producto empleado, el sujeto tratado y la afección tratada, puede ser por ejemplo de 10 a 200 mg por día en el adulto, por

20

25

30

vía oral.

Los productos de fórmula I tales como se han definido antes, en sus formas racémica u ópticamente activas, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos uno de dichos productos o al menos una de dichas sales.

Estas composiciones se preparan de modo que puedan administrarse por vía digestiva o parenteral. Pueden ser sólidas o líquidas, y presentarse en las formas farmacéuticas empleadas corrientemente en medicina humana, como por ejemplo los comprimidos simples o en grageas, sellos, granulados, supositorios, preparaciones inyectables; se preparan según los métodos usuales.

El o los principios activos pueden incorporarse en las composiciones a excipientes de los habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como el talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, los vehículos acuosos o no las materias grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes mojantes, dispersantes o emulsionantes, agentes conservadores.

Los productos de fórmula II cuyo átomo de hidrógeno en posición 3 y radical etilo en posición 16 son cis uno con respecto a otro, en sus formas racémica u ópticamente activas, empleados como material de partida en el procedimiento descrito anteriormente, se describen en las patentes francesas nos. 2.081.593 y 2.104.959, así como un procedimiento para prepararlos.

Los ejemplos que se dan a continuación ilus-

tran la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo 1: Isómero B del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol

5 Etapa A: Mezcla de los dos epímeros A y B del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol.

10 Se ponen en suspensión 200 g de (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ona en 400 cm<sup>3</sup> de tolueno, se agita en atmósfera de nitrógeno, se añaden, en treinta minutos y manteniendo la temperatura de 20 a 22°C, 300 g de disolución en tolueno de dietilhidruro de sodio y aluminio, se agita durante dos horas a 20-22°C, después se lleva a una temperatura próxima de 0°C, se añaden en alrededor de una hora y sin sobrepasar una temperatura de 20°C 15 400 cm<sup>3</sup> de disolución 5 N de hidróxido de sodio, se agita treinta minutos a 20-22°C, se destila a vacío a 33-35°C, añadiendo de nuevo a la mezcla 300 cm<sup>3</sup> de agua desmineralizada a medida que se va destilando, se enfría a 20°C, se 20 filtra con succión el producto obtenido, se lava con agua, se seca a vacío a 20°C en presencia de hidróxido de potasio, y se obtienen 214,1 g de producto, que es una mezcla de los dos epímeros A y B del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol.

25

$(\alpha)_D^{20} = -17^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 1%, cloroformo).

Etapa B: Isómero B del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol

30

Se mezclan 50 g del producto obtenido antes y

100 cm<sup>3</sup> de tolueno, agitando durante quince minutos a 20°C, se filtra y se lava dos veces con ayuda de 50 cm<sup>3</sup> de tolueno a 20°C, se seca en estufa a 40°C, y se obtienen 31,3 g del producto esperado en forma de producto bruto.

5 Los 31,3 g de producto bruto se ponen en suspensión en 156,50 cm<sup>3</sup> de tolueno a 20°C, se añaden a esta temperatura 15,6 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se agita a 20°C durante treinta minutos, se filtra, se lava dos veces con ayuda de 31,3 cm<sup>3</sup> de tolueno a 20°C, se seca en estufa a 10 40°C, y se obtienen 28,35 g de acetato del isómero B del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol.

Se disuelve después a 20°C la totalidad de este producto en una mezcla de 283 cm<sup>3</sup> de agua desmineralizada y 14 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se filtra, se enjuaga con 15 ayuda de 30 cm<sup>3</sup> de agua desmineralizada, se añade de nuevo al filtrado, gota a gota y a 20°C, 56,7 cm<sup>3</sup> de disolución de hidróxido de amonio concentrado, se agita treinta minutos, se filtra, se lava con agua, se seca y se obtienen 22 g de cristales que se purifican por recristalización en tolueno. Se obtienen 19 g del producto esperado. P. de 20 f. 190°C.

$$(\alpha)_D^{20} = -55,5^\circ \pm 1,5^\circ \quad (c = 1\%, \text{cloroformo}).$$

25 Análisis, para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ON<sub>2</sub> = 310,43.

Calculado C 77,376%; H 8,443%; N 9,026%

Encontrado 77,2            8,1            9,1%

Espectro infrarrojo (cloroformo): banda de OH a 3587 cm<sup>-1</sup>

Espectro U.V. (etanol):

30 - Máxima a 230 nm ( $\epsilon = 31200$ )

- Inflexión a 279 nm
- Máxima a 285 nm ( $\epsilon = 8400$ )
- Máxima a 293 nm ( $\epsilon = 7400$ )

Espectro de R.M.N. (deuterocloroformo)

5 Triplete centrado en 0,88 ppm. ( $J =$  unos 7 hz):  $\text{CH}_3$  del etilo en 16.

Pico a unas 4,03 ppm: hidrógeno en 3.

Absorción a unas 5,81 ppm: hidrógeno en 14.

Aromáticos: Señal masiva hacia 7,33 ppm.

10 Espectro de R.M.N. -  $^{13}\text{C}$  (dimetilsulfóxido seis veces deuteriado)

Carbono en posición 14:  $\delta$  alrededor de 77,8 ppm.

15 Ejemplo 2: Isómero A del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol.

20 Se disuelven 30 g del producto obtenido en el ejemplo 1 en 150  $\text{cm}^3$  de etanol absoluto que contiene 15  $\text{cm}^3$  de disolución 10 N de hidróxido de sodio, se agita a 20°C durante una hora y media, se filtra la disolución, se lava con ayuda de 30  $\text{cm}^3$  de etanol. Se añade la disolución, en una hora, a 1500  $\text{cm}^3$  de agua con agitación, manteniendo la temperatura a 45°C, se agita treinta minutos más, se filtra con succión, se lava con agua, se seca a 25 20°C en presencia de hidróxido de potasio, y se obtienen 29,9 g del producto esperado.

$$(\alpha)_D^{20} = +62,5^\circ \pm 1,5^\circ \quad (c = 1\%, \text{cloroformo})$$

30 Análisis, para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ON}_2 = 310,43$ .

Calculado: C 77,376%; H 8,443%; N 9,026%

Encontrado 77,2            8,4            8,9

Espectro I.R. (cloroformo): banda de OH a  $3587 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro U.V. (etanol)

- Máxima a 229 nm ( $\epsilon = 32400$ )

- Inflexión a 279 nm

5 - Máxima a 285 nm ( $\epsilon = 7900$ )

- Máxima a 293 nm ( $\epsilon = 6700$ )

Espectro de R.M.N. (deuterocloroformo)

Triplete centrado en 0,87 ppm ( $J = \text{unos } 7,5 \text{ hz}$ ) :  $\text{CH}_3$  del etilo en 16.

10 Pico en unas 3,98 ppm: hidrógeno en 3.

Absorción en 6,13 ppm: hidrógeno en 14.

Aromáticos: señal muy ancha centrada en unas 7,32 ppm.

Espectro de R.M.N. -  $^{13}\text{C}$  (dimetilsulfóxido seis veces deuteriado)

15 Carbono en posición 14:  $\delta = \text{unas } 74,8 \text{ ppm}$ .

Ejemplo 3: Isómero A del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol

20 Se disuelven 162 g de la mezcla obtenida en la etapa A del ejemplo 1 de los dos epímeros 14 alfa OH y 14 beta OH del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol, en  $486 \text{ cm}^3$  de etanol absoluto, se añaden de una sola vez a  $20^\circ\text{C}$   $81 \text{ cm}^3$  de disolución de hidróxido de sodio

25 10 N, se agita una hora a temperatura ambiente, se filtra, se lava con ayuda de  $81 \text{ cm}^3$  de etanol absoluto, se introduce después esta disolución, durante una hora, en 4,86 litros de agua con hielo con agitación, se agita treinta minutos a  $+5^\circ\text{C}$ , se filtra, se lava con agua, se seca a

30 vacío a  $20^\circ\text{C}$  en presencia de hidróxido de potasio, y se

obtienen 162,8 g del producto esperado bruto.

$(\alpha)_D^{20} = +52^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1%, cloroformo).

Este producto tiene la misma estructura y la misma configuración que el producto obtenido en el ejemplo 2.

Espectro de I.R. (cloroformo): banda de OH a  $3587 \text{ cm}^{-1}$

Ejemplo 4: Formas farmacéuticas

a) Comprimidos:

Se prepararon comprimidos según la fórmula siguiente:

- Isómero A del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-aburnamenin-14-ol..... 100 mg
- Excipiente, c.s. para un comprimido

(Detalle del excipiente: lactosa, almidón de trigo, almidón tratado, almidón de arroz, estearato de magnesio, talco).

b) Sellos

Se prepararon sellos según la fórmula siguiente:

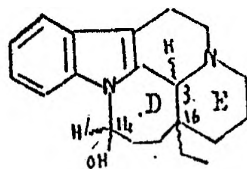
- Isómero B del (+)-(3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-14,15-dihidro-D-homo-eburnamenin-14-ol..... 100 mg
- Excipiente, c.s. para un sello terminado de.... 300 mg

(Detalle del excipiente: lactosa, talco, estearato de magnesio, aerosil).

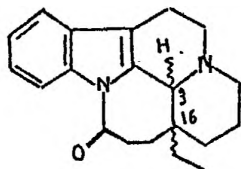
REIVINDICACIONES

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 de preparación de nuevos derivados de alcaloides pentacíclicos de fórmula I



siendo el átomo de hidrógeno en posición 3 y el radical etilo en posición 16 cis uno con respecto al otro, pudiendo tomar el átomo de hidrógeno y el radical hidroxilo en posición 14 una u otra de las orientaciones posibles, a las que corresponden isómeros A y B, estando dichos productos de fórmula I en sus formas racémica u ópticamente activas, así como de las sales de dichos productos de fórmula I con ácidos minerales u orgánicos, procedimiento caracterizado por tratar un producto de fórmula II



siendo el átomo de hidrógeno en posición 3 y el radical etilo en posición 16 cis uno con respecto a otro, con un agente reductor, obtener el epímero A ó el epímero B de fórmula I, o su mezcla, y tratar el producto de reacción, si se desea, con un ácido mineral u orgánico para formar la sal.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, para la preparación de los isómeros A de fórmula I tal como se han definido en la reivindicación 1ª, caracterizado por tratar con un agente básico, o bien la mezcla de los epímeros A y B, o bien el propio epímero B.

3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado por preparar productos según la fórmula I de la reivindicación 1ª, siendo el átomo de hidrógeno en posición 3 y el radical etilo de posición 16 cis uno con respecto al otro, en forma de isómeros A, estando dichos productos de fórmula I en sus formas racémica u ópticamente activas, así como las sales de adición de dichos productos de fórmula I con ácidos minerales u orgánicos.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por preparar productos según la fórmula I de la reivindicación 1ª, siendo el átomo de hidrógeno en posición 3 y el radical etilo en posición 16 cis el uno con respecto al otro, en forma de isómeros B, estando dichos productos de fórmula I en sus formas racémica u ópticamente activas, así como las sales de adición de dichos productos de fórmula I con ácidos minerales u orgánicos.

5ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ALCALOIDES PENTACICLICOS".

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

Esta memoria consta de dieciséis hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 05. MAR 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder



10

15

20

25

30