

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE  
PATENTE Nº 470.470 del 2-6-78

PATENTE DE INVENCION

ES

(11) NUMERO	478.201
(22) FECHA DE PRESENTACION	1-MARZO-1979

AI

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 23582/77	(32) FECHA 3-6-1977	(33) PAIS GRAN BRETAÑA
--	------------------------	---------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 470.470 del 2-6-78
--------------------------	----------------------------------	---

(64) TITULO DE LA INVENCION

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FTALAZINAS "

*e07b 401/04; A61K 31/395, 31/435, 31/495*

(71) SOLICITANTE (ES)

PFIZER CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE: Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel - Colón -  
REPUBLICA DE PANAMA, Cuya sociedad tiene un establecimiento comer-  
cial en: 102 Rue Leon Theodor, 1090 - BRUSELAS (Bélgica)

(72) INVENTOR (ES)

JOHN CHRISTOPHER DANILEWICZ; ANTHONY GARTH EVANS; ALLAN LESLIE HAM  
y SIMON FRASER CAMPBELL, todos ellos de nacionalidad británica.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

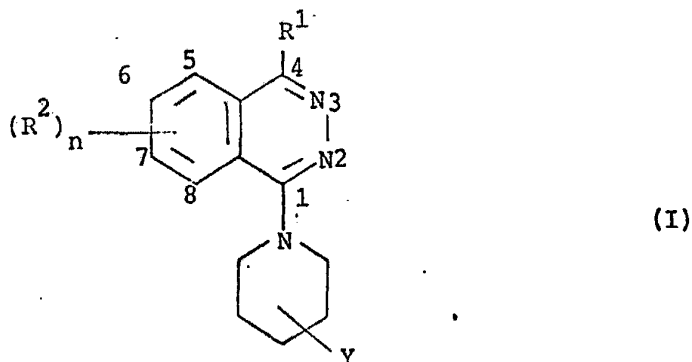
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

1 Esta invención se refiere a agentes terapéuticos, que  
son nuevos derivados de la ftalazina, y especialmente se  
refiere a estos derivados con un grupo piperidino sustitui-  
do en la posición 1.

5 Los compuestos de la invención son inhibidores de la fos-  
fodiesterasa y estimulantes cardíacos, de los que una clase  
preferida aumenta selectivamente la fuerza de la contracción  
miocárdial sin producir aumentos significativos del ritmo  
cardíaco. Los compuestos son útiles en el tratamiento cura-  
10 tivo o profiláctico de las condiciones cardíacas, como fa-  
llo cardíaco congestivo, angina de pecho, arritmias cardia-  
cas y fallo cardíaco agudo.

De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos com-  
puestos de ftalazina de fórmula:



20 donde (i)  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  
inferior,

(ii)  $(R^2)_n$  representa de 1 a 3 sustituyentes, siendo  
25 cada radical  $R^2$  un grupo hidroxilo o alcoxi  
inferior y siendo n un número de 1 a 3 o  
bien dos cualesquiera de los radicales  $R^2$   
constituyen un grupo metilendioxi o etilen-  
dioxo unido a posiciones adyacentes del ani-  
30 llo bencénico y



1

heterocíclico monocíclico saturado; y  
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son los definidos en el párrafo anterior;

5

y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables;

La invención también incluye los bioprecusores farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

10

El término "inferior" aplicado a un grupo alquilo, alqueni-  
nilo, alquinilo, alcoxi o alcanoflo indica que dicho grupo  
contiene hasta 6 átomos de carbono, preferiblemente hasta  
4 átomos de carbono, en cadena lineal o, cuando sea apropiado,  
ramificada, con la condición de que cuando cualquier  
grupo alquilo inferior o alcoxi inferior está sustituido con  
un sustituyente amino (definido más adelante), alcoxi inferior  
o hidroxilo, entonces cualquier átomo de oxígeno o nitrógeno  
en dicho sustituyente está separado por lo menos por  
dos átomos de carbono de cualquier otro átomo de oxígeno o  
de nitrógeno.

15

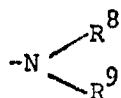
20

Los términos "arilo" y "heteroarilo" en el sentido utilizado  
aquí incluyen los grupos arilo y heteroarilo no sustituidos  
y los grupos arilo y heteroarilo sustituidos con uno o dos  
sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior,  
hidroxilo y halógeno. Los grupos arilo preferidos son fenilo o  
dialcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) fenilo y los grupos heteroarilo preferidos son  
2-, 3- o 4-piridilo. El grupo ariloxi preferido es un grupo  
fenoxi. Los grupos alqueni-  
nilo y alquinilo preferidos son, respectivamente, -CH=CH<sub>2</sub> y  
-C≡CH. El grupo alcanoflo preferido es acetilo.

25

30

1 Por el término "amino" en el sentido utilizado aquí,  
se entiende un grupo de fórmula:



5 donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo inferior y  
R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior  
sustituido con arilo o bien  
R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> unidos forman junto con el átomo de nitrógeno  
al que están enlazados un grupo heterocíclico mono-  
10 cíclico saturado de 5 a 7 átomos de carbono (v.g.  
piperidino).

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o  
yodo.

15 Los compuestos de la invención que contienen uno o más  
centros asimétricos existen en forma de una o más parejas  
de enantiómeros y estas parejas o isómeros individuales pue-  
den ser separables por métodos físicos, por ejemplo por cris-  
talización fraccionada de las bases libres o de sales adecua-  
das o por cromatografía de las bases libres. La invención  
20 incluye tanto las parejas separadas como las mezclas de las  
mismas, como mezclas racémicas o como formas isoméricas D y  
L ópticamente activas separadas.

25 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente acepta-  
bles de los compuestos de esta invención son las formadas  
con ácidos que forman sales de adición no tóxicas que con-  
tienen aniones farmacéuticamente aceptables, como hidroclo-  
ruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato o bisulfato, fos-  
fato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato,  
30 tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluensulfonato.

1 El término "bioprecursor farmacéuticamente aceptable"  
utilizado anteriormente requiere alguna explicación. Natu-  
ralmente, es práctica común en química farmacéutica superar  
alguna propiedad física o química indeseable de una droga  
5 convirtiéndola en un derivado químico que no presente dicha  
propiedad indeseable pero que, por administración a un ani-  
mal o al hombre, se convierte de nuevo en la droga original.  
Por ejemplo, si la droga no es bien absorbida cuando se admi-  
nistra al animal o paciente por la vía oral, puede ser posi-  
10 ble convertir la droga en un derivado químico que sea bien  
absorbido y que en el suero o en los tejidos se convierta de  
nuevo en la droga original. Asimismo, si la droga es ines-  
table en solución, puede ser posible preparar un derivado  
químico de la misma que sea estable y pueda ser administra-  
15 do en solución pero que se convierta de nuevo en el organis-  
mo formando la droga original. El químico farmacéutico cono-  
ce bien la posibilidad de superar las deficiencias intrínse-  
cas de una droga por modificaciones químicas que son solo  
temporales y son reversibles por administración al animal o  
20 al paciente.

Para los fines de esta memoria, el término "bioprecur-  
sor farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de fórmu-  
la (I) significa un compuesto con una fórmula estructural  
diferente de la de los compuestos de fórmula (I) pero que,  
25 no obstante, por administración a un animal o al hombre,  
se convierte en el organismo del paciente en un compuesto  
de fórmula (I).

La actividad estimulante cardíaca de los compuestos de  
esta invención se pone de manifiesto por su eficacia en uno  
30

1

o más de los siguientes ensayos: (a) aumento de la fuerza de contracción en una preparación de atrio doble de cobaya aislado, que late espontáneamente; (b) aumento de la contractilidad miocárdial (ventricular izquierda  $dp/dt_{max}$ ) en el perro anestesiado con un catéter ventricular izquierdo implantado; (c) aumento de la contractilidad miocárdial en el perro consciente con un transductor ventricular izquierdo implantado.

5

10

En el ensayo (a), las respuestas inotrópicas y cronotrópicas positivas del atrio al compuesto de ensayo son medidas a diversas dosis y comparadas con las respuestas desencadenadas por la isoprenalina. La comparación de las curvas de respuesta a la dosis obtenidas da una medida de la selectividad de la fuerza frente al ritmo del compuesto de ensayo.

15

En el ensayo (b), se mide en el perro anestesiado la acción inotrópica positiva del compuesto de ensayo después de su administración intravenosa. Se obtienen la potencia del agente inotrópico, la selectividad para aumentar la fuerza frente a la potencia de la contracción y la duración de la acción del efecto inotrópico positivo, así como sus efectos periféricos, v.g el efecto sobre la presión sanguínea.

20

En el ensayo (c), se mide la acción inotrópica positiva del compuesto de ensayo después de su administración intravenosa u oral a un perro consciente con un transductor ventricular izquierdo implantado. Se obtienen la potencia del agente inotrópico, la selectividad para aumentar la fuerza frente a la frecuencia de contracción y la duración de acción del efecto inotrópico del compuesto de ensayo, así como sus efectos periféricos, v.g. su efecto sobre la presión

25

30

1 sanguínea.

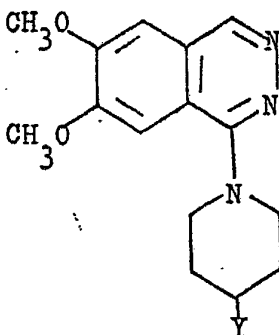
Debido al comportamiento de los compuestos de esta invención en los ensayos anteriores, se ha encontrado que los grupos preferidos son los siguientes:

5  $R^1$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

$(R^2)_n$  preferiblemente representa 6,7-di-alcoxi ( $C_1-C_1$ ) y todavía mejor 6,7-dimetoxi.

Y está preferiblemente en la posición 4 del grupo piperidino.

10 Así, los compuestos más preferidos de esta invención, responden a la fórmula:



15 (II)

donde Y es el definido para la fórmula (I).

20 Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos pero generalmente se administran en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado teniendo en cuenta la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica habitual. Por ejemplo, pueden ser administrados por vía oral

25 en forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa; en forma de cápsulas solos o en mezcla con excipientes o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Pueden ser inyectados

30 parenteralmente, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, lo mejor

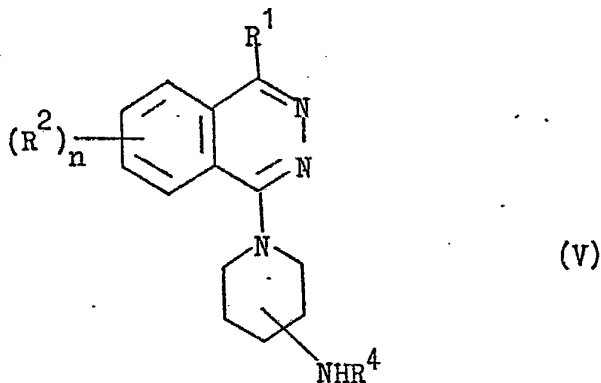
1 es utilizarlos en forma de solución acuosa estéril que puede  
contener otros solutos, por ejemplo sales o glucosa en canti-  
dad suficiente para que la solución resulte isotónica.

5 Para la administración al hombre en el tratamiento  
curativo o profiláctico de los estados cardiacos como fallo  
cardíaco congestivo, se espera que las dosis orales de los  
compuestos más activos de esta invención estén comprendidas  
entre 20 mg y 1 g diarios, tomados en dos a cuatro dosis  
fraccionadas al día, para un paciente adulto medio (70 kg).  
10 La dosis para administración intravenosa debe estar compren-  
dida entre 1 y 300 mg por cada dosis individual requerida,  
por ejemplo en el tratamiento del ataque cardíaco agudo.  
Así, para un paciente adulto típico, las tabletas o cápsu-  
las individuales pueden contener de 5 a 500 mg de compuesto  
15 activo, en un vehículo o excipiente farmacéuticamente acepta-  
ble adecuado.

Por lo tanto, esta invención proporciona una compo-  
sición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula  
20 (I) definido anteriormente, o una sal de adición de ácido  
farmacéuticamente aceptable del mismo o un bioprecursor far-  
macéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o  
diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 La invención también proporciona un método de esti-  
mulación del corazón de un animal, incluido el hombre, que  
consiste en administrar al animal un compuesto de fórmula  
(I), una sal del mismo o un bioprecursor del mismo, según  
se ha definido anteriormente, o una composición farmacéutica  
como la definida anteriormente, en cantidad suficiente para  
30 estimular el corazón del animal.

1 Los compuestos de esta invención pueden prepa-  
rarse por reacción de, un compuesto de fórmula (V):



con uno de los siguientes compuestos, según sea apropiado:

(a) un haloformiato o un haluro de acilo de fórmula  $Q^2COR^3$ ,  
donde  $Q^2$  es cloro o bromo; (b) un halosulfonato, un haluro  
15 de sulfonilo o un haluro de sulfamilo de fórmula  $Q^2SO_2R^5$ ,  
donde  $Q^2$  es cloro o bromo; (c) un haluro de carbamilo de fór-  
mula  $R^6R^7NCOQ^2$ , donde  $R^6$  y  $R^7$  son ambos distintos de hidró-  
geno y  $Q^2$  es cloro o bromo o (d) un anhídrido o un pirocarbo-  
nato de fórmula  $(R^3CO)_2O$ .

20 Típicamente, se deja una mezcla de las sustancias  
reaccionantes en reposo a la temperatura ambiente durante un  
período de hasta unas 72 horas en un disolvente orgánico iner-  
te, por ejemplo cloroformo, en presencia de una base como  
triethylamina.

25 Si es necesario, cualquier grupo contenido en los  
radicales  $R^2$  a  $R^7$  capaz de reaccionar con el anhídrido, el  
pirocarbonato o el grupo  $Q^2$  o de desplazar a estos reactivos,  
según el caso, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino prima-  
rio y amino secundario, deben ser protegidos antes de la reac-  
30 ción con grupos protectores convencionales que pueden ser se-

1 parados después de la reacción por procedimientos habituales.

El producto puede ser aislado y purificado por métodos convencionales.

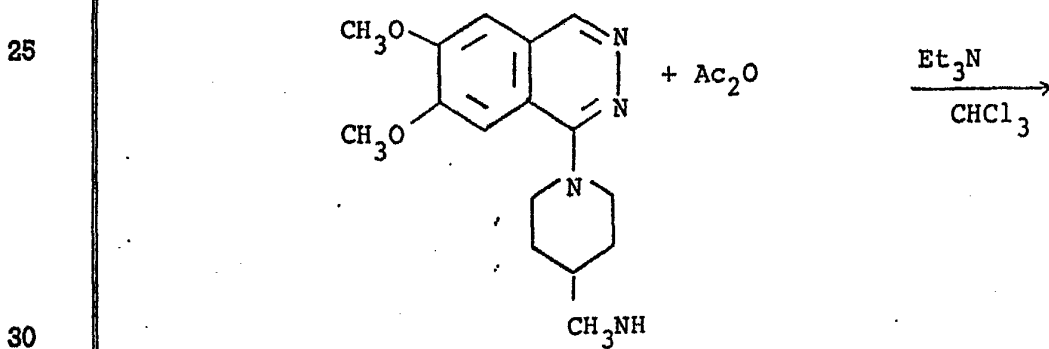
5 Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de la base libre cruda o pura por la técnica convencional de hacer reaccionar la base libre con el ácido en un disolvente inerte, por ejemplo mezclando soluciones alcohólicas de cada uno de los reactivos y recogiendo el precipitado resultante por filtra-  
10 ción. Después el producto puede ser recristalizado hasta conseguirlo puro.

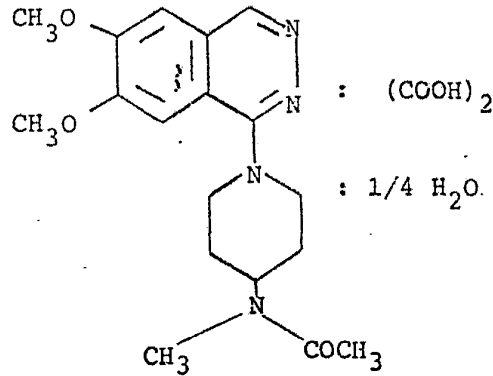
Las ftalazinas de partida utilizadas en los métodos anteriores pueden ser preparadas por procedimientos análogos a los descritos en la técnica anterior. Análogamente, las piperidinas de partida utilizadas en el Método A son compuestos conocidos que pueden ser preparados por métodos convencionales.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. (Todas las temperaturas se dan en °C):

20 EJEMPLO 1

Preparación de 6,7-dimetoxi-1-(4-(N-metilacetamido)piperidino)ftalazina





1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Se añaden gota a gota 0,4 g de anhídrido acético a una solución agitada y enfriada de 1,0 g de 6,7-dimetoxi-1-(4-(N-metilamino)piperidino)ftalazina y 0,8 ml de trietilamina en 20 ml de cloroformo seco. Después la solución se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas, se concentra a vacío y el concentrado se sacude con 50 ml de agua y después se extrae dos veces con 50 ml cada vez de cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se sacuden con 50 ml de hidróxido sódico diluido y después se secan sobre sulfato magnésico y se llevan a sequedad a vacío dando un aceite par- do que se tritura con 70 ml de éter de petróleo (30-40°) y el éter se decanta. Para preparar el oxalato, el residuo se disuelve en acetato de etilo caliente, se filtra y el filtra- do se lleva a sequedad a vacío y se redisuelve en una peque- ña cantidad de acetato de etilo. La solución se acidula a pH 4 con ácido oxálico en acetato de etilo, formándose un sólido que se recoge por filtración y se cristaliza de alco- hol isopropílico para dar 1,0 g del 1/4 hidrato de monooxa- lato de 6,7-dimetoxi-1-(4-(N-metilacetamido)piperidino)ftala- zina, p.f. 211-214°.

Análisis para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·1/4H<sub>2</sub>O (%):  
Encontrado: C, 54,8; H, 6,1; N, 12,9  
Calculado : C, 54,7; H, 6,1; N, 12,8

1

EJEMPLO 2

Se prepara hemihidrato de hidrocioruro de 6,7-dimetoxi-1-[4-(N-metil-n-butiramido)piperidino]ftalazina, de forma similar a la descrita en el ejemplo anterior, empleando anhídrido n-butírico en lugar de anhídrido acético. Tiene un punto de fusión de 110-111°.

5

Análisis para  $C_{20}H_{28}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$  (%):

Encontrado: C, 57,3; H, 7,0; N, 13,7

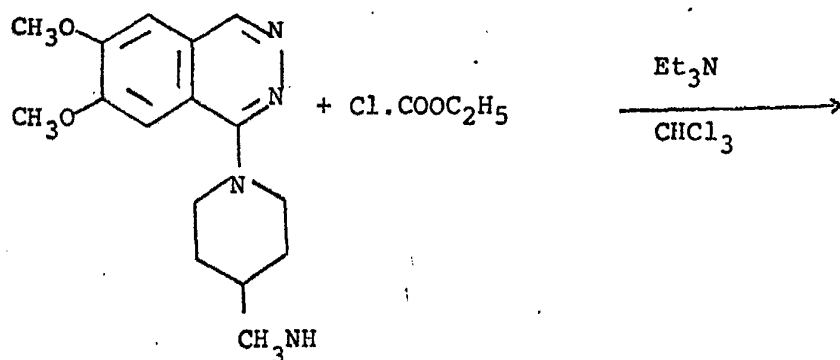
Calculado : C, 57,5; H, 7,2; N, 13,4

10

EJEMPLO 3

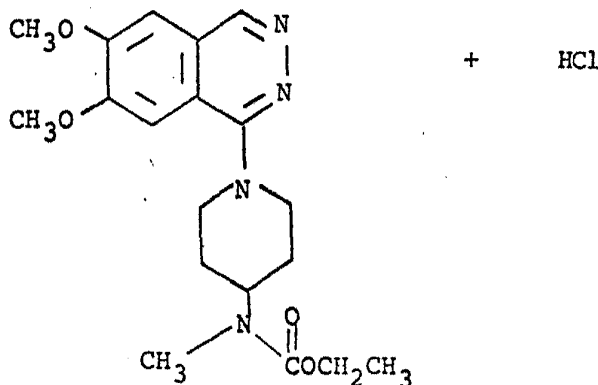
Preparación de oxalato de 6,7-dimetoxi-1-[4-(N-etoxicarbonyl-N-metilamino)piperidino]ftalazina

15



20

25



30

Se añaden lentamente 0,36 g de cloroformiato de etilo a una solución agitada de 1,0 g de 6,7-dimetoxi-1-[4-(N-metilamino)piperidino]ftalazina y 0,9 ml de trietilamina en

1 20 ml de cloroformo seco a 5° y después la mezcla de reac-  
ción se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas.  
La cromatografía en capa fina indica que la reacción es  
5 incompleta y por lo tanto se añaden 0,45 ml más de trietil-  
amina y 200 mg de cloroformiato de etilo a la temperatura  
ambiente y se continúa agitando durante 72 horas más. Des-  
pués la mezcla de reacción se sacude con 15 ml de ácido clor-  
hídrico 2N, la fase clorofórmica se lava con 20 ml de hidró-  
xido sódico 2N, se seca sobre sulfato magnésico y se concen-  
10 tra a vacío. El aceite amarillo residual se disuelve en el  
volumen mínimo de éter, se filtra, se concentra a vacío y  
el residuo se disuelve en el volumen mínimo de acetato de  
etilo y se acidula a pH 4 con una solución de ácido oxálico  
en acetato de etilo. El oxalato amarillo pálido se recoge  
15 y cristaliza de etanol y después de acetonitrilo para dar  
540 mg de monooxalato de 6,7-dimetoxi-1-{4-(N-etoxicarbonil-  
N-metilamino)piperidino}ftalazina, p.f. 206-209°.

Análisis para  $C_{19}H_{26}N_4O \cdot C_2H_2O_4$  (%):

Encontrado: C, 54,5; H, 6,5; N, 12,5

Calculado : C, 54,3; H, 6,1; N, 12,1

EJEMPLO 4

De forma similar a la descrita en el ejemplo ante-  
rior, se prepara hemihidrato de hidrocloreuro de 6,7-dimetoxi-  
1-{4-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)piperidino}ftalazina,  
25 p.f. 235°, empleando cloroformiato de bencilo y 6,7-dimetoxi-  
1-{4-(N-metilamino)piperidino}ftalazina, seguido de cloruro  
de hidrógeno etéreo.

Análisis para  $C_{24}H_{28}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ :

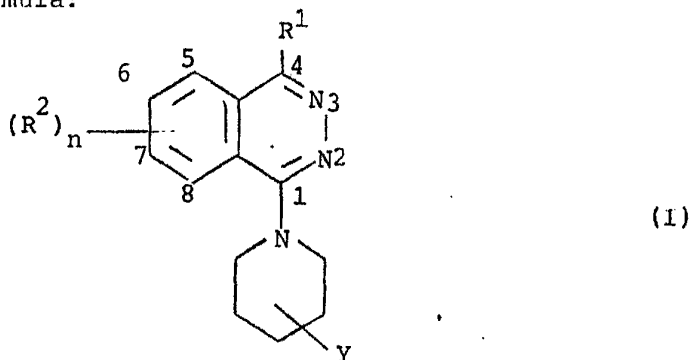
Encontrado: C, 59,5; H, 6,2; N, 11,2

Calculado : C, 59,8; H, 6,3; N, 11,6

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

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de ftalazi-  
nas de fórmula:



10 donde (i)  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

15 (ii)  $(R^2)_n$  representa de 1 a 3 sustituyentes, siendo cada radical  $R^2$  un grupo hidroxilo o alcoxi inferior y siendo n un número de 1 a 3 o bien dos cualesquiera de los radicales  $R^2$  constituyen un grupo metilendioxi o etilendioxi unido a posiciones adyacentes del anillo bencénico y

20 (iii) Y está unido a la posición 3 o 4 del anillo de piperidina y representa un grupo de fórmula  $-NR^4COR^3$ ,  $-NR^4SO_2R^5$  o  $-NR^4CONR^6R^7$ , donde  $R^3$  es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo amino (definido anteriormente), hidroxilo, alcoxi inferior, arilo o heteroarilo; un grupo alquil(inferior)metilo o alquil(inferior)metilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo amino (de-

25

30

1

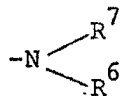
finido anteriormente), arilo, heteroarilo,  
alcoxi inferior o hidroxil; un grupo arilo;  
un grupo ariloxi o un grupo heteroarilo;

5

$R^4$  es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo  
inferior opcionalmente sustituido con un  
grupo amino (definido anteriormente), alco-  
xi inferior, hidroxil, arilo o heteroarilo;  
un grupo alquenoil(inferior)metilo o alqui-  
nil(inferior)metilo; un grupo arilo o un  
grupo heteroarilo;

10

$R^5$  es un grupo como el definido para  $R^3$  ante-  
riormente o es un grupo de fórmula:



15

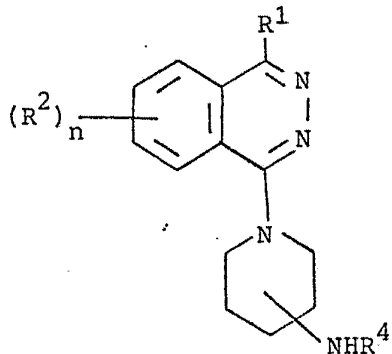
donde  $R^7$  es un átomo de hidrógeno o un gru-  
po alquilo inferior y  $R^6$  es un grupo como  
el definido para  $R^4$  anteriormente o bien  
 $R^6$  y  $R^7$  juntos forman con el átomo de ni-  
trógeno al que están enlazados un anillo  
heterocíclico monocíclico saturado; y

20

$R^6$  y  $R^7$  son los definidos en el párrafo ante-  
rior;

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar con  
un agente acilante una ftalazina de fórmula:

25



30

1 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y n son los definidos para la fórmula (I),  
seguido opcionalmente de formación de una sal de adición de  
ácido farmacéuticamente aceptable por reacción con un ácido  
no tóxico.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
el agente acilante es un compuesto de fórmula  $Q^2COR^3$ ,  $Q^2SO_2R^5$ ,  
 $Q^2CONR^6R^7$  o  $(R^3CO_2)O$ , donde  $Q^2$  es cloro o bromo y  $R^3$ ,  $R^5$ ,  
 $R^6$  y  $R^7$  son los definidos anteriormente.

10 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 y  
2, donde  $R^1$  es hidrógeno,  $(R^2)_n$  es 6,7-dimetoxi y el grupo  
 $-NHR^4$  se encuentra en la posición 4 del grupo piperidino  
del compuesto de fórmula (V).

4. Un procedimiento según cualquiera de las prece-  
dentes reivindicaciones, caracterizado porque Y es:

15 (i)  $\begin{array}{c} -NCOR^3 \\ | \\ R^4 \end{array}$ , donde  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , fe-  
nilo o benciloxi y  $R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

(ii)  $\begin{array}{c} -NSO_2R^5 \\ | \\ R^4 \end{array}$ , donde  $R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  y  $R^5$   
20 es alquilo  $C_1-C_4$ , fenilo, dialcoxi( $C_1-C_4$ )fenilo, ben-  
cilo o 2-, 3- o 4-piridilo;

(iii)  $\begin{array}{c} -NCONR^6R^7 \\ | \\ R^4 \end{array}$ , donde  $R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ,  $R^6$   
25 es alquilo  $C_1-C_4$ , bencilo o 2-, 3- o 4-piridilo y  $R^7$   
es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ .

5. 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 FTALAZINAS.

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de dieciocho pá-  
ginas mecanografiadas.

5                    Madrid, 1 de Marzo de 1979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30