



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① N.º de publicación: **ES 2 069 469**

② Número de solicitud: 9300946

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 307/92

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **04.05.93**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.95**

Fecha de concesión: **08.11.95**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **01.03.96**

⑤ Fecha de publicación del folleto de patente:  
**01.03.96**

⑦ Titular/es: **Universidad de Granada  
Hospital Real - Cuesta del Hospicio s/n  
18071 Granada, ES  
Francisco González Lodeiro**

⑦ Inventor/es: **Fernández Barrero, Alejandro;  
Altarejos, Joaquín y  
Salido Ruiz, Sofía**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de ácidos comúnicos.**

⑤ Resumen:

Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de ácidos comúnicos. Se presenta un procedimiento de síntesis del fijador (-)-8 $\alpha$ ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano, registrado con el nombre de Ambrox<sup>®</sup> por Firmenich S.A., a partir de una muestra de origen natural constituida por una mezcla de E/Z de comunatos de metilo. Durante el procedimiento seguido se sintetizan y caracterizan los siguientes productos intermedios:  
- 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en19-oato de metilo,  
- 8 $\alpha$ ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo,  
- 8 $\alpha$ ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-ol,  
- 8 $\alpha$ ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-al.

ES 2 069 469 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

## DESCRIPCION

## Objeto de la invención

La presente invención consiste en un procedimiento para la síntesis de (-) - 8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdano (**1**), conocido comúnmente como (-) - Ambrox (nombre registrado por Firmenich S.A.), a partir de los ésteres metílicos de los denominados ácidos comúnicos (**2**).

En el procedimiento planteado se sintetizan también los siguientes productos intermedios:

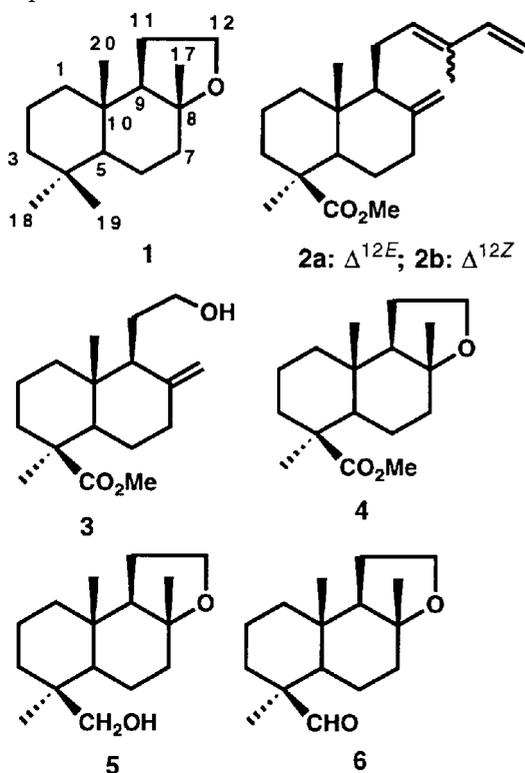
12 - hidroxí - 13,14,15,16 - tetranorlabd - 8(17) - en19 - oato de metilo (**3**),

8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - oato de metilo (**4**),

8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - ol (**5**),

8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - al (**6**).

De entre ellos, el aldehído **6**, precursor de (-) - Ambrox, presenta también propiedades orgánolíticas.



## Antecedentes

Ambrox (**1**) es uno de los componentes de la secreción *ambergris* ("ámbar gris") encontrada en el aparato intestinal de algunos cahalotes. Desde tiempos remotos, esta secreción se ha considerado como un material muy valioso, no sólo por su

olor [G. Ohloff, "The Fragrance of Ambergris", en *Fragrance Chemistry*, ed. E.T. Theimer, Academic Press, New York, 1982], sino también por sus propiedades reconstituyentes y afrodisíacas [R. Cornon, (1955) *Ind. Parfum.* **10**, 291, 351]. De entre todos los constituyentes de Ambergris, el pehidronaftofurano **1** (*Ambrox*<sup>®</sup> según Firmenich S.A., *Ambroxan*<sup>®</sup> según Henkel S.A. y *Amberlyn*<sup>®</sup> según Quest S.A.) resulta ser el componente más importante desde el punto de vista comercial, ya que constituye la base de los productos *Fixateur 404*<sup>®</sup> (Firmenich S.A.) y *Ambropur*<sup>®</sup> (Dragoco S.A.), empleados en perfumería como fijadores desde hace más de dos décadas. Es por este motivo por el que la síntesis de (-) - Ambrox se ha estudiado extensamente.

El mayor número de métodos desarrollados parten de esclareol, un diterpeno labdánico aislado de *Salvia sclarea* L., cuya degradación oxidativa y posterior reducción, seguida de ciclación, conduce a (-) - Ambrox [L. Ruzicka, C.F. Seidel y L.L. Engel, (1942) *Helv. Chim. Acta* **25**, 621; H.R. Schenk, H. Gutmann, O. Jeger y L. Ruzicka, (1952) *Ibid.* **35**, 817]. Otros procedimientos tratan de oxidar más adecuadamente esclareol para originar intermedios de inmediata ciclación, como es el caso del método de *Näf y col.* basado en la fragmentación  $\beta$  de un monohidroperóxido de esclarol [R. Decorzant, C. Vial, F. Näf y G.M. Whitesides, (1987) *Tetrahedron* **42**, 1971] o el de Willis y *col.* basado en una fragmentación similar promovida por microorganismos (M.I. Farbood, B.J. Willis y P.A. Christenson, (1985) *ZA* 854306].

Además de esclareol, se han utilizado otros productos de partida, también de naturaleza diterpénica, tales como los ácidos **1** - abiético [H. Koyama, Y. Kaku y M. Ohno, (1987) *Tetrahedron Lett.* **28**, 2863] y levopimárico [Y. Nishi y H. Ishihara, (1989) *J. Jpn. Oil Chem. Soc.* **38**, 276].

Como alternativa a las síntesis parciales anteriormente mencionadas se han diseñado diversas síntesis de ( $\pm$ ) - Ambrox basadas generalmente en proceso de ciclación de tipo biogénico a partir de los ácidos farnésico y monociclofarnésico, o derivados de estos. Ejemplos representativos son los procedimientos de Saito y *col.* [(1983) *Chem. Lett.* 729], Matsui y *col.* [(1986) *Agric. Biol. Chem.* **50**, 1475] y Vlad y *col.* [(1990) *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **7**, 896].

## Explicación de la invención

La invención que a continuación se expone establece un procedimiento sencillo de síntesis de (-) - Ambrox a partir de los ácidos diterpénicos de origen natural *trans* - y *cis* - comúnicos. Este material de partida se localiza de manera importante en los extractos poco polares de un buen número de especies pertenecientes a la familia de las Cupresáceas. En nuestros estudios sobre composición química de diferentes especies del género *Juniperus* realizados hasta la fecha, hemos comprobado que los frutos o bayas de *Juniperus sabina* L., *Juniperus thurifera* L. y *Juniperus phoenicea* L. [J. de Pascual Teresa, A. San Feliciano, J.M. Miguel del Corral y A.F. Barrero, (1983) *Phytochemistry* **22**, 300] y las maderas de *Juniperus sabina* L. y *Juniperus oxycedrus* L. [A.F.

Barrero, J.F. Sánchez y J. Altarejos (1987) *Ars Pharmaceutica* **28**, 449] constituyen una buena fuente natural de estos ácidos comúnicos.

El procedimiento desarrollado consiste en una semisíntesis en cinco etapas. En la primera de ellas se consigue la degradación del doble enlace  $\Delta^{12}$  de manera considerablemente regioselectiva mediante ozonólisis reductora a baja temperatura. El tratamiento con ozono de **2a** y/o **2b** se aplica hasta conseguir una conversión del 40% en el alcohol homosesquiterpénico **3**, llegándose a recuperar en este punto un 40% de material de partida, el cual fácilmente puede reciclarse. A su vez, el alcohol **3**, mediante tratamiento ácido en presencia de nitrometano cicla de manera cuantitativa y completamente estereoselectiva originando el epóxido **4**. Una vez formado el anillo tetrahidrofuranico propio de la estructura de Ambrox, el resto de la síntesis consiste en la conversión del grupo metoxycarbonilo axial en grupo metilo. La dificultad adicional que supone la manipulación de grupos funcionales espacialmente impedidos se ha resuelto de forma apropiada en tres etapas con conversiones prácticamente cuantitativas, consistentes en el tratamiento reductor de **4** con hidruro de litio y aluminio, oxidación con el reactivo de Jones del alcohol **5** formado, y conversión del aldehído **6** en (-) - Ambrox por aplicación del procedimiento de Huang - Minlon.

#### Descripción de la invención

En un intento por encontrar condiciones apropiadas de degradación selectiva de la cadena lateral de los ésteres metílicos de los ácidos comúnicos, se ha ensayado la ozonólisis de **2a** y/o **2b** bajo diferentes condiciones, en cuanto a disolvente (hexano, metanol y cloruro de metileno), temperatura (25°C, 0°C y - 78°C) y corriente de ozono [A.F. Barrero, J.F. Sánchez y J. Altarejos, (1989) *Tetrahedron Lett.* **30**, 5515]. De todas las pruebas realizadas, el ensayo a - 78°C en cloruro de metileno resultó ser el más eficaz para la degradación selectiva de  $\Delta^{12}$ . De esta manera, el tratamiento reductor del crudo de ozónidos con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, condujo al aislamiento de 12 - hidroxí - 13,14,15,16 - tetranorlabd - 8(17) - en - 19 - oato de metilo (**3**) en un 40% tras purificación cromatográfica. La detención del proceso en este punto permite recuperar hasta un 40% de material de partida inalterado sin que llegue a producirse de manera importante la doble degradación de  $\Delta^{12}$  y  $\Delta^{8(17)}$ . La existencia del grupo hidroxilo se pone de manifiesto en el espectro de IR por las bandas a 3387 y 1046  $\text{cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  claramente aparecen las señales del doble enlace exocíclico a  $\delta$  4.51 y 4.81.

Tras diversos intentos de ciclación directa sobre el alcohol **3**, el empleo del sistema nitrometano/ac. p - toluensulfónico en condiciones suaves, a temperatura ambiente y en tan sólo 90 minutos, resultó ser un método eficaz de ciclación completamente estereoselectiva. La formación del anillo tetrahidrofuranico se aprecia en el espectro de IR mediante las absorciones a 1025 y 1005  $\text{cm}^{-1}$  y también en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  por la aparición de un nuevo singlete a  $\delta$  1.07 de metilo sobre carbono oxigenado. La aparición de un sólo

singlete a  $\delta$  0.65 asignable a Me - 10 indica que la formación del puente oxigenado se ha producido exclusivamente por la cara  $\alpha$ .

La reacción de **4** con hidruro de litio y aluminio a reflujo de tetrahidrofurano durante 1 h es suficiente para conseguir su transformación prácticamente cuantitativa en el alcohol **5**. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **5** se aprecia la desaparición del éster metílico mediante el desapantallamiento de la señal de Me - 10 a  $\delta$  0.81, y la aparición de un sistema AB de los hidrógenos geminales del grupo hidroximetileno a  $\delta$  3.48 y 3.67.

La adición lenta del reactivo de Jones a 0°C sobre una disolución de **5** en acetona anhidra permite la oxidación del grupo alcohol a grupo aldehído sin que se observen subproductos de oxidación adicional. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **6** muestra una señal típica de protón aldehídico a  $\delta$  9.82.

Por último, la transformación del grupo aldehído en metilo se ha conseguido eficazmente empleando el método de Huang - Minlon [(1946) *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2478] consistente en el tratamiento **6** con hidrato de hidrazina, trietilenglicol e hidróxido potásico a reflujo durante 1 h.

#### Manera de realizar la invención

12 - hidroxí - 13,14,15,16 - tetranorlabd - 8(17) - en - 19 - oato de metilo (**3**).

Sobre una disolución de *trans* - (**2a**) y/o *cis* - comunato de metilo (**2b**) (2 g, 6.33 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) a - 78°C se hace pasar lentamente una corriente de ozono durante 3.5 h. Tras eliminar a presión reducida la mayor parte del disolvente contenido en la mezcla, se adiciona THF (30 ml) y lentamente  $\text{LiAlH}_4$  (312 mg, 8.23 mmoles) durante 1 h, dejándose en agitación a temperatura ambiente 1 h adicional. La mezcla obtenida se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) y se lava con disolución acuosa al 10% de HCl hasta pH ácido, y disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica resultante se deja secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., obteniéndose, tras evaporación del disolvente, 1.86 g de crudo de reacción que cromatografiados sobre sílica gel originan 0.802 g (40%) de producto de partida y 0.709 g (39.5%) del alcohol **3**.

P.f. 91 - 92°C ( $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ).

$[\alpha]_D = + 37.1^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR: 3387, 3079, 1724, 1641, 1229, 1153, 1046 y 889  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.48 (3H, s, Me - 10), 1.15 (3H, s, Me - 4), 3.46 (1H, dt,  $J_{12,12'} = 10.1$ ,  $J_{11-12} = J_{11',12} = 7.1$ , H - 12), 3.58 (3H, s, MeO - 19), 3.68 (1H, ddd,  $J_{12,12'} = 10.1$ ,  $J_{11,12'} = 7.7$ ,  $J_{11',12'} = 4.5$ , H' - 12), 4.51 (1H, sa, H - 17), 4.81 (1H, d,  $J_{gem} = 1.3$ , H' - 17).

EMIE (70 eV):  $m/z$  280 ( $\text{M}^+$ , 2%), 265 ( $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_3$ , 1), 249 ( $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_2\text{OH}$ , 1), 221 ( $\text{M}^+$  -  $\text{CO}_2\text{Me}$ , 7), 220 ( $\text{M}^+$  -  $\text{HCO}_2\text{Me}$ , 12), 181 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2^+$ , 5), 180 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2^+$ , 6), 161 (7), 149 (8), 133 (8), 121 ( $\text{C}_9\text{H}_{13}^+$ , 100), 107 (23), 93 (25), 91 (34), 81 (23), 79 (32), 67 (21), 55 (19), 41 (18). *8 $\alpha$ ,12* - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - oato de metilo (**4**).

Una mezcla formada por el alcohol **3** (0.709 g, 2.53 mmoles), nitrometano (70 ml) y ácido p - to-

luensulfónico (735 mg), se mantiene en agitación durante 1h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se diluye el crudo de reacción con Et<sub>2</sub>O (25 ml), se lava con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la fase orgánica se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Tras la evaporación del disolvente se obtienen 0.700 g de crudo que por cristalización en mezcla de MeOH/H<sub>2</sub>O rinde 0,602 g (85%) del epóxido 4:

P.f. 61 - 63°C (MeOH/H<sub>2</sub>O).

[α]<sub>D</sub> = +11.1° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

IR: 1716, 1235, 1187, 1150, 1025 y 1005 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.65 (3H, s, Me - 10), 1.07 (3H, s, Me - 8), 1.17 (3H, s, Me - 4), 3.63 (3H, s, MeO - 19), 3.81 (1H, qa, J<sub>12,12'</sub> = J<sub>12,11</sub> = J<sub>12,11'</sub> = 8.4, H - 12), 3.89 (1H, dt, J<sub>12',12</sub> = J<sub>12',11</sub> = 8.4, J<sub>12',11'</sub> = 3.9, H' - 12).

EMIE (70 eV): m/z 265 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 100%), 221 (M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>Me, 5), 205 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub> - HCO<sub>2</sub>Me, 16), 187 (6), 175 (M<sup>+</sup> - HCO<sub>2</sub>Me - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O, 8), 161 (4), 135 (9), 121 (32), 97 (51), 91 (22), 79 (25), 67 (28), 59 (36), 43 (47).

8α,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - ol (5).

Una mezcla formada por 4 (0.602 g, 2.15 mmoles), THF absoluto (20 ml) y LiAlH<sub>4</sub> (238 mg, 6.27 mmoles) se mantienen en agitación a reflujo durante 1.5 h. Transcurrido este tiempo se recuperan, de forma análoga a la descrita para el compuesto 3, 0,488 g (90%) del alcohol 5:

P.f. 120 - 121°C (Hexano).

[α]<sub>D</sub> = - 37.7° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

IR: 3422, 1017 y 993 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.81 (3H, s, Me - 10), 0.96 (3H, s, Me - 4), 1.04 (3H, s, Me - 8), 3.48 (1H, dd, J<sub>19,19'</sub> = 10.9, J = 0.8, H - 19), 3.67 (1H, d, J<sub>19',19</sub> = 10.9, H' - 19), 3.79 (1H, q, J<sub>12,12'</sub> = J<sub>12,11</sub> = J<sub>12,11'</sub> = 8.4, H - 12), 3.89 (1H,

td, J<sub>12,12'</sub> = J<sub>12',11</sub> = 8.4, J<sub>12',11'</sub> = 3.9, H' - 12).

EMIE (70 eV): m/z 252 (M<sup>+</sup>, 1.3%), 237 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 81), 221 (M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>OH, 5), 219 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub> - H<sub>2</sub>O, 9), 209 (6), 207 (8), 191 (4), 163 (4), 147 (5), 135 (12), 123 (14), 111 (24), 97 (97), 81 (34), 67 (39), 55 (48), 43 (100).

8α,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - al (6).

Sobre una disolución de 5 (0.488 g, 1.94 mmoles) en acetona anhidra (6 ml) se adiciona gota a gota a 0°C una disolución 2,67 M de reactivo de Jones (0.3 ml). Al cabo de 10 min. se filtra la mezcla de reacción, se evapora la acetona, se añade agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y concentradas originan un residuo de 0.427 g (88%) del aldehído 6 cromatográficamente puro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz): δ 0.70 (3H, s, Me - 10), 1.00 (3H, s, Me - 4), 1.07 (3H, s, Me - 8), 3.72 - 3.97 (2H, m, H - 12), 9.82 (1H, s, H - 19).

(-) - Ambrox (1).

Una mezcla formada por 6 (0.427 g, 1.71 mmoles), hidrato de hidrazina (0.54 g, 16.8 mmoles), trietilenglicol (14 g) y KOH (2.15 g) se calienta a reflujo. Transcurrida 1 h se acidifica el crudo de reacción con disolución de HCl al 10%, se extrae con éter, y las fases orgánicas se lavan con agua/sal y se dejan secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Evaporado el disolvente se obtiene un residuo de 0.36 g que por cristalización en hexano rinde 0.287 g (71%) de

(-) - Ambrox (1):

P.f. 74 - 76°C (MeOH/H<sub>2</sub>O).

[α]<sub>D</sub> = - 18.8° (c 0.68, CHCl<sub>3</sub>).

IR: 1006 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz): δ 0.83 (6H, s, Meβ - 4, Me - 10), 0.87 (3H, s, Meα - 4), 1.08 (3H, s, Me - 8), 3.72 - 3.98 (2H, m, H - 12).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de ácidos comúnicos, consistente en la transformación en cinco etapas de una mezcla *cis/trans* de labda - 8(17),12,14 - trien - 19 - oato de metilo (*cis/trans* - comunato de metilo) en (-) - 8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdano (*Ambrox*<sup>®</sup>), y **caracterizado** por la degradación regioselectiva del doble enlace trisustituido  $\Delta^{12}$  (1<sup>a</sup> etapa), formación estereoselectiva del anillo tetrahydrofuránico (2<sup>a</sup> etapa) y reducción del grupo metoxicarbonilo a grupo metilo (3<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup> etapas).

2. Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de ácidos comúnicos, según la reivindicación 1, **caracterizado** por la formación de 12 - hidroxí - 13,14,15,16 - tetranorlabd - 8(17) - en - 19 - oato de metilo en un 40% mediante ozonólisis reductora de *trans* - y/o *cis* - comunato de metilo.

3. Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de ácidos comúnicos, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por la ciclación del alcohol 12 - hidroxí - 13,14,15,16 - tetranorlabd - 8(17) - en - 19 - oato de metilo para originar cuantitativa y es-

tereoselectivamente 8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - oato de metilo, mediante el uso del sistema combinado ácido p - toluensulfónico/nitrometano.

4. Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de ácidos comúnicos, según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** por la conversión cuantitativa de 8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - oato de metilo en 8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - ol por tratamiento con hidruro de litio y aluminio a reflujo de tetrahydrofurano.

5. Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar gris a partir de ácidos comúnicos, según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** por la oxidación a 0°C con el reactivo de Jones de 8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - ol en 8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - al de manera cuantitativa.

6. Procedimiento para la preparación de productos olorosos tipo ámbar gris y partir de ácidos comúnicos, según las reivindicaciones de 1 a 5 **caracterizado** por la obtención de (-) - Ambrox por reducción, según el procedimiento de Huang - Minlon, de 8 $\alpha$ ,12 - epoxi - 13,14,15,16 - tetranorlabdan - 19 - al.

30

35

40

45

50

55

60

65



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 307/92

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES-A-432813 (PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA" DEL C.S.I.C.)	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 103, pág. 735, abstract 160730m,1985 & JP-A-6013778 (HARIMA KASEI KOGYO), 24-Enero-1985 * Resumen *	

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

**Fecha de realización del informe**

17.03.95

**Examinador**

P. Fernández Fernández

**Página**

1/1