







342459

30 JUN 1967

terapéuticamente deseable.

- El estudio farmacológico del efecto dilatador de los vasos de la coronaria se realizó a base de la variación de la presión de oxígeno en la sangre de las venas coronarias en el perro, según el método de W.K.A. Schaper y colaboradores (véase W.K.A. Schaper, R. Khonneux y J.M. Bogaard "Über die kontinuierliche Messung des Sauerstoffdrucks im venösen Coronarblut" (Sobre la medición continua de la presión de oxígeno en la sangre de las venas coronarias) (Naunyn-Schmiedberg's Arch. exp. Path. y Pharmak. 245, 383-389 (1963). Los animales narcotizados, de respiración espontánea, recibieron los preparados de investigación aplicados en forma intravenosa. En esta disposición de ensayo produce una dilatación de las arterias de la coronaria, provocada por la sustancia a investigar, y por lo tanto el aumento del flujo coronario que esto implica, un aumento de la presión del oxígeno en la sangre de las venas coronarias. La medición de la presión del oxígeno se efectuó polarográficamente con un electrodo de platino según Gleichmann-Lübbers (véase U. Gleichmann y D.W. Lübbers "Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Platin-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut" (la medición de la presión de oxígeno en gases y líquidos con el electrodo de platino teniendo en consideración especial la medición de la sangre) Pflügers Arch. 271, 431-455 (1960)). La frecuencia cardíaca se determinó electrónicamente en forma continua de la máxima sistólica de la presión sanguínea arterial.
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.

342549<sup>5</sup> -



En la tabla a continuación se han resumido los resultados de las investigaciones farmacológicas realizadas. Los preparados se comprobaron cada vez en forma de sus hidrocloruros.

342459

- 6 -

-6- Bis



Preparado	LD 50 g/kg ratón	Dosificación mg/kg i.v.	Variación máxima de la presión de oxígeno en la sangre de las venas coronarias en %	en min.	Variación máxima de la frecuencia cardíaca. en %	en min.
7- $\overline{2}$ -{3,5-dimetoxibenzoxi}-etil- 8- $\overline{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)- propil}-piperacín(1)il- teofilina		2.0	+132	5	-11	15
7- $\overline{2}$ -{3,5-dimetoxibenzoxi}-etil- 8- $\overline{4}$ -{3-(3,5-dimetoxibenzoxi)- propil}-piperacín(1)il- teofilina		2.0	+33	20	-12	>20
7- $\overline{2}$ -{3,4,5-trimetoxibenzoxi}-etil- 8- $\overline{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)- etil}-piperacín(1)il- teofilina	i.v.: 0.15	2.0	+73	20	+9	5
7- $\overline{3}$ -{4-metoxibenzoxi}-propil- 8- $\overline{4}$ -{3-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)- piperacín(1)il- teofilina		2.0	+32	40	-14	10
7- $\overline{3}$ -{3,4,5-trimetoxibenzoxi}- propil- 8- $\overline{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)- etil}- piperacín(1)il- teofilina	i.v.: 0.024	2.0	+132	35	-12	35
7- $\overline{3}$ -{3,4,5-trimetoxibenzoxi}- propil- 8- $\overline{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)- propil}- piperacín(1)il- teofilina	i.p.: 0.9	2.0	+104	40	-53	40
7- $\overline{3}$ -{3,4,5-trimetoxibenzoxi}- propil- 8- $\overline{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)- 3-me- toxi-propil}- piperacín(1)il- teofilina	i.p.: 1.0	2.0	+98	30	-11	30

342459

# 342459

- 6 -

Preparado	LD 50 g/kg ratón	Dosifi mg/kg
7- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoxi benzoxi)-etil $\sqrt{7}$ - 8- $\sqrt{4}$ - { 2-(3,4,5-trimetoxi benzoxi)- propil } -piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina		2.C
7- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoxi benzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ - { 3-(3,5-dimetoxi benzoxi)-propil } -piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina		2.C
7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxi benzoxi)-etil $\sqrt{7}$ - 8- $\sqrt{4}$ - { 2-(3,4,5-trimetoxi benzoxi)- etil } -piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina	i.v.: 0.15	2.C
7- $\sqrt{3}$ -(4-metoxi benzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ - { 3-(3,4,5-trimetoxi benzoxi)-propil } - piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina		2.C
7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxi benzoxi)-propil $\sqrt{7}$ - 8- $\sqrt{4}$ - { 2-(3,4,5-trimetoxi benzoxi)-etil } - piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina	i.v.: 0.024	2.C
7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxi benzoxi)-propil $\sqrt{7}$ - 8- $\sqrt{4}$ - { 2-(3,4,5-trimetoxi benzoxi)-pro- pil } -piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina	i.p.: 0.9	2.C
7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxi benzoxi)-propil $\sqrt{7}$ - 8- $\sqrt{4}$ - { 2-(3,4,5-trimetoxi benzoxi)-3-me- toxi-propil } -piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina	i.p.: 1.0	2.C

-6- Prís



Dosificación mg/kg i.v.	Variación máxima de la presión de oxígeno en la sangre de las venas coronarias		Variación máxima de la fre cuencia cardíaca.	
	en %	en min.	en %	en min.
2.0	+132	5	-11	15
2.0	+ 33	20	-12	> 20
2.0	+ 73	20	+ 9	5
2.0	+ 32	40	- 14	10
2.0	+132	35	- 12	35
2.0	+104	40	- 53	40
2.0	+ 98	30	- 11	30

342459

34-7-25-49

30 JUN 1956



- Para la preparación de grageas y tabletas con los derivados de teofilina que se obtienen de acuerdo con la presente invención, como componente de material activo, se pueden mezclar estas substancias con los excipientes auxiliares usuales para la fabricación de tabletas tales como fécula, lactosa, talco y similares. Se pueden emplear todos los materiales para la fabricación de tabletas y grageas usuales en farmacia.
5. Para la preparación de soluciones inyectables son especialmente adecuados por ejemplo, los hidroclo-  
10. ruros de los derivados de teofilina, ya que estos, en la mayoría de los casos, son de buena solubilidad en agua. Naturalmente se pueden preparar también en forma conocida soluciones inyectables de productos no solubles  
15. en agua empleando simultáneamente agentes de suspensión conocidos, emulsionadores y/o facilitadores de la solución.

Ejemplo 1.

20. Hidrocloruro de la 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzo-  
xi)-propil-7-8- $\sqrt{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzo-  
xi)-etil}-piperacina(1)il-7-teofilina.

25. 28,7 g (=0,05 moles) de 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxi-  
benzoxi)-propil-7-8- $\sqrt{4}$ -{2-hidroxietil}-piperacina(1)il-7-  
teofilina se disuelven en 200 cc de benceno absoluto.  
Seguidamente se gotea, después de agregar 5,3 g (=0,05  
moles) de sosa anhídrico a temperatura ambiente, agitan-  
do, en el plazo de media hora, una solución de 11,5 g  
(=0,05 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo  
en 100 cc de benceno absoluto. Se agita 1 - 2 horas a  
30. temperatura ambiente y a continuación se mantiene du-

342459

30



- rante 3 - 4 horas hirviendo bajo reflujo. Ahora se ag  
 pira en caliente de lo insoluble y el filtrado se con  
 centra por evaporación en vacío al chorro de agua a  
 50°. El residuo se disuelve en 500 cc de éter anhidro,  
 5. se filtra y con ácido clorohídrico etérico se precipi-  
 ta el hidrocioruro de la 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-  
 propil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil}-piperac-  
 cin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina. Recristalizando en alcohol anhi-  
 dro se obtiene el producto en cristales incoloros del  
 10. p.f. 231° (descomp.) Rendimiento: 25 g = 63 % de la  
 teoría.

La 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -  
 {2-hidroxietil}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina necesaria  
 como material de partida se puede obtener como sigue:

15. a) 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -8-bromo-teo-  
 filina:

- 52 g (=0,2 moles) de 8-bromo-teofilina y 57,6 g  
 (=0,2 moles) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de 3-cloropro-  
 pilo se agitaron, bajo adición de 27,6 g (=0,2 moles)  
 de potasa anhidro, en 150 cc de dimetilformamida, du-  
 20. rante 24 horas a 100°; después se enfrió la mezcla de  
 reacción a 0°, el cristalizado se aspiró, se lavó con  
 agua, hidróxido sódico diluido y nuevamente con agua.  
 Recristalizado de tolueno se obtiene así la 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,  
 25. 5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -8-bromo-teofilina en cris-  
 tales incoloros del p.f. 175°.

Rendimiento: 100 g = 97 % de la teoría.

- b) 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{2-hi-  
 droxietil}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina:

30. A una solución de 51 g (=0,1 moles) de 7- $\sqrt{3}$ -(3,



- 4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-7-8-bromoteofilina en 250 cc de clorobenceno anhidro se gotea, después de agregar 10,6 g (=0,1 moles) de sosa anhidro, a 50-60°, bajo agitación, una solución de 13 g (0,1 moles) de N-(2-hidroxi-etil)-piperacina en 100 cc de clorobenceno en el plazo de 1 hora. Después se agita durante 12 horas hirviendo bajo reflujo, se aspira en caliente de la sal precipitada y el filtrado se concentra a 50° en vacío al chorro de agua. Queda un aceite viscoso, amarillo que cristaliza al frotar con éter. Recristalizado en éster acético se obtiene la 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-7-8- $\sqrt{4}$ -{2-hidroxi-etil}-piperacina(1)il-7-teofilina en cristales incoloros del p.f. 130°.
- Sal: HCl p.f. 204° (descomp.)
15. Rendimiento: 48 g = 86 % de la teoría.
- Como descrito en el ejemplo de arriba, bajo a) y b), se pueden obtener los siguientes materiales de partida:
20. 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-7-8- $\sqrt{4}$ -{3-hidroxi-propil}-piperacina(1)il-7-teofilina p.f. 150°.
- 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-7-8- $\sqrt{4}$ -{2-hidroxi-propil}-piperacina(1)il-7-teofilina p.f. 147°.
- 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-7-8- $\sqrt{4}$ -{3-metoxi-2-hidroxi-propil}-piperacina(1)il-7-teofilina p.f. 129°.
25. 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-7-8- $\sqrt{4}$ -{4-hidroxi-butyl}-piperacina(1)il-7-teofilina p.f. 141°.
- 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil-7-8- $\sqrt{4}$ -{2-hidroxi-etil}-piperacina(1)il-7-teofilina p.f. 140°.
- 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil-7-8- $\sqrt{4}$ -{3-hidroxi-propil}-piperacina(1)il-7-teofilina p.f. 130°.
- 30.

342549

30

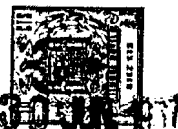


- 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{2-hidroxi-propil}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina p.f. 115°.
- 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{4-hidroxi-butyl}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina p.f. 128°.
- 5. 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{3-metoxi-2-hidroxi-propil}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina p.f. 106°.
- 7- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{2-hidroxi-propil}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina p.f. 168°.
- 7- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{3-hidroxi-propil}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina p.f. 166°.
- 10. 7- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{3-hidroxi-propil}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina p.f. 123°.

Ejemplo 2.

- Hidrocloruro de la 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{3-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina:
- 15. 50,2 g (=0,1 moles) de 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina se disuelven en 200 cc de dimetilformamida y después de añadir
  - 20. 13,8 g (=0,1 moles) de potasa anhidro con 29 g (=0,1 moles) de 3,4,5-trimetoxibenzoato de 3-cloropropilo se agita durante 12 horas a 100°. Ahora se concentra la mezcla de reacción en vacío al chorro de agua. El residuo se agita con 300 cc de éster acético, se filtra
  - 25. y el filtrado éster-acético se lava varias veces con agua. Después de secar sobre sal de Glauber incandescente se evapora en vacío al chorro de agua a 40° hasta secar. El residuo se disuelve en 250 cc de éster anhidro, se filtra y el filtrado se mezcla con ácido clor
  - 30. hídrico etérico. Se obtiene así el hidrocloruro de la

342459<sup>11</sup> -



7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{3-(3,4,5-tri  
metoxibenzoxi)-propil}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina en  
cristales incoloros. Recristalizado en alcohol anhidro  
funde a 140-143<sup>o</sup> (bajo descomposición).

5. Rendimiento: 53 g = 67 % de la teoría.

La 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -piper-  
racin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina necesaria como material de parti-  
da se puede preparar de la siguiente manera:

- Una mezcla de 40 g de piperacina, 16 g de sosa  
anhidro y 75,5 g de 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-  
etil $\sqrt{7}$ -8-bromo-teofilina se agita en 300 cc de cloroben-  
ceno y se hierve al reflujo durante 24 horas. Se aspi-  
ra en caliente de lo insoluble y el filtrado se evapo-  
ra en vacío al chorro de agua a 60<sup>o</sup> hasta secar. El  
residuo se mezcla con 500 cc de agua y se agita duran-  
te 1-2 horas a 50-60<sup>o</sup>. Seguidamente se aspira en ca-  
liente y el residuo se cristaliza en éster acético. Se  
obtiene así la 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8-  
 $\sqrt{4}$ -piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina en cristales incoloros del  
p.f. 167-169<sup>o</sup>.

### Ejemplo 3

Hidrocloreuro de la 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)  
-propil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil}-pipe-  
racin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina:

- 38,0 g (=0,1 moles) de 7- $\sqrt{3}$ -hidroxipropil $\sqrt{7}$ -8-  
 $\sqrt{4}$ -{2-hidroxipropil}-piperacin(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina se di-  
suelven en 300 cc de benceno anhidro y después de agre-  
gar 20,2 g (=0,2 moles) de trietilamina se gotea una  
solución de 46 g (=0,2 moles) de cloruro 3,4,5-trime-  
toxibenzoílico en 100 cc de benceno anhidro. Después

30 JUN



342549

- se agita durante 3-4 horas a temperatura ambiente y a continuación aún durante 2 horas hirviendo bajo reflujó. Se aspira entonces en caliente de lo insoluble y el disolvente se evapora en vacío al chorro de agua a 50°. El residuo se disuelve en 200 cc de éster acético. Después de reposar durante unas 20 horas se filtra y el filtrado se concentra en vacío al chorro de agua a unos 50 cc. Se mezcla con ácido clorhídrico etérico hasta que la reacción sea ácida al congo, con lo que se precipita en forma cristalina el hidrocloreto de la
5. 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil}-piperacín(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina. Después del aislamiento usual se obtiene el producto en cristales incoloros del punto de descomposición 125°.
- 10.
- 15.

Rendimiento: 40 g = 50 % de la teoría.

En forma análoga como descrito en los ejemplos anteriores se pueden obtener, de acuerdo con la presente invención los compuestos siguientes:

20. 1) Hidrocloreto de la 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{3-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil}-piperacín(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina p.f. 188° (descomp.).
- 2) Hidrocloreto de la 7- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-3-metoxi-propil}-piperacín(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina p.f. 95° (descomp.).
25. 3) Hidrocloreto de la 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil}-piperacín(1)il $\sqrt{7}$ -teofilina p.f. 105° (descomp.).
- 4) Hidrocloreto de la 7- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil $\sqrt{7}$ -8- $\sqrt{4}$ -{4-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil}-piperacín
- 30.



34 25 49

- (1) 117-teofilina p.f. 165° (descomp.).
- 5) Hidrocloruro de la 7-2-(3,5-dimetoxibenzoxi)-etil7-8-4-{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil}-piperacin(1) 117-teofilina p.f. 115° (descomp.).
- 5. 6) Hidrocloruro de la 7-2-(3,5-dimetoxibenzoxi)-etil7-8-4-{3-(3,5-dimetoxibenzoxi)-propil}-piperacin(1) 117-teofilina p.f. 123° (descomp.).
- 7) Hidrocloruro de la 7-3-(4-metoxibenzoxi)-propil7-8-4-{3-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil}-piperacin(1) 117-teofilina p.f. 107° (descomp.).
- 10. 8) Hidrocloruro de la 7-3-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil7-8-4-{4-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-butil}-piperacin(1) 117-teofilina p.f. 123° (descomp.).
- 9) Hidrocloruro de la 7-2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil7-8-4-{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil}-piperacin(1) 117-teofilina p.f. 115° (descomp.).
- 15. 10) Hidrocloruro de la 7-2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil7-8-4-{2-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-3-metoxi-propil}-piperacin(1) 117-teofilina p.f. 113° (descomp.).

N O T A

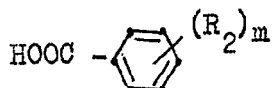
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

25. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania, con fecha 2 de julio de 1966, nº C 39 5 16 IVd/12p; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constitu

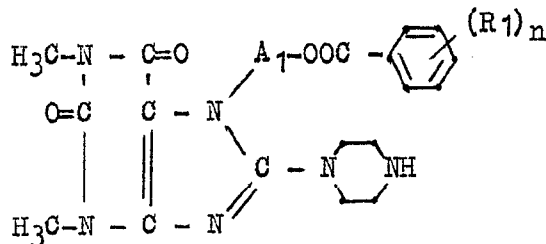
30.



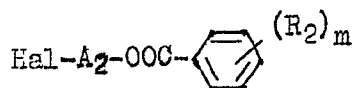
342459



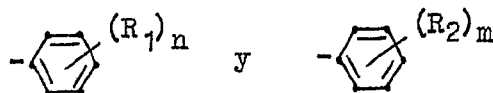
o bien un derivado funcional o bien una sal alcalina de este ácido, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, o un derivado de teofilina de fórmula general



5. se condensa con un alcoxibenzoato de halógeno alquilo de fórmula general



en la que Hal significa un átomo de halógeno, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, o en el caso de que los restos

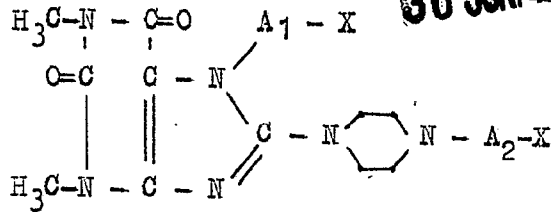


10. tengan el mismo significado un derivado de teofilina de fórmula general

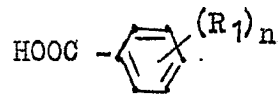
342459



30 JUN 1917



se hace reaccionar con un ácido alcoxibenzóico de fórmula general



o bien un derivado funcional, o bien una sal alcalina de este ácido, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido en proporción molar de 1:2.

2ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados de la teofilina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT

30 JUN 1917

J. GOMEZ ACEBO Y MODER  
F. Firmador: F. Hernández Rulz