



25 AGO

344457
344457

344457

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA
CION DE ACIDOS METILEN SUSTITUIDOS".

Prioridad: De la solicitud de patente estado-
unidense No. 576,854 del 2 de sep-
tiembre de 1.966.

ES.

25 AC 

1 Este invento se refiere a un nuevo método para la preparación de ácidos [4-(2-metilenalcanoil)fenoxi]acéticos y a las sales, ésteres y amidas derivados de los mismos, no tóxicos y farmacológicamente aceptables.

5 Los estudios farmacológicos demuestran que estos productos son eficaces agentes diuréticos y saluréticos que pueden ser utilizados en el tratamiento de las condiciones asociadas con la retención de electrolitos y fluidos y con la hipertensión. Cuando se administran en
10 dosis terapéuticas, en vehículos convencionales, estos productos reducen eficazmente la cantidad de iones sodio y cloruro en el cuerpo, disminuyen los excesos peligrosos de los niveles de fluido a límites aceptables y, en general, alivian las condiciones asociadas con el edema.

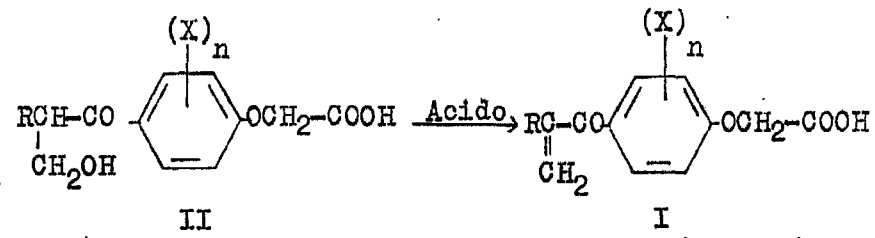
15 También se incluyen dentro de los límites de este invento los ácidos [4-[2-(hidroximetil)alcanoil]fenoxi]acéticos precursores, a partir de los cuales se obtienen los productos ácidos [4-(2-metilenalcanoil)fenoxi]acéticos. Además de su utilidad como productos intermedios,
20 los citados ácidos [4-[2-(hidroximetil)alcanoil]fenoxi]acéticos presentan también actividad diurética y, por lo tanto, también son útiles en el tratamiento de las condiciones asociadas con la retención de electrolitos y fluidos.

25 El procedimiento de este invento consiste en tra-



1 tar un ácido [4-[2-(hidroximetil)alcanoil]fenoxi]acético
 (II, infra) con un reactivo ácido capaz de eliminar agua
 del mismo. En general, puede utilizarse cualquier ácido
 para efectuar la eliminación, siendo necesario solamente
 5 poner la mezcla de reacción suficientemente ácida para
 que se produzca la eliminación de agua. No obstante, se
 ha hallado que el reactivo empleado debe ser de fuerza
 suficiente para resultar un ácido moderadamente fuerte
 o fuerte. Son ejemplos típicos de los ácidos que pueden
 10 utilizarse el ácido sulfúrico concentrado, el ácido pa-
 ra-toluensulfónico monohidrato, el ácido metanosulfóni-
 co, etc y los ácidos de Lewis tales como trifluoruro de
 boro, etc.

15 La siguiente ecuación ilustra este método de prepa-
 ración:



20 donde R es hidrógeno, alquilo, por ejemplo alquilo infe-
 rior como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
 pentilo, etc o alquilo inferior sustituido con trifluor-
 metilo, por ejemplo, 2,2,2-trifluoretilo, 2,2,2-trifluor
 isopropilo, etc; los radicales X son miembros iguales o
 25 diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, al-

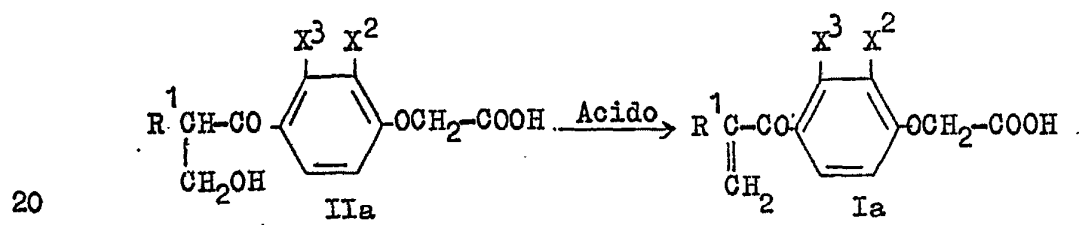
344457



25

1 quilo inferior, alcoxilo inferior o, tomados juntos,
 dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes del
 anillo bencénico pueden unirse para formar una cadena
 de hidrocarbilenos (es decir, un radical orgánico diva-
 5 lente compuesto únicamente por carbono e hidrógeno)
 que contiene de 3 a 4 átomos de carbono entre sus pun-
 tos de enlace, por ejemplo, trimetileno, tetrametileno,
 1,3-butadienileno (es decir, -CH=CH-CH=CH-), etc; y n
 es un número entero con un valor de 1 o 2.

10 Una realización preferida de este invento compren-
 de la eliminación de agua de un ácido [2,3-disustitui-
 do-4-[2-(hidroximetil)alcanoil]fenoxi]acético (IIa, in-
 fra) por tratamiento con un ácido fuerte, de acuerdo
 con la siguiente ecuación, para obtener el correspondien-
 15 te ácido [2,3-disustituido-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]
 acético (Ia, infra):



donde R¹ es alquilo inferior y X² y X³ son miembros
 iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno, haló-
 geno o alquilo inferior. La clase anterior de compues-
 tos presenta una actividad diurética y salurética parti-
 25 cularmente buena y representa un subgrupo preferido den

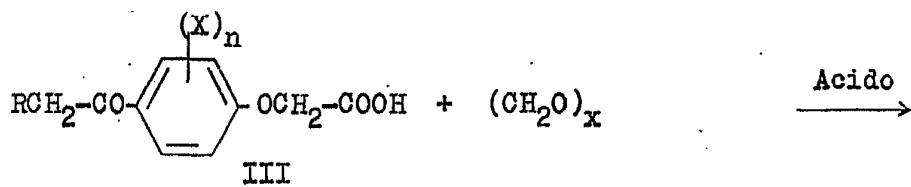
344457



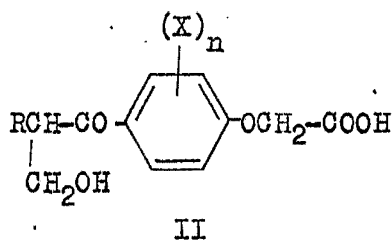
1 tro de los límites de este invento.

5 Los presentes productos, ácidos [4-(2-metilen-
alcanoil)fenoxi]acéticos (I), se obtienen generalmen-
te como sólidos cristalinos y, si se desea, pueden ser
5 purificados por recristalización a partir de un disol-
vente adecuado o de una mezola de disolventes como, por
ejemplo, tetracloruro de carbono, cloruro de butilo,
benceno, ciclohexano, etc, o mezclas de los mismos.

10 Los materiales de partida, ácidos [4-[2-(hidroxi-
metil)alcanoil]fenoxi]acéticos (II), del presente pro-
cedimiento se obtienen convenientemente por reacción
de un ácido (4-alcanoilfenoxi)acético (III, infra) apro-
piado con una solución acuosa de formaldehido o con su
equivalente funcional, por ejemplo con paraformaldehido,
15 trioxano, etc, en presencia de un ácido y, preferible -
mente, en un disolvente adecuado tal como dioxano. La
forma más ventajosa de llevar a cabo la reacción es con
aplicación de calor, por ejemplo, calentando a la tempe-
ratura de reflujo de la mezola de reacción durante perio-
20 dos prolongados. La siguiente ecuación ilustra este méto-
do de preparación:



344457



donde R, X y n son los definidos anteriormente y x es un número entero que vale 1 o un número mayor de 1.

Generalmente, es conveniente generar in situ el ácido [4-[2-(hidroximetil)alcanoil]fenoxi]acético (II), es decir procediendo directamente desde el precursor ácido (4-alcanoilfenoxi)acético (III) hasta el producto ácido [4-(2-metilenalcanoil)fenoxi]acético (I), sin aislar el producto intermedio hidroxilado (II). La ventaja de esta formación in situ reside en el hecho de que las condiciones óptimas empleadas en la preparación de los ácidos [4-[2-(hidroximetil)alcanoil]fenoxi]acéticos (II) son también las condiciones óptimas para convertir dichos productos intermedios (II) en sus correspondientes productos finales; sin embargo, haciendo difícil aislar dichos productos intermedios (II). De hecho, en condiciones seleccionadas de temperatura y acidez, como se describe en algunos de los siguientes ejemplos, la conversión de los productos intermedios (II) a sus correspondientes productos finales (I) es tan rápida que la cantidad de producto intermedio (II) en la mezcla de reac -

344457



75

1 oión es en cualquier momento notablemente pequeña.

5 Dentro del invento está incluida la preparación de las sales no tóxicas y farmacológicamente aceptables de los presentes productos (I). En general, se conside-
ra dentro de los límites de este invento cualquier base
que forme una sal de adición con ácido con los citados
10 productos ácidos [4-(2-metilenalcanoil)fenoxi]acéticos (I) y cuyas propiedades farmacológicas no produzcan un efecto fisiológico adverso cuando son ingeridas por el sistema corporal; por lo tanto, las bases adecuadas in-
cluyen, por ejemplo, los hidróxidos, carbonatos, etc,
de metales alcalinos y alcalino-térreos, amoniaco, ami-
nas primarias, secundarias y terciarias, tales como mo-
noalquilaminas, dialquilaminas y trialquilaminas, aminas
15 heterocíclicas nitrogenadas, por ejemplo piperidina, etc.

Este invento también se refiere a la preparación de los derivados ésteres y amidas de los presentes produc-
tos (I) e incluye todos estos derivados que son compati-
bles con el sistema corporal y cuyas propiedades farmacoló-
20 gicas no produzcan un efecto fisiológico adverso. Los ésteres y amidas comprendidos dentro del invento inclu-
yen, por ejemplo, los derivados ésteres alquílicos, és-
teres dialquilaminoalquílicos y amidas, N-alquilamidas,
N-(dialquilaminoalquil)amidas y N-amidas heterocíclicas
25 como, por ejemplo, amidas derivadas de aminas heterocí-

344457

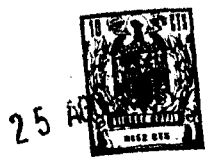


1 clicas como pirrolidina, piperidina, morfolina, etc;
 cuyos ésteres y amidas se preparan siguiendo el pro-
 cedimiento del invento a partir de los correspondien-
 tes derivados ésteres y amidas de los ácidos [4- [2-
 5 (hidroximetil)alcanoil]fenoxi]acéticos de partida que,
 a su vez, se obtienen a partir de los correspondientes
 ésteres y amidas de los ácidos (4-alcanoilfenoxi)acéti-
 cos precursores.

Los métodos anteriores y otros métodos equivalen-
 10 tes para la preparación de los ésteres y amidas de los
 productos de este invento serán evidentes para aquéllos
 que posean un conocimiento ordinario de la técnica y,
 hasta tanto que dichos derivados sean no tóxicos y fi-
 siológicamente aceptables para el sistema corporal, di-
 15 chos ésteres y amidas son los equivalentes funcionales
 de los correspondientes ácidos [4-(2-metilenalcanoil)
 fenoxi]acéticos (I).

Los ejemplos que siguen ilustran los productos (I),
 ácidos [4-(2-metilenalcanoil)fenoxi]acéticos, y los áci-
 20 dos [4- [2-(hidroximetil)alcanoil]fenoxi]acéticos de par-
 tida (II) de este invento y los métodos para su prepa-
 ración. No obstante, los ejemplos son solamente ilustra-
 tivos y resultará evidente para los que posean un cono-
 cimiento ordinario de la técnica que todos los produc-
 25 tos abarcados por la fórmula I, supra, pueden ser pre-

344457



1 parados sustituyendo los materiales de partida cita-
dos en los ejemplos por otros apropiados.

EJEMPLO 1

Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético

5 Una mezcla de 11,6 g (0,04 moles) de ácido (2,3-
dicloro-4-butirilfenoxi)acético, 4,88 g (0,163 equiva-
lentes en moles) de paraformaldehído, 7,6 g (0,04 mo-
les) de ácido p-toluensulfónico monohidrato y 100 ml
de dioxano se agita mecánicamente y se calienta en ba-
10 ño de vapor durante 20 horas. La temperatura interna
de la mezcla de reacción es de 86°C.

Tomando una pequeña muestra de la mezcla de reac-
ción a intervalos periódicos, puede demostrarse la pre-
sencia del producto intermedio ácido [2,3-dicloro-4-[2-
15 (hidroximetil)butiril]fenoxi]acético por cromatografía
en capa delgada y espectroscopía infrarroja.

El disolvente se separa a presión reducida utili-
zando un evaporador rotatorio y el residuo se disuelve
en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica
20 se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se se-
para en un evaporador rotatorio. El residuo sólido,
9,2 g (76 %), se identifica como ácido [2,3-dicloro-4-
(2-metilenbutiril)fenoxi]acético. Por recristalización
repetida en tetracloruro de carbono se obtiene un pro-
25 ducto purificado que funde a 124-125°C.

344457



1

EJEMPLO 2

Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético

La reacción se lleva a cabo como en el Ejemplo 1, a excepción de que el ácido p-toluensulfónico monohidrato es sustituido por ácido sulfúrico concentrado (4 g, 0,08 equivalentes en moles) y el tiempo de calefacción es de 7 horas. El rendimiento en ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético cristalizado una vez es de 5,1 g (42 %). Por nueva recristalización se obtiene un producto purificado que funde a 124-125°C.

5

10

EJEMPLO 3

Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético

La reacción se lleva a cabo como en el Ejemplo 1, a excepción de que el paraformaldehído es sustituido por trioxano (4,88 g, 0,16 equivalentes en moles), el ácido p-toluensulfónico monohidrato es sustituido por ácido sulfúrico concentrado (22 g, 0,04 equivalentes en moles) y la mezcla de reacción se calienta durante 11½ horas. El rendimiento en ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético cristalizado una vez es de 6,5 g (54 %). Por nueva recristalización en tetracloruro de carbono se obtiene un producto purificado que funde a 124-125°C.

15

20

25

344457

25



1

EJEMPLO 4

Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético

La reacción se lleva a cabo como en el Ejemplo 3, a excepción de que el trioxano es sustituido por solución acuosa al 38 % de formaldehído (12,64 g, 0,16 equivalentes en moles) y de que el tiempo de reacción es de 25 horas. El rendimiento en ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético recristalizado una vez es de 6,45 g (53 %). Por nueva recristalización se obtiene un producto purificado que funde a 124-125°C.

5

10

EJEMPLO 5

Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético

La reacción se lleva a cabo como en el Ejemplo 2, a excepción de que la cantidad de ácido sulfúrico concentrado es de 2 g (0,04 equivalentes en moles) en lugar de 4 g (0,08 equivalentes en moles) y de que el tiempo de calefacción es de 11½ horas. El rendimiento en ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético recristalizado una vez es de 6,5 g (54 %). Por nueva recristalización se obtiene un producto purificado que funde a 124-125°C.

15

20

EJEMPLO 6

Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético

La reacción se lleva a cabo como en el Ejemplo 1, a excepción de que el ácido p-toluensulfónico monohidra

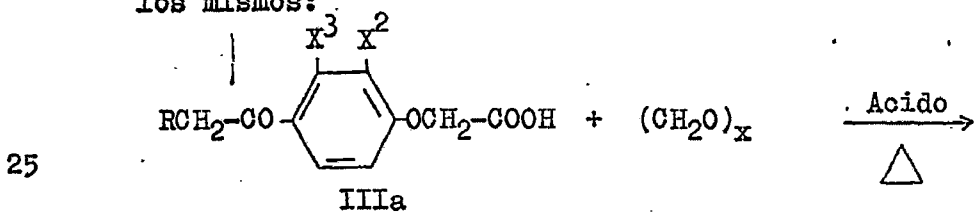
25

344457



1 to se sustituye por eterato de trifluoruro de boro (5,68 g,
 0,04 moles) y de que el tiempo de calefacción es de 7 ho-
 ras. El ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi] acé-
 tico así obtenido funde a 124-125°C después de varias re-
 5 cristalizaciones.

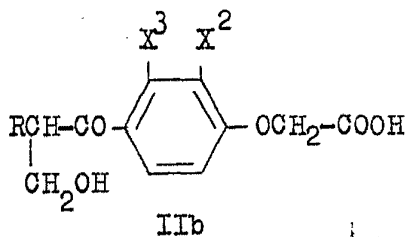
De forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 más
 arriba para la preparación de ácido [2,3-dicloro-4-(2-
 metilenbutiril)fenoxi] acético, pueden obtenerse todos los
 productos (I), ácidos [4-(2-metilenalcanoil)fenoxi] acé-
 10 ticos, de este invento. Así, sustituyendo el ácido (2,3-
 dicloro-4-butirilfenoxi) acético del Ejemplo 1 por el áci-
 do (4-alcanoilfenoxi) acético apropiado y empleando para-
 formaldehído o su equivalente funcional y siguiendo prác-
 ticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pue-
 15 den sintetizarse todos los productos, ácidos [4-(2-metilen
 alcanoil)fenoxi] acéticos, y todos los intermediarios, áci-
 dos [4-[2-(hidroximetil)alcanoil]fenoxi] acéticos, de este
 invento. La siguiente ecuación ilustra la reacción del
 Ejemplo 1 y, junto con la Tabla I (infra), describe los
 20 materiales de partida del procedimiento y los correspon-
 dientes productos e intermediarios obtenidos a partir de
 los mismos:



344457



25 AG



5
Acido
↓

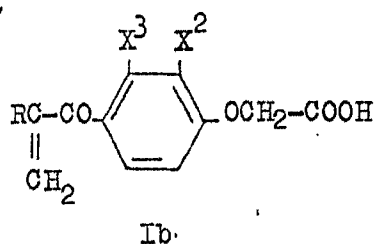


TABLA I

<u>Ej.</u>	<u>R</u>	<u>X²</u>	<u>X³</u>	<u>(CH₂O)_x</u>	<u>p.f. °C, Ib</u>
7	-C ₂ H ₅	H	Cl	Paraformaldehido	109-111
8	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	Trioxano	83,5-84,5
9	-C ₂ H ₅	-CH=CH-CH=CH		Formaldehido acuoso al 38 %	106-109
10	-CH(CH ₃) ₂	H	Cl	Trioxano	122,5-123,5
11	-C ₂ H ₅	Cl	-CH ₃	Paraformaldehido	89-91
12	-C ₂ H ₅	-CH ₃	Cl	Formaldehido acuoso al 38 %	113-114
13	-CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Paraformaldehido	139-140
14	-C ₂ H ₅	H	-OCH ₃	Paraformaldehido	110-111,5
15	-CH ₃	H	H	Trioxano	124,5-126,5
16	-CH ₂ -CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	Paraformaldehido	82-84

15

20

25



1.

TABLA I (continuación)

<u>Ej.</u>	<u>R</u>	<u>X²</u>	<u>X³</u>	<u>(CH₂O)_x</u>	<u>p.f. °C, Ib</u>
17	-CH(CH ₃)(CF ₃)	H	-CH ₃	Paraformaldehido	116-118
5	-C ₂ H ₅		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Formaldehido acuoso al 38 %	80-82
19	-C ₂ H ₅		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Paraformaldehido	89-91

10 Los productos de este invento pueden ser administrados en una amplia variedad de dosis terapéuticas en vehículos convencionales, por ejemplo, por administración oral en forma de cápsula o tableta, así como por inyección intravenosa. También la dosis de los productos puede variar dentro de amplios límites, por ejemplo, en forma de cápsulas o tabletas rayadas conteniendo 5, 10, 20, 25, 50, 100, 150, 250, y 500 miligramos, es decir, de 5 a unos 500 miligramos, de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que va a ser tratado. Estas dosis se encuentran muy por debajo de la dosis tóxica o letal de los productos.

20

Una forma de dosis unidad adecuada para estos productos puede prepararse mezclando 50 mg de un ácido [4-(2-metilenoalcanoil)fenoxi] acético o una sal, éster o amida no tóxica y farmacológicamente aceptable, derivado del mismo, con 144 mg de lactosa y 6 mg de estearato magnésico y colocando los 200 mg de mezcla en una cápsula de ge

25



1 latina del nº 3. Análogamente, empleando más ingredien-
 te activo y menos lactosa pueden introducirse otras for-
 mas de dosificación en cápsulas de gelatina del nº 3 y
 si fuera necesario mezclar más de 200 mg de ingredientes,
 5 pueden emplearse cápsulas mayores. Los comprimidos, las
 píldoras u otras dosis unidad deseadas pueden prepararse
 para incorporar los compuestos de este invento por méto-
 dos convencionales y, si se desea, pueden prepararse co-
 mo elixires o como soluciones inyectables por métodos co-
 10 nocidos por los farmacéuticos.

Se encuentra también dentro de los límites de este
 invento la combinación de dos o más compuestos del mismo
 en una forma de dosis unidad o la combinación de uno o
 más de los compuestos con otros diuréticos y saluréticos
 15 conocidos o con otros agentes terapéuticos y/o nutriti-
 vos deseados, en forma de unidad de dosificación.

El siguiente Ejemplo se incluye para ilustrar la
 preparación de una forma de dosificación representativa:

EJEMPLO 20

20 Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingredien-
te activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
Acido [2,3-dicloro-4-(metilenbutiril)fe-	
noxi]acético	50 mg
25 Lactosa	144 mg

344457

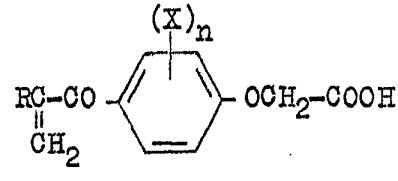


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos metilen sustituidos de fórmula:

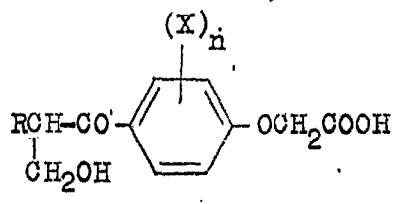
5



10

donde R es hidrógeno, alquilo o alquilo inferior sustituido con trifluormetilo; los radicales X son miembros iguales o distintos seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o, tomados juntos, dos radicales X en átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico pueden unirse para formar una cadena hidrocarbilenos que contiene de 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de enlace; y n es un número entero que vale 1 o 2; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

15



20

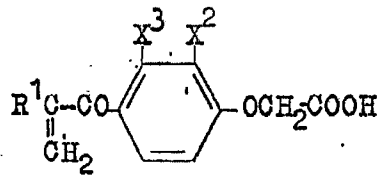
donde R, X y n son los definidos anteriormente, con un ácido.

2. Un procedimiento para la preparación de ácidos metilen sustituidos de fórmula:

25

25 A
ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO
DEPARTAMENTO DE ECONOMIA Y FINANZAS
REGISTRO DE MARCA Y PATENTE

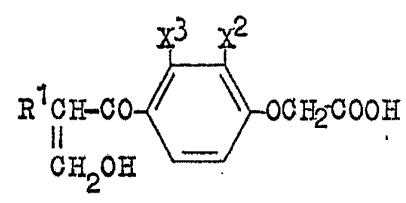
1



5

donde R¹ es alquilo inferior y X² y X³ son miembros iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

10



15

donde R¹, X² y X³ son los definidos anteriormente, con un ácido.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que X² y X³ son halógeno.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que X² es hidrógeno y X³ es halógeno.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que X² y X³ son alquilo inferior.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que X² es halógeno y X³ es alquilo inferior.

25

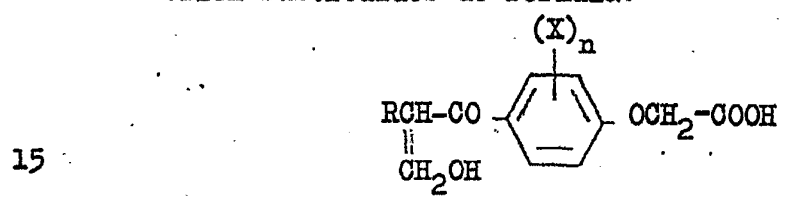
7. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que X² es alquilo inferior y X³ es halógeno.



1 8. Un procedimiento para la preparación de ácidos
metilén sustituidos y particularmente ácido [2,3-dicloro-
4-(2-metilenbutiril)fenoxil] acético que consiste en tra-
tar ácido [2,3-dicloro-4-[2-(hidroximetil)-butiril] fenoxi]
5 acético con un ácido.

9. Un procedimiento para la preparación de ácidos me-
tilén sustituidos y particularmente ácido [3-cloro-4-(2-
metilenbutiril)fenoxi] acético que consiste en tratar áci-
do [3-cloro-4-[2-(hidroximetil)butiril] fenoxi] acético
10 con un ácido.

10. Un procedimiento para la preparación de ácidos me-
tilén sustituidos de fórmula:

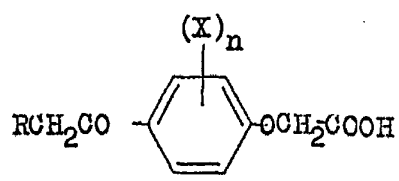


donde R es hidrógeno, alquilo o alquilo inferior sustitui-
do con trifluormetilo; los radicales X son miembros igua-
les o diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno,
20 alquilo inferior, alcoxilo inferior o, tomados juntos, dos
radicales X en átomos de carbono adyacentes del anillo ben-
cénico pueden estar unidos para formar una cadena de hidro-
carbilenos que contiene de 3 a 4 átomos de carbono entre sus
puntos de enlace; y n es un número entero con un valor de 1
25 ó 2; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

344457



1

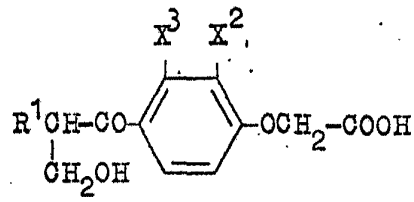


5

donde R, X y n son los definidos anteriormente, con formaldehído, paraformaldehído o trioxano, en presencia de un ácido.

10

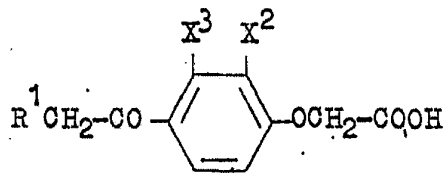
11. Un procedimiento para la preparación de ácidos metilen sustituidos de fórmula:



15

donde R¹ es alquilo inferior y X² y X³ son miembros iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

20



25

donde R¹, X² y X³ son los definidos anteriormente, con formaldehído, paraformaldehído o trioxano, en presencia de un ácido.



1 12. Un procedimiento según la Reivindicación 11,
en el que R^1 es alquilo inferior y X^2 y X^3 son halóge-
no.

5 13. Un procedimiento según la Reivindicación 11,
en el que R^1 es alquilo inferior; X^2 es hidrógeno y X^3
es halógeno.

10 14. Un procedimiento para la preparación de áci-
dos metilen sustituidos y particularmente [2,3-dicloro-
4-[2-(hidroximetil)butiril]fenoxi] acético que consiste
en tratar ácido (2,3-dicloro-4-butirilfenoxi) acético
con paraformaldehído, en presencia de un ácido.

15 15. Un procedimiento para la preparación de áci-
dos metilen sustituidos y particularmente [3-cloro-4-
[2-(hidroximetil)butiril]fenoxi] acético que consiste
en tratar ácido (3-cloro-4-butirilfenoxi) acético con
paraformaldehído, en presencia de un ácido.

20 16. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-
licita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACI-
DOS METILEN SUSTITUIDOS".

25

344457



25

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de veinti
dós páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 de agosto de 1967.

5

BERNARDO UNGRIA.

p.p.

10

15

20

25

344457