

Le A 11 057-8p.

A.61K ∞/∞

358795

*Memoria Descriptiva*

13



*sobre:*

"Procedimiento para la preparaci3n de di-N-3xidos-(1,4)-quinoxalinas 3-carboxamidas".

*Solicitante*

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad alemana, residente en  
Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

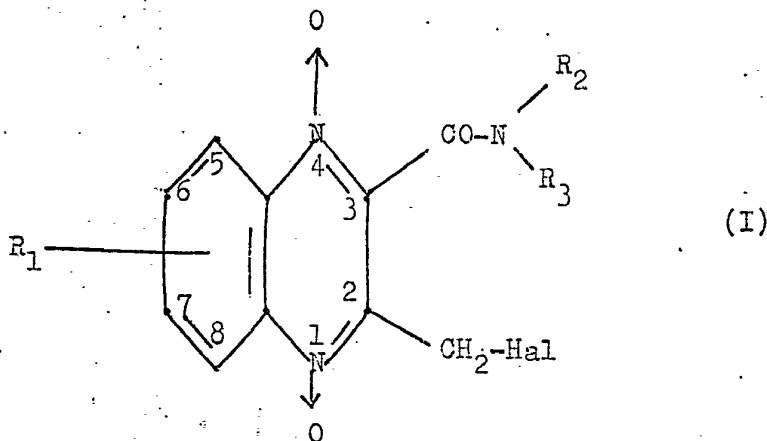
La presente invenci3n se refiere a nuevos di-N-3xidos-(1,4)-quinoxalinas 3-carboxamidas que tienen propiedades quimioterap3uticas, as3 como a un procedimiento para su preparaci3n.

5.

Se ha encontrado que se obtienen nuevas



di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalinas 3-carboxamidas, si  
di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalinas 2-halogenoetil-3-  
carboxamidas de fórmula general (I)



en la cual representan

5.  $R_1$  hidrógeno, alquilo de bajo peso molecular, alcoxi de bajo peso molecular o cloro,
- $R_2$  hidrógeno, radicales alquilo de cadena recta o ramificada eventualmente sustituidos por un radical hidróxi, alcoxi de bajo peso molecular, carbalcoxi, mono- o dialquilamino,
10.  $R_3$  puede representar hidrógeno y, además, puede ser igual a o distinto de  $R_2$  y, en el caso de representar  $R_2$  hidrógeno,  $R_3$  puede representar también el radical ciclohexilo, y en el caso de que
15.  $R_2$  y  $R_3$  signifiquen radicales alquilo, estos radicales conjuntamente con el nitrógeno de la anida pueden ser componentes de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, y
- Hal representa cloro o bromo,
20. se hacen reaccionar, en un disolvente orgánico, eventualmente en presencia de agua, a una temperatura com-





13 ENE 1969

dentemente una excelente eficacia quimioterapéutica.

Los citados radicales alquilo y alcoxi  $R_1$  tienen, por lo general, 1 a 4 átomos de carbono.

Los mencionados radicales alquilo  $R_2$  y  $R_3$  contienen

5. 1 a 12, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Los sustituyentes (alcoxi, carbaloxi) de los referidos restos alquilo  $R_2$  y  $R_3$  tienen generalmente 1 a 4 átomos

de carbono en el grupo alquilo, los grupos mono- y

dialquilamino también tienen, por lo general, 1 a 4

10. átomos de carbono por grupo alquilo. Para el caso de

que  $R_2$  y  $R_3$  juntos sean componentes de un anillo heterocíclico, éste, además del átomo de nitrógeno de la

amida puede contener además un átomo de nitrógeno o

de oxígeno ulterior; en el caso del anillo de 6 miembros,

15. el heteroátomo ulterior se encuentra preferiblemente en la posición para con relación al átomo de nitrógeno de la amida, pudiendo el átomo de hidrógeno,

ligado al átomo de nitrógeno adicional, estar eventualmente sustituido por un radical alquilo de bajo

peso molecular (de 1 a 4 átomos de carbono) que a su

vez puede estar sustituido por un grupo hidroxil, metoxi o acetoxi.

20. Si se emplean, como sustancias de partida, di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxamidas y benzoato de sodio, se puede representar el desarrollo de reacción por el siguiente esquema de fórmulas:

25. Si se emplean, como sustancias de partida, di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxamidas y benzoato de sodio, se puede representar el desarrollo de reacción por el siguiente esquema de fórmulas:

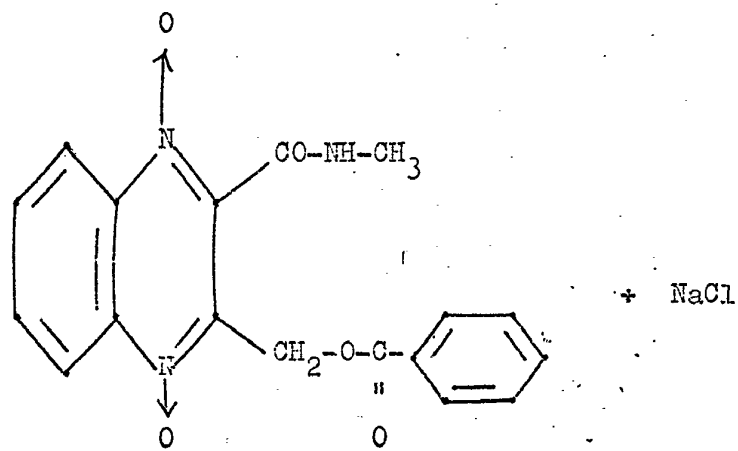
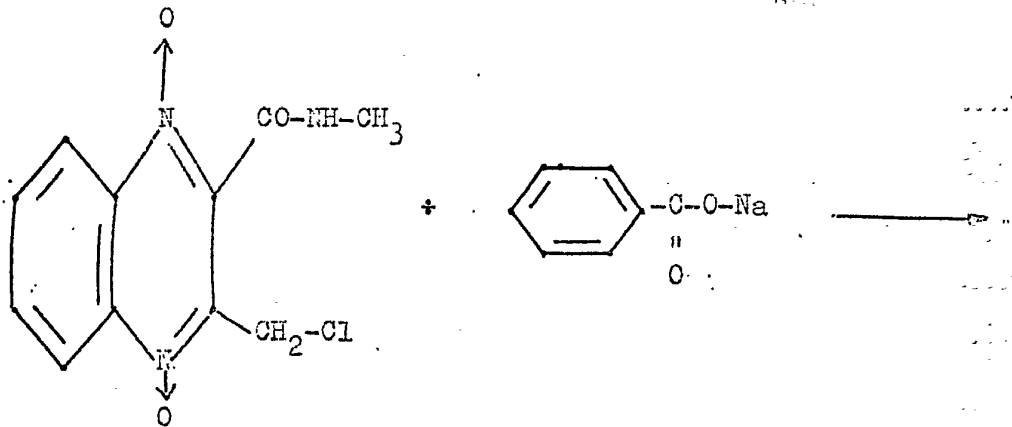
Si se emplean, como sustancias de partida,

di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxamidas y benzoato de sodio, se puede representar el desarrollo de reacción por el siguiente esquema de fórmulas:

Si se emplean, como sustancias de partida,

di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxamidas y benzoato de sodio, se puede representar el desarrollo de reacción por el siguiente esquema de fórmulas:

las:



Como ejemplos de las di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalinas 2-halogenometil-3-carboxamidas aplicables como compuestos para el procedimiento según la invención, sean mencionadas en detalle las siguientes:

5.

di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboximetilamida,

di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxibutilamida,

10.

di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-cloro-metil-3-carboxi-2-metoxi-etilamida,



- di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxi-  
dimetilamida,  
di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxi-  
β-acetoxi-metilamida,  
5. di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxi-  
ciclohexilamida,  
di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina de ácido 2-bromometil-  
3-carboxi-pirrolidilamida,  
10. di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina de ácido 2-clorometil-  
3-carboxamida,  
di-N-óxido-(1,4)-7-metil-quinoxalina 2-cloro-metil-  
3-carboxi-metilamida,  
di-N-óxido-(1,4)-7-metoxi-quinoxalina 2-cloro-metil-  
3-carboxi-metilamida,  
15. di-N-óxido-(1,4)-7-cloro-quinoxalina 2-cloro-metil-  
3-carboxi-metilamida,  
di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxi-  
piperacilamida,  
20. Como sales de ácido monocarboxílico emplea-  
dos como componentes de reacción, a título de ejemplo,  
sean mencionados: acetato de sodio, acetato de pota-  
sio, acetato de amonio, benzoato de sodio, salicila-  
to de sodio, cloroacetato de sodio, o-metoxi-benzoa-  
to de sodio, o-acetoximetilbenzoato de sodio, tica-  
25. cetato de sodio.  
Por cada mol de di-N-óxido-(1,4)-quinoxala-  
lina 2-halogenometil-3-carboxamida se aplican 1 a 2  
moles de una de las mencionadas sales de ácido mono-  
carboxílico en forma sólida o disuelta en agua. Co-  
30. mo diluyentes pueden emplearse disolventes orgánicos



miscibles con agua, alcoholes de bajo peso molecular, preferiblemente etanol, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, dioxano. Una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, consiste en que 1 mol de la referida di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-halogenometil-3-carboxamida se suspende o se disuelve en uno de los citados diluyentes orgánicos y en que se agregan 1 a 2 moles de la sal de ácido monocarboxílico en forma de una solución acuosa concentrada.

Las reacciones se llevan a cabo a una temperatura comprendida entre 40°C y 160°C aproximadamente, preferiblemente a una temperatura de entre unos 60°C y unos 100°C.

Las di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalinas-3-carboxiamidas de fórmula (I), obtenidas según la invención, son sustancias cristalinas incoloras o de color amarillo claro hasta encarnado. Se separan, en general, por enfriamiento de la mezcla de reacción en forma cristalina y pueden aislarse y eventualmente purificarse en forma usual.

Como ya se ha mencionado, los nuevos compuestos susceptibles de obtenerse por el procedimiento, muestran una eficacia quimioterapéutica. Su efecto quimioterapéutico fue ensayado con animales (administración oral y subcutánea) en casos de infecciones bacterianas agudas e in vitro. En ambos casos, muestran un efecto antibacteriano muy bueno, abarcando el campo de acción bacterias tanto gram-negativas, como gram-positivas. Los compuestos pueden ser ad-



ministrados tanto oral, como parenteralmente.

- Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar, en casos de infecciones generales agudas, diariamente cantidades de aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 150 mg por Kg del peso de cuerpo, a fin de lograr resultados eficaces. No obstante, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas y ésto en dependencia del tipo de infección o de la clase de bacterias, del peso de cuerpo del animal de ensayo, respectivamente de la vía de administración, pero también en dependencia de la clase de animales y de su reacción individual con respecto al medicamento, respectivamente del tipo de su formulación y del tiempo o intervalo a que se hace la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar una cantidad menor que la precitada cantidad mínima, mientras que en otros casos ha de excederse del precitado límite superior. Para la medicina humana se prevé el mismo margen de dosificación, en cuyo caso pueden entrar en consideración dosificaciones hasta más bajas debido a las condiciones de metabolismo diferentes.
- Los productos quimioterapéuticos pueden encontrar aplicación como tales o bien en combinación con sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversas sustancias inertes de vehículo, entran en consideración pastillas, cápsulas, polvos, preparaciones pulverizables, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares.
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.



Tales sustancias vehículo comprenden diluyentes o rellenos sólidos, un medio acuoso estéril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y lo similar. Naturalmente, las pastillas y formas de administración que entran en consideración para la administración oral, pueden estar provistas de un aditivo edulcorante. El compuesto terapéuticamente activo, en el precitado caso, debe estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% por peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.

En el caso de la administración por vía bucal, las pastillas pueden contener naturalmente también adiciones, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicalcio, conjuntamente con diversos aditivos, preferiblemente fécula de patata y similares, y aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, gelatina y similares. Además, pueden emplearse concomitantemente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco, para la producción de las pastillas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la administración oral, la sustancia activa puede encontrar aplicación conjuntamente con diversos agentes que corrigen el sabor, con colorantes, emulsivos y/o conjuntamente con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y compuestos similares, respectivamente combinaciones de los mismos.



5. Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas en aceite de sésamo o de maní o en propilenglicol o N,N-dimetilformamida acuosa, así como soluciones acuosas estériles en el caso de compuestos hidrosolubles.

10. En caso necesario, tales soluciones acuosas deben ser amortiguadas en forma usual y, además, el diluyente acuoso debe ser ajustado de antemano a la condición isotónica mediante la adición de la cantidad necesaria de sal o glucosa. Tales soluciones acuosas se presentan particularmente bien para inyecciones intravenosas, intramusculares e intraperitoneales.

15. La preparación de tales medios acuosos estériles se hacen en forma conocida.

20. Del siguiente resumen queda evidente la eficacia de algunos de los compuestos descritos, correspondiendo los números de los compuestos ensayados a los números de los ejemplos dados a continuación. En los ensayos con animales, ratones blancos, los animales interperitonealmente infectados fueron tratados con administraciones subcutáneas u orales como sigue:

25. 1) Una sola administración subcutánea o peroral de 1.000 mg, 500 mg, 200 mg, 100 mg, 50 mg, 25 mg, 12,5 mg, respectivamente 6,25 mg/kg, 15 minutos antes o 90 minutos después de la infección,
30. 2) Dos (respectivamente tres) administraciones de 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, respectivamente



13 FEB 1960

150 mg/kg, dos horas antes y 5 horas después de la infección.

- 5. 3) Cuatro administraciones de 50 mg, respectivamente 150 mg/kg, 2 horas antes de la infección, un poco antes de la infección, 3 horas, 5 horas y (o) 21 horas y 29 horas después de la infección.

Como gérmenes de infección fueron empleados E. coli, Klebsiella, Staphylococcus aureus, Diplococcus pneumoniae, respectivamente Streptococcus pyogenes, Proteus mirabilis y Pseudomonas aeruginosa.

10.

La  $DE_{100}$  de los compuestos mas eficaces contra E. coli C 165, respectivamente Staphylococcus aureus 133 (por ejemplo 3, 4, 11, 16), con una sola administración peroral o subcutánea, está entre 5 mg/kg y 100 mg/kg.

15.

La  $DL_{50}$  está dentro del margen de dosificación de aproximadamente 400 mg/kg hasta aproximadamente 1.500 mg/kg en una sola administración oral a ratones. Por consiguiente, las sustancias son relativamente atóxicas, en vista de que los compuestos menos compatibles se distinguen por una eficacia mas elevada y, por ello, son aplicados en una dosificación baja solamente.

20.

También en el caso de un tratamiento de ratas con dos administraciones diarias de 60 mg/kg por vía bucal durante dos semanas, las sustancias eran perfectamente compatibles. En el caso de infecciones ascendentes agudas de las vías urinarias de ratas (pielonefritis), fueron aplicadas con éxito dosificaciones de 2 x 15 mg/kg durante 7 a 10 días.

25.

30.



In vitro, las sustancias tienen un efecto bacteriostático y bactericida. En el ensayo in vitro los nuevos compuestos son eficaces también contra infecciones de Mycoplasma, siendo los mismos aplicados en cantidades de aproximadamente 5  $\gamma$  hasta aproximadamente 50  $\gamma$  /ml.

Ensayos con ratones blancos

Germen de infección                      100% de animales sobrevivientes a las 24 horas de la infección Substancia

1            2            3            4            5            6            7            8

---

E.coli O 165  
Dosis mg/kg oral y subcutánea    1 x 25    1 x 6    1 x 10    1 x 10    1 x 25    1 x 25    1 x 12    1 x 10

---

Staph.aureus 133  
Dosis mg/kg oral y subcutánea    1 x 100    1 x 100    1 x 75    1 x 100    1 x 50    1 x 100    1 x 100    1x75

---



13

-13-

Valores de inhibición in vitro

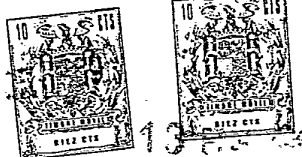
µg/ml de medio de cultivo

Concentración mínima de inhibición en Sustancia

	11	12	13	14	16	1	2	3	5	6	7	8
Bacteria												
E. coli	10-100	10-100	10-100	>10-100	10-100	10	10-100	5	10-100	10-100	10-100	100
ps. aerug.	>100	>100	100	>100	>100	100	>100	100	>100	>100	>100	>100
Proteus sp.	100	100	100	>100	100	10	10	10	10	100	100	100
Klebs. sp.	10-100	>100	10-100	>100	10-100	10	5	5	10-100	10-100	100	100
Staph. aureus	100	100	100	>100	10	10	10	10	10	100	100	100
Streptoc. pyog.	10	10	100	100	100	10	10	100	10	>100	10	10

µg/ml de medio de cultivo

11	12	13	14	16	Bacteria
10-100	10-100	10-100	>10-100	10-100	E.coli
>100	>100	100	>100	>100	Pa.aerug
100	100	100	>100	100	Proteus sp
10-100	>100	10-100	>100	10-100	Klebs.sp.
100	100	100	>100	10	Staph.aure
10	10	100	100	100	Streptoc. pyog.



Valores de inhibición in vitro

Concentración mínima de inhibición en Sustancia

Bacteria	2	3	1	5	6	7	8
E. coli 10-100%	5	10	10-100	10-100	10-100	10-100	100
Ps. aerug 100	100	100	>100	>100	>100	>100	>100
Proteus sp: 10	10	10	10	100	100	100	100
Klebs. sp. 5	5	10	10-100	10-100	100	100	100
Staph. aureus 10	10	10	10	100	100	100	100
Streptoc. pyog. 10	100	10	10	>100	10	10	10



13 ENE 1969

Ejemplo 1 -

5. Se suspenden 28,2 g (0,1 mol) de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-clorometil-3-carboxietilamida en 100 cm<sup>3</sup> de etanol; se agrega la solución de 16 g (0,2 moles) de acetato de sodio en 25 cm<sup>3</sup> de agua y se calienta hasta la ebullición. Al cabo de aproximadamente 30 minutos se obtiene una solución. Se calienta durante otros 15 minutos y entonces se enfría. Se separan 20 g (= 66% de la teoría) de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina de 2-acetoximetil-3-carboxi-etilamida como cristales amarillos que después del lavado con agua fría y después de la redisolución en metanol, funden a 153°C.

10. Análisis: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (peso molecular 305)  
calculado: C = 55,1% H = 4,92% N = 13,7%  
15. encontrado: C = 55,4% H = 5,1% N = 14,1%

En forma análoga al Ejemplo 1, pueden obtenerse los compuestos indicados en el siguiente resumen:



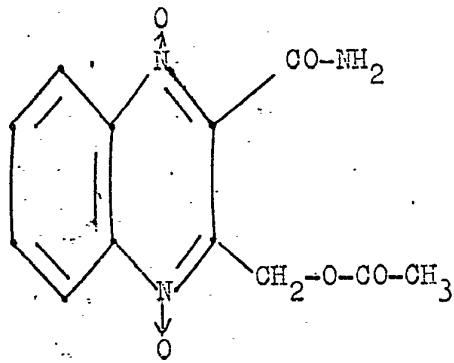
Ejemplo  
Nº.

Fórmula

P.f.en°C  
Z = descom  
posición

aspecto

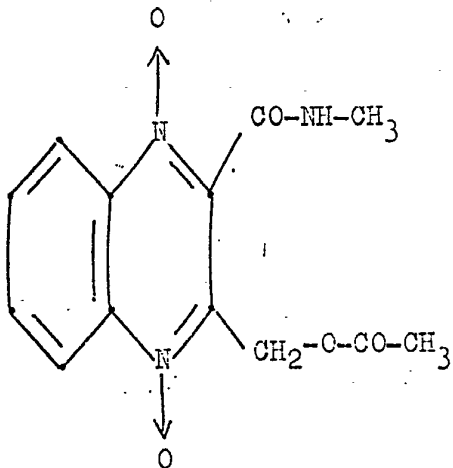
2



224

cristales de  
color amarillo  
claro

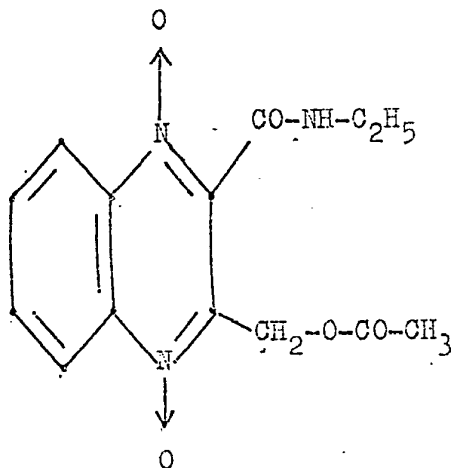
3



169

cristales de  
color amari-  
llo claro

4



153

cristales de  
color amari-  
llo claro



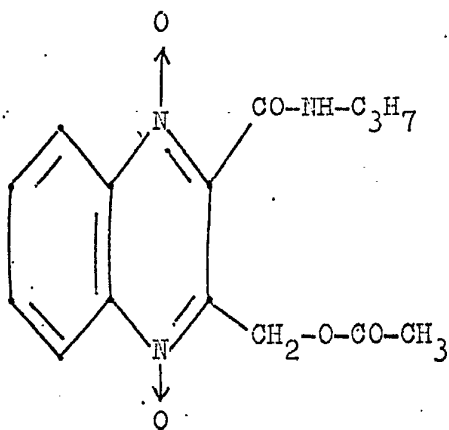
Ejemplo  
Nº

Fórmula

P.f. en °C  
Z = descom-  
posición

aspecto

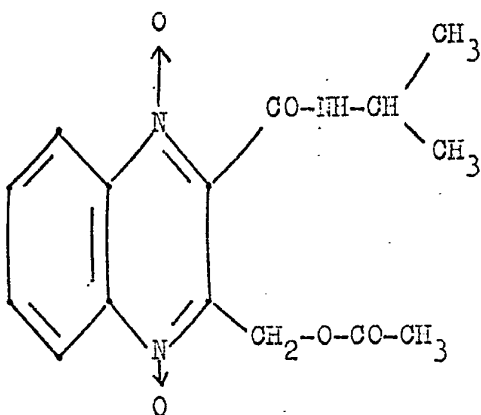
5



144

cristales  
de color  
amarillo  
claro

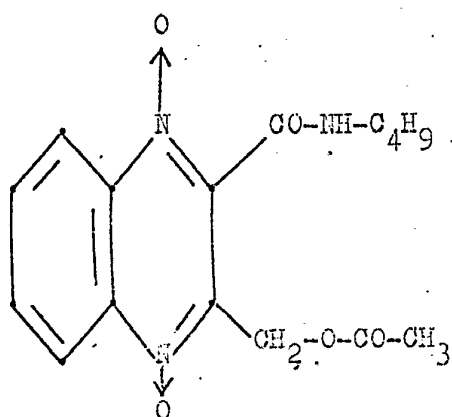
6



156

cristales  
de color  
amarillo  
claro

7



106

cristales  
de color  
amarillo  
claro

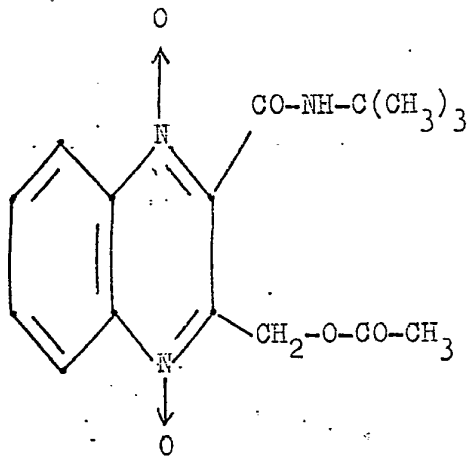
Ejemplo  
Nº

Fórmula

P.f. en °C  
Z = descom-  
posición

aspecto

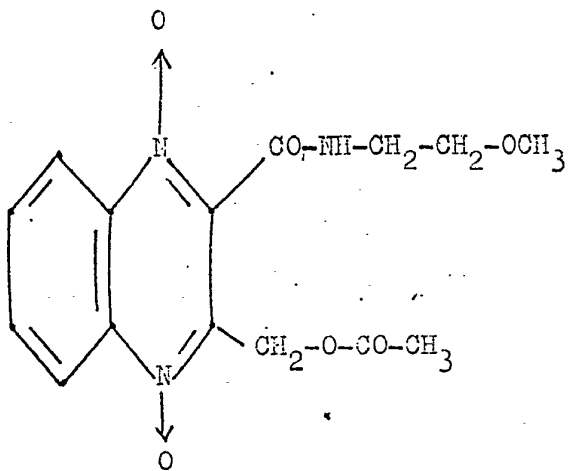
8



220

cristales  
de color  
amarillo  
claro

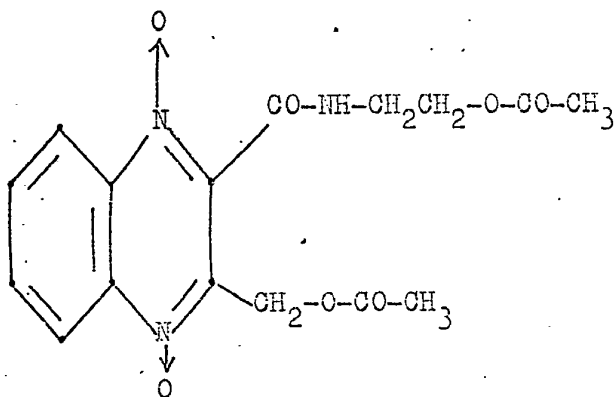
9



145

cristales  
de color  
amarillo  
claro

10



156

cristales  
de color  
amarillo  
claro

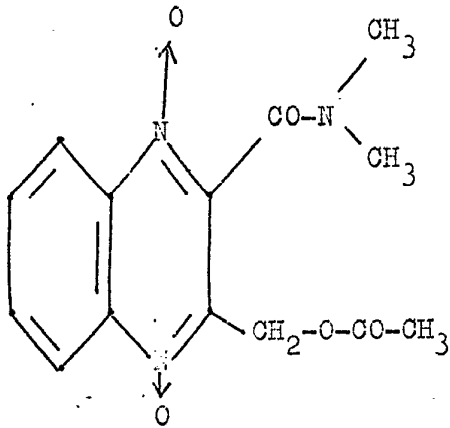
Ejemplo  
Nº

Fórmula

P.f. en °C  
Z = descom-  
posición

aspecto

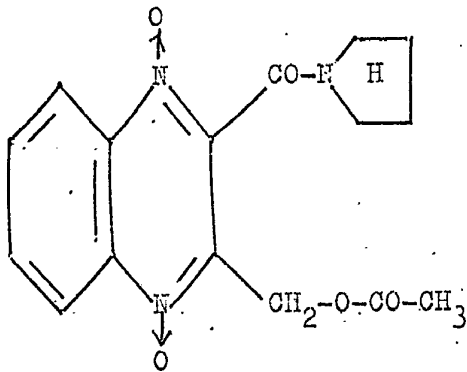
11



213

cristales de  
color amari-  
llo claro

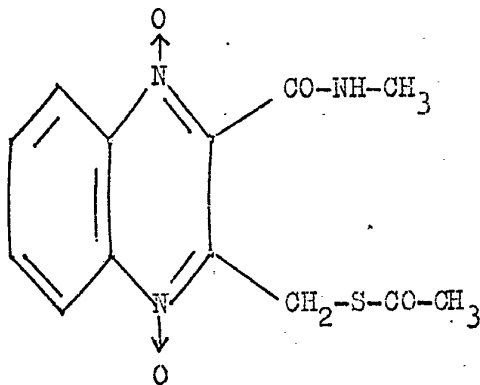
12



157

cristales  
de color  
amarillo  
claro

13



204 (Z)

cristales  
de color  
amarillo  
claro



13 ENE 1969

Ejemplo Nº	Fórmula	P.f. en °C Z = descom- posición	aspecto
14		140	cristales de color amarillo claro
15		221	cristales de color amarillo claro
16		204	cristales de color amarillo claro



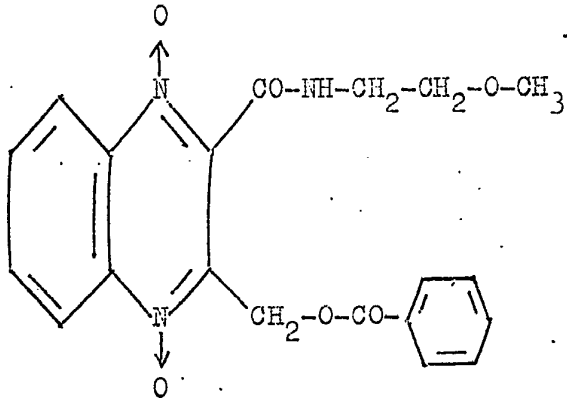
Ejemplo  
Nº

Fórmula

P.f. en °C  
Z = descom-  
posición

aspecto

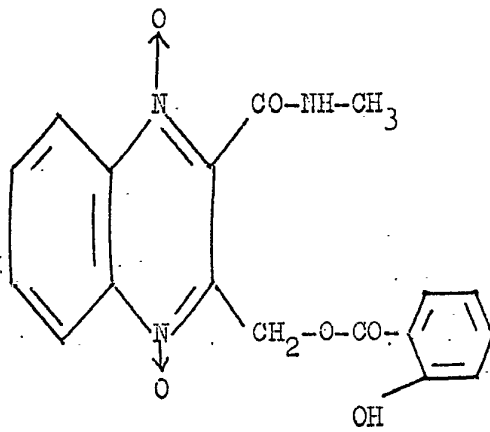
17



132

cris-  
tales de  
color amarillo  
claro

18



208

cris-  
tales de  
color amarillo  
claro



El di-N-óxido-(1,4) quinoxalina 2-cloro-  
metil-3-carboxi-metilamida aplicado, como sustancia  
de partida, para la reacción según el invento, es ob-  
tenido como sigue:

5. A. Se suspenden 233 g (1 mol) de di-N-óxido-(1,4)-  
quinoxalina 2-metil-3-carboxi-metilamida en 700  
cm<sup>3</sup> de cloroformo y se calienta hasta la ebullición.  
En la mezcla en ebullición se introducen  
bajo agitación dentro de 3 horas 90 g (2,5 átomos-  
gramos) de cloro. Primeramente se disuelve el  
material de partida, luego se separa el produc-  
to de reacción en forma cristalina. Se agita  
todavía durante 30 minutos a la temperatura de  
ebullición, subsiguientemente, durante 30 minutos,  
10. se sopla aire a través de la mezcla de reacción  
para eliminar el HCl formado, se enfría y se re-  
coge por succión. Después de la redisolución en  
15. etanol/dioxano, se obtienen 131 g (= 68% de la  
teoría) de di-N-óxido-(1,4)-quinoxalina 2-cloro-  
metil-3-carboxi-metilamida como cristales amari-  
20. llos que funden a 195-196°C.
- B. La misma sustancia es obtenida por cloración en  
ácido acético glacial a 85-90°C. Para la ela-  
boración se vierte la solución de reacción obte-  
nida en agua. Se separa un aceite amarillo que,  
25. frotándolo con metanol, se cristaliza. La sustan-  
cia no muestra, con relación a la descrita bajo  
A, ninguna depresión del punto de fusión.

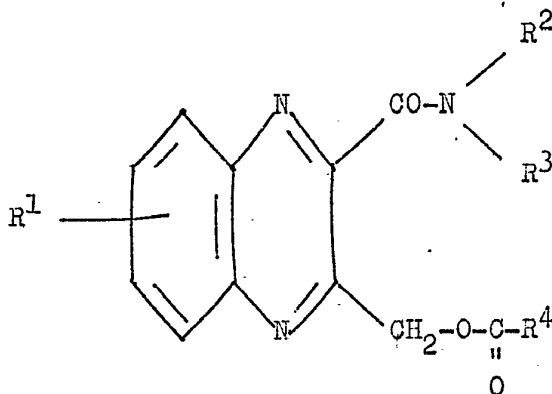
En forma análoga a la descrita en el  
30. ejemplo precedente, pueden obtenerse también las otras



13 DEC 1962

di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalinas 2-halógenometil-3-carboxamidas aplicadas para la reacción según el invento...

5. Las nuevas di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalinas (X=O) 3-carboxamidas eventualmente pueden obtenerse también por oxidación ulterior de derivados de quinoxalinas de fórmula



10. en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba indicados con peróxido de hidrógeno en presencia de ácido acético glacial o anhídrido acético o con perácidos orgánicos (ácido peracético, ácido perbenzónico, ácido monoperoftálico y lo similar según métodos conocidos (Hoeben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, tomo XI/2, página 190; E. Ochiai, Aromatic Amineoxides, Elsevier Publishing Company, 1967).

15.

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. También se hace constar que el invento



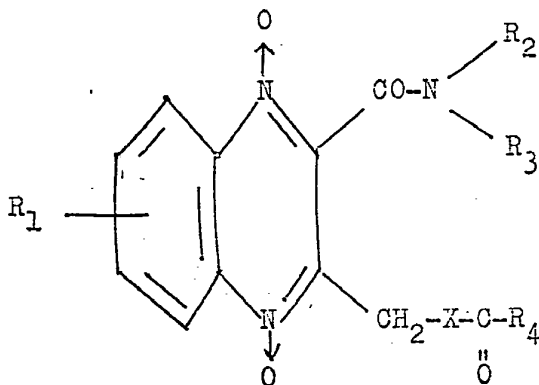
13 Dic. 1969

corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania nº F 53 666 IVd/12p de 4 de octubre de 1967 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DI-N-OXIDOS-(1,4)-QUINOXALINAS 3-CARBOXAMIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

5.

10.

1ª - Procedimiento para la preparación de di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalinas 3-carboxamidas, de fórmula general



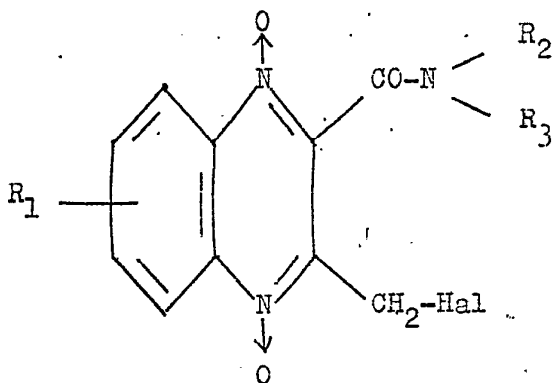
en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de bajo peso molecular, alcoxi de bajo peso molecular o cloro,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, radicales alquilo de cadena recta o ramificada eventualmente sustituidos por un radical hidroxilo, alcoxi de bajo peso molecular, carbalcoxi, mono- o dialquilamino,  $R_3$  puede representar hidrógeno y, además, puede ser igual a o distinto de  $R_2$ , y, en el caso de

15.

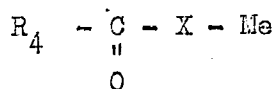
20.

13 ENL. 1959

representar R<sub>2</sub> hidrógeno, R<sub>3</sub> puede representar también el radical ciclohexilo, y en el caso de que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> signifiquen radicales alquilo, estos radicales conjuntamente con el nitrógeno de la amida pueden ser componentes de un sistema de anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, y X significa un átomo de oxígeno o de azufre, caracterizado porque di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalinas 2-halogenometil-3-carboxamidas de fórmula general



10. en la cual representan R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado anteriormente indicado y Hal representa cloro o bromo, se hacen reaccionar, en un disolvente orgánico, eventualmente en presencia de agua, a una temperatura comprendida entre 40°C y 160°C aproximadamente con sales de ácidos monocarboxílicos de fórmula general
- 15.



en la que R<sub>4</sub> y X tienen el significado anteriormente indicado y Me representa sodio, potasio o amonio.

2ª - Procedimiento para la preparación de



di-N-óxidos-(1,4)-quinoxalinas 3-carboxánicas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

13 ENE 1969

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEU  
D. P. Firmado: F. Hernández