

CONCEDIDA
421880

21 OCT. 1975

PATENTE DE INVENCION

Int. Cl. ² : C07C, D, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1-TIMOXI-2-PROPANOL-AMINAS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS"

- - -

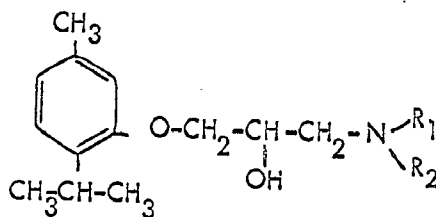
Solicitante: La Entidad española: ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S. A. (ELMU, S. A.), domiciliada en Madrid, C/ Emilio Vargas, nº 2.-

= = =

Inventores: D. Fernando Montoro Jiménez
D. Antonio Vila-Coro Barrachina
D. José Calatayud Arinero

421880

Esta invención tiene por objeto la síntesis de 1-Timoxi-2-propanolaminas de estructura general:



Estos compuestos se caracterizan por tener una actividad farmacológica muy amplia, que varía según los compuestos de que se trate, mostrándose a veces, actividades antagónicas.

En líneas generales se encuentran representadas las actividades que se resumen a continuación.

10.- Sobre órganos aislados (intestino, útero, conducto deferente, etc.) se observa una reducción de las respuestas inducidas por la adrenalina, noradrenalina, cloruro bórico, acetilcolina, serotonina, etc. por lo que puede pensarse en una actividad antiespasmódica inespecífica.

15.- Sobre la presión arterial en perro anestesiado las respuestas obtenidas indican, para algunos derivados, un efecto alfabloqueador, y para otros una potenciación de la adrenalina con reducción de la serotonina. También se presenta en algunos compuestos una actividad antagonista de la histamina y en otros una disminución de la respuesta al estímulo del vago, oclusión de las carótidas, a la noradrenalina y a la acetilcolina.

20.- En esquema de IRWIN en ratón el perfil psicofarmacológico indica que los productos ensayados tienen actividad tranquilizante, apareciendo en algunos casos ptosis palpebral, aprehensión alterada, signo de la voltereta con puntuación alta y otras modificaciones.

421880

En ratas sometidas a úlcera experimental por stress y por ligadura de pílora se observa una protección para algunos de los compuestos.

En pruebas de convulsiones por cardiazol y por estriquina, también se observa una cierta actividad anticonvulsivante.

5.- Los animales sometidos a observación en jaulas de metabolismo presentan una disminución de la cantidad de comida ingerida y de los heces eliminados con respecto a los patrones.

10.- A través de diversas pruebas combinadas también se comprueba una actividad beta-bloqueadora que se manifiesta con mayor o menor intensidad según el derivado estudiado.

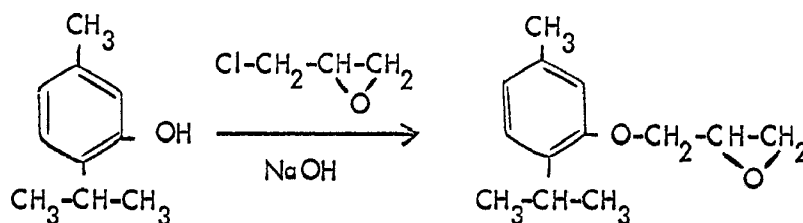
DESCRIPCION DEL PROCESO

15.- Para obtener esta serie de nuevos compuestos se parte del timol que reaccionando con hidróxido sódico acuoso o alcohólico produce su sal sódica. Esta sal sódica tratada con epidorhidrina da lugar a la obtención de 1-Timoxi-2,3-epoxi-propano.

20.- En un segundo proceso el 1-Timoxi-2,3-epoxi-propano se hace reaccionar con distintas aminas o amino-alcoholes obteniéndose así las 3-Timoxi-2-propanol-aminas correspondientes en forma de bases libres. De estos 3-Timoxi-2-propanol-aminas después de purificadas por destilación a vacío se preparan los clorhidratos o bien otras sales terapéuticamente utilizables.

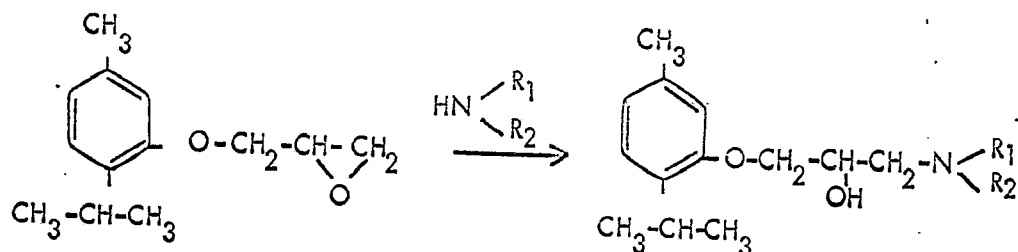
Las reacciones que tienen lugar son las siguientes:

a) 1a. Fase



b) 2a. Fase

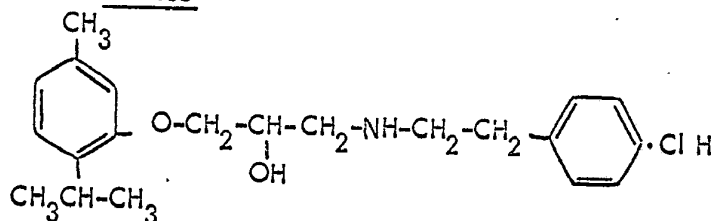
421880



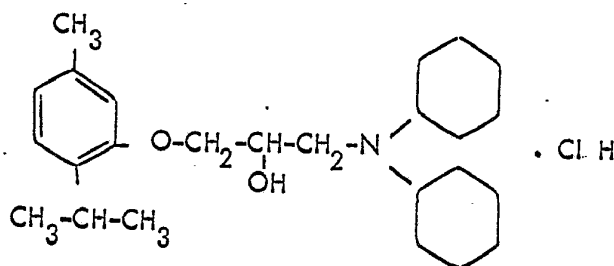
Por el procedimiento anteriormente descrito hemos sintetizado los siguientes compuestos que denominaremos con la referencia que se cita:

5.-

Ref: EL-435

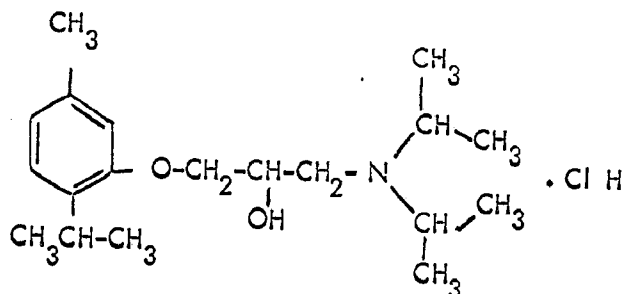


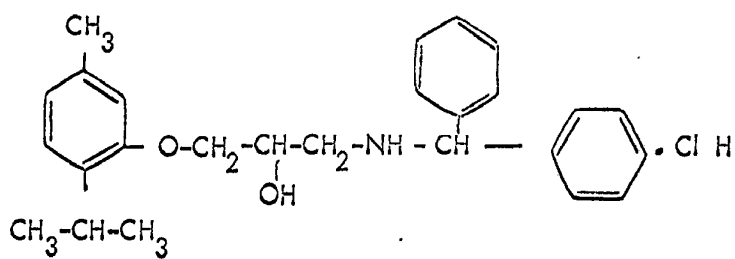
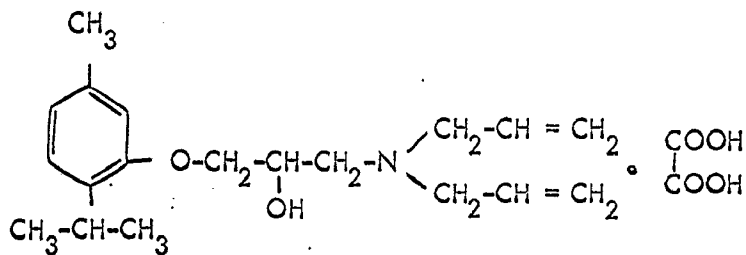
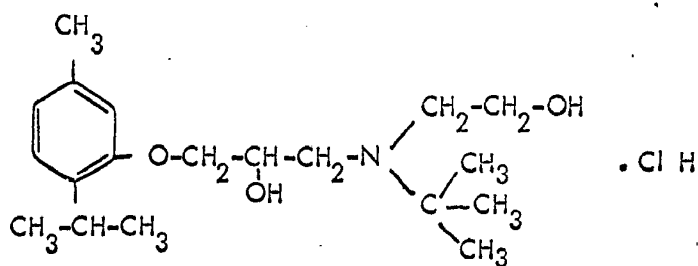
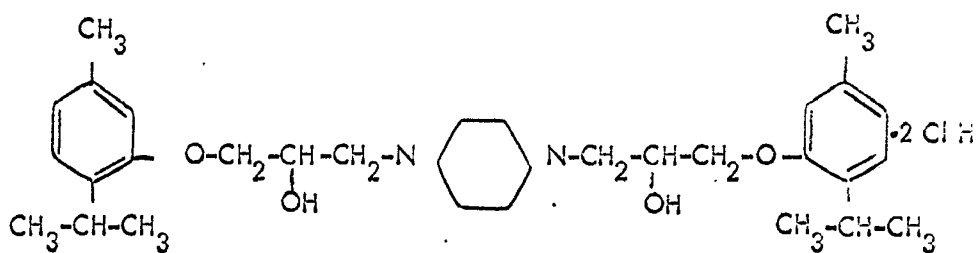
Ref: EL - 436



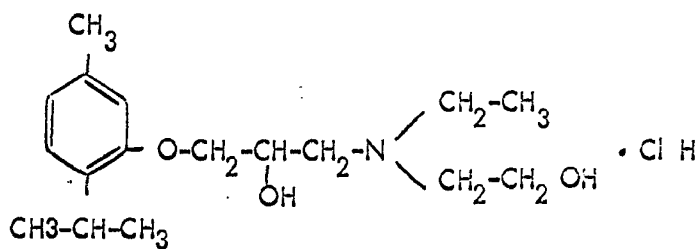
Ref: EL - 437

10.-



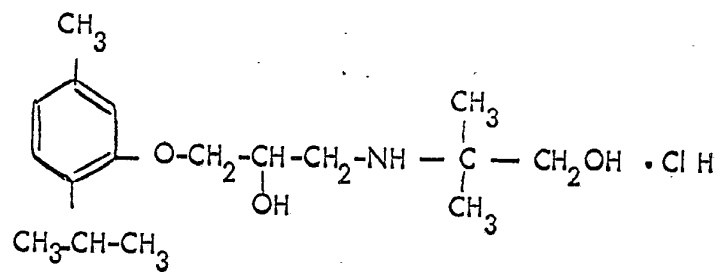
Ref: EL - 438Ref: EL - 4395.- Ref: EL - 440Ref: EL - 442Ref: EL - 445

10.-

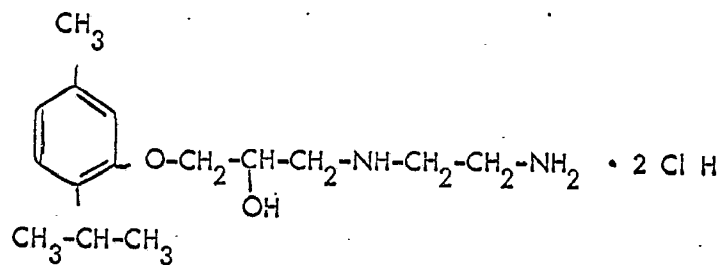


421880

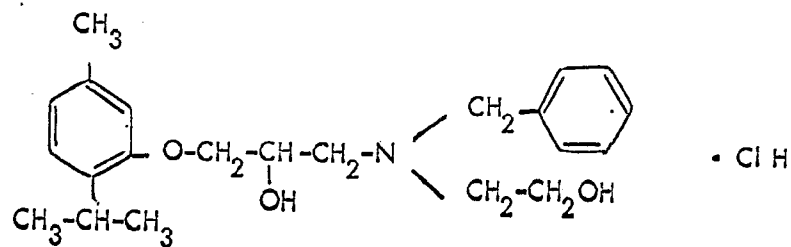
Ref: EL - 446



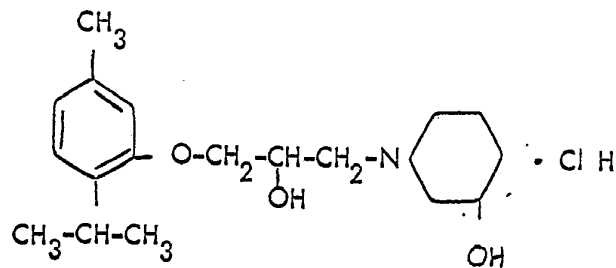
Ref: EL - 447



5.- Ref: EL - 448

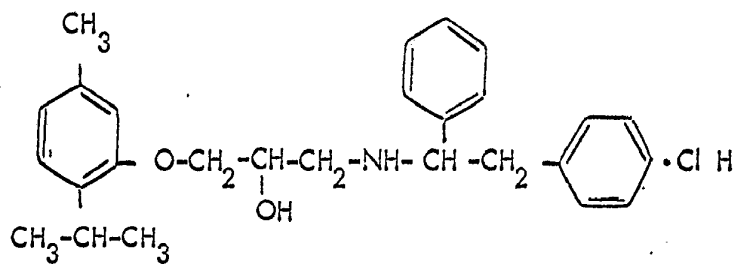


Ref: EL - 449

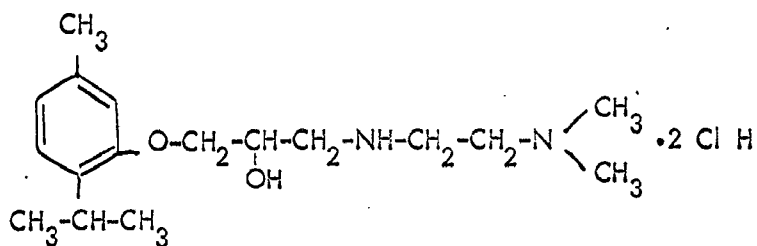


421880

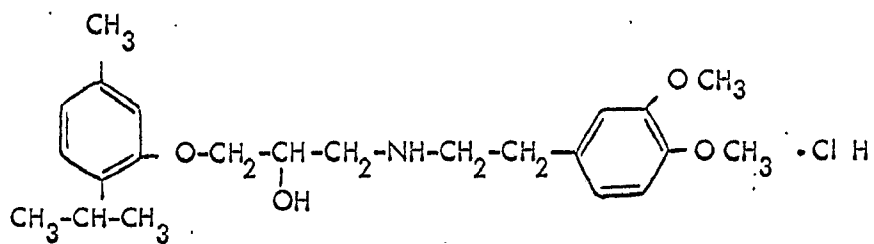
Ref: EL - 450



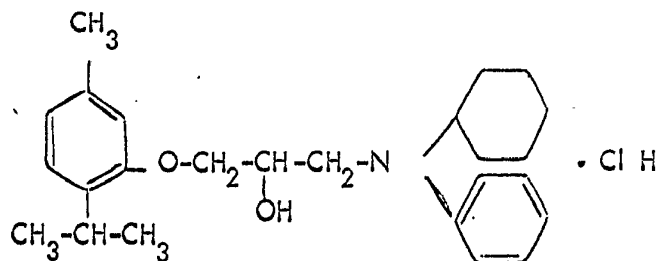
Ref: EL - 451



5.- Ref: EL - 453

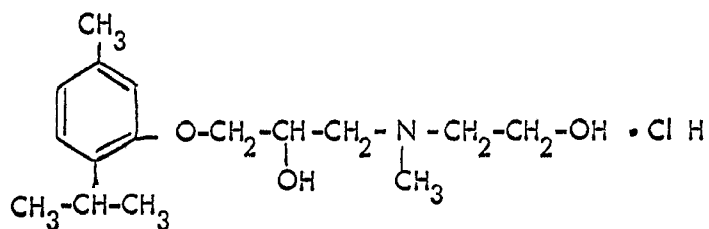


Ref: EL - 454



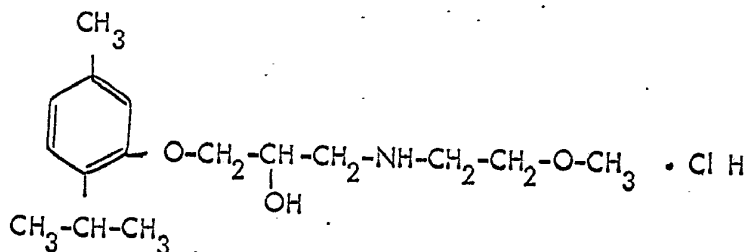
Referencia: EL - 455

10.-

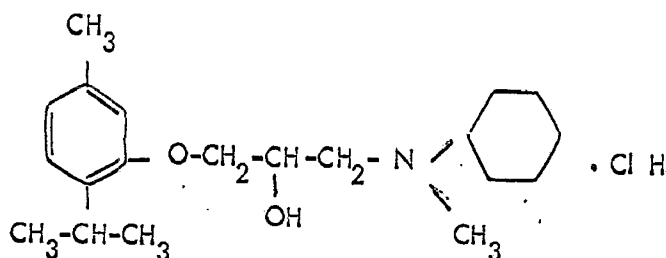


421880

Ref: EL - 456

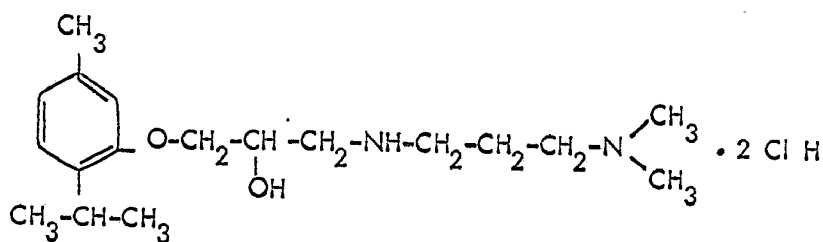


Ref: EL - 457

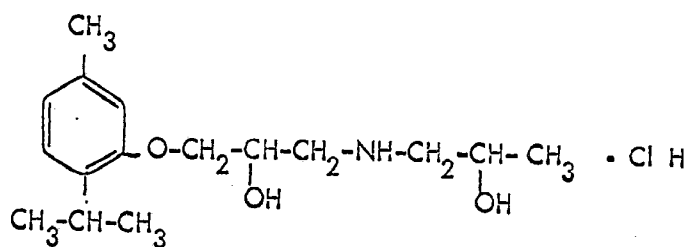


5.-

Ref: EL - 458

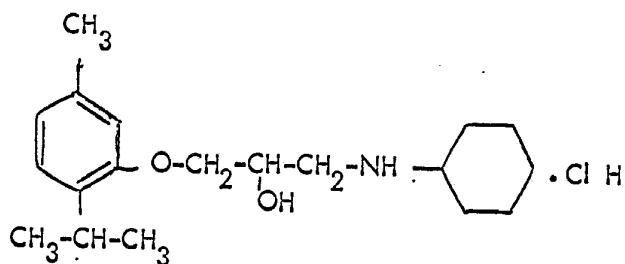


Ref: EL - 459



Ref: EL - 460

10.-



ción ácida. Se seca el extracto orgánico con sulfato sódico anhidro, se elimina el cloroformo bajo vacío y el residuo se destila a vacío.

Punto de ebullición 85°C/0,5 mm Hg

CROMATOGRAFIA FASE GASEOSA

5.- Aparato: Hewlett-Packard; Modelo 7621

Detector: Ionización de llama; Gas portador: Helio;

Flujo: 45 cc/min. Columna: 10% UCW sobre Chromosorb W

Dimensiones: 6' x $\frac{1''}{8}$; Programa: 100°C/1 min; 100°C-110°C/20 min;

160°C-210°C/30 min; 210°C/1 min; 210°C-250°C/15 min; 250°C/1 min.

10.- Distancia de retención: 5,6 cm.

2a. Fase.- Síntesis de 1-Timoxi-2-Propanol-3-Di-Isopropilamina clorhidrato (EL - 437).

15.- En un matraz de tres bocas provisto de agitador, refrigerante de reflujo y embudo de goteo son disueltos 20,6 gr (0,1 mol) de 1-Timoxi-2,3-epoxi-propano en 160 cc de etanol. Se añaden lentamente gota a gota con fuerte agitación 12,4 gr de Di-isopropil-amina y el conjunto se calienta a 50°C por cuatro horas. Se deja enfriar y se elimina bajo vacío el etanol. El concentrado se destila bajo vacío para eliminar el exceso de amina y el residuo se disuelve en etanol absoluto. Se aña

20.- de hasta pH ácido, a esta disolución, etanol absoluto saturado de cloruro de hidrógeno y se introduce en un refrigerador. El producto cristaliza y se recristaliza en etanol absoluto o en etanol absoluto-eter.

Rendimiento: 81%.

Punto de fusión: 126°C.

25.- Cromatografía en capa fina:

Solvente: Butanol/ácido acético/ H₂O 4: 1: 5

R_f = 0,64

421880

Solvente: cloroformo/metanol 5:1

Rf : 0,71

ANALISIS ELEMENTAL

5.-	Encontrado				Calculado			
	% C	% H	% N	% Cl	% C	% H	% N	% Cl
	63,39	9,95	3,98	10,27	63,33	9,97	4,07	10,31

Fórmula empírica: $C_{19}H_{33}NO_2 \cdot ClH$

ABSORCION ULTRAVIOLETA

 $\lambda_m = 198 \pm 2 \text{ nm}$ $E = 1186$ $C = 11,36 \times 10^{-3} \text{ mg/ml}$

ESPECTRO INFRARROJO

10.-

Figura nº 3

EJEMPLO Nº 2.- Síntesis del EI-4491a.- Fase: Común con la primera fase del ejemplo anterior.2a.- Fase: Síntesis de 1-Timoxi-2-propanol-3-hidroxi-piperidina clorhidrato.

15.-

En un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de goteo son disueltos 20,6 gr (0,1 mol) de 1-Timoxi-2,3-epoxi-propano a esta disolución se añaden lentamente con fuerte agitación por el embudo, 12,14 gr de 3-hidroxi-piperidina. Se calienta el conjunto a 50-60º por cuatro horas. Se deja enfriar y se elimina el etanol y el exceso de amina por destilación bajo vacío. El residuo se disuelve en etanol absoluto y se forma el clorhidrato añadiendo hasta pH ácido etanol absoluto saturado de cloruro de hidrógeno. Se deja cristalizar en frigorífico y se recrystaliza en etanol absoluto.

20.-

421880

Rendimiento: 78%

Punto de fusión: 93°C

ANALISIS ELEMENTAL

5.-	Encontrado				Calculado			
	% C	% H	% N	% Cl	% C	% H	% N	% Cl
	62,92	8,91	4,12	10,30	62,85	8,80	4,08	10,31

Fórmula empírica: $C_{18}H_{19}NO_3 \cdot ClH$

Cromatografía capa fina:

Solvente: n Butanol/ácido Acético/ H_2O 4 : 1 : 5

Rf = 0,62

10.- Solvente: cloroformo/metanol 5 : 1

Rf = 0,70

ABSORCION ULTRAVIOLETA

$\lambda_m = 198 \pm 2 \text{ nm}$ E = 1174 C = 0,598 mg/100 cc

EPECTRO INFRARROJO

15.- Ver figura 12

En las hojas de los planos que acompañan a la presente memoria se han representado los espectros infrarrojos de estos compuestos según la relación de figuras y compuestos:

- Figura 1.- Espectro infrarrojo del EL-435
- 20.- Figura 2.- Espectro infrarrojo del EL-436
- Figura 3.- Espectro infrarrojo del EL-437
- Figura 4.- Espectro infrarrojo del EL-438
- Figura 5.- Espectro infrarrojo del EL-439
- Figura 6.- Espectro infrarrojo del EL-440
- 25.- Figura 7.- Espectro infrarrojo del EL-442
- Figura 8.- Espectro infrarrojo del EL-445
- Figura 9.- Espectro infrarrojo del EL-446

..//...

- Figura 10.- Espectro infrarrojo del EL-447
Figura 11.- Espectro infrarrojo del EL-448
Figura 12.- Espectro infrarrojo del EL-449
Figura 13.- Espectro infrarrojo del EL-450
5.- Figura 14.- Espectro infrarrojo del EL-451
Figura 15.- Espectro infrarrojo del EL-453
Figura 16.- Espectro infrarrojo del EL-454
Figura 17.- Espectro infrarrojo del EL-455
Figura 18.- Espectro infrarrojo del EL-456
10.- Figura 19.- Espectro infrarrojo del EL-457
Figura 20.- Espectro infrarrojo del EL-458
Figura 21.- Espectro infrarrojo del EL-459
Figura 22.- Espectro infrarrojo del EL-460
Figura 23.- Espectro infrarrojo del EL-461
15.- Figura 24.- Espectro infrarrojo del EL-465

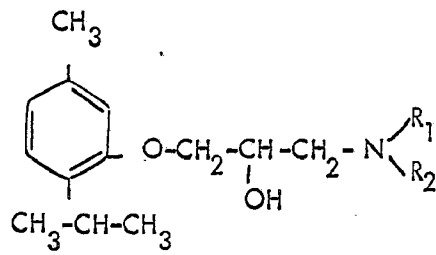
NOTA:

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación deberá recaer sobre:

- 20.- 'PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1-TIMOXI-2-PROPANOL-AMINAS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS" según las características de las siguientes

REIVINDICACIONES

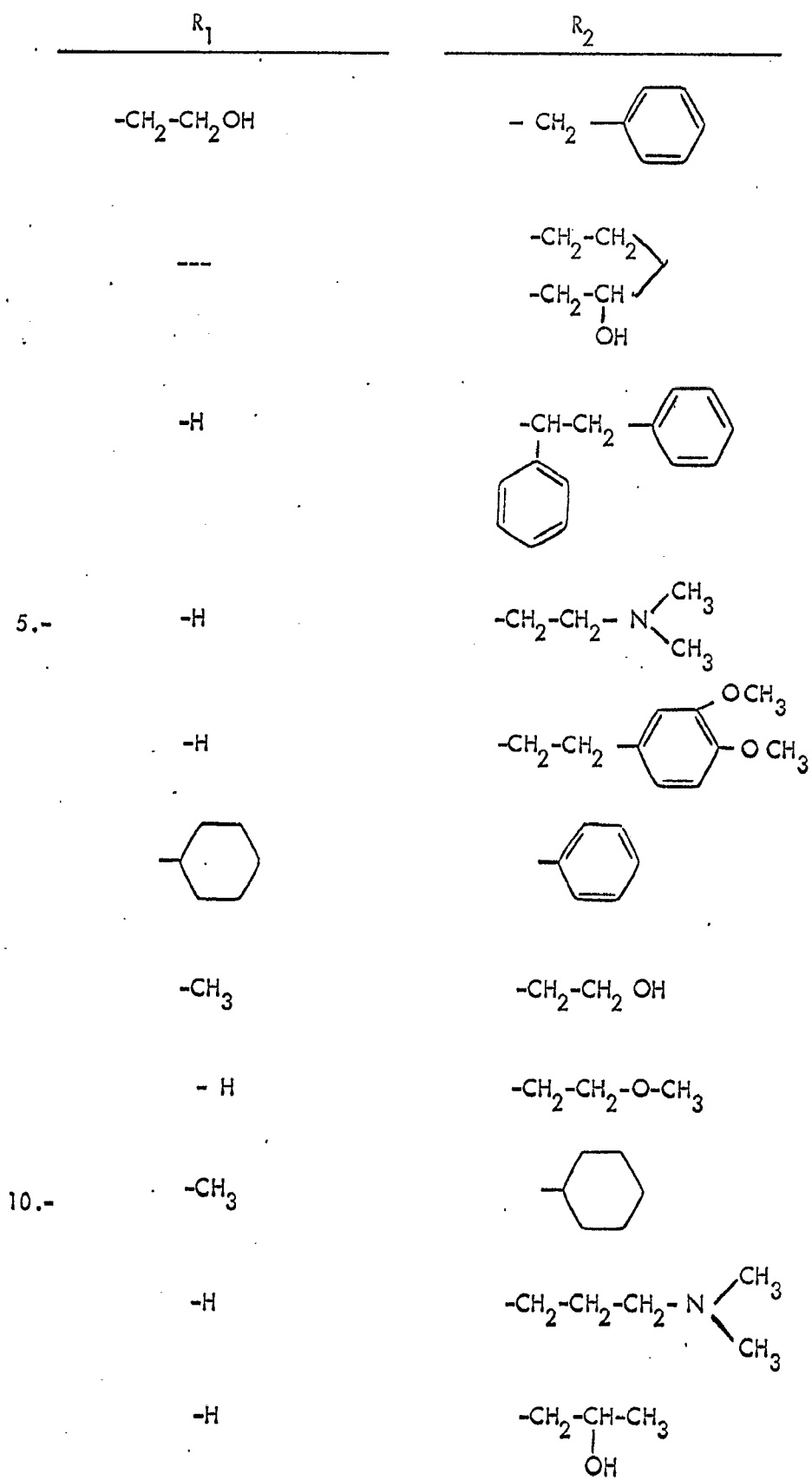
- 1a.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1-TIMOXI-2-PROPANOL-AMINAS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS que responden a la fórmula general:



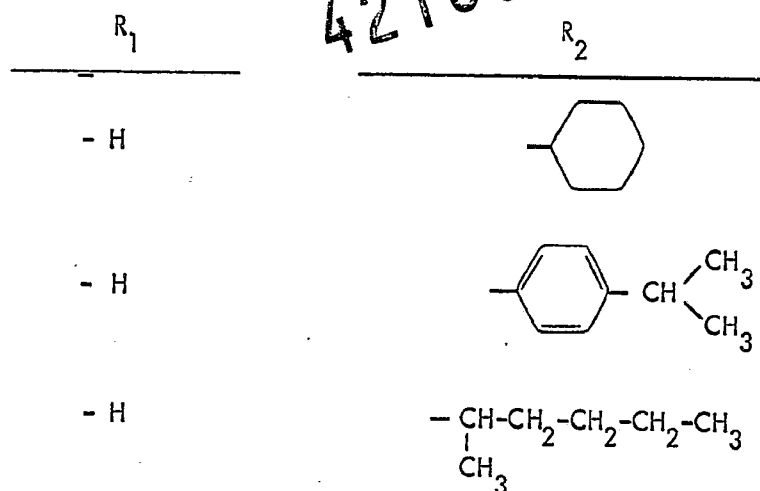
en la que los radicales que van unidos al nitrógeno amínico son:

	R ₁	R ₂
	- H	-CH ₂ -CH ₂ -
5.-		
	- CH	- CH
	- H	- CH
	-CH ₂ -CH = CH ₂	-CH ₂ -CH = CH ₂
	- CH ₂ -CH ₂ OH	- C
10.-	----	-CH ₂ --N-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -O-
	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ OH
	- H	- C
	- H	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂

421880



421880



- 5.- cuyo procedimiento está caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en dos fases, en la primera fase el timol reaccionando con hidróxido sódico alcohólico u acuoso produce su sal sódica que tratada con epiclorhidrina a temperatura que puede oscilar entre -6 y 60°C durante 10 - 18 horas y después de extraer con cloroformo, acidificar la capa orgánica con ácido acético, lavar posteriormente con agua, hasta no dar esta reacción ácida, secar con sulfato sódico u otro agente desecante, eliminar el cloroformo a presión reducida y destilar el residuo a vacío, produce 1-Timoxi-2,3-epoxi-propano y porque en una segunda fase se adiciona sobre el glicidil-éter así obtenido disuelto en etanol, metanol o tetrahydrofurano la amina correspondiente a cada caso.

- 2a.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1-TIMOXI-2-PROPANO-AMINAS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS, según reivindicación anterior caracterizado porque en el segundo paso las aminas que se hacen reaccionar con 1-Timoxi-2,3-epoxi-propano son: Fenetil-amina, Diciclohexil-amina, Di-isopropil-amina, 1,1-Difenil-metil-amina, Dialil-amina Terc-butyl-amino-etanol, piperazina, etil-etanol-amina, 2-amino-2-metil-1-propanol, hidrazina, bencil-etanol-amina, 3-hidroxi-piperidina, 1,2-Difenil-etil-amina, 2-(dimetil-amino)-etil-amina, 2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil-amina, Fenil-ciclohexil-amina, metil-etanol-amina, 2-metoxi-etil-amina, metil-ciclohexil-amina, Dimetil amino-propil-amina, 2-hidroxi-propil-amina, ciclohexil-amina, 4-(isopropil-fenil)-amina y tuaminoheptano.

421880

-16-

- 3a.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1-TIMOXI-2-PROPANOL-AMINAS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque además de los clorhidratos pueden realizarse otras sales orgánicas o inorgánicas terapéuticamente utilizables.
- 5.- 4a.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1-TIMOXI-2-PROPANOL-AMINAS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS, según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara, tablas y dibujos.

Madrid, 28 DIC. 1973

Especialidades Lédicas-Eléctricas Universales
"ELMU", S. A.


Consejero-Delegado

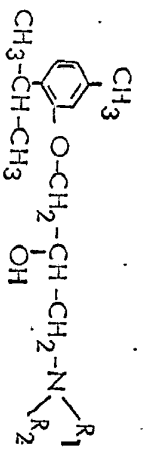


TABLA I
 1-TIMOXI-2-PROPANOL-AMINAS

PRO DUCTO	STRUCTURE	OZONO DE FUSION	ANALISIS ELEMENTAL TEORICO				ANALISIS ELEMENTAL ENCONTRADO				FORMULA EMPIRICA
			% C	% H	% N	% Cl	% C	% H	% N	% Cl	
EL - 435	<chem>CC1=CC=C(C=C1)CN(R1)R2</chem>	1129C	69,28	8,31	3,85	9,74	69,32	8,47	3,98	9,67	C ₂₁ H ₂₉ NO ₂ .ClH
EL - 436	<chem>C1CCN1C2CCCC2</chem>	1869C	70,78	9,98	3,30	8,36	70,08	10,00	3,27	8,40	C ₂₅ H ₄₁ NO ₂ .ClH
EL - 437	<chem>CC(C)CN(R1)R2</chem>	1269C	63,33	9,97	4,07	10,31	63,39	9,95	3,98	10,27	C ₁₉ H ₃₃ NO ₂ .ClH
EL - 438	<chem>c1ccc(cc1)CN(R1)R2</chem>	1869C	73,29	7,57	3,29	8,32	73,31	7,61	3,25	8,23	C ₂₆ H ₃₁ NO ₂ .ClH
EL - 439	<chem>C=CCN(R1)R2</chem>	1109C	64,08	7,95	3,56	-	64,11	8,00	3,49	-	C ₁₉ H ₂₉ NO ₂ .C ₂ H ₄ Cl
EL - 440	<chem>CC(C)CN(R1)R2</chem>	1369C	63,38	9,53	3,89	9,85	63,41	9,61	3,92	9,81	C ₁₀ H ₂₀ NO ₂ .ClH

17880
 17880
 17880
 POOR QUALITY

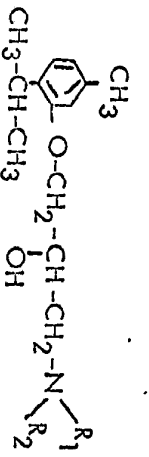
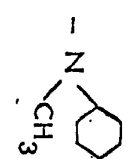
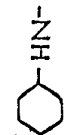
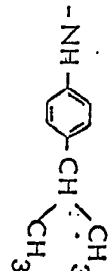


TABLA I
1-TIMOXI-2-PROPANOL-AMINAS

21880

PRO DUCTO	FORMULA EMPIRICA	PUNTO DE FUSION	ANALISIS ELEMENTAL TEORICO				ANALISIS ELEMENTAL ENCONTRADO				
			% C	% H	% N	% Cl	% C	% H	% N	% Cl	
EL - 457	$\text{-N(CH}_3\text{)}_2$ 	979C	67,47	9,63	3,94	9,97	67,31	9,72	3,84	9,90	$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2 \cdot \text{ClH}$
EL - 458	$\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_2$	1869C	55,66	8,99	7,35	18,61	55,70	9,00	7,52	18,57	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{ClH}$
EL - 459	$\text{-NH-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_3$	1339C	60,44	8,88	4,41	11,16	60,49	8,93	4,31	11,20	$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot \text{ClH}$
EL - 460	-NH- 	1689C	66,72	9,44	4,10	10,37	66,81	9,51	4,16	10,24	$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_2 \cdot \text{ClH}$
EL - 461	-NH- 	1229C	69,89	8,54	3,71	9,39	70,00	8,41	3,67	9,45	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2 \cdot \text{ClH}$
EL - 465	$\text{-NH-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	929C	69,03	7,54	4,03	10,20	69,12	7,47	4,12	10,28	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{ClH}$

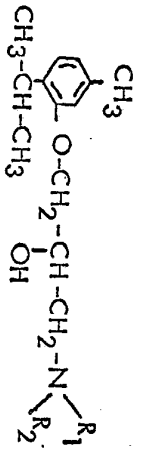


TABLA I
1-TIMOXI-2-PROPANOL-AMINAS

521380

PRO DUCTO	STRUCTURE	PUNTO DE FUSION	ANALISIS ELEMENTAL TEORICO				ANALISIS ELEMENTAL ENCONTRADO				FORMULA EMPIRICA
			% C	% H	% N	% Cl	% C	% H	% N	% Cl	
EL - 450		2119C	73,68	7,79	3,19	8,06	73,72	7,84	3,21	8,57	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_2 \cdot \text{ClH}$
EL - 451		1219C	55,56	8,79	7,63	19,31	55,61	8,82	7,71	19,43	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2 \text{Cl}$
EL - 453		1269C	65,14	8,09	3,31	8,37	65,06	8,00	3,43	8,28	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4 \cdot \text{ClH}$
EL - 454		1509C	71,81	8,69	3,35	8,49	71,75	8,71	3,43	8,51	$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_2 \cdot \text{ClH}$
EL - 455		1189C	60,44	8,88	4,41	11,16	60,47	8,91	4,33	11,24	$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot \text{ClH}$
EL - 456		1049C	60,44	8,88	4,41	11,16	60,43	8,81	4,43	11,32	$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot \text{ClH}$

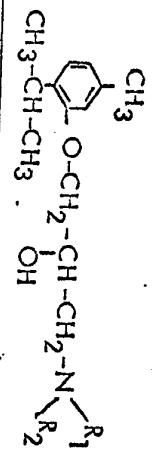


TABLA I
1-TIMOXI-2-PROPANOL-AMINAS

421880

PRO DUCTO	STRUCTURE	PUNTO DE FUSION	ANALISIS ELEMENTAL TEORICO				ANALISIS ELEMENTAL ENCONTRADO				FORMULA EMPIRICA
			% C	% H	% N	% Cl	% C	% H	% N	% Cl	
EL - 442	$ \begin{array}{c} -\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2) \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array} $	2509C	63,01	8,47	4,90	12,41	63,11	8,37	4,99	12,37	$\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{ClH}$
EL - 445	$ \begin{array}{c} -\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2) \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	1149C	61,50	9,12	4,22	10,69	61,40	9,16	4,25	10,75	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{ClH}$
EL - 446	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	1209C	61,50	9,12	4,22	10,69	61,43	9,19	4,15	10,71	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{ClH}$
EL - 447	$ \begin{array}{c} -\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \end{array} $	2859C	53,08	8,32	8,26	20,91	53,12	8,41	8,17	20,83	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{ClH}$
EL - 448	$ \begin{array}{c} -\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2) \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	1169C	67,05	8,19	3,56	9,00	67,00	8,22	3,59	8,92	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{ClH}$
EL - 449	$ \begin{array}{c} -\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2) \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	939C	62,85	8,80	4,08	10,31	62,92	8,91	4,12	10,30	$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{ClH}$

421880

FIG. 1

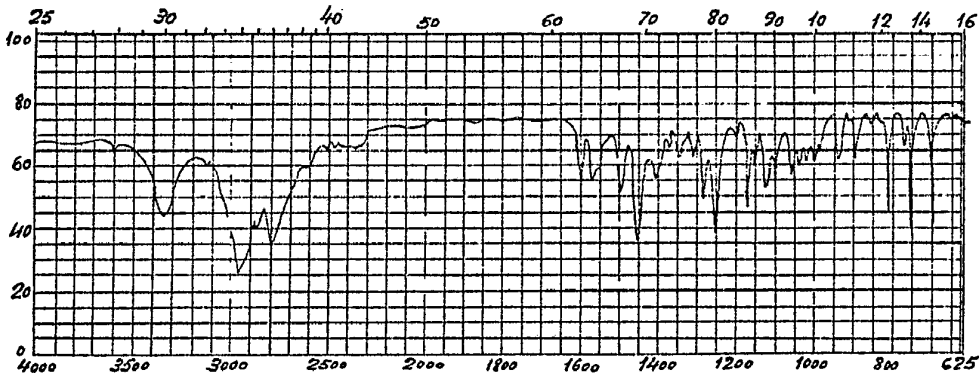


FIG. 2

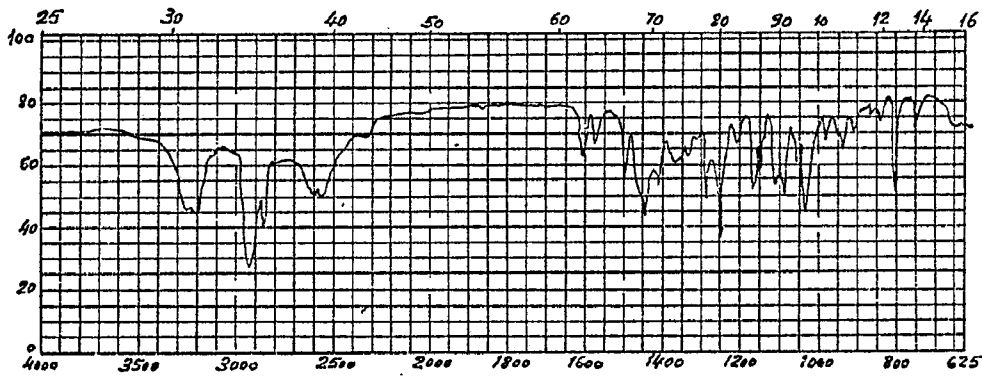
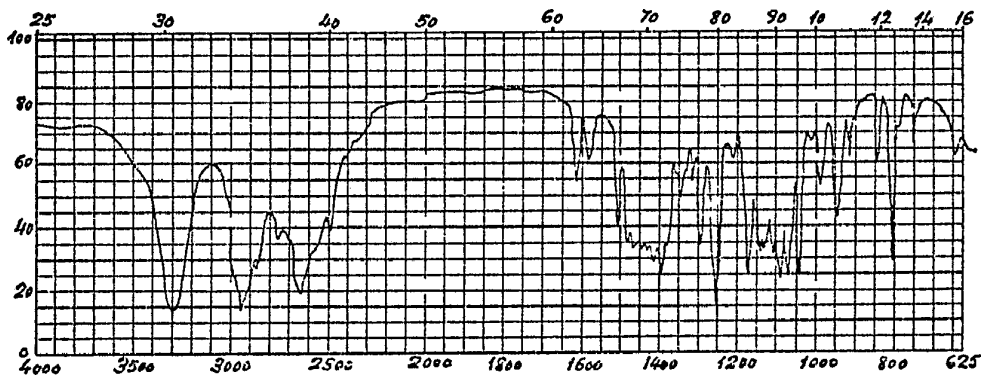


FIG. 3



Especialidades Latinas Medicamentos Universales
"ELMU", S. A.

Consejero-Delegado

Escala variable
Madrid: 28 DIC. 1973

FIG. 4 421880

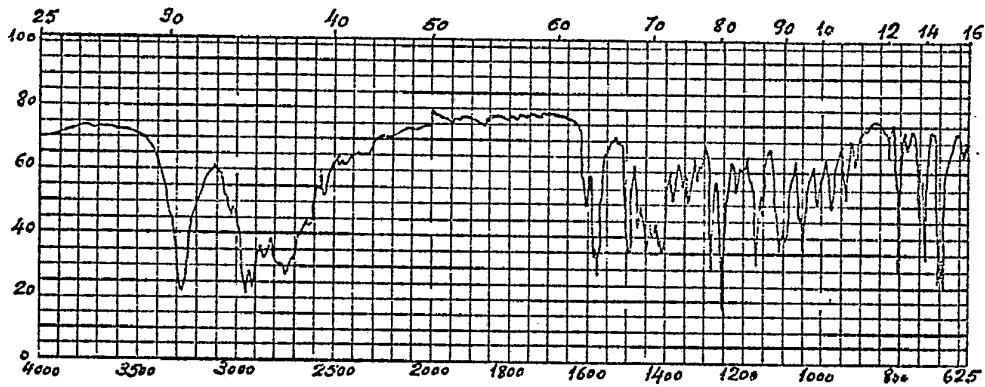


FIG. 5

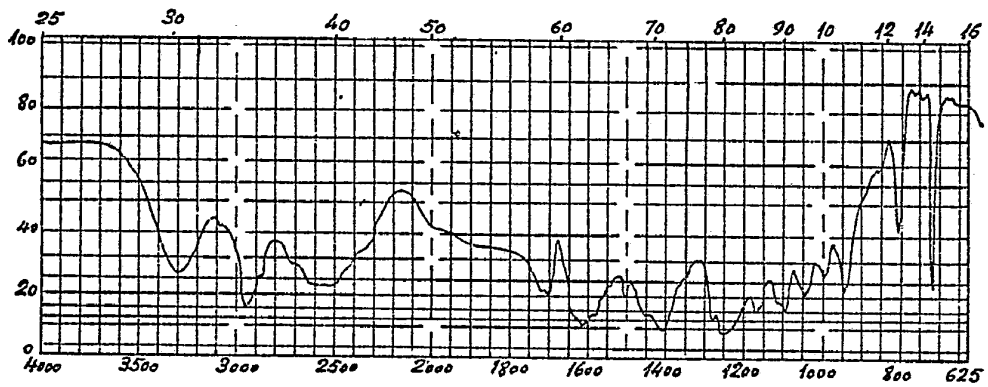
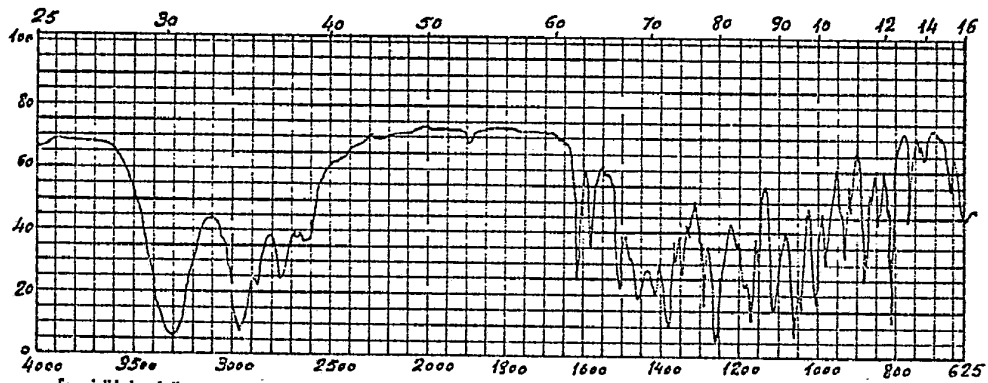


FIG. 6



Especialidades Latinas - Medicamentos Universales
"ELMU", S. A.

Consejero-Delegado

Escala variable
Madrid: 23 DIC. 1973

FIG. 7 421880

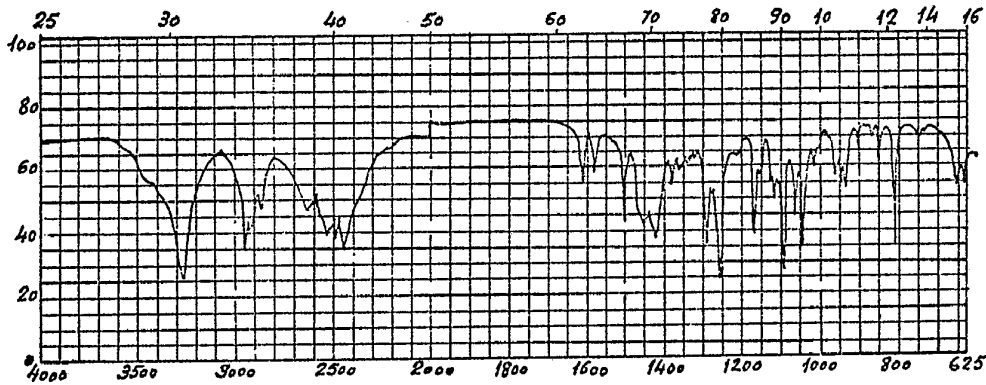


FIG. 8

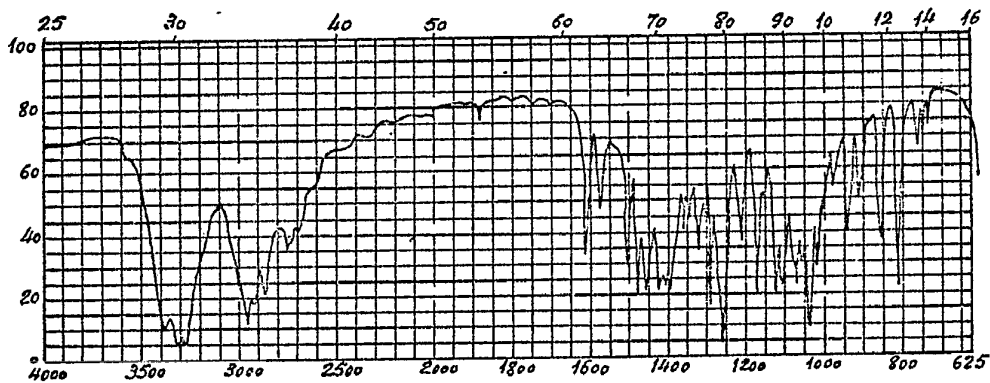
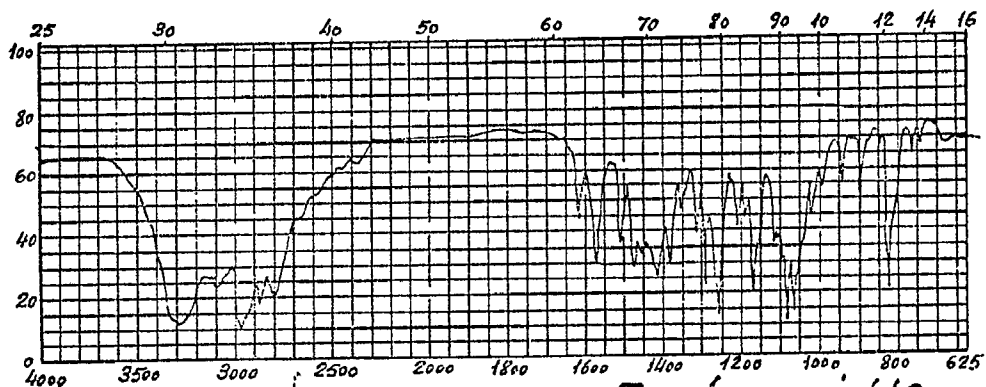


FIG. 9



Especialidades Latinas Medicamentos Universales
"ELMU", S.A.

Consejero-Delegado

Escala variable
Madrid:

28 DIC. 1973

FIG. 10 1880

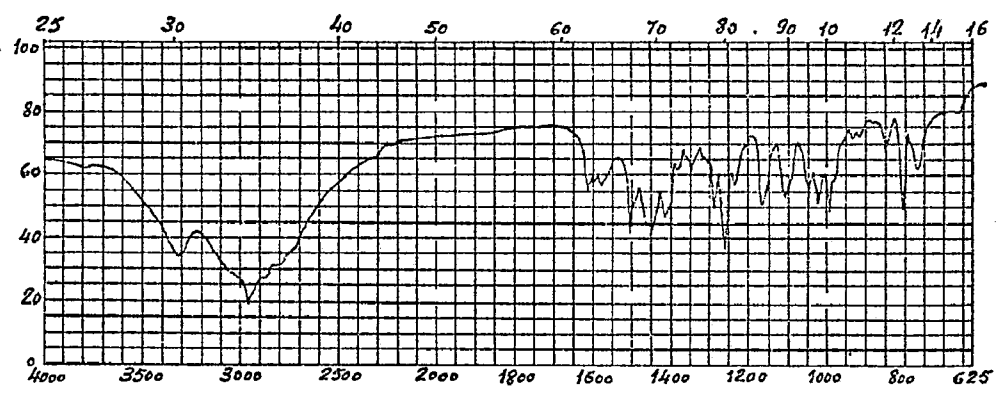


FIG. 11

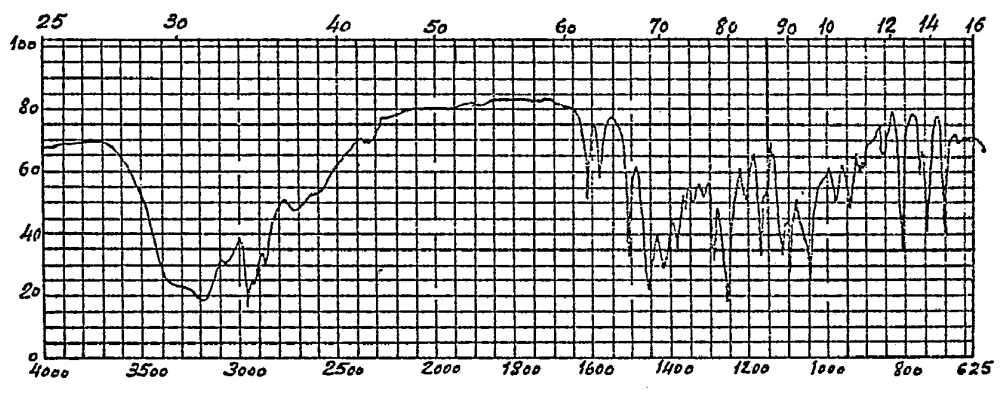
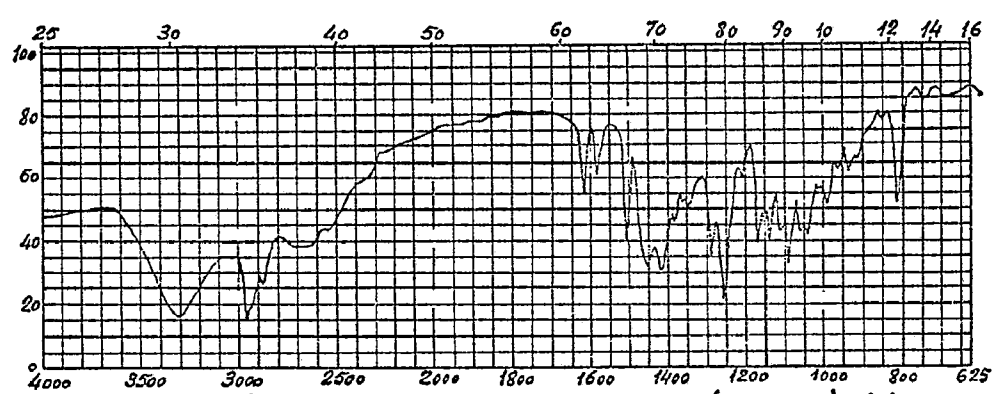


FIG. 12



Especialidades Latinas Medicamentos Universales
"ELMU", S.A.

[Handwritten Signature]
Consejero-Delegado

Escala variable
Madrid: 28 DIC. 1973

FIG. 13421880

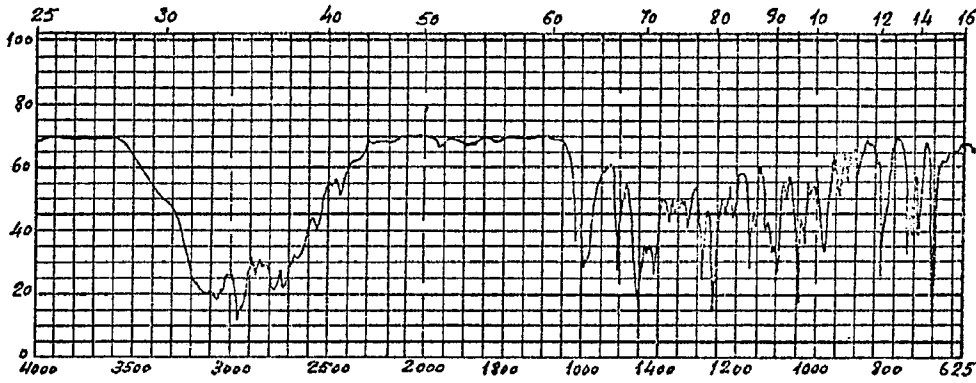


FIG. 14

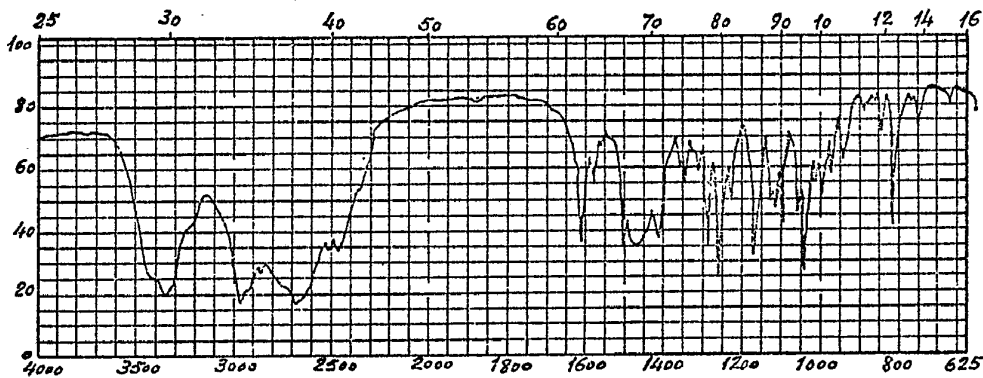
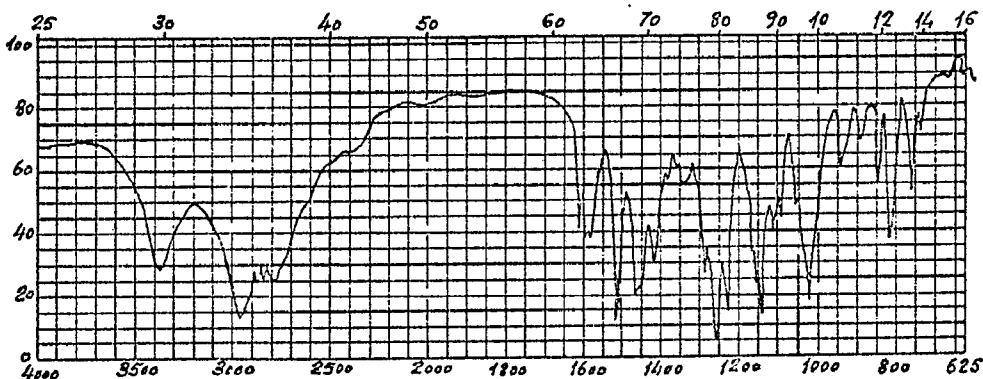


FIG. 15



Especialidades Latinas Medicamentos Universales
"ELMU", S.A.

[Handwritten Signature]
Consejero-Delegado

Escala variable
Madrid: 28 DIC. 1973

FIG. 16421880

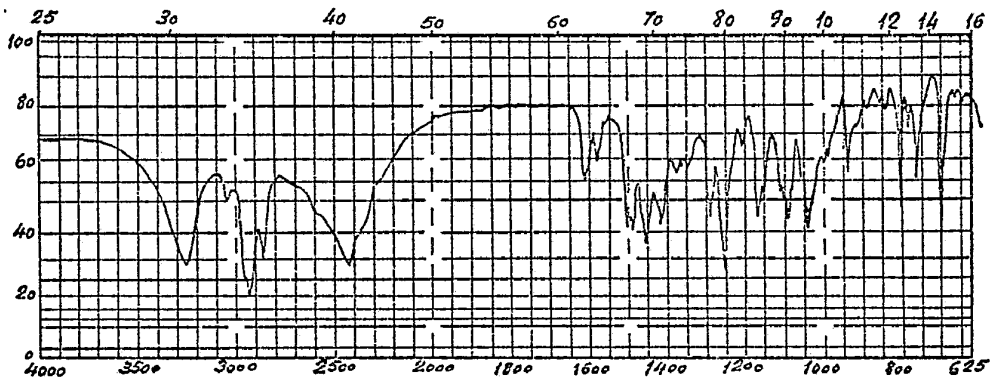


FIG. 17

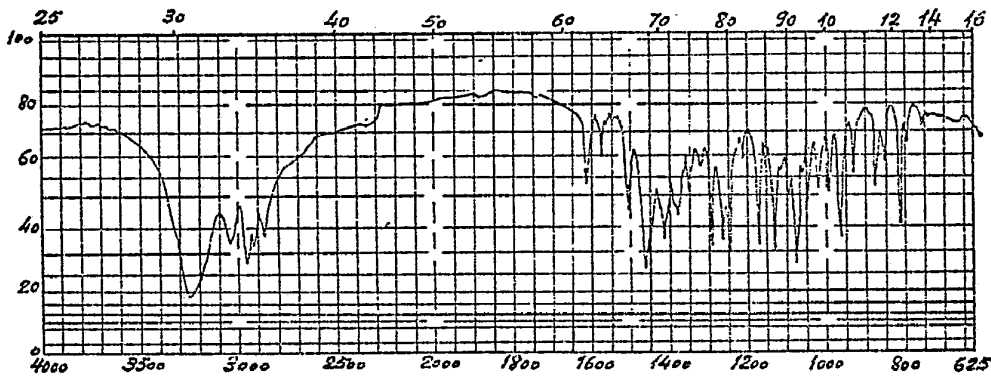
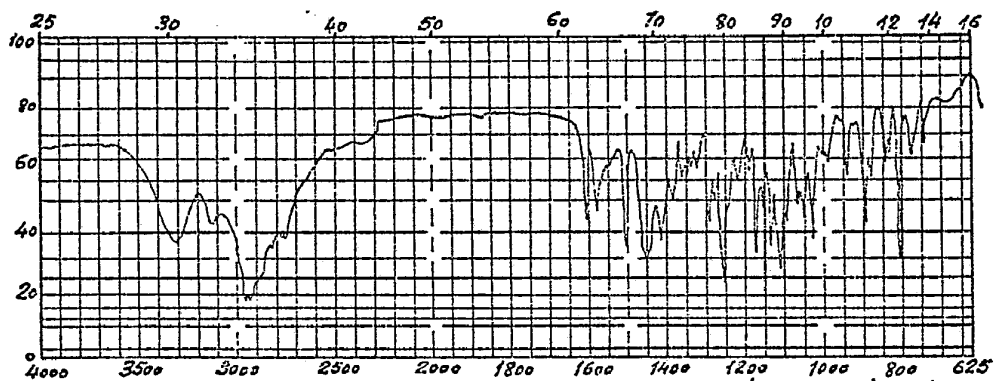


FIG. 18



Especialidades Latinas Medicamentos Universales
"ELMU", S.A.

Escala variable
Madrid:

28 DIC. 1973

Consejero Delegado

FIG. 19 421880

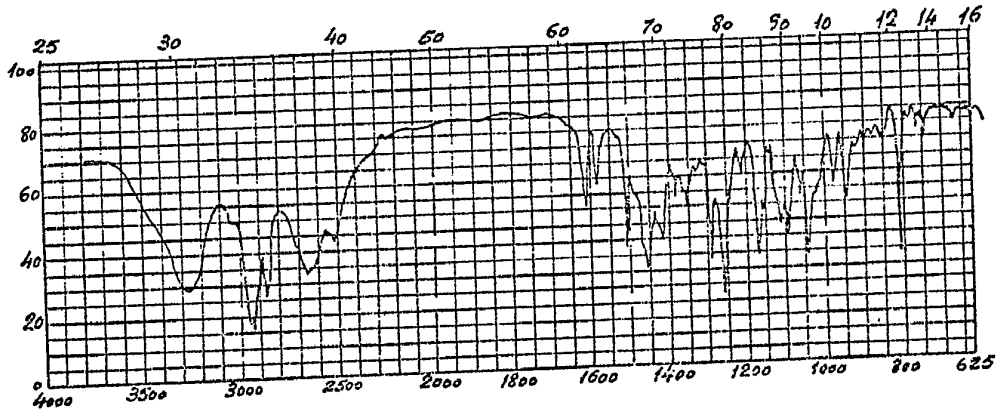


FIG. 20

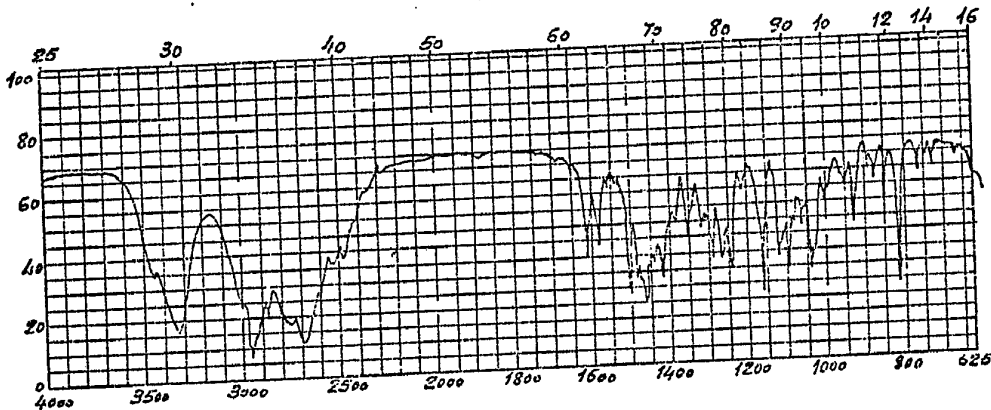
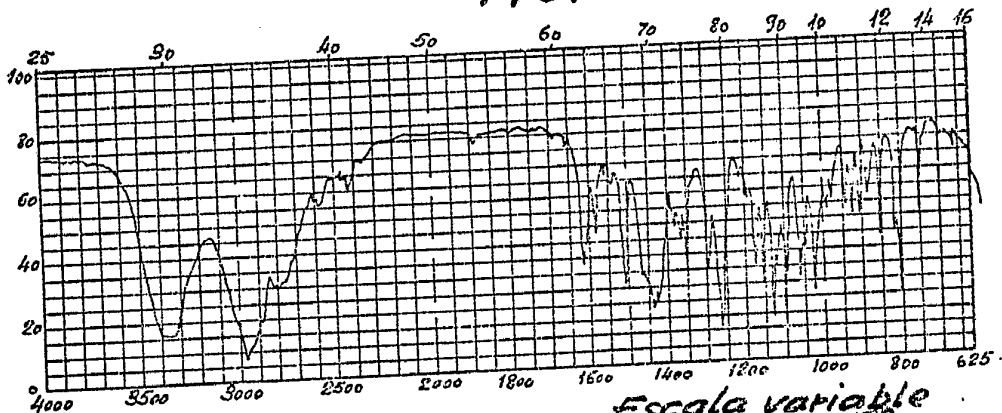


FIG. 21



Especialidades Latinas Medicamentos Universales
"ELMU", S.A.

[Signature]
Consejero-Delegado

Escala variable
Madrid: 28 DIC. 1973

FIG. 22: 21880

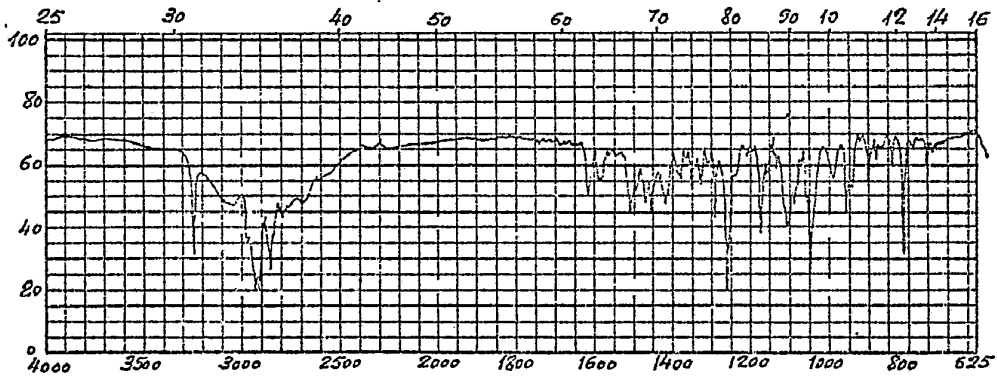


FIG. 23

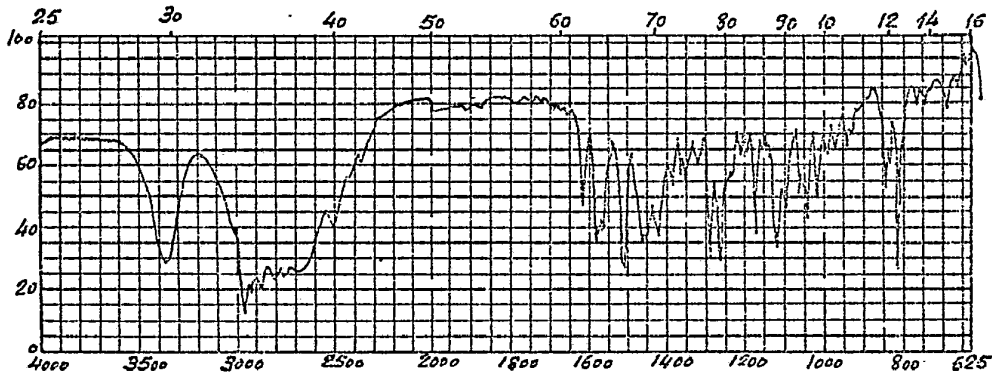
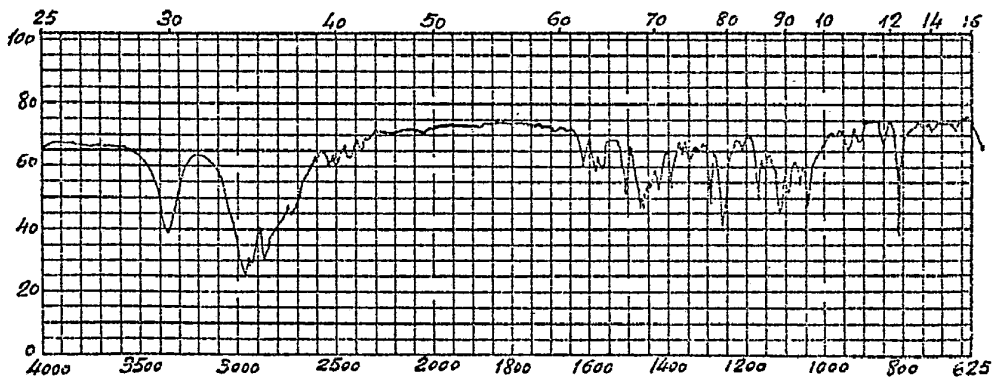


FIG. 24



Especialidades Latinas Medicamentos Universales
"ELMU", S. A.

[Handwritten signature]
Consejero-Delegado

Escala variable
Madrid: 28 DIC. 1973