

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	455190	19 A1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	20-1-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76 30 584	12 de Octubre 1.976	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO CETO-4 FENG XIACETICO.

71 SOLICITANTE (S)
ALBERT ROLLAND S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
49, rue Saint-André des Arts, PARIS, Francia.

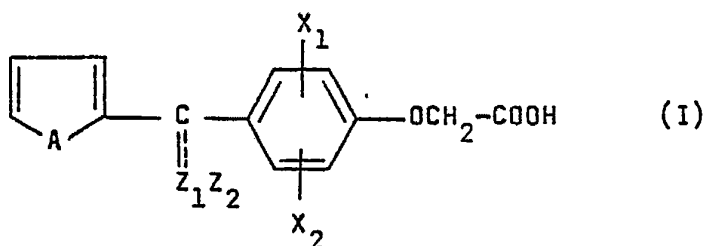
72 INVENTOR (ES)
Germaine THUILLER, de soltera NACHMIAS; Jean Eugène THUILLIER; Jacqueline Suzanne LAFOREST, de soltera BOUTILLIER DU RETAIL; bernard Jean Marie CARIOU; Pierre Alfred René BESSIN; Jacqueline Suzanne BONNET, de soltera ROUX.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados del ácido ceto-4 fenoxiacético.

5 Los compuestos, según la invención, responden a la fórmula general siguiente:

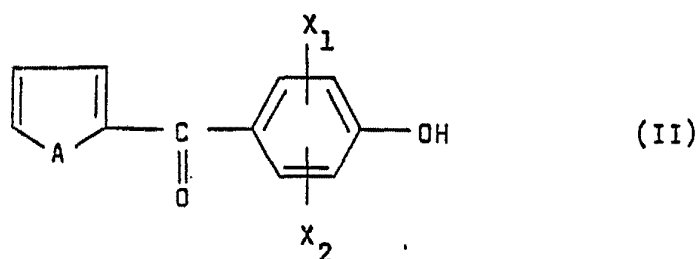


10 donde A representa O ó S,  $Z_1$  y  $Z_2$  representan una de ellas H y la otra OH, y  $X_1$  y  $X_2$  idénticos o diferentes, representan cada una H, un grupo metilo o un átomo de halógeno, siempre que el núcleo bencénico no esté nunca sustituido por 2 halógenos en orto, entre sí.

15 Ciertos compuestos dihalogenados de este tipo han sido descritos en la Patente francesa No. 2.068.403; son agentes uricosúricos, pero sobre todo, poderosos agentes diuréticos. Ahora bien, en el tratamiento de ciertas enfermedades, entre ellas la gota, es necesario administrar medicamentos exclusivamente uricosúricos, ya que un efecto diurético asociado sería, por el contrario, perturbador. Además, es sabido que numerosos diuréticos corrientemente utilizados tienen un efecto hiperuricemiante, lo que impone la administración simultánea de uricosúricos en el tratamiento de ciertas enfermedades cardiovasculares y los compuestos de fórmula (I) presentan un interés cierto en este campo terapéutico.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden prepa-

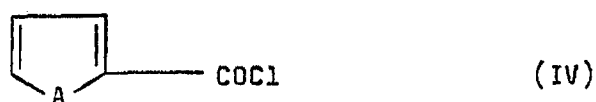
por condensación en un medio alcalino de un fenol de fórmula (II):



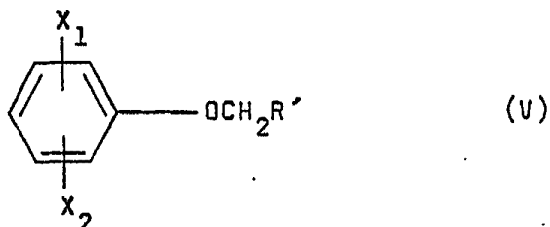
5 donde A,  $X_1$  y  $X_2$  tienen los mismos significados que anteceden, con un compuesto de fórmula  $XCH_2COOR$  (III), donde X representa un átomo de halógeno y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo. Se saponifica el compuesto así obtenido cuando se trata de un éster ( $R =$  alquilo) y, eventualmente, se efectúa una reducción química de la función cetona para ob

10 tener el alcohol correspondiente.

Las cetonas de fórmula (I) ( $Z_1Z_2 = O$ ) se pueden preparar también por una reacción de tipo Friedel y Crafts entre el cloruro de ácido heterocíclico de fórmula:



15 y un éter de fenol de fórmula:



donde  $X_1$ ,  $X_2$  y A tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y  $R'$  representa el átomo de hidrógeno, un grupo COOH ó COOR", siendo R" un grupo alquilo.

5 Cuando se efectúa la reacción con el éter metílico ( $V$ ,  $R' = H$ ), se obtiene el compuesto de fórmula (I) aplicando un procedimiento conocido en sí mismo, a saber: desmetilación por el cloruro de aluminio o el clorhidrato de piridina, seguida de la reacción sobre el fenol, en medio básico, del ácido cloro (o bromo) acético o de sus ésteres, seguida, 10 si es necesario de una reacción de hidrólisis.

15 Cuando los compuestos de fórmula (I) llevan en el núcleo bencénico en orto de la función éter por lo menos un sustituyente halogenado, es preferible efectuar la reacción de Friedel y Crafts sobre el anisol, y después desmetilar el éter obtenido para halogenar a continuación el núcleo bencénico del ceto-4 fenol por acción de  $Cl_2$ ,  $Br_2$  ó  $I_2$  antes de preparar el éter fenoxiacético.

20 Los alcoholes de fórmula (I) ( $Z_1 = H$ ,  $Z_2 = OH$ ) se preparan, según la invención, por reducción química de las cetonas de fórmula (I) bajo forma de sus sales alcalinas, por ejemplo en solución alcohólica por acción de borohidruro sódico, o también bajo forma de sus ésteres en solución en isopropanol por isopropilato de aluminio. La reducción aporta los dos isómeros ópticos en cantidades iguales.

25 Las sales de los ácidos de fórmula (I) se preparan por acción sobre el ácido en solución, por ejemplo en un alcohol, o una cetona, de un hidróxido alcalino o de una amina farmacéuticamente aceptable.

30 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin que por ello quede la misma limitada. Los compuestos men-

cionados han sido objeto de un estudio analítico (análisis elemental, dosificaciones potenciográficas, espectros I.R. y R.M.N.) y se caracterizan por sus puntos de fusión, determinados sobre banco Köfler.

#### EJEMPLO 1

Acido dimetil-2,6(tenoil-2)-4 fenoxiacético.

A) (Tienil-2) (dimetil-3,5 metoxi-4 fenil) cetona.

En una solución de 60 g. de dimetil-2,6 anisol y 62,7 g. de cloruro de ácido tiofeno-2 carboxílico en 250 ml. de cloruro de metileno anhidro, se introducen, en 30 minutos, 58,5 g. de cloruro de aluminio, manteniendo la temperatura en aproximadamente 100° C. Se pasa a continuación el medio reaccional 2 h. 30 a la temperatura de reflujo del disolvente, y se vierte después sobre 1 Kg. de hielo picado y 150 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se decanta la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno y se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa de hidróxido sólido, y después con agua. Tras la desecación y evaporación del disolvente, se aíslan 110 g. de aceite que se destilan bajo presión reducida para dar 89 g. de cetona  $E_{14 \text{ mm}} = 225^{\circ} \text{C}$ .

B) (tienil-2) (dimetil-3,5 hidroxil-4 fenil) cetona.

Se pone durante 6 horas a 180° C. una mezcla de 20 g. de la acetona obtenida según (A) y 46 g. de clorhidrato de piridina, vertiéndose después sobre agua helada. Se extrae a continuación la mezcla en éter etílico, y después en una solución acuosa de hidróxido sódico. Después de acidificar esta solución, se extrae el fenol en el éter etílico, el disolvente evaporado y el aceite residual destilado, para dar 17 g.

de fenol puro.  $E_{0,15 \text{ mm}} = 185^{\circ} \text{ C.} - F = 50^{\circ} \text{ C.}$

C) Dimetil-2,6(tienil-2)-4 fenoxiacetato de etilo.

Se mantiene 3 horas a  $60^{\circ} \text{ C.}$  una solución, en 150 ml. de dimetilformamida de 10 g. del fenol obtenido según (B), 3 g. de hidróxido de potasio y 9 g. de bromoacetato de etilo. Se filtra, se evapora el disolvente, se disuelve el residuo por ejemplo en el éter etílico, del que se extraen las impurezas en una solución acuosa básica. Después de la concentración del disolvente, se obtienen 11,2 g. de éster, que se funde a  $89^{\circ} \text{ C.}$

D) Acido dimetil-2,6(tenoil-2)-4 fenoxiacético.

11 g. del éster obtenido según (C) se disuelven en 150 ml. de etanol acuoso (50/50) contentivos de 2,7 g. de hidróxido sódico; se mantiene la solución 3 horas a  $95^{\circ} \text{ C.}$ , se evapora el etanol bajo presión reducida y se acidifica la fase acuosa; precipitan 9,4 g. de ácido  $F = 115^{\circ} \text{ C.}$

EJEMPLO 2

Acido dimetil-2,3(tenoil-2)-4 fenoxiacético.

A) (Tienil-2)(dimetil-2,3 metoxi-4 fenil) cetona.

Se prepara este compuesto con 86 % de rendimiento aplicando la forma operatoria descrita en el Ejemplo 1 (A) al cloruro de ácido tiofeno-2 carboxílico y al dimetil-2,3 anisol.

B) (Tienil-2)(dimetil-2,3 hidroxil-4 fenil) cetona.

Se disuelven 123 g. del éster precedente en 1300 ml. de benceno y se introducen en el medio en 1 h. 30, 133 g.

de cloruro de aluminio; se mantiene entonces la mezcla 5 horas a su temperatura de reflujo y después se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico. Se extrae el fenol en el éter y se purifica por disolución en una solución acuosa de hidróxido sódico, de donde precipita por acidificación, Se obtienen entonces 67 g. del producto, fundente a 144<sup>o</sup> C.

C) Dimetil-2,3(tenoil-2)-4 fenoxiacetato de etilo.

En una solución de etilato sódico, preparada por acción de 2,3 g. de sodio sobre 200 ml. de etanol, se introducen 23,2 g. de fenol, 14,9 g. de yoduro de sodio y 13,5 g. de cloroacetato de etilo. Se pone la temperatura de reflujo durante 8 horas, se filtra la solución caliente y se evapora el disolvente, eliminándose el fenol que no ha reaccionado, del residuo, por extracción en una solución acuosa de hidróxido sódico; se aislan así después de secar, 22,15 g. de éster puro, bajo la forma de aceite.

D) Acido dimetil-2,3(tenoil-2)-4 fenoxiacético.

Este compuesto se obtiene por hidrólisis de su éster etílico en etanol acuoso, en presencia de hidróxido potásico. Después de recrystalizar en el benceno o en el dicloroetano-1,2, funde el ácido puro a 134<sup>o</sup> C.

EJEMPLO 3

Acido dimetil-2,3(tienil-2)-hidroximetil-4 fenoxiacético.

Se vierte, en 5 ml. de una solución 0,2 N de hidróxido sódico contentivo de 0,8 g. de borohidruro sódico, una solución de 8,15 g. de ácido dimetil-2,3(tenoil-2)-4 fenoxiacético y 2,1 g. de hidróxido sódico en 75 ml. de agua. Des

pués de 12 h. de agitación a temperatura ambiente, se acidifica la solución por adición de ácido acético, y después de ácido clorhídrico. Se aísla el precipitado, y se recristaliza después en una mezcla acetona/agua (50/50). Se obtienen así 7 g. de ácido que se funde a 154° C.

#### EJEMPLO 4

##### Acido dibromo-2,6(furoil-2)-4 fenoxiacético.

##### A) (Furil-2)(dibromo-3,5 hidroxil-4 fenil)cetona.

Se introducen, en una solución de 28 g. de acetato sódico y 60 ml. de metanol, 19 g. de (furil-2)(hidroxil-4 fenil)cetona (F = 164° C.) preparada según la forma operatoria descrita en el Ejemplo 1 (A) y (B), y después, gota a gota, 11 ml. de bromo disuelto en 14 ml. de ácido acético; tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte la mezcla en 3 volúmenes de agua y se aísla el precipitado producido. Tras recristalización en el dicloroetano, se obtienen 22 g. de fenol dibromado, que funde a 164° C.

##### B) Dibromo-2,6(furoil-2)-4 fenoxiacetato de etilo.

Se mantienen en reflujo 6 horas, 300 ml. de metiletilcetona, que contienen 21 g. del fenol anteriormente obtenido, 15 g. de carbonato potásico y 18 g. de bromoacetato de etilo. Después de filtrar en caliente, se evapora el disolvente y se recristaliza el sólido en el etanol. Se obtienen así 21 g. de éster, que funde a 114° C.

##### C) Acido dibromo-2,6(furoil-2)-4 fenoxiacético.

Este compuesto se obtiene por hidrólisis de su éster en el etanol acuoso (50/50) en presencia de carbonato

potásico con 90 % de rendimiento, Funde a 167<sup>o</sup> C.

#### EJEMPLO 5

Acido dibromo-2,6(furil-2)-hidroximetil-4 fenoxiacético.

5 A) Dibromo-2,6 (furil-2)-hidroximetil-4 fenoxiacetato de isopropilo.

10 Se disuelven 10 g. de dibromo-2,6 (furoil-2)-4 fenoxiacetato de etilo, y 9,8 g. de isopropilato de aluminio en 300 ml. de isopropanol, y se pone la mezcla 20 horas a 82<sup>o</sup> C., destilando la acetona a medida que se va formando. Se evapora entonces el disolvente y se vierte en agua helada. Se elimina el precipitado formado y se extrae en el éter etílico el producto final. Tras desecar, se elimina el disolvente y se recristaliza el precipitado producido en el éter isopropílico. Se obtienen así 5,5 g. de éster que funde a 119<sup>o</sup> C.

15 B) Acido dibromo-2,6 (furil-2)-hidroximetil-4 fenoxiacético.

Este ácido se obtiene por hidrólisis del éster isopropílico, por el carbonato potásico en el etanol acuoso. Funde a 136<sup>o</sup> C.

#### EJEMPLO 6

20 Acido diyodo-2,6 (fenoil-2)-4 fenoxiacético.

A) (Diyodo-3,5 hidroxil-4 fenil)(fienil-2)cetona y (Yodo-3 hidroxil-4 fenil)(fienil-2)cetona.

25 En una solución de 50 g. de (hidroxil-4 fenil)(fienil-2)cetona, en 400 ml. de solución acuosa al 3 % de hidróxido sódico, se introducen lentamente 76,2 g. de yodo y 104 g. de yoduro potásico en solución en 400 ml. de agua. Tras 12 horas de agitación se elimina el precipitado, y se introdu

ce después una solución acuosa al 5 % de bisulfito de sodio hasta un pH ácido. Se aísla el precipitado producido. Contiene el mismo los fenoles mono y ditodados que se separan gracias a sus diferencias de solubilidad en el cloroformo. Se obtienen así, tras recristalización en el etanol, 14 g. de (diyodo-3,5 hidroxil-4 fenil)(tienil-2) cetona que funde a 158° C. y 40,2 g. de (yodo-3 hidroxil-4 fenil)(tienil-2) cetona; F = 190° C. (recristalización en dioxano acuoso (50/50)).

B) Diyodo-2,6 (tenoil-2)-4 fenoxiacetato de etilo.

Se prepara la sal sódica de 13,65 g. de fenol por acción de 2 g. de metilato sódico en el metanol; se vierte la solución en 100 ml. de dimetilformamida, se elimina el metanol y se introducen 6,2 g. de bromoacetato de etilo. Después de 12 horas a la temperatura ambiente, se introducen, en el medio, 3 volúmenes de agua y se extrae en el éter etílico. Se lava la fase etérea con una solución acuosa de hidróxido sódico y después con agua, secándose a continuación y eliminándose el disolvente. Se recristaliza el éster en el etanol acuoso a 95 %.

Se obtienen 9 g. de ello, que funde a 93° C.

C) Acido diyodo-2,6 (tenoil-2)-4 fenoxiacético.

Preparado a partir de su éster con 90 % de rendimiento por hidrólisis en el etanol acuoso, en presencia de  $K_2CO_3$ . Funde a 160° C.

EJEMPLO 7

Acido yodo-2 (tenoil-2)-4 fenoxiacético.

A) Yodo-2(tenoil-2)-4 fenoxiacetato de etilo.

Se prepara este compuesto aplicando la forma operatoria descrita en el Ejemplo 6 (B).

Funde a 123° C. tras recristalización en el etanol.

5 B) Acido yodo-2 (tenoil-2)-4 fenoxiacético.

Preparado por hidrólisis de su éster etílico con un 97 % de rendimiento; funde a 164° C.

EJEMPLO 8

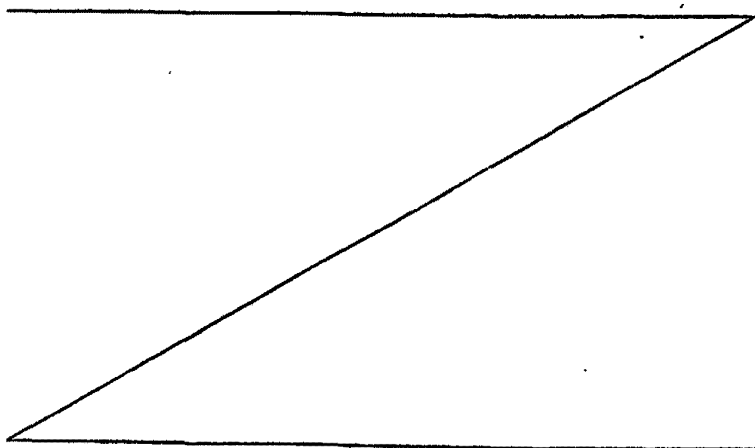
Acido bromo-2 (tenoil-2)-4 fenoxiacético.

10 A) Bromo-2 (tenoil-2)-4 fenoxiacetato de etilo:

Este éster se prepara con 95 % de rendimiento por acción, por ejemplo, del bromoacetato de etilo sobre la (bromo-3 hidroxil-4 fenil) (tienil-2) cetona. Es un aceite.

15 B) Acido bromo-2 (tenoil-2)-4 fenoxiacético.

Este ácido se obtiene por hidrólisis en un medio básico de su éster etílico. Funde a 180° C.



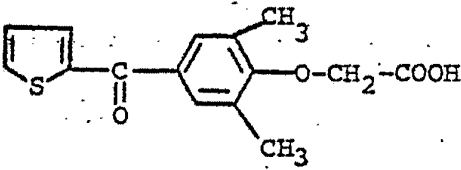
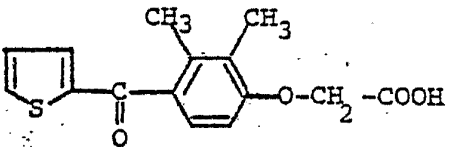
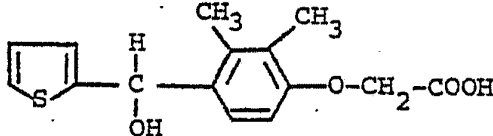
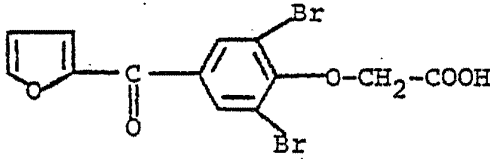
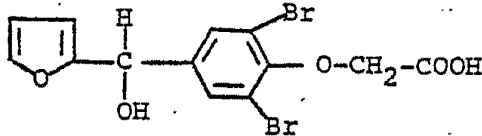
Ejemplo	Fórmula desarrollada	F(°C)
1	 <chem>Cc1cc(C)cc(OC(=O)c2csc3c2=O)cc1C(=O)O</chem>	115
2	 <chem>Cc1cc(C)cc(OC(=O)c2csc3c2=O)cc1C(=O)O</chem>	134
3	 <chem>Cc1cc(C)cc(OC(=O)c2csc3c2=O)cc1C(O)O</chem>	154
4	 <chem>O=C1C=CC=C1c2cc(Br)cc(Br)c2OC(=O)O</chem>	167
5	 <chem>O=C1C=CC=C1c2cc(Br)cc(Br)c2OC(=O)O</chem>	136

TABLA I (Continuación)

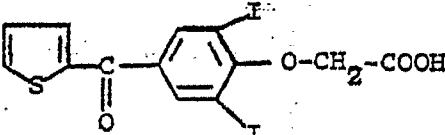
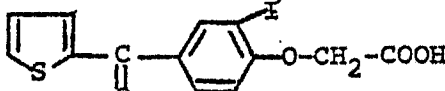
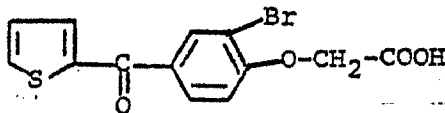
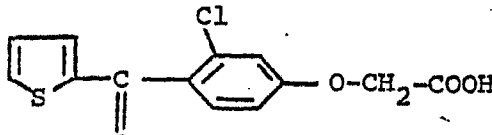
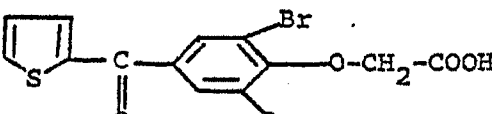
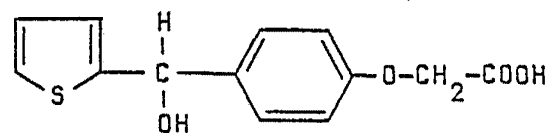
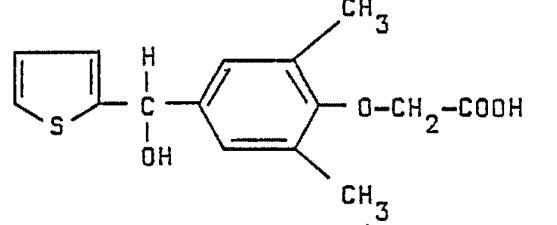
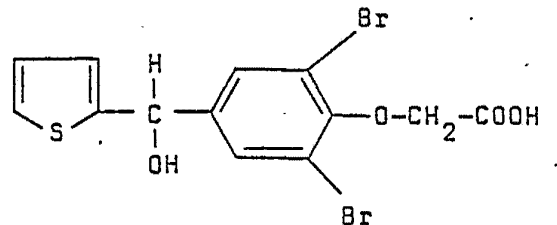
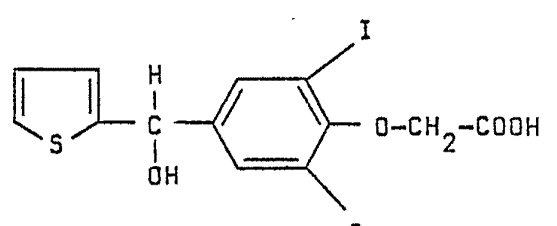
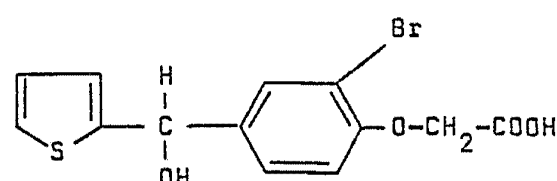
Ejemplo	Fórmula desarrollada	F(°C)
6	 <p>Chemical structure of 2-(2,4-diiodophenoxy)acetic acid: A thiophene ring is connected at its 2-position to a carbonyl group (C=O). The carbonyl carbon is further connected to a benzene ring. The benzene ring has iodine atoms at the 2 and 4 positions and an -O-CH<sub>2</sub>-COOH group at the 1 position.</p>	160
7	 <p>Chemical structure of 2-(3-iodophenoxy)acetic acid: A thiophene ring is connected at its 2-position to a carbonyl group (C=O). The carbonyl carbon is further connected to a benzene ring. The benzene ring has an iodine atom at the 3-position and an -O-CH<sub>2</sub>-COOH group at the 1 position.</p>	164
8	 <p>Chemical structure of 2-(3-bromophenoxy)acetic acid: A thiophene ring is connected at its 2-position to a carbonyl group (C=O). The carbonyl carbon is further connected to a benzene ring. The benzene ring has a bromine atom at the 3-position and an -O-CH<sub>2</sub>-COOH group at the 1 position.</p>	180
9	 <p>Chemical structure of 2-(4-chlorophenoxy)acetic acid: A thiophene ring is connected at its 2-position to a carbonyl group (C=O). The carbonyl carbon is further connected to a benzene ring. The benzene ring has a chlorine atom at the 4-position and an -O-CH<sub>2</sub>-COOH group at the 1 position.</p>	120
10	 <p>Chemical structure of 2-(2,6-dibromophenoxy)acetic acid: A thiophene ring is connected at its 2-position to a carbonyl group (C=O). The carbonyl carbon is further connected to a benzene ring. The benzene ring has bromine atoms at the 2 and 6 positions and an -O-CH<sub>2</sub>-COOH group at the 1 position.</p>	140

TABLA I (Continuación)

Ejemplo	Fórmula desarrollada	F(°C)
11		Sal de Na 192 (1/2 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)
12		100
13		166
14		207
15		110

Los compuestos de la invención se han sometido a diferentes ensayos farmacológicos, que han revelado, en particular, su interés en el campo de los agentes uricosúricos; los resultados siguientes ilustran esta propiedad.

5 Se ha estudiado la actividad uricosúrica sobre series de 5 ratas, de un peso de 250 a 280 g.; se han administrado los productos de la invención a los animales por vía oral, siendo las dosis de 5 a 200 mg/Kg. Una hora después de esta administración, después de anestesiar con éter, los animales reciben una inyección intravenosa de 1 cm<sup>3</sup> de solución acuosa al 1 % de rojo fenol. Las tomas de sangre se efectuaron 10 15, 30, 45 y 60 minutos después de esta inyección, y se midió la cantidad de rojo fenol sanguíneo. Este método ha sido descrito por H.C. SCARBOROUGH y G.R. Mc KINNEY en (J. Med. Pharm. Chem. 5 175 (1962)) y E. KREPPPEL en (Med. Exptl. 1 285 (1959)).

20 Todos los compuestos de la invención disminuyen la velocidad de eliminación del rojo fenol en la rata, a las dosis citadas, y se pueden, pues, considerar como agentes específicamente uricosúricos. En el Cuadro II que sigue figuran los resultados obtenidos en el curso de la administración de cierto número de ellos, así como de la benziodarona, uricosúrico corrientemente utilizado en terapéutica humana.

25 Como, además, la dosis letal 50 de todos los compuestos de la invención, determinados por el método de C.I. BLISS (Quart. J. Pharm. Pharmacol. 2 192 - 216 (1938)) es por vía oral superior a 1.000 mg/Kg, se comprueba que el índice terapéutico de los compuestos de fórmula I y de sus sales permite considerar su utilización en terapéutica humana, a dosis 30 diarias de entre 10 mg. y 1 g.; los compuestos podrán adminis

trarse por vía oral o parenteral, en asociación o no con esci-  
pientes conocidos, bajo forma de gélulas, comprimidos o solu-  
ciones.

TABLA II

Ejemplo No.	Dosis mg/kg	Actividad uricosúrica (% de reten- ción del rojo fenol con respecto a los animales testigos)			
		después de 15 mn	después de 30 mn	después de 45 mn	después de 60 mn
2	50	+ 61	+ 88	+ 86	+ 160
3	100	+ 83	+ 84	+ 66*	+ 21*
5	100	+ 37	+ 41	+ 19*	+ 21*
6	50	+113	+100	+ 93	+ 79
	25	+ 78	+ 66	+ 50	+ 71
7	50	+ 59	+ 88	+ 84	+ 35
	25	+ 88	+111	+ 92	+ 52
10	100	+ 69	+ 75	+100	+ 75
15	50	+ 52	+ 59	+ 80	+ 65
13	100	+ 68	+123	+105	+ 58
	50	+ 48	+ 23*	+ 36*	+ 38*
benzioda- rona	100	+ 37	+ 50	+ 53	+ 18

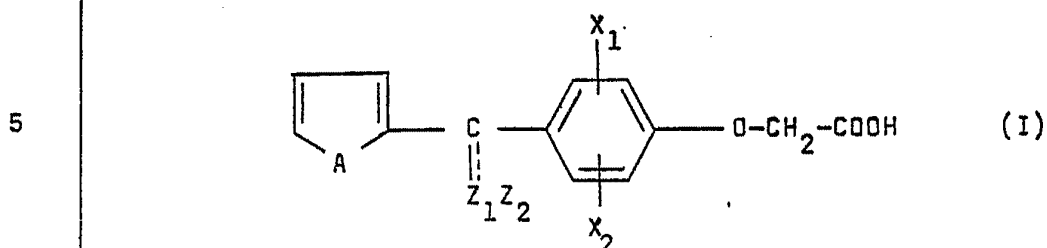
\* resultados no significativos

20

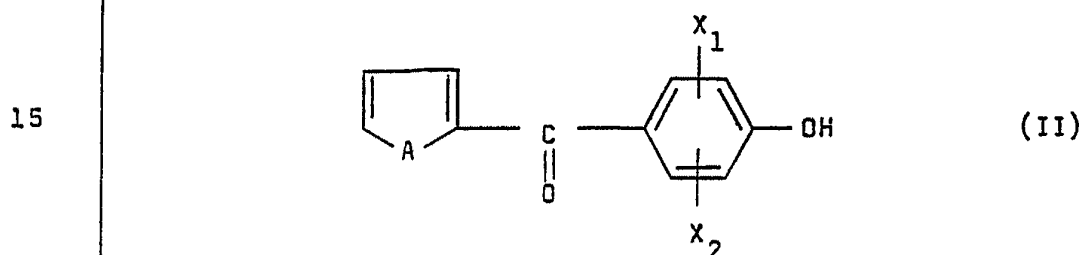
Descrita suficientemente la naturaleza del in-  
vento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe  
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas  
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no al-  
teren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento de preparación de ácidos ceto-4 fenoxiacéticos, sus derivados reducidos y sus oximas, de fórmula general:



10 donde A representa O ó S;  $Z_1$  y  $Z_2$  representan H la primera y la otra OH, y  $X_1$  y  $X_2$ , idénticas o diferentes, representan cada una H, el grupo metilo o un átomo de halógeno, siempre que el núcleo bencénico no se sustituya nunca por 2 halógenos en posición orto el uno con respecto al otro; así como las sales alcalinas o las sales de adición de estos ácidos con aminas fisiológicamente aceptables, caracterizado porque comprende, en una primera etapa, hacer reaccionar, en medio alcalino, un fenol de fórmula II:



donde A,  $X_1$  y  $X_2$  tienen los mismos significados que anteceden, con un compuesto de fórmula  $XCH_2COOR$  (III), donde X representa un átomo de halógeno y R representa H ó un grupo alquilo; en una segunda etapa se elimina, en caso dado, el radical R por saponificación y, en una tercera etapa, se reduce químicamen-

te la función cetona.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la tercera etapa se efectúa la reducción química de la función cetona, por acción del borohidruro sódico en solución alcohólica.

5

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la segunda etapa se efectúa la reducción de la función cetona, por acción de isopropilato de aluminio en solución en isopropanol, y en la tercera etapa se sa ponifica, en cada caso, el radical R.

10

4ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido ceto-4 fenoxiacético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

30 ENE 1973

Madrid

ALBERT ROLLAND S.A.

L. L.

L. L.