

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES

NUMERO	466.774
FECHA DE PRESENTACION	8-2-78

A1

Concedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
P 27 05 189.4 P 27 40 081.3 P 27 40 082.4	8.2.77 6.9.77 6.9.77	Rep. Federal Alemana. Rep. Federal Alemana Rep. Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------------	---	---

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HOMO- O COPOLIMEROS HIDROSOLUBLES DE EFECTO ANTITUMORAL.

71 SOLICITANTE (S)

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

73 INVENTOR (ES)

Gerhard Dieter Wolf., Robert Bierling., Delf Schmidt

72 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a la obtención de homo- ó copolímeros hidrosolubles de efecto antitumoral.

Ya es conocido que las sales de Cu^{II} y Co^{II} copolímeras, complejas, del ácido etilenmaléico son eficaces contra el sarcoma de Walker [J. Med. Chem. 12 (1969), 1180].

El monooleato de polietilensorbitano (Tween 80) ya se ha empleado para la inmunización contra el tumor de Ehrlich hiperdiploide (Experientia 29 (1973), 710).

Asimismo se han comprobado policaciones de los más distintos tipos, por ejemplo, poliamidoaminas, poli-N-morfino-etilacrilamida y N-óxido-polímeros con respecto a la inhibición de la producción de metástasis con el resultado de que solo se pudo influenciar la siembra de células tumorales, pero no el crecimiento de la metástasis in situ ó bien las metástasis de los folículos linfáticos [J. Med. Chem. 16 (1973), 496].

También se ha descrito la eficacia de los polímeros con grupos carboxilo contra el sarcoma 180 en dependencia del peso molecular, de la densidad de carga así como de la capacidad de enlace de metal de los grupos policarboxílicos [Dissertation Abstr. Intern. B 33 (1973), 5745].

Los polianiones, por ejemplo, poli-acrilato de amonio, ácido acrílico-acrilamida, así como los copolímeros del anhídrido del ácido etilen-maléico han de poseer en relación con su efecto antitumoral un efecto similar a la heparina, además una inhibición del virus y además incrementar las reacciones de inmunización, [J. Med. Chem. 17 (1974), 1335].

Otros autores comprobaron la eliminación de la citotoxicidad de cuarzo sobre cultivos de macrófagos (Brit. J. Pharmacol. 38, (1970)) obteniéndose, según las disposiciones de ensayo, diferencias de efecto entre las formas estéricamente distin-

tas de la molécula.

Un condensado poli-oxipropileno y de poli-oxi-
etileno (Pluronic F 68) demostró ser eficaz contra la tendencia a
la metástasis del tumor de Walker 256 Ascites, posiblemente debido
5 a la influenciación de la capacidad de coagulación de la sangre
[Cancer 29 (1972), 171].

En ensayos terapéuticos en el sarcoma 180 con
compuestos polímeros de pirimidina del tipo N-puril- (ó pirimidil)-
N-puril-pirimidil-etilendiamina se apreció una prolongación del
10 25 % de los tiempos de supervivencia de los ratones tumorales, re-
forzándose el efecto por la introducción adicional de l-deoxi-
ribosa-5-fluoropirimidina en la molécula.

De todos éstos trabajos se desprende que el
efecto antitumoral de los polímeros hasta ahora comprobados en los
15 tumores experimentales utilizados frecuentemente solo se encuentra
en el límite inferior de la significancia y en diferentes casos
solo está limitado a efectos profilácticos ó adyuvantes. Es además
desventajoso que los estudios citados se realizaron frecuentemente
en tumores de ratón halógenos, tendentes a la regresión espontánea
20 y nó sistemáticamente y bajo disposiciones de ensayo clínicas. En
la mayoría de los casos faltan datos sobre la toxicidad de los pre-
parados sí bién la aplicación de altas dosificaciones de sustancias
con un peso molecular superior a 30 000 hacen suponer una segrega-
ción ó bién acumulación defectuosa en los tejidos.

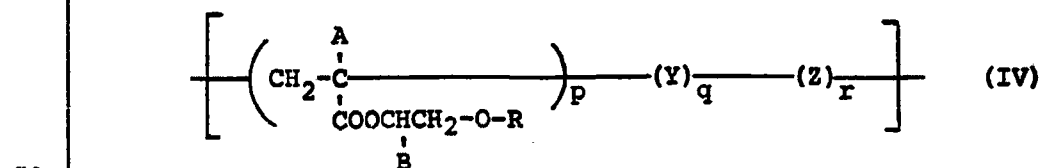
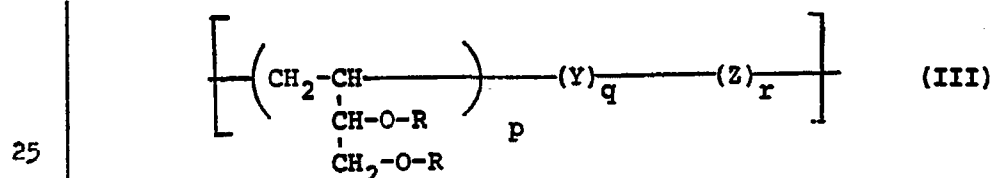
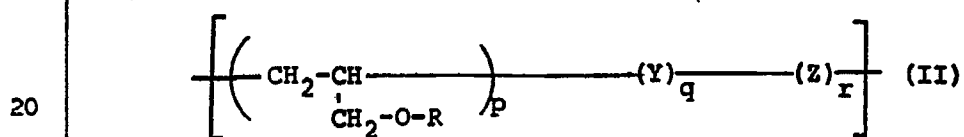
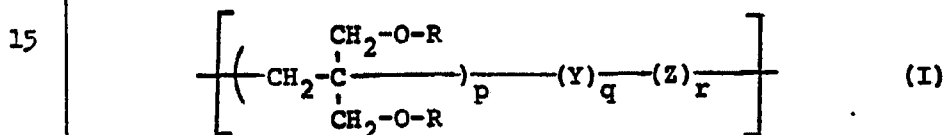
Se ha descubierto ahora que los homo- ó copolí-
25 meros hidrosolubles, que como mínimo en parte están sustituidos de
compuestos mono- ó polihidroxi insaturados, ó sus derivados, tales
como ésteres ó uretanos, poseen propiedades fuertemente antitumo-
rales.

30 Sorprendentemente muestran esas sustancias en el

margen del peso molecular de 1000 hasta 50 000 unos efectos curativos significantes en tumores sólidos de sistemas singénicos en un amplio margen de dosificación de 0,5 hasta 500 mg/kg, preferentemente 5 hasta 250 mg/kg bajo disposiciones de ensayo y formas de aplicación clínicas. El margen terapéutico de las sustancias se presenta aquí extraordinariamente grande (LD 50, i.v.: 5000 mg/kg, dosis terapéutica: 0,5 hasta 500 mg/kg).

Los medios de la presente invención representan por lo tanto un importante enriquecimiento de la terapia.

Especialmente adecuados como sustancias activas para los agentes de la presente invención son los homo- ó copolímeros de las siguientes fórmulas



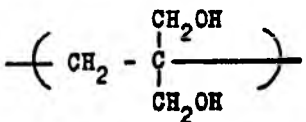
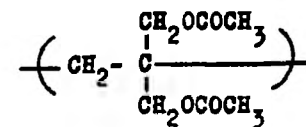
aquí R significa H, $\begin{matrix} -C-R' \\ | \\ O \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} -C-NH-R'' \\ | \\ O \end{matrix}$, R', significa alquilo, ciclo-

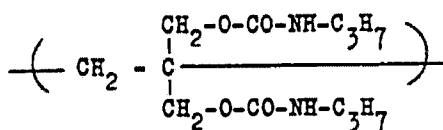
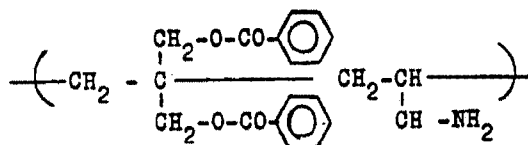
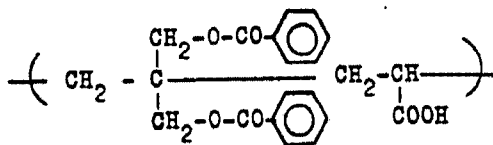
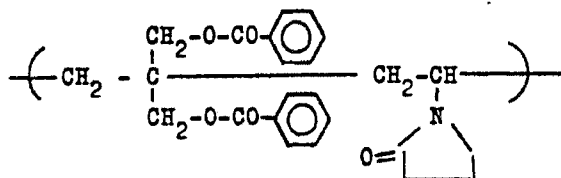
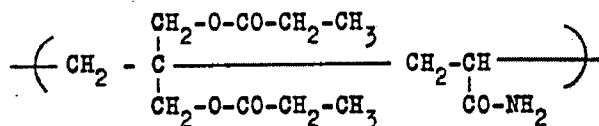
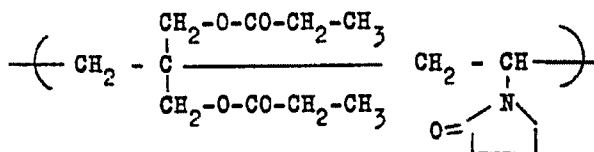
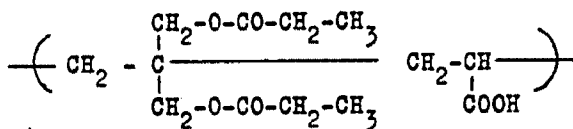
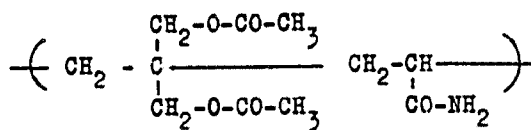
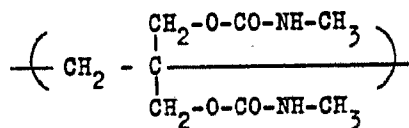
alquilo ó arilo, R'' significa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo ó arilo, A significa hidrógeno ó metilo, B significa hidrógeno ó metilo, Y y Z representan unidades de monómeros copolimerizables con los compuestos homo- ó polihidroxi insaturados ó bién sus derivados, bajo la condición de que quede garantizada la hidrosolubilidad del copolímero, q representa 30 hasta 100 moles-%, p representa 0 hasta 70 moles-% y r significa 0 hasta 70 moles-%.

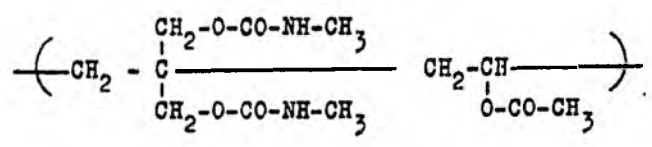
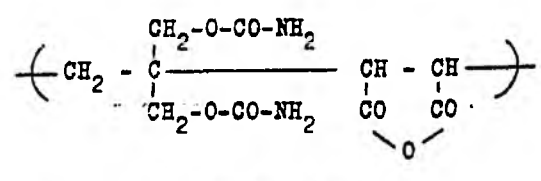
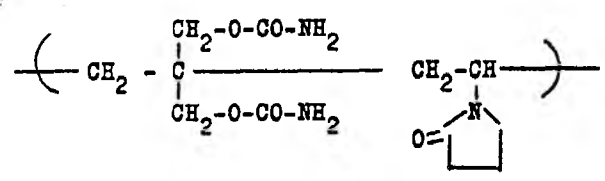
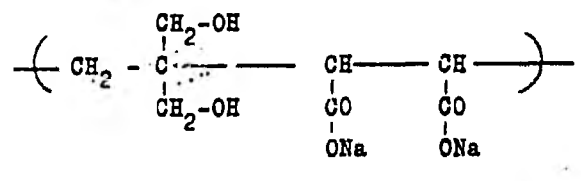
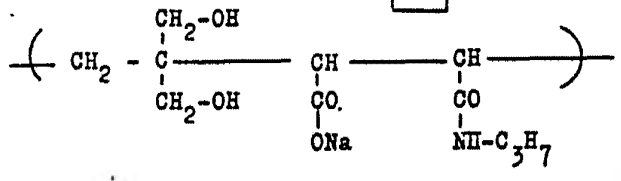
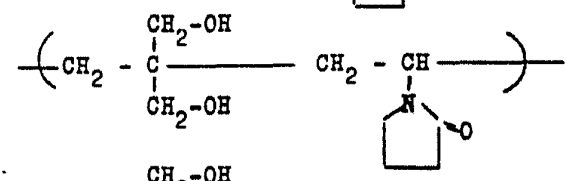
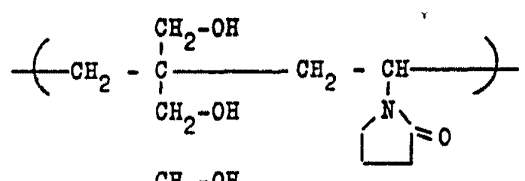
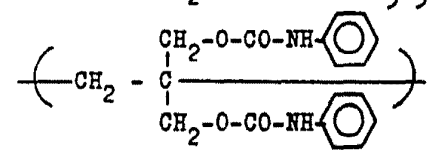
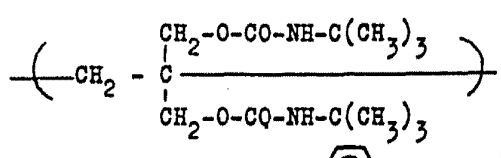
Como monómeros Y y Z copolimerizables se pueden emplear, por ejemplo: ácido maléico, anhídrido del ácido maléico, ácido fumárico, ácido acrílico, en caso dado en forma de sal, acrilamida, semiamidas del ácido fumárico ó maléico en caso dado en forma de sal, estireno, hidroxialquil-(met)-acrilato, sulfoalquil-(met)-acrilato, vinilpirolidona, vinilcaprolactama, vinilpiridina, vinilimidazol, alilhidantoína ó salicilato del ácido metacrílico.

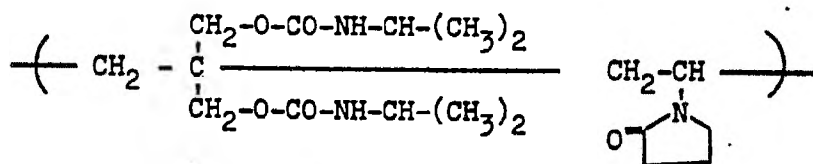
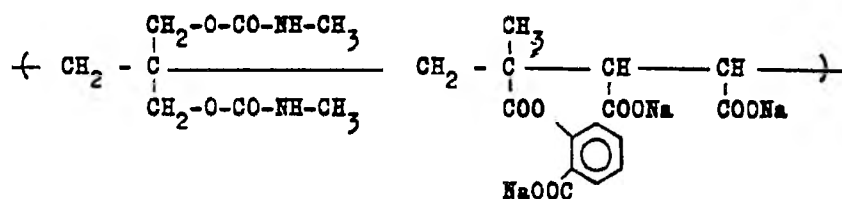
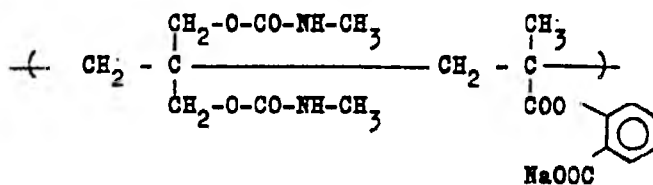
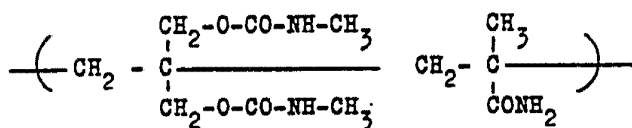
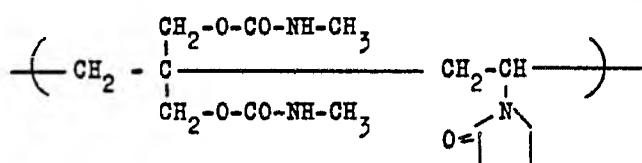
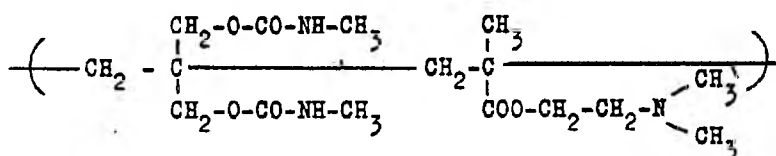
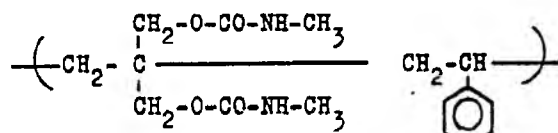
Las proporciones cuantitativas de los distintos comonómeros que sintetizan los copolímeros utilizables según la presente invención se pueden variar entre amplio límites. Sin embargo la composición se ha de seleccionar de manera que se forme un copolímero hidrosoluble.

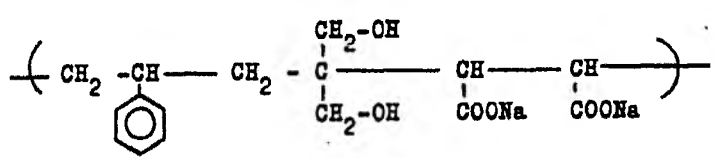
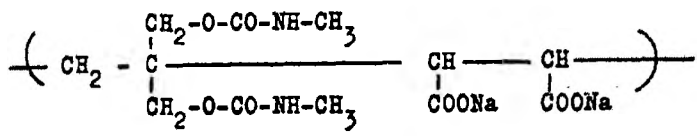
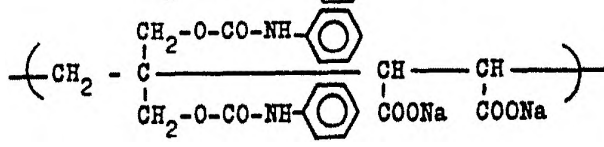
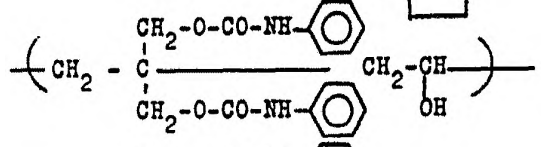
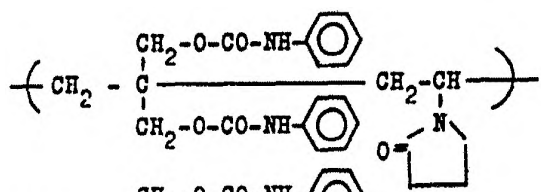
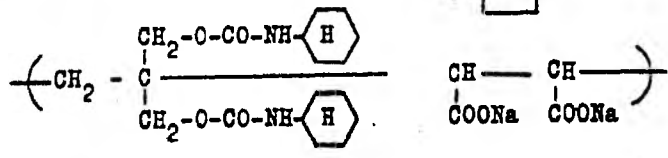
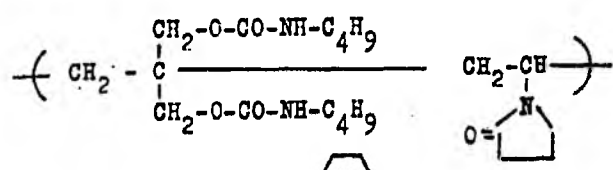
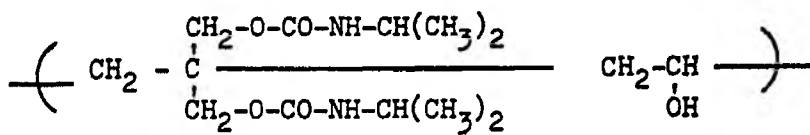
Ejemplos de los homo- ó copolímeros a utilizar según la presente invención, que contienen compuestos mono- ó bién polihidroxi insaturados y/ó sus derivados, son los siguientes:

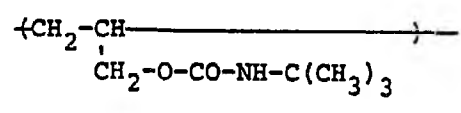
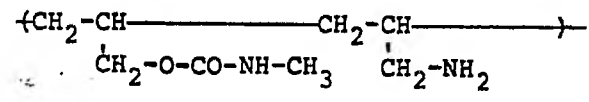
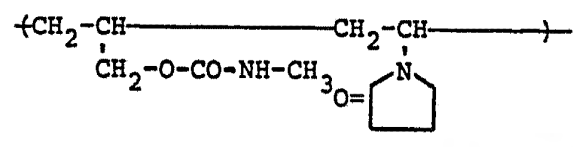
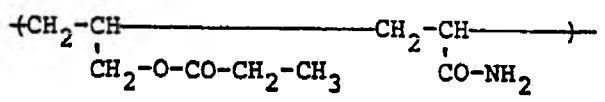
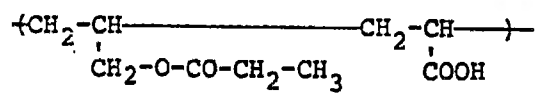
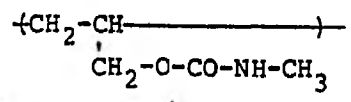
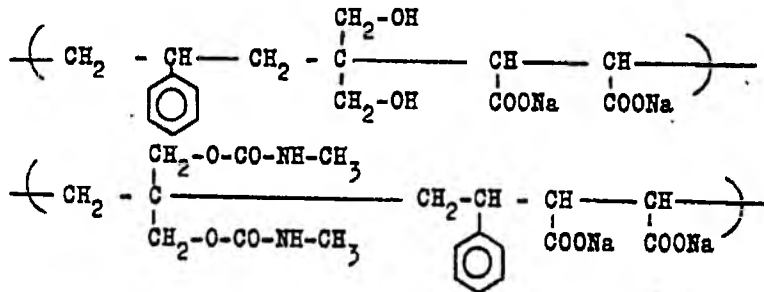


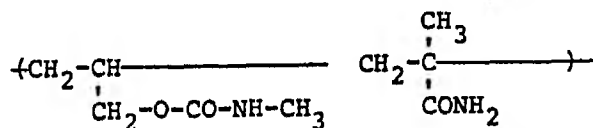
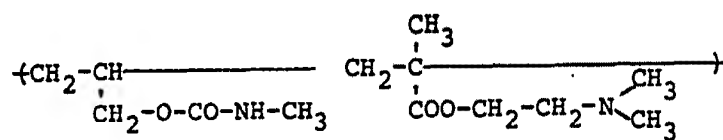
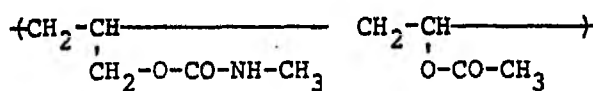
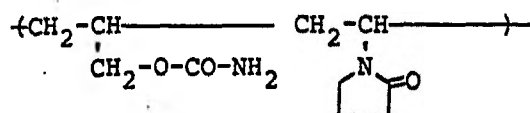
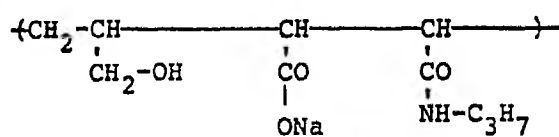
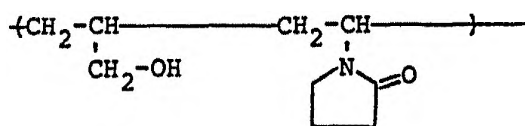


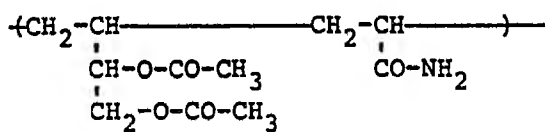
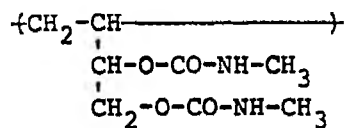
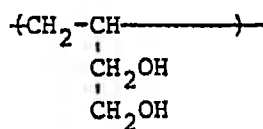
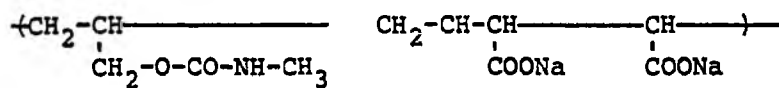
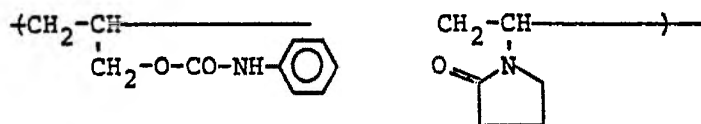
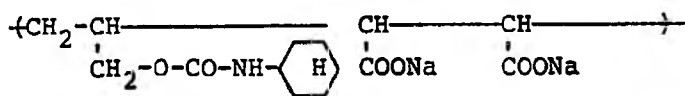
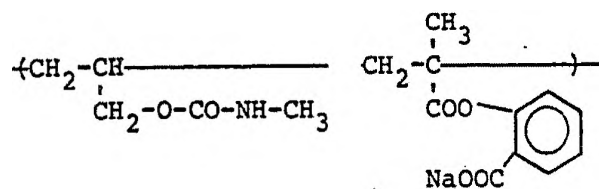


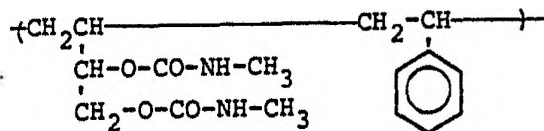
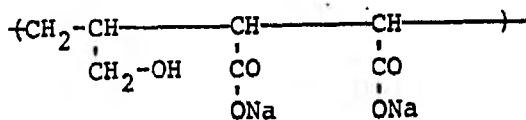
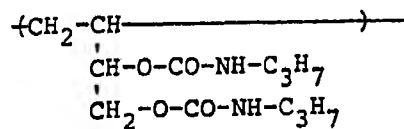
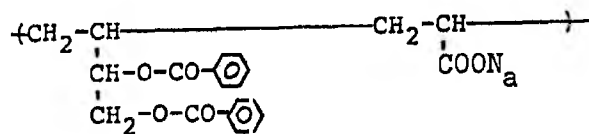
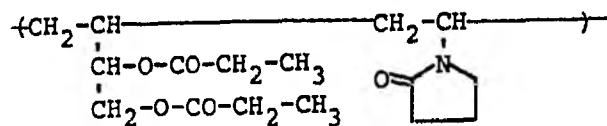


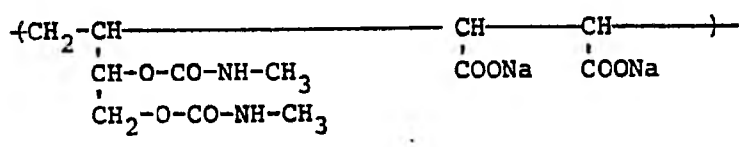
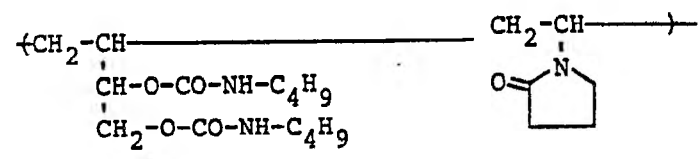
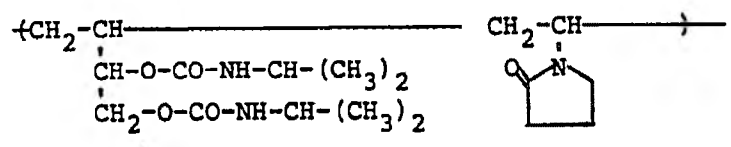
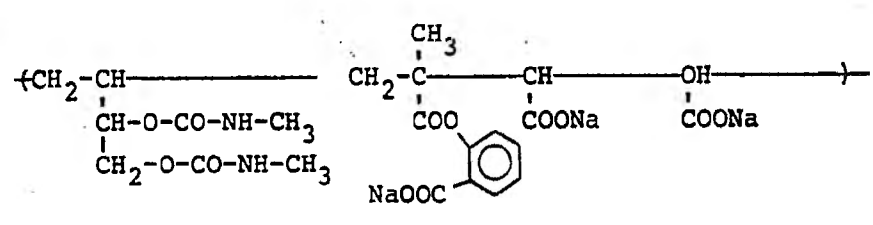
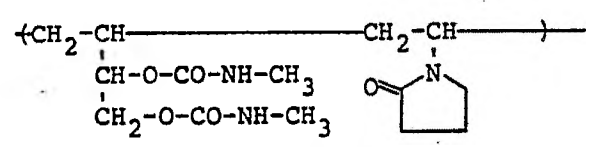


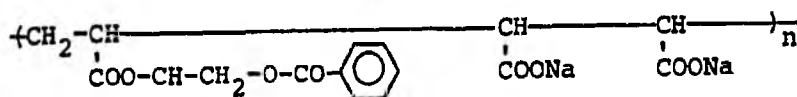
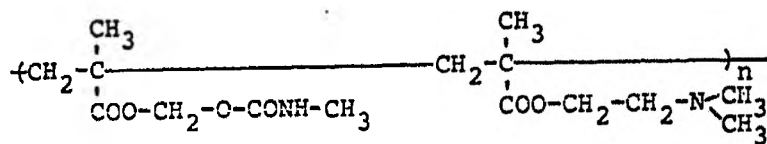
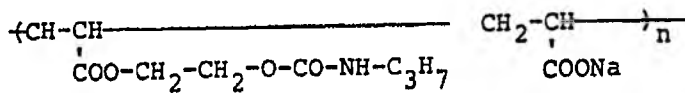
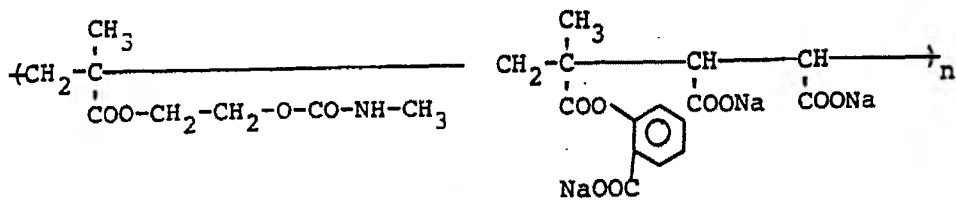
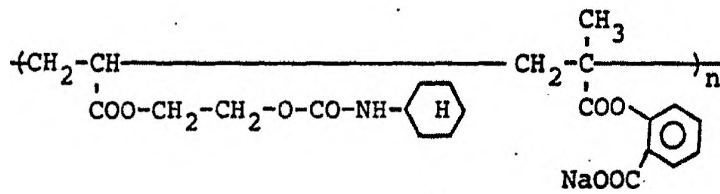
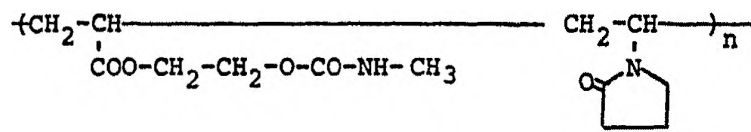












Los compuestos mono- ó bien polihidroxi insaturados a utilizar según la presente invención son conocidos. De éstas sustancias se pueden obtener según procedimientos conocidos, por reesterización numerosos ésteres y por reacción con isocianato los correspondientes uretanos.

La obtención de los homo- y copolímeros de los monómeros se efectúa por polimerización radical con ayuda de peróxidos, por ejemplo, peróxido benzóico, peróxido di-terc.-butílico, peróxido dilauroílico, peróxido dicumílico, hidroperóxido terc.-butílico, hidroperóxido cumólico, peróxido diacetílico, ésteres de ácido percarboxílico (por ejemplo, peracetato, perbenzato, peroctoato, perpiralato, perisobutinato de terc.-butilo), percarbonato (por ejemplo, peroxidodicarbonato isopropílico, percarbonato etilhexílico), peróxidos arilsulfónicos (por ejemplo, peróxido acetilciclohexansulfónico) ó compuestos azóicos (por ejemplo, nitrilo de ácido azodisobutírico). Fundamentalmente se pueden utilizar todas las técnicas de polimerización usuales. Tienen preferencia la polimerización en sustancia, en solución y precipitación. Los homopolímeros se obtienen especialmente por polimerización en sustancia, en los co- y terpolímeros tiene preferencia la polimerización en solución y precipitación.

Sin embargo algunos compuestos hidroxi insaturados no se pueden homo- ó copolimerizar. Los homo- ó copolímeros que han de contener grupos hidroxilo, se pueden obtener, sin embargo, homo- ó copolimerizando ésteres correspondientes y efectuando a continuación la saponificación de los grupos éster a los grupos hidroxi, preferentemente según Zemplén, en el polímero.

Los agentes polímeros de la presente invención tienen con una toxicidad extraordinariamente reducida un fuerte efecto antitumoral contra los tumores animales y humanos y por lo

tanto se han de emplear para combatir las enfermedades originadas por tumores.

Los medios de la presente invención se obtienen disolviendo las sustancias activas en solución fisiológica de sal común. Las soluciones así obtenidas se aplican intraperitoneal, intravenosa ó intramuscularmente. El margen de dosificación terapéutico vá desde 0,5 hasta 500 mg/kg, preferentemente 5 hasta 250 mg/kg. La extraordinaria amplitud de éste margen se basa en la enorme atoxicidad de las sustancias activas. Las concentraciones en las que se emplean las soluciones se encuentran, por lo tanto en 0,05 hasta 1 %.

Las sustancias mencionadas en la tabla 2 se comprueban en numerosos ensayos bajo distintas condiciones de ensayo en el sarcoma del ratón 180, una parte de ellas adicionalmente también en el fibrosarcoma del ratón MCS 4 con respecto a la inducción de efectos tumorales (tabla 1).

La metódica de las comprobaciones en éstos dos tumores experimentales están contenidas en las descripciones de ensayo (a) y (b) a continuación. Las indicaciones allí contenidas para la evaluación del ensayo se desprende que los índices de peso de tumor $\leq 0,5$ se han de considerar como efectos claros ó bien buenos.

Descripción de ensayo a)

ENSAYOS TUMORALES EN EL SARCOMA MCS 4 EN RATONES C57B1

Clase de animales: Ratones C57B1

Procedimiento: Mantenimiento de la cepa: 10 - 14 días después del último trasplante inyección de una suspensión tumoral del MCS 4 en 0,5 cc de solución de NaCl al 0,9 % s.c. ó i.m. a ratones C57B1

de 20 - 22 g de peso.

Preparación de ensayos de screening de inmunidad:

10 - 14 días después del último trasplante inyección de 8×10^5 células tumorales en 0,5 cc de solución de NaCl al 0,9 %, s.c. a ratones C57Bl de 20 g de peso.

Tratamiento: Opcionalmente inyección i.p., s.c., i.m., i.v. de la solución de preparado necesaria 1 x 7 días antes ó 7 días después del trasplante del tumor.

Duración del ensayo: 4 semanas a partir del trasplante del tumor. Después se matan los ratones y se preparan los tumores.

Parámetros de evaluación: Inhibición del crecimiento tumoral. Determinación cuantitativa por cálculo de un índice de peso de tumor (índice TG) según la fórmula

$$\text{Índice TG} = \frac{\beta \text{ peso del tumor del grupo de animales tratados}}{\beta \text{ peso del tumor del grupo de control}}$$

Enjuiciamiento de los resultados: Índice TG
1,0 - 0,8 = ningún efecto; 0,7 - 0,6 = iniciación de un efecto;
0,5 - 0,4 = claro efecto; 0,3 - 0,2 = buen efecto; 0,1 - 0,0 = muy buen efecto.

Falta de recidiva al final de los ensayos = Curación.

Enjuiciamiento de los efectos secundarios: Durante el transcurso de los ensayos determinación de las pérdidas de animales, enjuiciamiento del estado general de los animales de ensayo, determinación de las variaciones del peso corporal, registro de los números de leucocitos en la sangre periférica, determinación de variaciones macroscópicas en los órganos.

Descripción del ensayo b)ENSAYOS TUMORALES EN EL SARCOMA 180 EN RATONES "SWISS"

5 Calse de animal: Ratones "Swiss"

Procedimiento: Mantenimiento de la cepa: Al 7º día después del último trasplante inyección de 1×10^6 células de ascites del sarcoma 180 en 0,5 cc de solución de NaCl al 0,9 % i.p. a ratones Swiss de 20 - 22 g de peso (cria en colonias).

10 Preparación de los ensayos screening: Igual procedimiento como para el mantenimiento de la cepa pero inyección de células tumorales de 5×10^5 células de ascites en 0,3 cc s.c.

Tratamiento: Inyacción obcional i.p., s.c., i.m., i.v. de las soluciones de preparado necesarios, en total una vez, ó bién al 7º día antes del trasplante del tumor ó al 7º día después del trasplante del tumor.

Duración del ensayo: 28 días. Después se matan los animales y se preparan los tumores.

20 Parámetros de evaluación: Inhibición del crecimiento del tumor. Determinación cuantitativa por cálculo de los índices de peso del tumor (índices TG) según la fórmula

$$\text{Índice TG} = \frac{\text{Ø peso del tumor del grupo de animales tratados}}{\text{Ø peso del tumor del grupo de control}}$$

25 Enjuiciamiento de los resultados del ensayo:

Índice TG 1,0 - 0,8 = Ningún efecto; 0,7 - 0,6 = Iniciación de efecto; 0,5 - 0,4 = Claro efecto; 0,3 - 0,2 = Buen efecto; 0,1 - 0,0 = Muy buen efecto. Falta de recidiva después de 3 meses = Curación permanente

30 Enjuiciamiento de los efectos secundarios:

Durante el desarrollo de los ensayos determinación de las pérdidas de animales, enjuiciamiento del estado general de los animales de ensayo, determinación de las variaciones del peso corporal, registro de los números de leucocitos en la sangre periférica, determinación
5 de variaciones, determinación de variaciones macroscópicas en los órganos.

Los resultados de los ensayos con los preparados mencionados en la tabla 1 (parámetro: Índice del peso del tumor
10 índice (TG)), permiten apreciar que las sustancias son capaces de inducir tanto en el sarcoma 180, una parte de ellas también en el fibrosarcoma MCS 4, en distintas dosificaciones y formas de aplicación así como en distintos días de tratamiento, claros efectos inhibidores de los tumores.

T A B L A 1

Compues- to	Sarcoma 180				Fibrosarcoma MCS 4			
	Dosis mg/kg 1 x	Aplica- ción	Día de trata- miento *	Indice TG	Dosis mg/kg: 1 x	Aplica- ción	Día de trata- miento *	Indice TG
I	250	i.p.	- 7	0,1	25	i.p.	- 6	0,5
	100	i.m.	- 7	0,2	50	i.m.	- 4	0,4
II	5	i.p.	+ 7	0,3	10	i.p.	- 6	0,6
	10	i.m.	+ 7	0,4	50	i.m.	+ 6	0,7
III	10	i.p.	+ 7	0,2	100	i.p.	+ 6	0,5
	10	i.m.	- 7	0,2	100	i.m.	+ 6	0,6
IV	250	i.p.	+ 7	0,3	-	-	-	-
	250	i.m.	+ 7	0,6	-	-	-	-
V	10	i.p.	+ 7	0,2	-	-	-	-
	10	i.m.	+ 7	0,3	-	-	-	-
VI	50	i.p.	- 7	0,4	250	i.p.	- 7	0,5
	50	i.m.	+ 7	0,3	10	i.m.	- 6	0,6
VII	25	i.p.	- 3	0,3	50	i.p.	- 7	0,4
	25	i.m.	+ 3	0,2	-	-	-	-
VIII	100	i.p.	+ 7	0,1	100	i.p.	+ 10	0,2
	25	i.m.	+ 7	0,2	25	i.m.	+ 6	0,2
IX	1	i.v.	- 7	0,2	0,05	i.v.	- 3	0,46
	1	i.v.	+ 7	0,3	0,25	i.v.	- 3	0,52
X	1	i.v.	- 7	0,36	0,05	i.v.	+ 2	0,54
	5	i.v.	+ 7	1,09	10	i.p.	- 7	0,49
XI	10	i.p.	- 4	0,5	25	i.p.	- 4	0,41
	25	i.p.	+ 3	0,6	50	i.p.	+ 3	0,55

* Día - 7 = 7 días antes del trasplante del tumor

Día + 7 = 7 días después del trasplante del tumor

i.p. = intraperitoneal

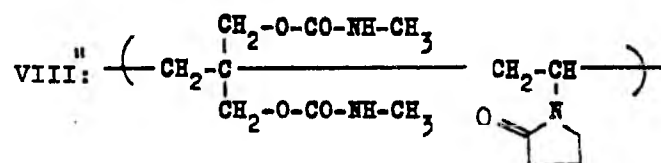
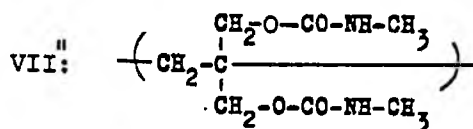
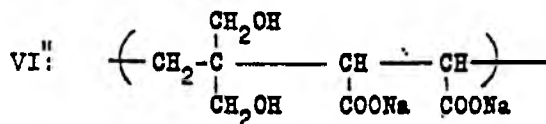
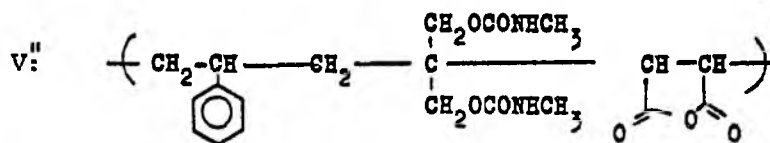
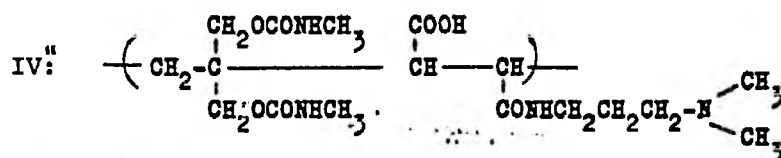
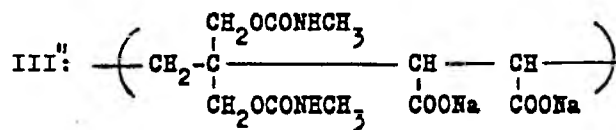
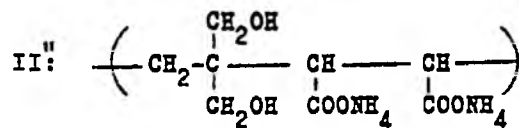
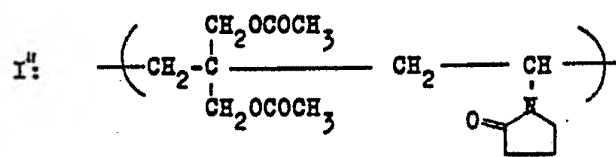
i.m. = intramuscular

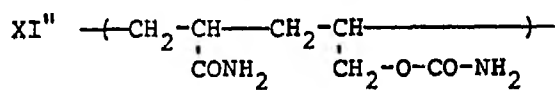
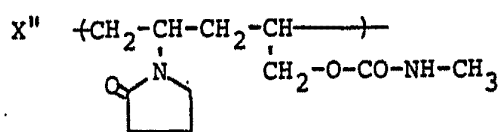
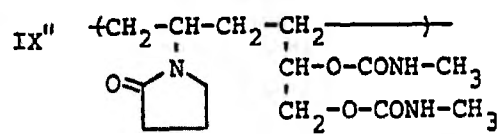
i.v. = intravenosa

Las formas estructurales de los compuestos I hasta XI mencionados en

la tabla 1 se aprecian en la siguiente tabla 2

T A B L A 2





Parte experimental

1) Monómeros

		Rendi- miento %	p.f. °C	20 n _D
1,3-bis-(amino-carboxi)- 2-metilen-propano	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O-CO-NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C=C} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-CO-NH}_2 \end{array}$	63,2	178-179	
1,3bis-(metilamino- carboxi)-2-metilen- propano	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O-CO-NH-CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C=C} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-CO-NH-CH}_3 \end{array}$	97	84-86	
1,3 bis-(iso-propil- amino-carboxi)-2-metilen- propano	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O-CO-NH-CH(CH}_3)_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C=C} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-CO-NH-CH(CH}_3)_2 \end{array}$	87	104-105	
1,3 bis-(propilamino- carboxi)-2-metilen- propano	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O-CO-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C=C} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-CO-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	99	83	
1,3 bis-(butilamino- carboxi)-2-metilen- propano	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O-CO-NH(CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C=C} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-CO-NH(CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	86	55-56	
1,3-bis-(ciclohexil- amino-carboxi)-2- metilen-propano	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O-CO-NH} \langle \text{H} \rangle \\ \\ \text{H}_2\text{C=C} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-CO-NH} \langle \text{H} \rangle \end{array}$	89	161-162	
1,3-bis-(fenilamino- carboxi)-2-metilen- propano	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O-CO-NH} \langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle \\ \\ \text{H}_2\text{C=C} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-CO-NH} \langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle \end{array}$	94	129-130	
1,3-diacetoxi-2- metilen-propano	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O-CO-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2=\text{C} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-CO-CH}_3 \end{array}$	82	p. eb. 96-98 °C	
1,3-dipropioxi-2- metilen-propano	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O-CO-H}_2\text{C-CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C=C} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-CO-H}_2\text{C-CH}_3 \end{array}$	50		1,440

		Rendi- miento %	p ₀ f. °C	20 °D
1,3-dibenzoxi- 2-metilen-propano	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O-CO-C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{C} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-CO-C}_6\text{H}_5 \end{array}$	70		1,5521
3-aminocarboxi- propeno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{CH-O-CO-NH}_2 \end{array}$	87		
3-metilamino- carboxi-propeno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{-O-CO-NH-CH}_3 \end{array}$	80		1,4430
3-1-propil- amino-carboxi- propeno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{-O-CO-NH-CH-(CH}_3)_2 \end{array}$	40		1,4408
3-butilamino- carboxi-propeno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{-O-CO-NH-(CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	83		1,4490
3-ciclohexil- amino-carboxi- propeno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{-O-CO-NH-C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	90	30-32	
3-fenilamino- carboxi-propeno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{-O-CO-NH-C}_6\text{H}_5 \end{array}$	65	70	
3,4-bis-(metil- aminocarboxi)- buteno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH-CH-O-CO-NH-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-O-CO-NH-CH}_3 \end{array}$	85,7	66-70	
3,4-bis-(iso- propil-aminocar- boxi)-buteno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH-CH-O-CO-NH-CH-(CH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-O-CO-NH-CH-(CH}_3)_2 \end{array}$	287	96-99	

	Rendi- miento %	p.f. °C	20 n _D
3,4-bis-(butil-aminocarboxi)-buteno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3 \end{array}$	81,2	45
3,4-bis-(ciclohexil-aminocarboxi)-buteno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	85	150-53
3,4-bis-(fenil-aminocarboxi)-buteno-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	81	121-23
2-metilamino-carboxi-etil-metacrilato	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	68	1,4590
2-isopropil-aminocarboxi-etilmetacrilato	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2 \end{array} \end{array}$	69,3	54-57
2-butilamino-carboxi-etil-metacrilato	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	86	1,4602
2-ciclohexil-aminocarboxi-etilmetacrilato	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11} \end{array} \end{array}$	71	44-51
2-fenilamino-carboxi-etil-metacrilato	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	85	40-42
2-metilamino-carboxi-etil-acrilato	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3 \end{array}$	86,5	1,4630

		Rendi- miento %	p.f. °C	20 n _D	
5	2-isopropil-aminocarboxi-etilacrilato	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}-(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	63	34-37	
	2-butilamino-carboxi-etil-acrilato	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	71		1,4609
10	2-ciclohexil-aminocarboxi-etilacrilato	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	65,5	52-55	
	2-fenilamino-carboxi-etil-acrilato	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\ \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	88,5	59	

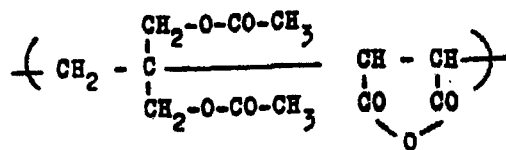
15

2) Polímeros

Ejemplo 1

20

Copolímero de fórmula



25

En 1200 partes en volumen de acetato de etilo se disuelven 430 partes en peso de 1,3-diacetoxi-2-metilenpropano, 245 partes en peso de anhídrido de ácido maléico y 15 partes en peso de peroxoato de terc.-butilo. Después de agitar durante 6 horas a 80°C se enfría la solución viscosa y se pulveriza en 3000 partes en volumen de bence-

30

no, el polímero precipitado se separa por succión y se seca.

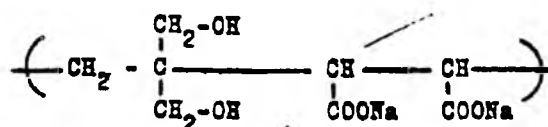
Rendimiento: 655 partes en peso = 97 % de la teoría.

Punto de plastificación: 164 - 183°C;

$\eta_{rel.}$: 1,08

5

Saponificación a la sal sódica del ácido carbo-
xílico polímero



10

En 2000 partes en volumen de metanol se disuelven 180 partes en
peso de hidróxido sódico. Después se introducen 540 partes en peso
del copolímero en pociones y la suspensión se calienta a 65°C.

Después de 4 horas se separa por succión, se lava neutro y se seca.

15

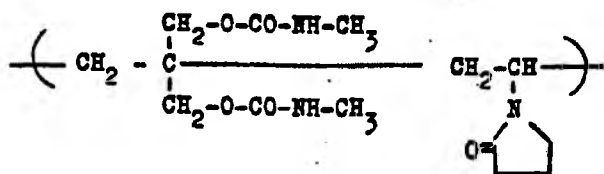
Rendimiento: 485 partes en peso = 97,8 % de la teoría;

BAY h 2021.

Ejemplo 2

20

Copolímero de fórmula



25

En 1000 partes en volumen de benceno se disuelven 210 partes en
peso de N-vinilpirrolidona y 90 partes en peso de 1,3-bis-(metil-
aminocarboxi)-2-metilenpropano y se calienta a 80°C. Después de
agregar 3 partes en peso de azodiisobutironitrilo se agita durante

30

3 horas. Durante éste tiempo se precipita el polímero, éste se
separa por succión, se lava con benceno y se seca.

Rendimiento: 285 partes en peso = 95 % de la teoría; BAY 1 7433.

Punto de plastificación: 183 - 187°C

η_{rel} : 1,11 (1 g/100 cc de DMF a 20°C)

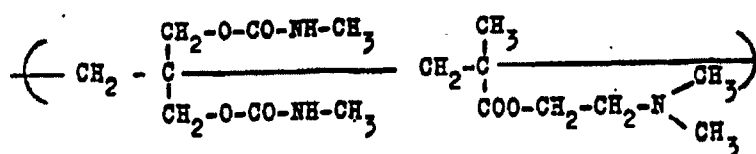
1,81 (5 g/100 cc de DMF)

5 2,41 (10 g/100 cc de DMF)

Ejemplo 3

Copolímero de fórmula

10



15 En 200 partes en volumen de agua se disuelven 20 partes en peso de 1,3-bis(-metilaminocarboxi)-2-metilenpropano y 20 partes en peso de dimetilaminoetilmetacrilato y se mezcla con 0,8 partes en peso de azodiisobutironitrilo. Se calienta durante 2 horas bajo agitación a 70 - 75°C. El aislamiento del polímero que se encuentra en

20 la solución se efectúa, después de enfriar, por precipitación en 1000 partes en volumen de acetona. Después de separar por succión y lavar ulteriormente se seca en vacío a 50°C.

Rendimiento: 35,2 partes en peso = 88 % de la teoría.

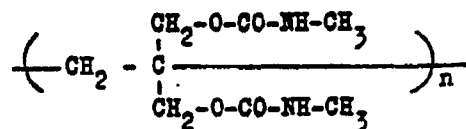
Punto de plastificación: 90 - 93°C.

25

Ejemplo 4

1,3-bis-(metilamino-carboxi)-2-metilenpropano

polímero de fórmula



5

100 partes en peso de 1,3-bis-(metilamino-carboxi)-2-metilenpropano se mezclan con 2 partes en peso de peróxido di-terc.-butílico y se calienta durante 5 horas a 130 - 140°C. Después se purifica el polímero viscoso vertiéndole y agitándole en acetato de etilo.

10 Después de separar el disolvente por decantación se seca el homopolímero.

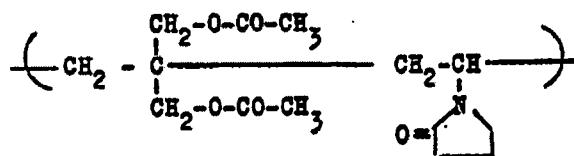
Rendimiento: 83 partes en peso = 83 % de la teoría.

Punto de plastificación: 122 - 130°C.

15 Ejemplo 5

Copolímero de 1,3-diacetoxi-2-metilenpropano y N-vinilpirrolidona

20



25

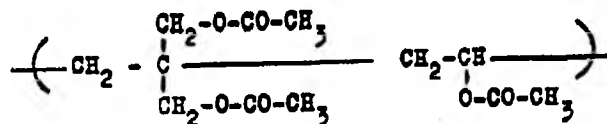
El polímero (BAY h 2014) se prepara según el ejemplo 2. Este es un polvo blanco higroscópico con un punto de plastificación de 152 - 160°C y un valor K de 24. El polímero se compone en un 28 % de 1,3-diacetoxi-2-metilenpropano y un 72 % de N-vinilpirrolidona, determinado por N-análisis.

El rendimiento asciende a un 90 %.

Ejemplo 6

Copolímero de 1,3-diacetoxi-2-metilenpropano y acetato de vinilo

5



10 Análogo al ejemplo 4 se polimeriza acetato de vinilo y 1,3-diacetoxi-2-metilenpropano en sustancia. Después de 5 horas se extraen los restantes monómeros en vacío y el polímero altamente viscoso claro se separa. A temperatura ambiente solidifica a un producto vídrioso frágil con un valor K de 47,5. Después de saponificar el poliál

15 es hidrosoluble.

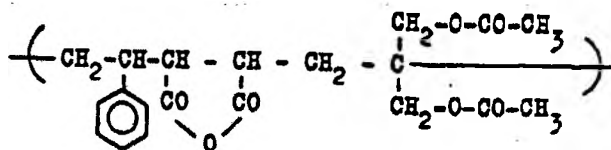
Rendimiento: 92 %, $\eta_{\text{rel.}}$: 1,61.

Ejemplo 7

20

Terpolímero de estireno, anhídrido de ácido maléico y 1,3-diacetoxi-2-metilenpropano

25

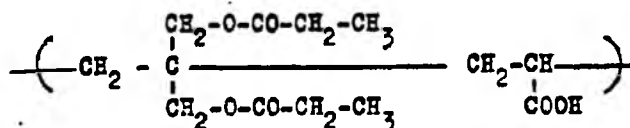


30

El polímero obtenido como descrito en el ejemplo 2 tiene un valor K de 57, un punto de plastificación de 208 - 215°C y se obtiene en un rendimiento del 78 %. Después de saponificar a la sal sódica del ácido carboxílico polímero, el polímero es hidrosoluble.

Ejemplo 8

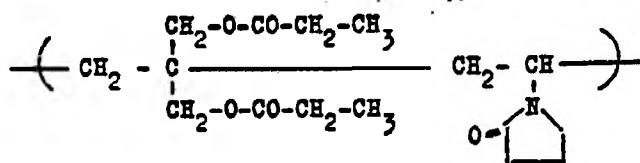
Copolímero de 1,3-dipropioxi-2-metilenpropano
y ácido acrílico



En un rendimiento del 78 % se obtiene un polvo blanco que se preparó como descrito en el ejemplo 2, con un valor K de 52 y un punto de plastificación de 176 - 184°C.

Ejemplo 9

Copolímero de 1,3-dipropioxi-2-metilenpropano y
N-vinilpirrolidona

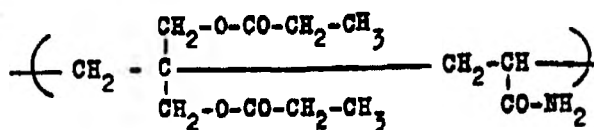


Según el procedimiento del ejemplo 2 se polimerizan 30 partes en peso de 1,3-dipropioxi-2-metilenpropano y 70 % en peso de N-vinilpirrolidona. El polímero es un polvo blanco, higroscópico, soluble en agua, con un punto de plastificación de 156 - 162°C.
Rendimiento: 88 %.

Ejemplo 10

Copolimero de 1,3-dipropioxi-2-metilenpropano y amida de ácido acrílico

5



Polimerizando 50 % en peso de 1,3-dipropioxi-2-metilenpropano y 50 % en peso de amida del ácido acrílico como descrito en el ejemplo 2 se obtiene un polvo blanco hidrosoluble.

Rendimiento: 87 %;

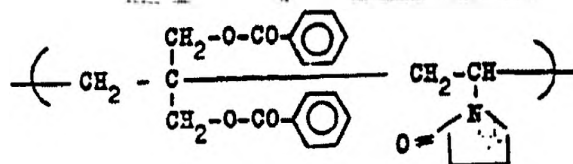
Punto de plastificación: 267 - 283°C.

Ejemplo 11

15

Copolimero de 1,3-dibenzoxi-2-metilenpropano y N-vinilpirrolidona

20



Análogo al ejemplo 3 se polimerizan 30 % en peso de 1,3-dibenzoxi-2-metilenpropano y 70 % en peso de N-vinilpirrolidona.

25

Rendimiento: 95 %

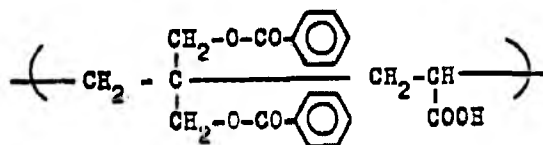
$\eta_{rel.}$: 1,11

Punto de plastificación: 183 - 195°C.

Ejemplo 12

Copolímero de 1,3-dibenzoxi-2-metilenpropano y ácido acrílico

5



50 % en peso de 1,3-dibenzoxi-2-metilenpropano y 50 % en peso de ácido acrílico se polimerizan como descrito en el ejemplo 2.

10 Rendimiento: 70 %

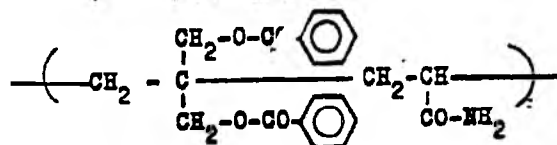
Valor K: 52

Punto de plastificación: 164 - 170°C

 η rel.: 1,74.15 Ejemplo 13

Copolímero de 1,3-dibenzoxi-2-metilenpropano y amida del ácido acrílico

20

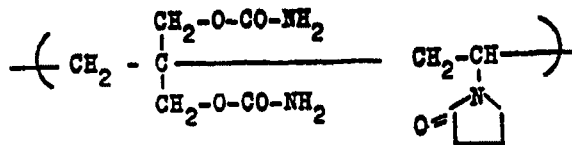


25 Si 50 % en peso de 1,3-dibenzoxi-2-metilenpropano y 50 % en peso de amida del ácido acrílico se polimerizan análogo al ejemplo 2, se obtiene un polímero blanco, soluble en agua, en un rendimiento del 75 %, con un punto de plastificación a 300°C.

Ejemplo 14

Copolímero de 1,3-bis-(amino-carboxi)-2-metilenpropano y N-vinilpirrolidona

5



El copolímero de un 30 % en peso de 1,3-bis-(amino-carboxi)-2-metilenpropano y 70 % en peso de N-vinilpirrolidona se prepara como descrito en el ejemplo 2.

10

Rendimiento: 94 %

Valor K: 25

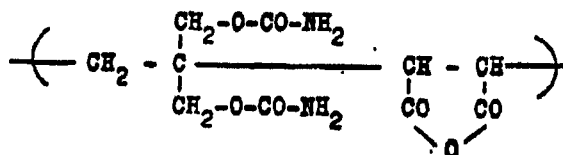
η rel.: 1,20.

15

Ejemplo 15

Copolímero de 1,3-bis-(amino-carboxi)-2-metilenpropano y anhídrido del ácido maléico

20



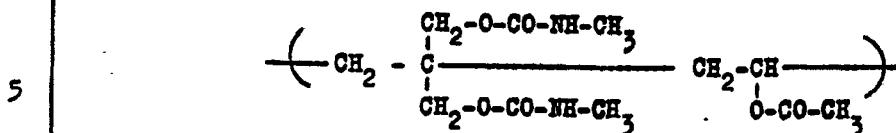
Si 50 % en peso de 1,3-bis-(amino-carboxi)-2-metilenpropano y 50 % en peso de anhídrido de ácido maléico se copolimerizan como descrito en el ejemplo 2, se obtiene en un rendimiento de 60 % un polvo blanco, que después de saponificar a la sal sódica del ácido carboxílico polímero es soluble en agua.

25

30

Ejemplo 16

Copolímero de 1,3-bis-(metilamino-carboxi)-2-metilenpropano y acetato de vinilo /



50 % en peso de 1,3-bis-(metilamino-carboxi)-2-metilenpropano y

50 % en peso de acetato de vinilo se polimerizan en sustancia.

10 Rendimiento: 60 %

Punto de plastificación: 76 - 80°C

Valor K: 30

η rel.: 1,25 (1 g/100 cc de DMF a 20°C).

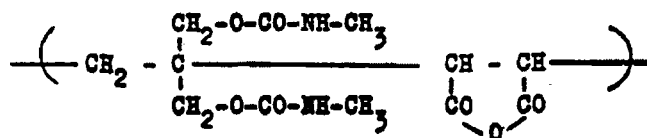
Después de saponificar al poliol el polímero es hidrosoluble.

15

Ejemplo 17

Copolímero de 1,3-bis-(metilamino-carboxi)-2-metilenpropano y anhídrido de ácido maléico

20



25 En la polimerización de 50 moles - % de 1,3-bis-(metilamino-carboxi)-

2-metilenpropano y 50 moles-% de anhídrido de ácido maléico

análogo al ejemplo 2 se obtiene, en un rendimiento de 87 %, el po-

límico deseado (BAY h 2018) con un punto de plastificación de 131 -

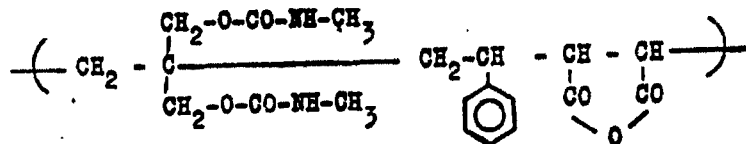
147°C. Después de saponificar a la sal sódica del ácido carboxílico

30 polímero, éste es hidrosoluble.

Ejemplo 18

Terpolímero de estireno, anhídrido de ácido maléico y 1,3-bis-(metilaminocarboxi)-2-metilenpropano

5



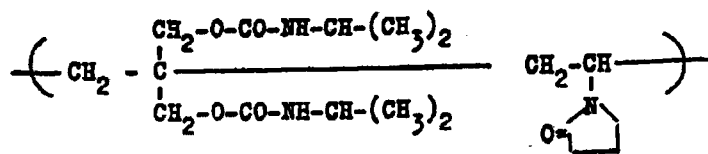
- 10 25 moles-% de estireno, 50 moles-% de anhídrido de ácido maléico y 25 moles-% de 1,3-bis-(metilamino-carboxi)-2-metilenpropano se polimerizan como descrito en el ejemplo 2. El polímero (BAY h 2020) tiene un valor K de 30 y un punto de plastificación de 195 - 230°C. El rendimiento asciende a 93 %.
- 15 Después de saponificar a la sal sódica del ácido polímero éste es hidrosoluble.

Ejemplo 19

20

Copolímero de 1,3-bis-(iso-propilamino-carboxi)-2-metilenpropano y N-vinilpirrolidona

25



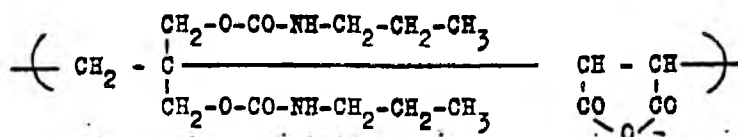
Análogo al ejemplo 1 se polimerizan 30 % en peso de 1,3-bis-(iso-propilamino-carboxi)-2-metilenpropano y 70 % en peso de N-vinilpirrolidona.

30 Rendimiento: 94 %; η rel.: 1,11.

Ejemplo 20

Copolímero de 1,3-bis-(propilamino-carboxi)-2-metilenpropano y anhídrido de ácido maléico

5



10 Como descrito en el ejemplo 2 se polimerizan 50 moles-% de 1,3-bis-(propilamino-carboxi)-2-metilenpropano y 50 moles-% de anhídrido de ácido maléico.

Rendimiento: 91 %

Punto de plastificación: 148°C

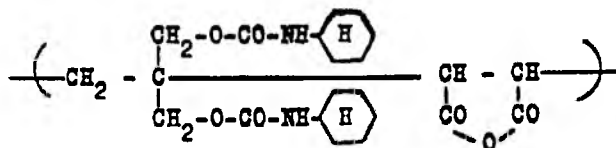
15 Después de saponificar a la sal sódica del ácido carboxílico polímero, el polímero es hidrosoluble.

Ejemplo 21

.0

Copolímero de 1,3-bis-(ciclohexilamino-carboxi)-2-metilenpropano y anhídrido de ácido maléico

25



50 moles-% de 1,3-bis-(ciclohexilamino-carboxi)-2-metilenpropano y 50 moles-% de anhídrido de ácido maléico, se polimerizan como descrito en el ejemplo 1.

30 Rendimiento: 62 %

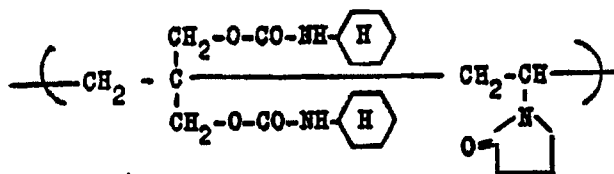
η rel.: 1,18

Después de saponificar a la sal sódica del ácido carboxílico polímero, el polímero es hidrosoluble.

5 Ejemplo 22

Copolímero de 1,3-bis-(ciclohexilamino-carboxi)-2-metilenpropano y N-vinilpirrolidona

10



15

Análogo al ejemplo 1 se polimerizan 30 % en peso de 1,3-bis-(ciclohexilamino-carboxi)-2-metilenpropano y 70 % en peso de N-vinilpirrolidona.

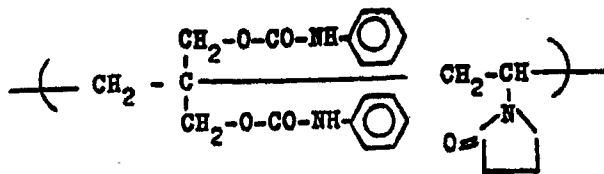
Rendimiento: 96 %

η rel.: 1,12.

20 Ejemplo 23

Copolímero de 1,3-bis-(fenilamino-carboxi)-2-metilenpropano y N-vinilpirrolidona

25



30 % en peso de 1,3-bis-(fenilamino-carboxi)-2-metilenpropano y

30 70 % en peso de N-vinilpirrolidona se polimerizan análogo al ejemplo 2.

El polímero es hidrosoluble y tiene un valor K de 23.

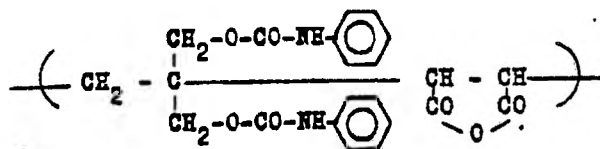
Rendimiento: 92 %

$\eta_{rel.}$: 1,18.

5 Ejemplo 24

Copolímero de 1,3-bis-(fenilamino-carboxi)-2-metilenpropano y anhídrido de ácido maléico

10



15 50 moles-% de 1,3-bis-(fenilamino-carboxi)-2-metilenpropano y 50 moles-% de anhídrido de ácido maléico se polimerizan como descrito en el ejemplo 2.

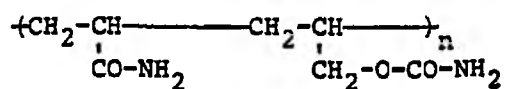
Rendimiento: 72 %

Punto de plastificación: 118 - 121°C.

20 Después de saponificar a la sal sódica del ácido carboxílico polímero, el polímero es hidrosoluble.

Ejemplo 25

25 Copolímero de amida de ácido acrílico y carbamidato de alilo



30

En 100 partes en peso de benceno, se disuelven 20,2 partes en peso de carbamato de alilo y 14,2 partes en peso de amida del ácido acrílico. Después de agregar 0,35 partes en peso de azodiisobutironitrilo se calienta a 80°C y se agita durante 6 horas. Durante este tiempo se precipita el polímero, se separa por succión, se lava y se seca.

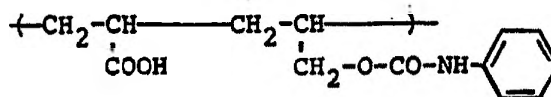
Rendimiento: (79 % de la teoría)

Punto de plastificación: 270°C.

10 Ejemplo 26

Copolímero de ácido acrílico y 3-fenil-amino-carboxi-propeno-1

15



20 Análogo al ejemplo 1 se polimerizan 50 moles-% de ácido acrílico y 50 moles-% de 3-fenilaminocarboxi-propeno-1.

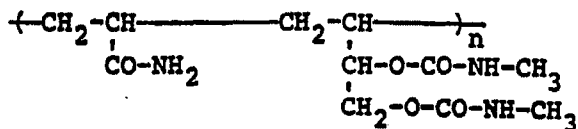
Rendimiento: 85 %

Punto de plastificación: 128 - 150°C

$\eta_{\text{rel.}}$: 1,45

25 Ejemplo 27

Copolímero de amida de ácido acrílico y 3,4-bis-(metil-amino-carboxi)-buteno-1



5

50 moles-% de amida de ácido acrílico y 50 moles-% de 3,4-bis-(metil-amino-carboxi)-buteno-1 se polimerizan como descrito en el ejemplo 1.

Rendimiento: 73 %

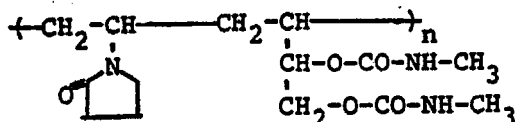
Punto de plastificación: 197 - 200°C

10

Ejemplo 28

Copolímero de N-vinilpirrolidona y 3,4-bis-(metil-aminocarboxi)-buteno-1

15



20

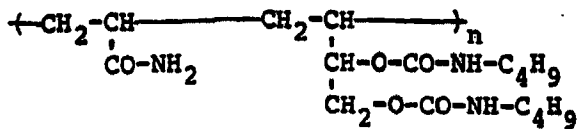
Si 50 moles-% de 3,4-bis-(metil-aminocarboxi)-buteno-1 y 50 moles-% de N-vinilpirrolidona se polimerizan análogo al ejemplo 1 se obtiene un polímero blanco, soluble en agua, en un rendimiento del 87 % con un punto de plastificación de 110 - 112°C.

η rel.: 1,07

25

Ejemplo 29

Copolímero de amida del ácido acrílico y 3,4-bis-(butil-aminocarboxi)-buteno-1



5

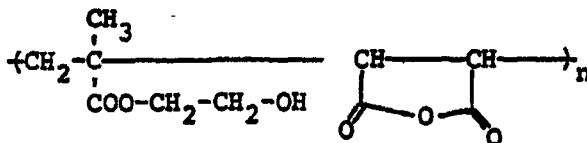
El copolímero de 50 moles-% de amida del ácido acrílico y 50 moles-% de 3,4-bis-(butil-aminocarboxi)-buteno-1, se prepara como descrito en el ejemplo 1.

Rendimiento: 66 %

10 Punto de plastificación: 270 - 277°C

Ejemplo 30

15 Copolímero de 2-hidroxi-etilmetacrilato y anhídrido de ácido maléico



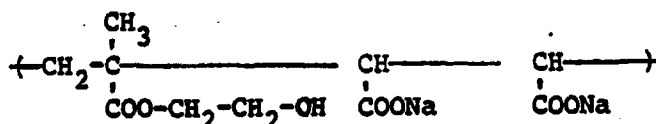
20

En 500 partes en peso de acetato de etilo se disuelven 60 partes en peso de 2-hidroxi-etilmetacrilato, 49 partes en peso de anhídrido de ácido maléico y 1 parte en peso de peroxoato de terc.-butilo y se calienta a 80°C. En el transcurso de 6 horas se precipita el polímero. Este se separa por succión, se lava con éster acético y se seca.

25

Rendimiento: 92 partes en peso (84 % de la teoría)

Saponificación a la sal sódica del ácido carboxílico polímero de fórmula

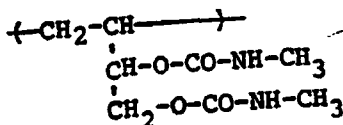


En 500 partes en volumen de metanol se disuelven 40 partes en peso de hidróxido sódico. Después se introducen 100 partes en peso del copolímero en porciones y se calienta la suspensión a 65°C. Después de 4 horas se separa por succión, se lava neutro y se seca.

Ejemplo 31

Polímero 3,4-bis-(metilaminocarboxi)-buteno-1

de fórmula



100 partes en peso de 3,4-bis-(metil-aminocarboxi)-buteno-1 se mezclan con 2 partes en peso de di-terc.-peróxido butílico y se calienta durante 5 horas a 130 - 140°. Después se purifica el polímero viscoso vertiéndole y agitándole en acetato de etilo. Después de separa el disolvente por decantación se seca el homopolímero.

Rendimiento: 86 partes en peso = 86 % de la teoría.

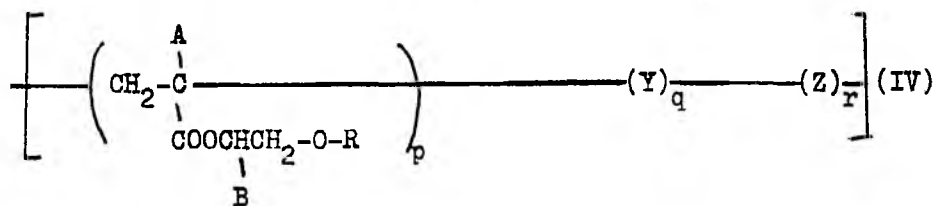
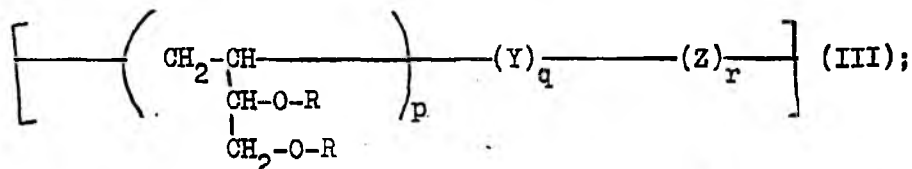
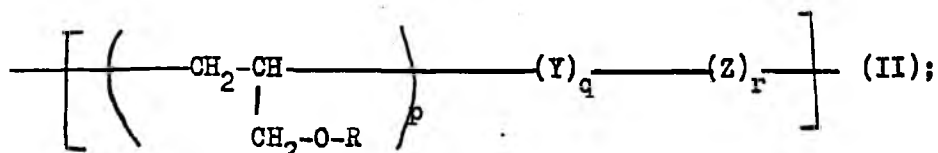
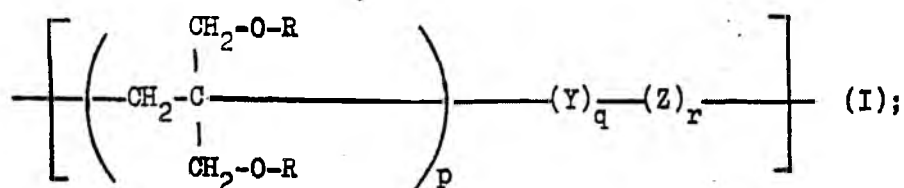
Ejemplo 32

Copolímero de N-vinilpirrolidona y 3-metilamino-

carboxi-propeno-1

Reivindicaciones

1.- Procedimiento para la obtención de homo- o copolímeros hidrosolubles de efecto antitumoral, de fórmulas generales

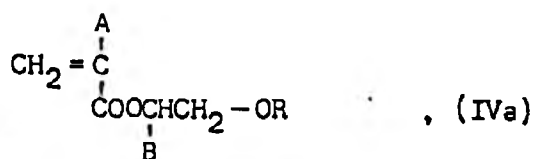
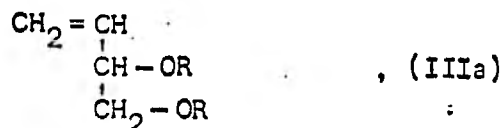
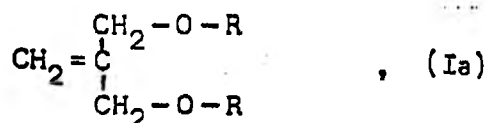


donde R significa hidrógeno, $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ -alquilo, $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ -cicloalquilo, $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ -arilo-

$\begin{array}{c} \text{-C-NH}_2 \\ | \\ \text{O} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{-C-NH-} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ -alquilo, $\begin{array}{c} \text{-C-NH-} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ -cicloalquilo ó $\begin{array}{c} \text{-C-NH-} \\ | \\ \text{C} \end{array}$ -arilo, A significa

hidrógeno o metilo, B significa hidrógeno o metilo, Y y Z representan unidades de monómeros copolimerizables con los compuestos homo- o polihidroxi insaturados o bién sus derivados, p representa 30 - 100 moles-%, q representa 0 - 70 moles-% y r representa 0 - 70 moles-%, ca-

racterizado porque compuestos de fórmulas generales



5

donde R, A y B tienen el significado arriba indicado, se polimerizan radicalmente con los monómeros (co)polimerizables correspondientes a las unidades Y y Z en una proporción de los compuestos Ia - IVa : Y : Z de 30 - 100 moles-% : 0 - 70 moles-% : 0 - 70 moles-% y, en caso
10 dado después de efectuar una saponificación de los grupos éster, el polímero así obtenido se disuelve en una solución de sal fisiológica.

2.- Procedimiento para la obtención de homo- o copolímeros hidrosolubles de efecto antitumoral, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15

Esta Memoria consta de 45 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 8 FEB. 1978

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Firmado: J. Suarez Díez