

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(9) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)		
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	27 DIC. 1978	

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

5 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION

476.232

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 27 58 005.8	24 de diciembre de 1.977	República Federal Alemana.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07F y A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL POSFONILUREIDO-BENCENO.

(71) SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

(72) INVENTOR (ES)
Hartmund Wollweber, Herbert Thomas, Peter Andrews,

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
GOMEZ ACEBO.

Erfinder sind:

Inventors are:

- 1) Hartmund Wollweber,  
In den Birken 73, D 5600 Wuppertal 1, Germany
- 2) Herbert Thomas,  
Bergerheide 82b, D 5600 Wuppertal 1, Germany
- 3) Peter Andrews,  
Am Eckbusch 35, D 5600 Wuppertal 1, Germany

alle Erfinder besitzen die deutsche Staatsangehörigkeit

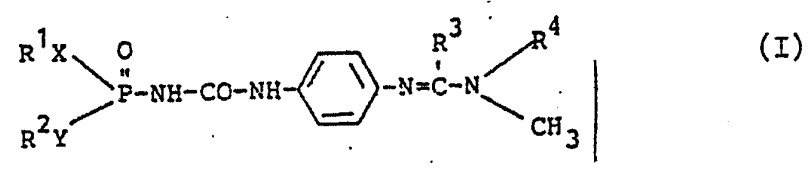
all inventors are of German nationality

Le A 18 582

La presente invención se refiere a nuevos derivados del fosfonilureidobenceno, a procedimientos para su obtención y a su empleo como medicamento, especialmente como parasitizida.

5 Por distintas publicaciones (por ejemplo publicación alemana DOS 2.029.298, DOS 2.029.299, patente US 3.860.590) ya es conocido que las N-(aminofenil-(sustituidas)-aminofenil)-N',N'-dimetil-acetamidina son eficaces contra los helmintos. Estos compuestos son especialmente bien adecuados para el tratamiento de los helmintos que se presentan principalmente en los herbívoros, pero para combatir los helmintos en los carnívoros son menos adecuados que las sustancias activas de la presente invención.

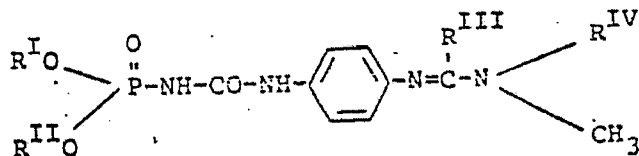
15 La presente invención se refiere a nuevos derivados de fosfonilureidobenceno de fórmula general



donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes y significan alquilo o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos están por un grupo dimetileno, un grupo trimetileno o un grupo tetrametileno, X e Y pueden ser iguales o diferentes y significan un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser iguales o diferentes y significan alquilo ó R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos significan un grupo trimetileno ó un grupo tetrametileno ó R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono y de nitrógeno encerrado por ellos forma un sistema de anillo tiazolidina, así como sus sales de adición de

ácido fisiológicamente compatibles.

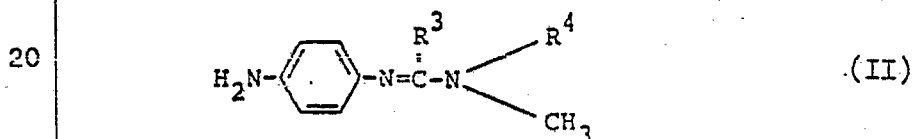
Compuestos preferentes tienen la siguiente estructura:



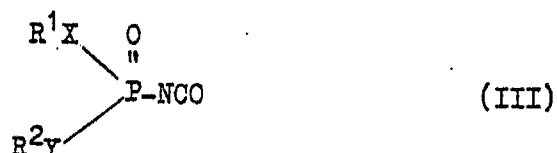
5 donde  $R^I$  y  $R^{II}$  son iguales o diferentes y significan  $C_1-C_4$ -alquilo,  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  son iguales o diferentes y significan  $C_1-C_4$ -alquilo ó  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  juntos están por un grupo trimetileno o tetrametileno ó  $R^{III}$  y  $R^{IV}$  junto con el átomo de carbono y de nitrógeno que encierran forman un sistema de anillo  
10 tiazolidina, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

Como sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles de los compuestos de la presente invención sean mencionados, por ejemplo, los hidroclozuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, metanolsulfonatos, naftalendisulfonatos, pamoatos, fumaratos, maleinatos.  
15

Los compuestos de la presente invención de fórmula general I se obtienen si aminofenilendiaminas de fórmula general



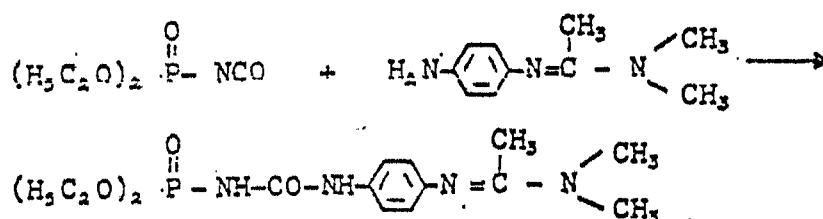
donde  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado arriba indicado, o sus sales, se hacen reaccionar con fosfonilisocianatos de fórmula general



5 donde X, Y,  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de un disolvente, el producto de reacción en caso dado se aísla y en caso dado se transforma mediante adición de ácido en sales fisiológicamente compatibles.

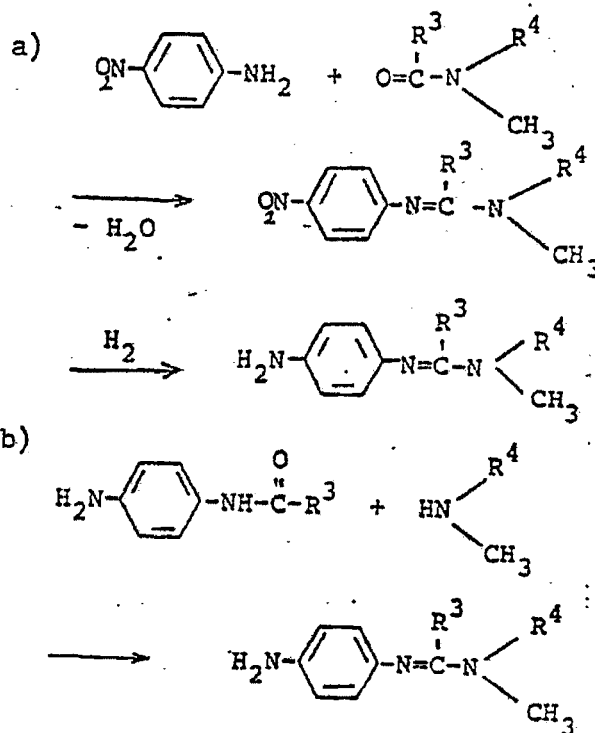
10 Sorprendentemente muestran los derivados de fosfonilureidobenceno de la presente invención con respecto a los helmintos que se presentan principalmente en los carnívoros una eficacia considerablemente superior que los compuestos conocidos por el actual estado de la técnica. La sustancia de la presente invención representan por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

15 Empleando dietilfosfonilisocianato y N-(4-aminofenil)-N',N'-dimetilacetamida como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



En las fórmulas generales (I), (II), (III) tienen los sustituyentes los siguientes significados preferentes: Como alquilo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  están en alquilo de cadena recta o ramificado, especialmente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados metilo, etilo, n- a.i-propilo, n-, i- y ter.-butilo.

Las aminofenilamidinas de fórmula (II) utilizables para la obtención de los compuestos de la presente invención, son o bien conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos. Como métodos de obtención para los productos de partida (II) sean mencionados como ejemplo:



donde los sustituyentes tienen  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados arriba indicados. A este respecto veáse también la publicación alemana DOS 2.029.298.

Como ejemplos sean mencionadas como aminofenildia-

minas de fórmula general (II):

N-(4-aminofenil)-N',N'-dimetilacetamida

N-(4-aminofenil)-N'-metil-N'-etilacetamida

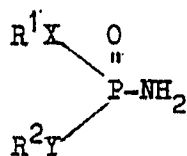
N-(4-aminofenil)-N',N'-dietilacetamida

5 N-(N-aminofenil)-N',N'-dimetilpropionamida

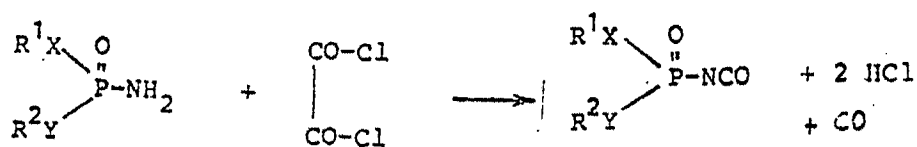
1-metil-2-(4-aminofenilamino)-pirrolidina

1-metil-2-(4-aminofenilimino)-1,3-tiazolidina

Los productos de partida de fórmula (III) o bien  
son conocidos o se pueden obtener facilmente por reacción de  
10 los compuestos de fórmula



con cloruro oxalílico, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> X e Y tienen los signifi-  
cados arriba indicados:



15 Como fosfonilisocianatos de fórmula general (II)

sean mencionados:

Dimetilfosfono-isocianato

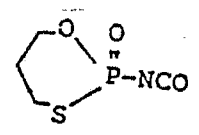
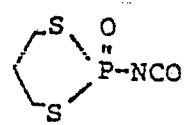
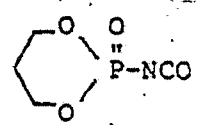
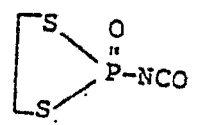
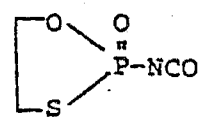
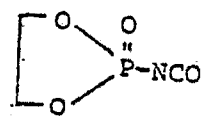
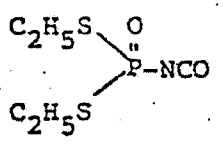
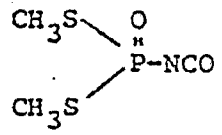
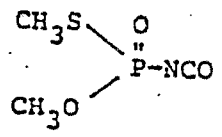
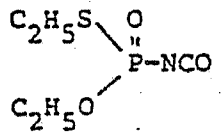
Dipropilfosfono-isocianato

Etil-propilfosfono-isocianato

20 Diisopropilfosfono-isocianato

Dibutilfosfono-isocianato

así como los compuestos de la siguiente estructura:



La reacción de las aminofenilamidinas de fórmula general (II) con fosfonilisocianatos de fórmula general (III) se puede efectuar con o bien sin el empleo de un diluyente, preferentemente, se trabaja, sin embargo, en presencia de diluyentes inertes. Diluyentes adecuados son, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, los hidrocarburos clorados, tales como clorobenceno, diclorobencenos, tetraclorocarbonos, cloroformo, cloruro metilénico, tetracloroetileno, tricloroetileno, éteres tales como dibutiléter, tetrahidrofurano o los disolventes polares, tales como dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, los alcoholes tales como etanol, isopropanol, terc.-butanol.

La reacción se efectúa a temperaturas de unos 0 hasta unos 150°C, preferentemente a temperaturas de unos 20 hasta unos 80°C. Por lo general se emplean cantidades equimolares de los componentes (II) y (III), pero también se puede en caso dado emplear un exceso de uno de los dos componentes (II) ó (III).

Los productos de reacción de fórmula (I) se precipitan bien en forma espontánea, o, después de retirar el disolvente, por lo general en forma cristalina. La elaboración se efectúa en forma en sí conocida por separación por succión del producto de reacción y recristalización en disolventes adecuados.

Los productos de reacción se obtienen, en dependencia de los compuestos de partida empleados, en parte como sales de adición de ácido, estas se pueden entonces purificar como tales o bien transformar mediante adición de ácido en los compuestos básicos en que se basan de fórmula general (I).

La reacción de los compuestos de fórmula (II) con

Los compuestos de fórmula (III) se puede efectuar a presión normal, pero también a presión más elevada. Preferentemente se trabaja a presión normal.

Los compuestos de la presente invención de fórmula (I) muestran una eficacia sorprendentemente buena y amplia contra los siguientes nematodos y cestodos:

1. Anquilosfonas (por ejemplo *Uncinaria stenocephala*, *Acylostoma caninum*, *Bunostomum trionocephalum*)
2. Trichostrongylidos (por ejemplo *Nippostrongylus muris*, *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Ostertagia circumcincta*)
3. Estrongilidos (por ejemplo *Oesophagostomum columbianum*)
4. Rabditidos (por ejemplo *Strongyloides ratti*)
5. Accaridos (por ejemplo *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *Toxocara leonina*),
6. Oxiuros (por ejemplo *Aspicularis tetraptera*)
7. Heteraquidos (por ejemplo *Heterakis spumosa*)
8. Tricuridos (por ejemplo *Trichuris muris*)
9. Filaridos (por ejemplo *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema witei*)
10. Cestodos (por ejemplo *Hymenolepis nana*, *Taenia pisiformis*, *Echinococcus multilocularis*)
11. Trematodos (por ejemplo *Fasciola hepatica*)

El efecto se comprobó en ensayos con animales después de aplicación oral y parenteral en animales de ensayo fuertemente atacados de parásitos. Las dosis empleadas se toleraron muy bien por los animales de ensayo.

Las nuevas sustancias activas se pueden emplear como antihelmínticos tanto en la medicina humana como también veterinaria.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales.

5            Los nuevos compuestos se pueden emplear bien como tales o también en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con los distintos excipientes inertes entran en consideración las tabletas, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, emulsiones, suspensiones, elixires, jarabes, pastas y similares. Tales excipientes comprenden los  
10            diluyentes sólidos o materiales de carga, un medio acuoso esterilizado, así como distintos disolventes orgánicos no tóxicos y similares. Naturalmente se pueden dotar todas las tabletas que entran en consideración para administración oral y similares con edulcorantes y similares. El compuesto terapéuticamente activo deberá en el presente caso estar en una  
15            concentración de un 0,5 hasta 90% en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba mencionado.

20            Las formulaciones se obtienen en forma conocida, por ejemplo, alargando las sustancias activas con disolventes y/o excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de dispersión, donde por ejemplo en el caso de emplearse agua como diluyente se pueden emplear simultáneamente en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.  
25

30            Como agentes auxiliares sean mencionados como ejemplo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas, (fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes, (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles, (por ejemplo polipro-

pilenglicol, polietilenglicol) y agua; excipientes sólidos, tales como por ejemplo minerales naturales molturados, (por ejemplo caolinas, arcillas, talco, creta) minerales sintéticos molturados (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y sucrosa), emulsionantes, los emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo éster polioxietilénico de ácido graso, éter polioxietilénico de alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo lignina, lixiviaciones sulfúricas, celulosa metálica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

En el caso de la aplicación oral pueden las tabletas contener naturalmente además de los excipientes mencionados también aditivos tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con distintos aditivos, tales como féculas, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para la formación de las tabletas.

En el caso de las suspensiones acuosas y/o elixires que están destinados para aplicación oral se pueden mezclar las sustancias activas además de con los agentes auxiliares arriba mencionados con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

En el caso de aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas utilizando excipientes líquidos adecuados.

Las sustancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, tabletas, pastillas, grageas, ampollas, etc, también

en forma de unidades de dosificación, adaptándose cada unidad de dosificación de manera que suministre una dosis individual del componente activo.

5 Los nuevos compuestos se pueden presentar en las formulaciones también en mezcla con otras sustancias activas conocidas.

10 Las nuevas sustancias activas se pueden emplear en la forma usual. La aplicación se efectua preferentemente por vía oral, siendo asimismo posible una aplicación parenteral, especialmente subcutánea, pero también una aplicación dermal.

15 Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar cantidades desde aproximadamente 0,1 hasta 50 mg de los nuevos compuestos por kg de peso corporal por dia con objeto de lograr resultados eficaces.

20 Sin embargo, en caso dado puede ser necesario variar de las cantidades mencionadas y ésto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de la vía de aplicación, pero también debido a la clase del animal, y a su comportamiento individual con respecto al medicamento o bien la clase de su formulación y el momento o bien intervalo en el que se efectua la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente una cantidad inferior a la cantidad mínima señalada, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite superior indicado. En el caso de una aplicación de mayores cantidades puede ser recomendable repartir ésta en varias administraciones individuales a lo largo del día. Para la aplicación en la medicina humana y veterinaria se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente valen también las demás exposiciones de arriba.

25

30

La eficacia antihelmíntica de las sustancias activas de la presente invención se explica con más detalle a base de los siguientes ejemplos de ejecución:

EJEMPLO A

5 Ensayo con anquilostomas /perro

Perros infectados experimentalmente con Ancylostoma caninum se trataron después del transcurso del tiempo de prepatencia de los parásitos.

10 La cantidad de sustancia activa se aplicó como sustancia activa o disuelta al 10% en ácido láctico por vía oral en cápsulas de gelatina.

El grado de eficacia se determina contando los gusanos expulsados después del tratamiento y los que se quedan en el animal de ensayo después de la disección y calculando el porcentaje de los gusanos expulsados.

15 En el ensayo arriba descrito mostraron, entre otros, las sustancias activas de los ejemplos 1, 20, 35, 50 una buena eficacia.

EJEMPLO B

20 Ensayo con anquilostomas/perro

Perros infectados experimentalmente con Uncinaria stenocephala se trataron después del transcurso del tiempo de prepatencia de los parásitos.

25 La cantidad de sustancia activa se aplicó como sustancia activa o disuelta al 10% en ácido láctico por vía oral en cápsulas de gelatina. El grado de eficacia se determinó contando los gusanos expulsados después del tratamiento y los gusanos que se quedaron en el animal de ensayo después de la disección y calculando el porcentaje de los gusanos expulsados.

30

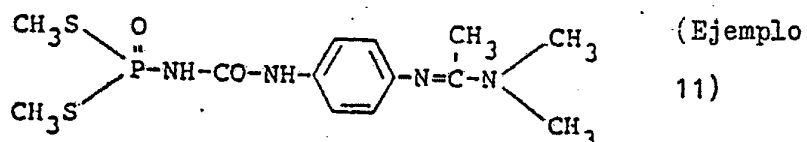
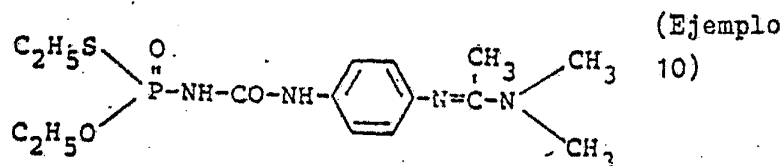


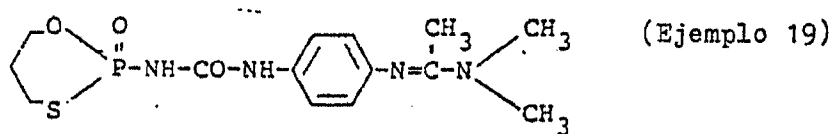
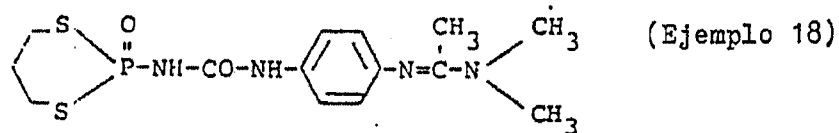
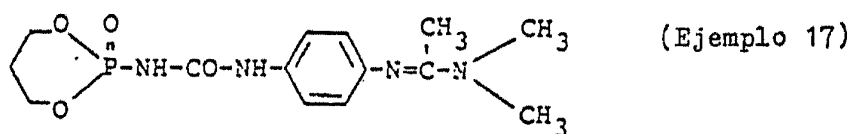
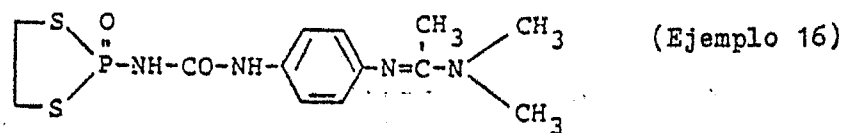
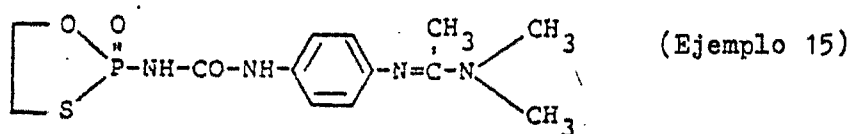
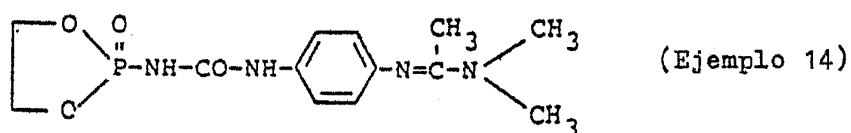
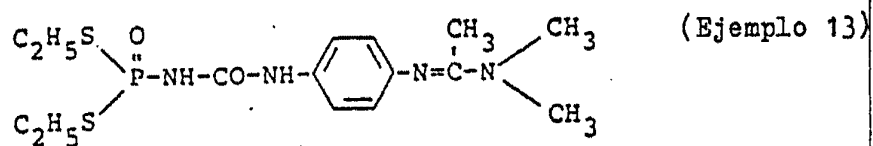
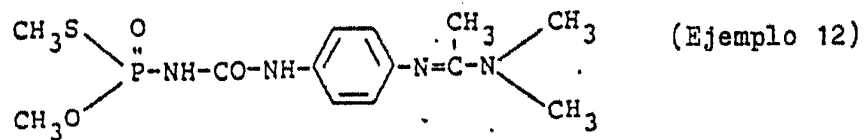
posición).

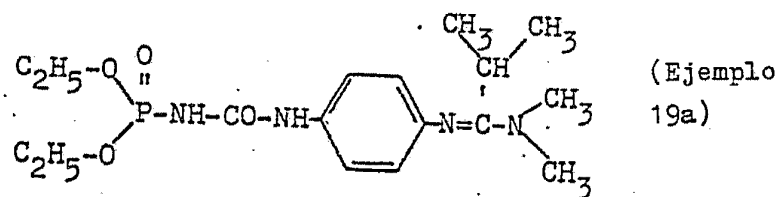
Hidrocloruro, p.f. 180-181°C (descomposición).

Trabajando en forma correspondiente se obtiene:  
 con dimetilfosfonoisocianato la N- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilfosfonoureido)-  
 5 fenil $\sqrt{7}$ -N',N'-dimetilacetamida (ejemplo 2);  
 con dipropilfosfono-isocianato la N- $\sqrt{4}$ -(3-dipropilfosfonoureido)-  
 fenil $\sqrt{7}$ -N',N'-dimetilacetamida, (ejemplo 3);  
 con diisopropilfosfono-isocianato la N- $\sqrt{4}$ -3-(diisopropil)-  
 fosfonoureido)-fenil $\sqrt{7}$ -N',N'-dimetilacetamida, (ejemplo 4);  
 10 con dibutilfosfono-isocianato la N- $\sqrt{4}$ -(3-dibutilfosfonoureido)-  
 fenil $\sqrt{7}$ -N',N'-dimetilacetamida, (ejemplo 5);  
 con diisobutilfosfono-isocianato la N- $\sqrt{4}$ -(3-diisobutil-fosfono-  
 ureido)-fenil $\sqrt{7}$ -N',N'-dimetilacetamida, (ejemplo 6);  
 con di-sec.-butilfosfono-isocianato la N- $\sqrt{4}$ -(3-di-sec.-butil-  
 15 fosfonoureido)-fenil $\sqrt{7}$ -N',N'-dimetilacetamida, (ejemplo 7);  
 con metiletilfosfono-isocianato la N- $\sqrt{4}$ -(3-metiletil-fosfono-  
 ureido)-fenil $\sqrt{7}$ -N',N'-dimetilacetamida, (ejemplo 8);  
 con etil-isopropilfosfono-isocianato la N- $\sqrt{4}$ -(3-etilisopropil-  
 fosfonoureido)-fenil $\sqrt{7}$ -N',N'-dimetilacetamida, (ejemplo 9).

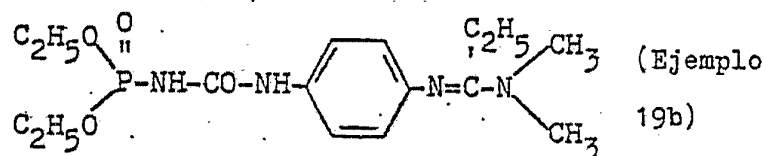
20 Además se obtienen según el procedimiento descrito  
 en el ejemplo 1, entre otros, los siguientes compuestos de  
 la presente invención



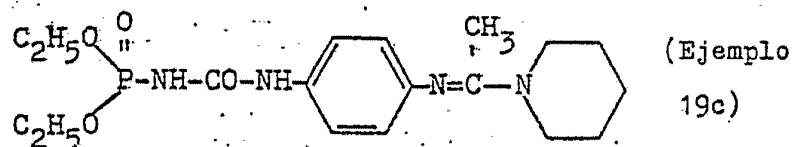




p.f. 182°C (descomposición)

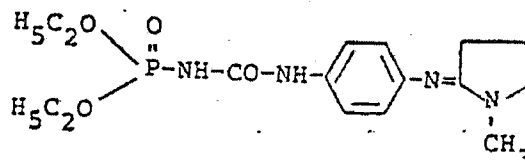


p.f. 163°C



p.f. 184°C

EJEMPLO 20.-



10 Según el modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 se obtiene de dietilfosfono-isocianato y 2-(4-aminofenil)-imino-1-metil-pirrolidina la 2-[4-(3-dietilfosfonoureido)-fenil]-

1-metil-pirrolidina en un rendimiento del 95%, p.f. 159°C (descomposición).

Trabajando en forma correspondiente se obtiene:

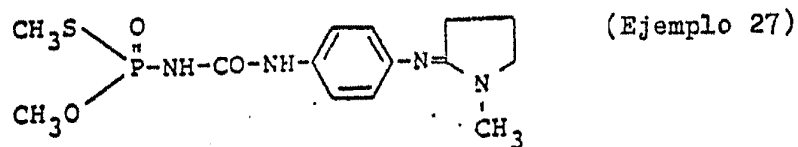
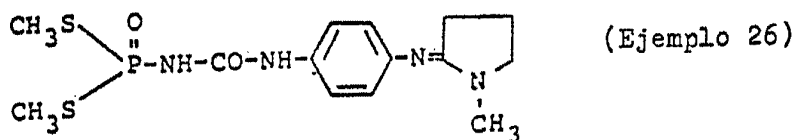
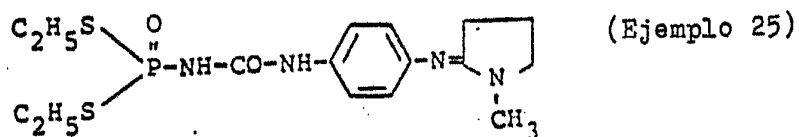
5 con dipropilfosfonic-isocianato y 2-(4-aminofenil)-imino-1-metil-pirrolidina la 2-[4-(3-dipropilfosfonoureido)-fenil]-1-metil-pirrolidina, (ejemplo 21);

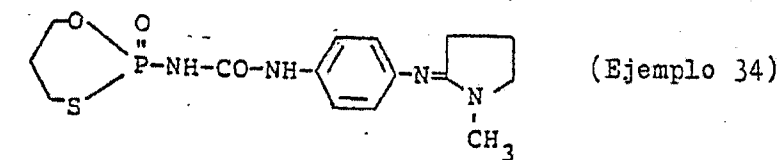
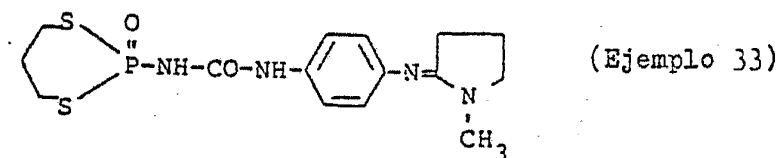
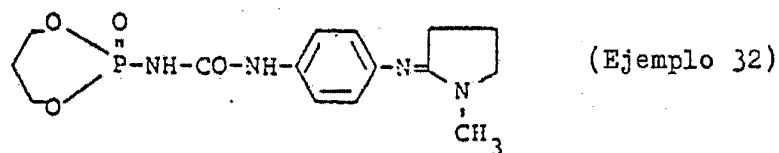
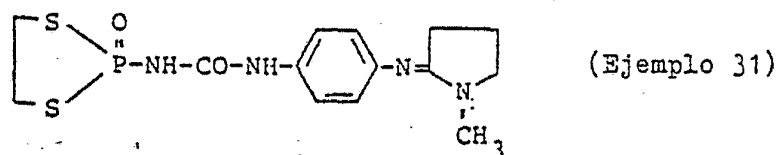
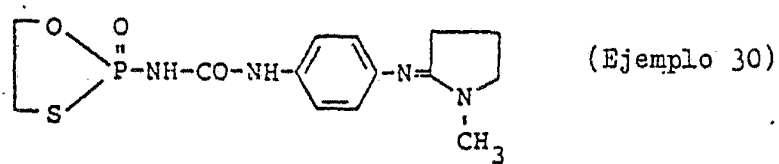
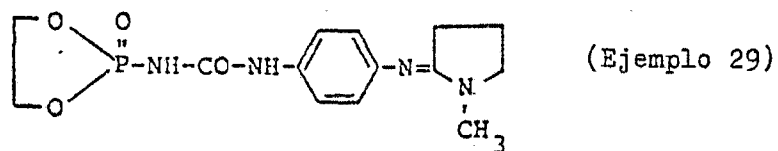
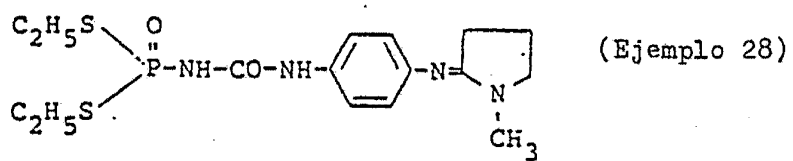
con metil-etilfosfonic-isocianato y 2-(4-aminofenil)-imino-1-metil-pirrolidina la 2-[4-(3-metil-etilfosfonoureido)-fenil]-1-metil-pirrolidina, (ejemplo 22),

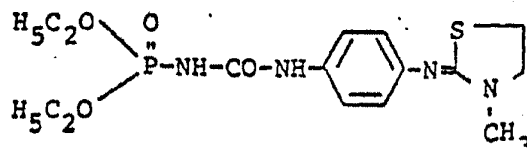
10 con etil-propilfosfonic-isocianato y 2-(4-aminofenil)-imino-1-metil-pirrolidina la 2-[4-(3-etil-propilfosfonoureido)-fenil]-1-metil-pirrolidina, (ejemplo 23);

15 con diisopropilfosfonic-isocianato y 2-(4-aminofenil)-imino-1-metil-pirrolidina la 2-[4-(4-diisopropilfosfonoureido)-fenil]-1-metil-pirrolidina, (ejemplo 24).

Además, según el procedimiento descrito en el ejemplo 20 se obtienen, entre otros, los siguientes compuestos de la presente invención:



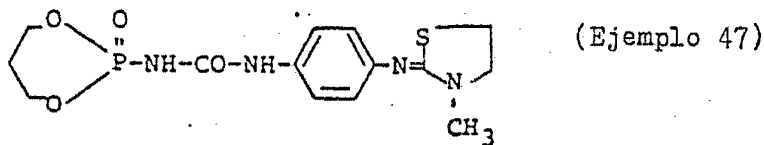
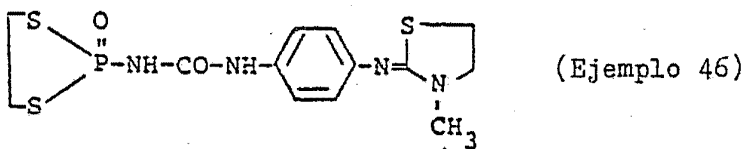
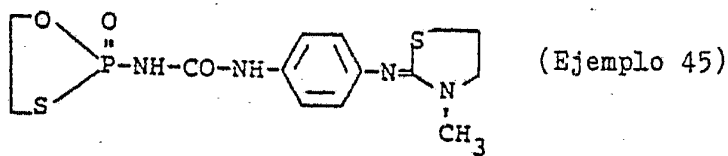
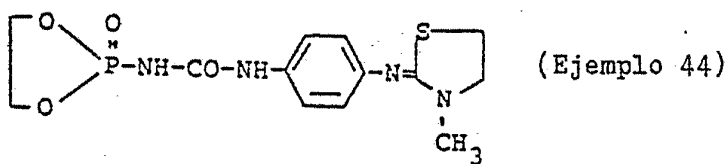
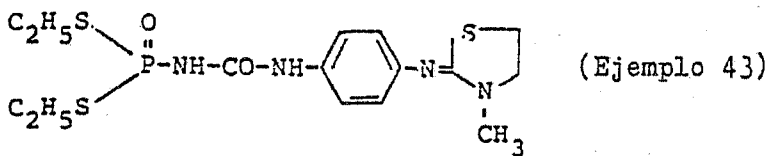
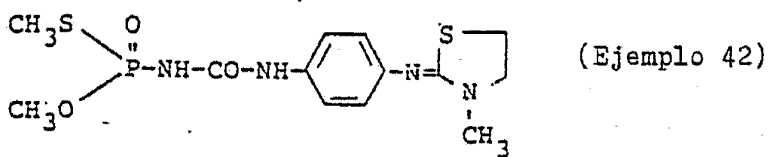
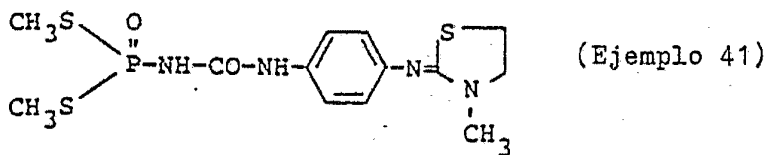
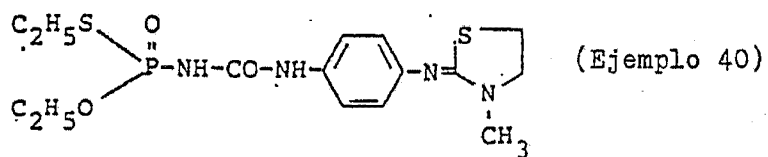


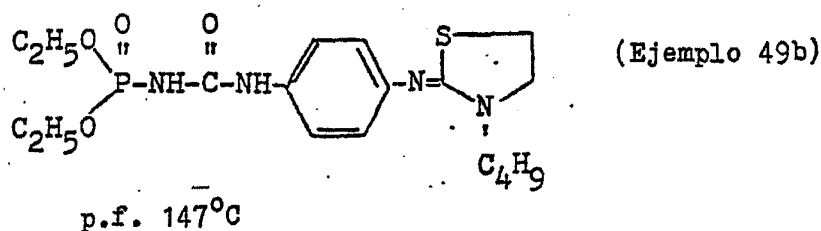
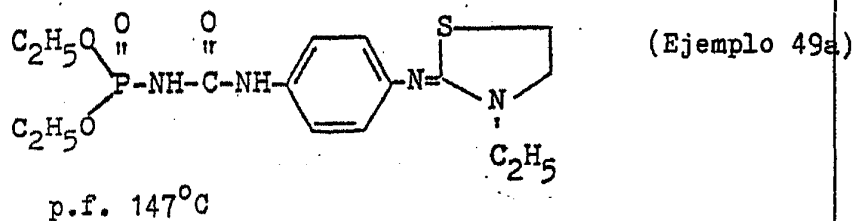
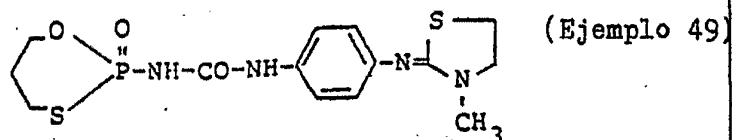
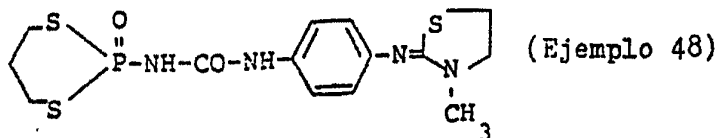
EJEMPLO 35.-

Según el modo de trabajo descrito en el ejemplo 1, se obtiene de dietilfosfono-isocianato y 2-(4-aminofenil)-imino-3-metil-1,3-tiazolidina la 2-4-(3-dietilureido)-fenil7-3-metil-1,3-tiazolidina en un rendimiento del 92%, p.f. 117-178°J.

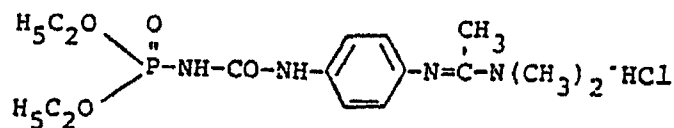
Trabajando en forma correspondiente se obtiene :  
 con dimetilfosfono-isocianato y 2-(4-aminofenil)-imino-3-metil-1,3-tiazolidina la 2-4-(3-dimetilureido)-fenil7-3-metil-1,3-tiazolidina, (ejemplo 36);  
 con dipropilfosfono-isocianato y 2-(4-aminofenil)-imino-3-metil-1,3-tiazolidina la 2-4-(3-dipropilureido)-fenil7-3-metil-1,3-tiazolidina, (ejemplo 37);  
 con etil-propilfosfono-isocianato y 2-(4-aminofenil)-imino-3-metil-1,3-tiazolidina la 2-4-(3-etil-propilureido)-fenil7-3-metil-1,3-tiazolidina, (ejemplo 38);  
 con diisopropilfosfono-isocianato y 2-(4-aminofenil)-imino-3-metil-1,3-tiazolidina la 2-4-(3-diisopropilureido)-fenil7-3-metil-1,3-tiazolidina, (ejemplo 39).

Además, según el procedimiento descrito en el ejemplo 35 se obtienen, entre otros, los siguientes compuestos de la presente invención:





EJEMPLO 50.-



10

A 10,7 g (0,05 moles) de N-(4-aminofenil)-N',N'-dimetilacetamidina, disueltos en 400 cc de etanol y 100 cc de tetrahidrofurano se gotean a 0°C 13,4 g (0,075 moles) de dietilfosfono-isocianato, se agita durante una hora a 20°, se agregan nuevamente 13,4 g de dietilfosfonoisocianato y se agita durante 5 horas. Después de concentrar en vacío, frotar con éster acético y disolver y precipitar en isopropanol

se obtienen 6,7 g del hidrocioruro, p.f. 180-181°C (descomposición).

5            Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.



5 donde X, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de un disolvente, el producto de reacción, en caso dado se aisla, y, en caso dado, por adición de ácido se transforma en las sales fisiológicamente compatibles.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados del fosfonilureidobenceno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 7 1 DIC. 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GOMEZ AGUIRRE Y POMBO  
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

