



P.- 4547
Nº 38663 - Casa NP. 30.-

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

172408
172408
FEB. 1946

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

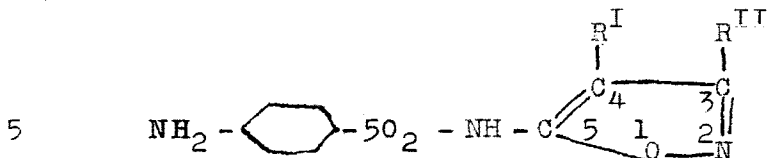
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de HOFFMANN-LA ROCHE INC, entidad norteamericana, establecida en Roche Park, Nutley, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR UN DERIVADO ISOXAZOLICO".

Este invento se refiere a la producción de nuevos derivados isoxazólicos. Estos derivados son los 5-sulfanilamido-isoxazoles de la fórmula general



donde R^I y R^{II} son grupos alcoílicos inferiores, o grupos alcoxi-alcoílicos inferiores o unos y otros.

10 Como es bien sabido, en la bibliografía se han sintetizado, investigado y descrito centenares de sulfanilamidas. Solo unas pocas de ellas tienen su lugar bien establecido en la terapeutica, y todas las drogas sulfa conocidas



1946

172408

hasta ahora tienen marcadas desventajas.

Una desventaja de estas sulfanilamidas conocidas es la de que son ácidos débiles y forman sales sódicas que en solución acuosa dan reacción fuertemente alcalina, teniendo campos de pH de 9-11 (New and Nonofficial Remedies 1943, p. 137; Feinstein y otro, C.A. 1941-1509; Ellingson, J. A. C. S. 1941, 2.524). Las soluciones fuertemente alcalinas no pueden esterilizarse por ebullición ni en el autoclave, porque son inestables en estas condiciones (véase H. J. R. 1943, p. 137/139). Sólo pueden inyectarse por vía intravenosa y no intramuscularmente, porque son altamente irritantes para los tejidos; e incluso en inyección intravenosa tienden a producir trombosis de las venas.

Otra desventaja de las drogas sulfa es su insolubilidad muy ligera en soluciones acuosas al pH de los fluidos del cuerpo especialmente de la orina con pH 5,5-7. Su precipitación en los riñones en forma de cristales (consistentes en las mismas drogas sulfa o en sus derivados N⁴-acetílicos) causa mucho trastorno y puede conducir a las mas graves consecuencias. La bibliografía médica cita muchos casos de formación de cálculos renales, empeoramiento de la secreción urinaria, toxemia y uremia fatales.

Con objeto de vencer estos graves inconvenientes de las combinaciones sulfa conocidas, los inventores han hecho el sorprendente descubrimiento de que las combinaciones representadas por la fórmula general arriba consignada en la cual un anillo isoxazólico bisustituido está unido a la posición N¹ de sulfanilamida tiene una acidez relativamente alta que es lo bastante fuerte para permitir que dichas combinacio-



172408

nes formen sales solubles en agua con bases fuertes, sales que tienen reacción neutra o casi neutra. Debido a esta notable propiedad físico-química, y en contraste con todas las combinaciones sulfa conocidas, las sales son agentes terapéuticos de características muy mejoradas, y pueden inyectarse sin irritación, como se demuestra más abajo.

Ya se han descrito en la bibliografía derivados sulfanilamidicos con el anillo isoxazólico unido en posición N¹ de la molécula de sulfanilamida. Estas combinaciones son diferentes de las del presente invento, porque están sustituidas por el radical sulfanilamida en posición 4 del anillo isoxazolico; nada se ha comunicado acerca de sus propiedades químico-terapéuticas o de su valor terapeutico (Carlo Musante, Gazz. Chim. Ital. 71, 565, 1941).

Se conoce también un derivado sulfanililico de 5-aminoisoxazol, o sea el 5-sulfanilamido-3-metil-isoxazol. Esta combinación fué descrita primero por Backer y de Jonge (Rec. Trav. Chim. 61, 465, 1942), sin detalles acerca de su actividad químico-terapéutica. Más tarde, Anderson, Faith, Marson, Winnek y Robling (J.A.C.S. 64, 2903, 1942) sintetizaron la misma combinación y descubrieron cierto grado de actividad bacteriostática, pero muy pequeño efecto en las infecciones animales experimentales. Los experimentos hechos en los laboratorios de los inventores han confirmado estos resultados negativos.

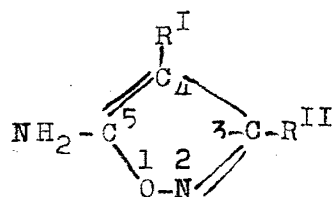
Los inventores han descubierto que el cuadro cambia por completo cuando las dos posiciones 3 y 4 del anillo isoxazolico de estos derivados de sulfanilamida se reemplazan por un radical alcoilico, o su correspondiente radical al-



172408

coxi-alcoílico, o ambos, de manera que se obtienen combina-
 ciones de la fórmula estructural arriba mencionada. Estos
 derivados bisustituídos han mostrado una gran actividad con-
 tra las infecciones animales experimentales. Vastas series
 de experimentos han demostrado que su efecto curativo sobre
 ratones infectados de estreptococos hemolíticos, neumococos
 tipo 1, 2 y 3, meningococos y estafilococos es comparable al
 de las mejores drogas sulfa y en algunos casos lo supera,
 especialmente en cuanto a los meningococos y neumococos. Su
 toxicidad aguda y crónica es muy baja. Inyecciones diarias
 a conejos con 1.0 g/kg durante cuatro semanas y la alimenta-
 ción crónica de ratas con una dieta normal que contenía 2%
 de 5-sulfanilamido-3,4-dimetil-isoxazol durante ocho semanas
 no causaron cambio importante en el cuadro de la sangre, en
 los riñones, en el hígado ni en la mucosa gástrica, al paso
 que los animales siguieron aumentando de peso.

Las nuevas combinaciones pueden producirse con arreglo
 al invento por la condensación de un derivado de 5-amino-
 isoxazol de la fórmula general



donde R^I y R^{II} representan un grupo alcohólico inferior, tal
 como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y
 butilo terc., y/o un grupo alcohólico inferior alcoxi-susti-
 tuido tal como un radical metoxi, etoxi, propoxi, metílico,
 etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, o
 butílico terciario, con un halogenuro p-acil-bencen-sulfoni-

5
MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



1946

172408

lico sustituido en la posición p del anillo bencénico por un radical nitro o acil-aminico, y tratando el producto de condensación resultante para formar el deseado derivado isoxazólico.

5 Por ejemplo, para la condensación puede usarse el cloruro p-acetil-amino-bencen-sulfonilico, y el producto de condensación puede tratarse disociando el grupo acetilico del derivado acetamino-bencen-sulfonilamino-isoxazólico así obtenido, por un procedimiento de saponificación.

10 En lugar del cloruro p-acetilamino-bencen-sulfonilico, puede usarse para la condensación cloruro p-nitro-bencen-sulfonilico; en este caso, las combinaciones nitro resultantes tienen que reducirse a las correspondientes combinaciones amínicas en la forma corriente.

15 Las sales solubles en agua de las nuevas combinaciones producidas con arreglo al invento y que tienen reacción neutra o casi neutra, son las seleccionadas del grupo consistente en el metal alcalino, el metal alcalinotérreo y fuertes sales de base orgánica. Para formar la sal sódica pueden emplearse hidróxido, carbonato o bicarbonato sódicos; y las combinaciones libres pueden valorarse como ácidos monobásicos con alcali n en alcohol al 50%. Soluciones ampul para inyecciones pueden obtenerse fácilmente de las sales metálicas alcalinas de las nuevas combinaciones que tienen un pH de 7.2-7.4: estas soluciones son estables y pueden esterilizarse por ebullición o en el auto-clave sin descomponerse. No producen ninguna irritación cuando se aplican subcutánea o intradérmicamente (espalda y oreja del conejo) incluso en concentraciones de 10% y más altas.

20

25



172408

Las complicaciones renales debidas a la precipita-
 ción de drogas sulfa o de sus derivados acetilicos dependen
 de la solubilidad en la orina a distintos pH. Gilligan y
 Plummer han mostrado estas solubilidades para tres drogas
 sulfa con el núcleo de pirimidina (sulfadiazina, sulfamer-
 5 cina y sulfametacina, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 53, 142,
 1943). Es evidente que solo las solubilidades a pH inferior
 a 7 tienen interés, porque la orina es ácida en la mayoría
 de los casos. La solubilidad de un miembro característico
 10 de las nuevas combinaciones se ha determinado a varios pH
 y comparado con las curvas de Gilligan y Plummer. Los cua-
 dros 1 y 2 muestran la superioridad del 5-sulfanilamido,
 3,4-dimetil-isoxazol sobre las combinaciones de pirimidina
 de manera muy marcada; la solubilidad al pH 5-7 es tan alta
 15 que ni la misma combinación ni su derivado acetilico se de-
 positará en los riñones.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento:

Ejemplo 1.

112 partes de 3,4-dimetil-5-amino-isoxazol se disol-
 20 vieron en una mezcla de 100 partes en vol. de piridina y 100
 partes en vol. de acetona. La mezcla se enfría con agua fría
 y se añaden 240 partes de cloruro del ácido p-acetamino-ben-
 cen-sulfónico en pequeñas porciones y agitando a temperatu-
 ras inferiores a 30 grados. Se deja la mezcla en reposo du-
 25 rante la noche a 20-30° y luego el 5-acetamino-bencen-sulfo-
 nilamino-3,4-dimetil-isoxazol se precipita por la adición de
 agua. Recristalizado de ácido acético o alcohol forma peque-
 ños prismas de punto de fusión 210°.

$C_{13}H_{14}N_3O_5$: calc: C = 50.5 H = 4.85 N = 13.6 p. equ. = 309
 hallado: C = 50.33 H = 4.87 N = 13.22 " = 309



1946

172408

100 partes del 5-acetamino-bencen-sulfonilamino-3,4-dimetil-isoxazol se hierven en reflujo con 500 partes en vol. de ácido clorhídrico acuoso al 15-20% durante 30-45 minutos hasta que todo se ha disuelto. Se añaden 500 partes de acetato sódico cristalizado, y se deja enfriar el líquido para cristalización. Se absorbe el sulfanilamido-3,4-dimetil-isoxazol, se lava con agua y se seca. En estado puro forma prismas blancos que funden a 193°.

Análisis:

10 Calc. para $C_{11}H_{13}N_3O_5$: C = 49.4 H = 4.90 N = 15.7 p.equiv. = 267

• Hallado: C = 49.54 H = 5.00 N = 15.72 " " = 267

También pueden emplearse, en vez del ácido clorhídrico, reactivos saponificantes alcalinos. 100 partes de acetamino-bencen-sulfonil-amino-3,4-dimetil-isoxazol, se calientan con 500 partes en vol. de solución de hidróxido sódico 3N en un baño de vapor durante 1 hora. La solución dió con muy buen rendimiento el 5-sulfanilamido-3,4-dimetil-isoxazol cuando se acidificó con ácido acético.

El 3,4-dimetil-5-amino-isoxazol empleado como material de partida se prepara haciendo reaccionar acetopropionitrilo con una sal hidroxilaminica con neutralización simultánea del ácido, libertado durante la reacción en solución acuosa caliente, no demasiado diluida. Cristaliza de agua en hermosos prismas blancos y tiene p.f. de 125°.

Ejemplo 2.

224 partes de 5-amino-3,4-dimetil-isoxazol se disuelven en una mezcla de 160 partes en vol. de piridina más 160 partes en vol. de acetona, y se añaden gradualmente con enfriamiento 370 partes de cloruro p-nitrobenceno-5-sulfoni



1946 17240

lico. Después de estar durante 10 horas a la temperatura ambiente se añade agua. Se precipita un aceite que pronto solidifica por cristalización. Los cristales se absorben y se lavan con agua. El p-nitrobenceno-5-sulfonil-amino-3,4-dimetil-isoxazol bruto contiene algo de bis-p-nitrobencen-sulfonil-amino-dimetil-isoxazol (p. f. 207°) y puede separarse del último por su solubilidad en álcali. El p-nitrobenceno-sulfonil-amino-dimetil-isoxazol puro puede cristalizarse de alcohol diluido y funde a 164°.

40 partes del p-nitrobenceno-sulfonil-amino-dimetil-isoxazol se suspenden en 200 partes en vol. de alcohol y 150 partes en vol. de ácido clorhídrico concentrado y se calientan a 60-70°. Se añaden gradualmente, agitando, 40 partes de polvo de cinc. Cuando ha cesado la vigorosa reacción la mezcla se mantiene aún hirviendo en reflujo durante 30 minutos y luego se libera por filtración de algo de polvo de cinc no disuelto. Se añaden 200 partes en vol. de agua y 100 partes de acetato sódico cristalizado. El p-amino-bencen-sulfonil-5-amino-3,4-dimetil-isoxazol cristaliza pronto y puede absorberse. Es idéntico el producto obtenido en el ejemplo 1.

Ejemplo 3.

126 partes de 3-etil-4-metil-5-amino-isoxazol (J. Pract. Chem. 47, 128, 1893) se convierten en 5-p-acetaminobencen-sulfonil-amino-3-etil-4-metil-isoxazol en analogía con el ejemplo 1. La combinación forma prismas blancos de p.f. 169°.

Análisis: calc. para $C_{14}H_{17}N_3O_4$ 5 : C = 52.0 H = 5.3 N = 13.0
Hallado C = 52.19 H = 5.45 N = —



172403

La saponificación puede realizarse con ácido clorhídrico al 18% o solución de hidróxido sódico 3N en analogía con el ejemplo 1. Da el 5-sulfanilamido-3-etil-4-metil-isoxazol que funde a 127°.

5 Análisis: calc. para $C_{12}H_{15}N_3O_3$: C = 51.2 H = 5.43 N = 14.95
Hallado C = 51.28 H = 5.42 - - -

Ejemplo 4.

10 156 partes de 3-etoximetil-5-amino-isoxazol se convierten en la correspondiente acetyl-sulfenilamida con 240 partes de cloruro del ácido p-acetamino-bencen-sulfónico en piridina, acetona, y la última se saponifica en analogía con el ejemplo 1. El 5-sulfanilamino-3-etoxi-metil-4-metil-isoxazol así obtenido tiene un p.f. de 127°.

15 Análisis: calc. para $C_{13}H_{17}O_4N_3$: C = 50.2 H = 5.46 N = 13.5
Hallado C = 49.95 H = 5.27 - - -

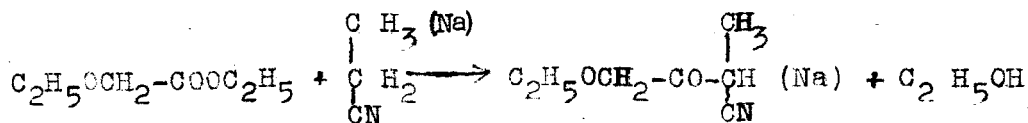
El 3-etoximetil-4-metil-5-amino-isoxazol puede prepararse de la manera siguiente:

20 Una mezcla de 70 partes de etoxi-etilacetato y 35 partes de propionitrilo se añade gradualmente a una suspensión de 11 partes de sodio en 100 partes en vol. de benceno o éter. El sodio pasa gradualmente a solución con desarrollo de hidrógeno. El recipiente se enfria con agua de hielo desde el exterior, y se usa un condensador de reflujo en la parte superior de aquél. La reacción está usualmente terminada al cabo de 5-6 horas, cuando todo el sodio se ha disuelto. Se añade cuidadosamente agua, se agita y la capa acuosa se separa. La misma contiene la combinación sódica de etoxiacetil-propionitrilo formada con arreglo a la ecuación:

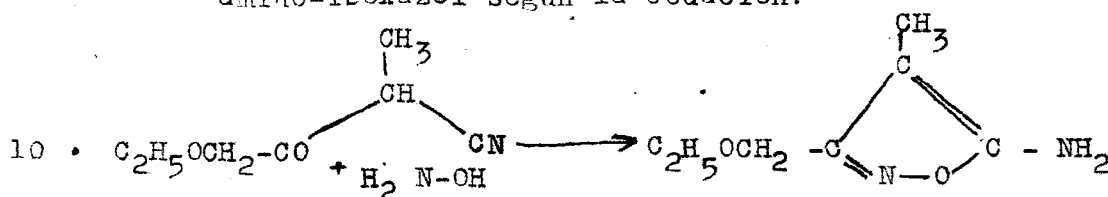


FEB 1946

172403



La solución se acidifica con ácido acético, el aceite que se separa se recoge en éter, la capa de éter se lava con agua y luego el éter se separa por destilación, finalmente en el vacío. El residuo forma un aceite ligero pardo y es lo bastante puro para formar el 3-etoxi-metil-4-metil-5-amino-isoxazol según la ecuación:



30 partes del etoxiacetil-propionitrilo bruto se calientan con 18 partes de hidrocloreuro de hidroxilamina en una mezcla de 20 partes en vol. de alcohol y 5 partes en vol. de agua con adición de 25 partes de acetato potásico durante 30 minutos a 80 grados en reflujo. La mezcla de reacción se deja enfriar y luego se extrae con acetato etílico. El extracto se seca sobre sulfato sódico y el acetato etílico se separa por destilación. El residuo cristaliza después de enfriar y puede recristalizar de agua. El 3-etoximetil-4-metil-5-amino-isoxazol así obtenido forma prismas o placas blancos y funde a 69-70° C.

Análisis: calc. para C₇ H₁₂ O₂ N₂: C = 53.8 H = 7.7 N = 17.95
 Hallado C = 53.98 H = 7.61 — —

Ejemplo 5.

25 partes de 3-metil-4-isopropil-5-amino-isoxazol se disuelven en una mezcla de 25 partes en vol. de piridina y 25 partes en vol. de acetona, y se añaden gradualmente con

MALA REPRODUCCION
 POR DEFECTO DEL ORIGINAL



1946

172408

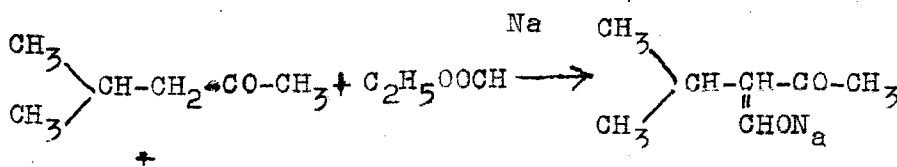
enfriamiento, para mantener una temperatura de 20-30°, 50 partes de cloruro p-acetaminobencen-sulfonilico. Después de 5 horas se añade agua y se deja en reposo la precipitación para que cristalice. La masa cristalina se absorbe, y para purificarla se disuelve en solución de hidroxido sódico frío 3N, se filtra para separar el material no disuelto compuesto principalmente de bis-p-acetamino-bencen-sulfonil-amino-3-metil-4-isopropil-isoxazol, y se precipita de nuevo del filtrado añadiendo cuidadosamente ácido.

El 5-p-acetamino-bencen-sulfonil-amino-3-metil-4-isopropil-isoxazol puede cristalizarse de alcohol y tiene punto de fusión de 187-188°.

La combinación acetilica se saponifica con 5 veces la cantidad de solución de hidroxido sódico 3N durante 1 hora a 95°, y la solución se acidifica cuidadosamente con ácido acético. El 5-p-amino-bencen-sulfanilamido-3-metil-4-isopropil-isoxazol se precipita como un aceite que después de algún reposo cristaliza. El producto es soluble en alcohol y eter pero muy poco en agua. T_m p.f. de 107-108°.

Análisis: calc. para C₁₃ H₁₇ N₃ O₅ : C = 52.8 H = 5.75 N=14.2
 Hallado C = 52.81 H = 5.78 N=13.94

El 3-metil-4-isopropil-5-amino-isoxazol puede prepararse de la manera esquematizada por las siguientes fórmulas:



metil-isobutilquetona

enolato sódico de formil-metil-pentanona



172408

partes de agua, 320 partes de sulfato de hidroxilamina, y 400 partes en vol. de ácido sulfúrico al 10%. La mezcla se agita vigorosamente y su temperatura sube a unos 80°. Cuando ha terminado la reacción espontánea la destilación al vapor de la mezcla da el 5-metil-4-isopropil-isoxazol, que se puede purificar por destilación en el vacío, punto de ebullición 50-60°C/13 mm.

127 partes del metil-isopropil-isoxazol, se echan a gotas en una solución caliente de 56 partes de hidróxido potásico en 200 partes de metanol, en reflujo. Después de evaporar la mezcla en el vacío, el enolato potásico de 3-ciano-4-metil-pentanona-2 cristaliza en placas blancas.

Cuando se trata sulfato de hidroxilamina en solución acuosa en presencia de un exceso de hidróxido amónico a 90-100°, el 3-metil-4-isopropil-5-amino-isoxazol se separa como un aceite que cristaliza al enfriarlo. Los cristales se absorben y tienen un punto de fusión de 72-73°.

Análisis: calc. para $C_7H_{12}N_2O$: C = 60.00 H = 8.6 N = 20.0

Hallado: C = 60.10 H = 8.92 N = 20.47

Ejemplo 6.

267 partes de 5-p-amino-bencen-sulfonil-3,4-dimetil-isoxazol (ejemplos 1 y 2) se calientan con 330 vol. de hidróxido sódico 3N con agitación hasta que todo está disuelto. Cuando se enfria la sal sódica de la sulfanilamida cristaliza en bellos prismas de unos 25 mm. de largo que contienen 5 mol de agua de cristalización.

La solubilidad de la combinación de sodio en agua caliente es muy alta. A 37° es de 16%, a 25° es de 7.4%, calculado sobre la base de sustancia anhidra.



1946

172408

Ejemplo 7.

De manera análoga puede prepararse la sal litica de cloruro 5-p-amino-bencen-sulfonilico. Se disuelve incluso a 0° en agua en más del 20%. Cristaliza en grandes prismas que contienen 4 mol de agua de cristalización, y su solubilidad en agua es de más de 20% a 0-5°.

Ejemplo 8.

Si la sal sódica del ejemplo 6 se disuelve en agua y la solución acuosa se agita con un exceso de 5-sulfanilamido-3,4-dimetil-isoxazol, el pH de la solución cambia de un poco por encima de pH 8 a pH 7.2. La solución se filtra y puede esterilizarse a 100° sin cambiar sus propiedades.

De manera análoga, puede prepararse una solución de la sal de litio de pH 7.2 a 7.4. También pueden prepararse soluciones estables que contienen 20% o más de la sulfanilamida. Soluciones similares con un pH variable de 7-7.5 pueden obtenerse de la preparación de los ejemplos 3, 4 y 5.

Ejemplo 9.

Si una suspensión acuosa de 5-sulfanilamido-3,4-dimetil-isoxazol se calienta con un exceso de carbonato cálcico y luego se filtra, se obtiene una solución estable que contiene la sal cálcica de la sulfanilamida. Tiene propiedades análogas a las soluciones del ejemplo 8. En vez del carbonato cálcico el carbonato magnésico da una solución estable que contiene la sal magnésica de la sulfanilamida. Soluciones similares se obtienen de las preparaciones de los ejemplos 3, 4 y 5.

Ejemplo 10.

Si una suspensión acuosa de 5-sulfanilamido-3,4-di-



1946

172418

metil-isoxazol se trata con dietanolamina a un pH de 7.2 a 7.4, la combinación se disuelve y da una solución estable que contiene la sal dietanolamínica de la sulfanilamida. Así pueden prepararse soluciones estables muy concentradas de la sulfanilamida con un pH de 7.2 a 7.4. Soluciones similares resultan sí, en vez de dietanolamina, se emplean otras bases orgánicas tales como etanolamina, o etilendiamina.

Si en vez del 5-sulfanilamido-3,4-dimetil-isoxazol se emplean las sulfanilamidas de los ejemplos 3, 4 y 5, se obtienen soluciones de las respectivas sulfanilamidas que muestran analogía con las propiedades del 5-sulfanilamido-3,4-dimetil-isoxazol.

Se comprenderá que pueden introducirse varias modificaciones en los procedimientos específicos descritos sin apartarse del objeto del invento.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 11 de Julio de 1944, bajo el Número 544.342, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial.

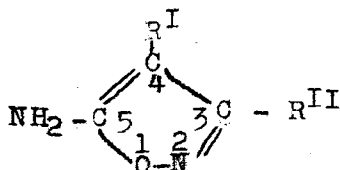
=====

==== N O T A ====

=====

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

1º. Un procedimiento de producir un derivado isoxazólico, caracterizado por condensar un derivado 5-aminoisoxazólico de la fórmula general





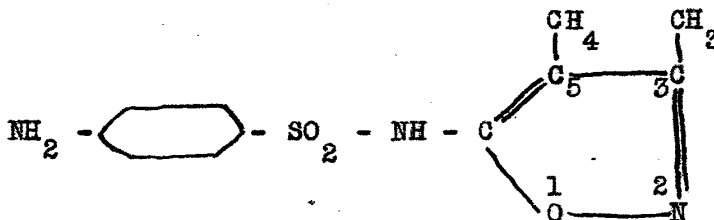
112400

- 16 -

5 donde R^I y R^{II} son radicales alcoólicos inferiores, y/o radicales alcoxi-alcoólicos inferiores con un halogenuro p-acilbencen-sulfonílico sustituido en posición p del anillo bencénico por un radical nitro o acil-amínico, y tratar el producto de condensación resultante para formar el derivado ixoxazólico deseado.

- 10 2a. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1a, caracterizado porque como dicho halogenuro se emplea un halogenuro p-acil-amino-bencen-sulfonílico, y porque se disocia el grupo acílico del producto de condensación resultante, por ejemplo, por saponificación, para formar el derivado isoxazólico deseado.

15 3a. Un procedimiento según se reivindica en el punto 2a, para producir 5-sulfanilamido-3,4-dimetil isoxazol de la fórmula:



25 caracterizado por condensar 3,4-dimetil-5-amino-isoxazol con cloruro del ácido p-acetamino-bencen-sulfónico, aislar de la mezcla de reacción el 5-p-acetamino-bencen-sulfonamido-3,4-dimetil-isoxazol, y saponificar el grupo acetílico.

4a. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1a, caracterizado por utilizar como dicho halogenuro un halogenuro p-nitro-bencen-sulfonílico, y reducir el producto de condensación resultante para formar el derivado isoxazólico deseado.

3
MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL
- 17 -



1724 8

1946

5

52. Un procedimiento de producir sales de derivados isoxazólicos, caracterizado por hacer reaccionar los derivados isoxazólicos reivindicados en el punto 52, con combinaciones de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o fuertes bases orgánicas.

62. Un procedimiento de producir un derivado isoxazólico.

10

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, ilustrado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, • 5 SEP. 1946

P.- A.-

Alberto de Eizaguru

Fo. P. del
[Handwritten signature]

og/.

