

269697



MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE,
entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides,
Paris, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
3-OXO Δ^4 ESTEROIDES"

La presente invención, en cuya realización han toma-
do parte los Sres. Daniel BERTIN, Hubert FRITEL y Lucien
NEDELEC, tiene por objeto un procedimiento de preparación
de nuevos compuestos 3-oxo Δ^4 esteroides, y más particular-
5 mente del 20,21-dihidroxi 3,11-dioxo 20-hidroximetil Δ^4
pregneno (I). Este compuesto se señala por una actividad
farmacodinámica interesante y, notablemente, por su acción
cardiotrópica pronunciada, acompañada de una acción dila-
tadora de los vasos coronarios.

10

El procedimiento de preparación del compuesto I, objeto

269697



de la invención, se caracteriza esencialmente porque se
somete a la acción de un agente oxidante el 3-etilenodioxi-
21-hidroxi 11-oxo $\Delta^{5,17(20)}$ -trans-pregnadieno (II); se
obtiene el 3-etilenodioxi 11,21-dioxo $\Delta^{5,17(20)}$ -trans-
5 pregnadieno (III), se reduce el doble enlace 17(20) del com-
puesto III, se obtiene el 3-etilenodioxi 11,21-dioxo Δ^5 -
pregneno (IV), se introduce el grupo metileno en la po-
sición 20 del compuesto IV, se obtiene el 3-etilenodioxi
11,21-dioxo 20-metileno Δ^5 -pregneno (V), se reduce el gru-
po aldehído en la posición 21 del compuesto (V), se ob-
10 tiene el 3-etilenodioxi 11-oxo 21-hidroxi 20-metileno Δ^5 -
pregneno (VI), se libera la función cetona en la posición
3 del compuesto VI con transposición simultánea del doble en-
lace 5-6 al 4-5, se obtiene el 3,11-dioxo 21-hidroxi 20-
metileno Δ^4 -pregneno (VII), se protege la función alcohol
15 en 21 por esterificación, se obtiene un 3,11-dioxo 20-metile-
no 21-aciloxi Δ^4 -pregneno (VIII), se procede a la hidro-
xilación del grupo metileno en 20 del compuesto VIII al al-
fa-glicol correspondiente, saponificando simultáneamente
en 21, y se obtiene el 3,11-dioxo 20,21 -dihidroxi 20-hi-
droximetil Δ^4 -pregneno (I) buscado que se puede trans-
formar, llegado el caso, en el ester deseado de un ácido
orgánico o mineral, tal como:

25 el 20-hidroxi 20-acetoximetil 21-acetoxi 3,11-dioxo
 Δ^4 -pregneno (XI);

el 20-hidroxi 20-nitratometil 21-nitrato 3,11-dioxo
 Δ^4 -pregneno (XIII);

Un modo de ejecución del procedimiento descrito an-
teriormente, no limitativo, se caracteriza por los puntos
siguientes:

30

269697



- el agente de oxidación empleado para la obtención del compuesto III es el bióxido de manganeso en medio cloro-fórmico.

5 - La reducción del doble enlace 17(20) del compuesto III se realiza por hidrogenación en medio tetrahidrofurano-metanol y en presencia de negro paladiado como catalizador.

10 - La introducción del grupo metileno en la posición 20 del compuesto IV, se realiza por acción del formol en presencia de un agente alcalino de condensación, sobre una solución del compuesto IV en dimetilformamida.

- La reducción del grupo 21-aldehído del compuesto V, se realiza por medio de borohidruro de sodio en medio metanólico.

15 - La liberación de la cetona en 3 del compuesto VI, acompañada por la transposición del doble enlace 5-6 a 4-5, se realiza por la acción de un ácido, tal como el ácido sulfúrico, el ácido acético o el ácido clorhídrico.

20 - La función alcohol en 21 del compuesto VII se esterifica por medio de anhídrido acético en medio piridínico, y se obtiene el compuesto 21 esterificado.

- La hidroxilación del grupo metileno en 20 del compuesto VIII en el alfa-glícol correspondiente, con saponificación simultánea en 21, se efectúa por acción del tetróxido de osmio en medio piridínico, seguida de hidrólisis.

25 El ejemplo siguiente ilustra la invención; no presenta ningún carácter limitativo:

Ejemplo: Preparación del 20,21-dihidroxi 3,11-dioxo
20-hidroximetil Δ^4 -pregneno (Compuesto I)
y de sus esteres.

30



Operación A: Preparación del 3-etilenodioxi 11,21-dioxi $\Delta^{5,17(20)}$ -trans-pregnadieno (Compuesto III).

5 Se introducen en 1 280 cm³ de cloroformo, 12,8 g. de 3-etilenodioxi 11-oxo 21-hidroxi $\Delta^{5,17(20)}$ -trans-pregnadieno (II) y 38,5 g. de bióxido de manganeso. Se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente, después se filtra, se lava con varias porciones de cloroformo y se añaden 0,4 cc. de piridina a la solución en cloroformo.

10 A continuación se evapora a vacío el disolvente hasta sequedad. El residuo cristalino se recoge entonces con 52 cc. de acetato de etilo. Se destilan a vacío 10 cc. de disolvente, se enfría a 0°C, después se aspiran a la trompa los cristales, se lavan con acetato de etilo y con éter isopropílico y se secan. Se obtienen 10,4 g. del compuesto III, de P.F. = 236°C.

15

El producto es soluble en cloroformo, poco soluble en éter isopropílico y en acetato de etilo.

Análisis: $C_{23}H_{30}O_4 = 370,47$

20 Calculado: C% 74,56 H% 8,16
 Encontrado: 74,3 8,1

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 El compuesto II, perteneciente a la serie 17(20)-trans-, se ha preparado, a partir de una progesterona, por el procedimiento análogo al método descrito por J. A. Hogg y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 4437 y J. Org. Chem., 1959, 24, 1600.

30 Operación B: Preparación del 3-etilenodioxi 11,21-dioxi Δ^5 -pregneno (IV, en forma de semiace-



269697

tal)

Se prepara una suspensión a partir de 310 cc. de metanol y de 2,08 g de negro paladiado al 10%, después se añade una solución de 10,4 g. del compuesto III en 310 cc. de tetrahidrofurano y, finalmente, una mezcla de 310 cc. de metanol y de 5,2 cc. de una solución de sosa N/10, y se hace pasar hidrógeno por ella. Una vez terminada la hidrogenación, se filtra la mezcla reaccionante, se concentra a vacío hasta que empiece a cristalizar, y después se añaden 250 cc. de tetrahidrofurano y se evapora a sequedad.

Al residuo espumoso se le añaden 10 cc. de metanol y se deja en reposo durante una noche en el frigorífico. Se añaden, entonces 20 cc. de éter isopropílico, luego se aspira a la trompa los cristales, se lavan con éter isopropílico helado y se seca a vacío.

Se obtienen 8,3 g. de compuesto IV (en forma de semiacetal metílico), de P.F. = 160-170°C. El semiacetal pierde una molécula de metanol por calentamiento, y proporciona el compuesto IV en forma de aldehído libre, de P.F. = 140-142°C.

Análisis: (aldehído libre) : $C_{23}H_{32}O_4 = 372,49$
 Calculado: C% 74,16 H% 8,66
 Encontrado: 74,2 8,7

Análisis: (semiacetal) : $C_{24}H_{36}O_5 = 404,53$
 Calculado: C% 71,26 H% 8,97
 Encontrado: 71,7 9,0

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Por otra parte es posible obtener a partir del compuesto IV, el 3,11,21-trioxo Δ^4 -pregneno (IX), por el procedi-

269697



miento siguiente:

Se disuelven 0,27 g. del compuesto IV en la solución siguiente:

- Acido acético	2,7 cc.
- Agua	1,35 cc.
- Acido clorhídrico concentrado	0,1 cc.

La mezcla reaccionante se calienta en atmósfera de nitrógeno durante una hora a temperatura de 45° C, a continuación, se añaden 5 cc. de agua. El precipitado cristalino se aspira a la trompa, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, y se seca. Se obtienen 0,170 g. de compuesto IX portador de 3 carbonilos.

Las aguas madres proporcionan una segunda porción del producto, de 0,033 g., es decir, un rendimiento global de 93%.

El producto bruto se puede purificar por cristalización en benceno, añadiéndole éter isopropílico.

Se obtiene el producto, cuyo P.F. es de 150-151°C, $n_D^{20} = + 193^\circ$ (c = 0,48%, cloroformo).

Es soluble en acetona, benceno, cloroformo y alcohol, y poco soluble en éter.

Análisis: $C_{21}H_{28}O_3 = 328,43$

Calculado: C% 76,79 H% 8,59

Encontrado: 76,8 8,6

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Operación C: Preparación del 3-etilenodioxi 20-metileno 11,21-dioxo Δ^5 -pregneno (V).

Se introducen 41,5 cc. de formol al 15% en una solución de 3,32 g. de 3-etilenodioxi 11,21-dioxo Δ^5 -pregneno

269697



(en forma de semiacetal metílico) en 83 cc. de dimetilformamida, con agitación y a temperatura ambiente. La temperatura sube a 40°C. A continuación, se añaden 5 cc. de lejía de potasa. La temperatura se mantiene entre 40 y 44°C durante 30 minutos, se añaden aproximadamente 42 cc. de agua y se enfría, a continuación, la mezcla reaccionante durante unos 30 minutos, a una temperatura comprendida entre 0 y + 5°C.

Se aspira a la trompa el precipitado formado, se lava con 25 cc. de dimetilformamida acuosa al 50% helada, después con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, y se seca a 60°C durante dos horas.

Se obtienen 2,292 g. de compuesto V. El producto se puede purificar por disolución a reflujo en etanol, con adición de 0,2 cc. de piridina, y por recristalización en frío, P.F. 236-237°C.

Análisis: $C_{24}H_{32}O_4 = 384,5$
Calculado: C% 74,96 H% 8,39
Encontrado: 74,7 8,4

El producto es soluble en acetona, benceno y cloroformo y poco soluble en alcohol.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Se puede desbloquear, llegado el caso, la función cetona en posición 3 del compuesto V. Se procede de la forma siguiente:

Se ponen en suspensión 350 mg. del compuesto V, en 5,3 cc. de ácido acético y 2,6 cc. de agua, se calienta a unos 30°C y se añaden 0,2 cc. de ácido clorhídrico concentrado, con el fin de llevar el valor del pH del medio a 1.

A continuación, se calienta la mezcla reaccionante a 45-50°C en atmósfera de nitrógeno y con agitación, y se man-

209697



tiene a esta temperatura durante una hora. Después, se enfría la solución obtenida hasta unos 30°C, se añaden en pequeñas fracciones 7,8 cc. de agua y se enfría a continuación a 0°C. Se aspira a la trompa el precipitado obtenido, se lava con ácido acético diluido, después con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, y se seca a 60-80°C.

Se obtienen 260 mg. de 3,11,21-trioxo 20-metileno Δ^4 -pregneno (X). P.F. = 178-179°C, $d_4^{20} = + 204^{\circ}$ (c = 0,46%, cloroformo).

El producto es soluble en benceno, en ácido acético al 50%, en mezcla benceno-éter isopropílico e insoluble en agua, éter y éter isopropílico.

Análisis: $C_{22}H_{28}O_3 = 340,44$
Calculado: C% = 77,61 H% = 8,29
Encontrado: 77,7 8,4

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Operación D: Preparación del 3-etilenodioxi 20-metileno 11-oxo 21-hidroxi Δ^5 -pregneno (VI).

Se ponen en suspensión 3,7 g. del compuesto V en 740 cc. de metanol. Se enfría la suspensión con agitación a una temperatura comprendida entre 0 y + 5°C, y se introducen 740 mg. de borohidruro de sodio. Se agita durante 1 hora manteniendo la misma temperatura, después se añade ácido acético hasta conseguir un pH comprendido entre 7 y 8. Se concentra, seguidamente, a vacío y se lleva el volumen de la mezcla reaccionante hasta 30 cc. Se obtiene un precipitado sobre el cual se vierten 740 cc. de agua enfriada a baja temperatura. Se enfría el precipitado a baja temperatura, después se aspira a la trompa y se lava con agua hasta neutralización de las aguas de lavado, y se seca. El producto

20697



solvatado, se desolvata por disolución en 70 cc. de cloruro de metileno con 0,2 cc. de piridina. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad a la presión ordinaria.

5 Se obtienen 3,5 g. de compuesto VI, que se pueden recristalizar en etanol del 80%. P.F. 203°C.

El producto es soluble en alcohol, acetona y benceno, e insoluble en agua y éter.

Análisis: $C_{24}H_{34}O_4 = 386,52$

10 Calculado: C% = 74,57 H% = 8,87

Encontrado: 74,5 8,9

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Operacion E: Preparación del 3,11-dioxo 20-metileno 21 hidróxi Δ^4 -pregneno (VII)

15 En la mezcla de 4,1 cc. de metanol y 0,2 cc. de una solución normal de ácido sulfúrico, se introducen 206 mg. del compuesto VI y se pone a reflujo durante 30 minutos. Seguidamente, se enfría y se añaden 31 cc. de agua.

20 El precipitado obtenido se aspira a la trompa, se lava con agua hasta neutralización de las aguas de lavado y se seca. Se obtienen 160 mg. del compuesto VII, P.F. = 150° C. El producto se puede recristalizar en acetona acuosa.

El producto es soluble en alcohol, acetona y benceno, e insoluble en agua.

25 Análisis: $C_{22}H_{30}O_3 = 342,46$

Calculado: C% = 77,14 H% = 8,83

Encontrado 77,0 8,9

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Operacion F: Preparación del 3,11-dioxo 20-metileno 21-acetoxi Δ^4 -pregneno (VIII).

30

269697

89



5 Se introducen 200 mg. del compuesto V, en 0,8 cc. de piridina y 0,4 cc. de anhídrido acético. Se deja en reposo la mezcla reaccionante durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se vierte sobre 28 cc. de agua y se agita durante una hora. A continuación, se aspira a la trompa el precipitado, se lava con agua hasta reacción neutra de las aguas de lavado y se seca.

El producto bruto se purifica por disolución en caliente en éter isopropílico y cristalización.

10 Se obtienen 162 mg. del compuesto VIII, de P.F. 106° C y después 156° C.

El producto es soluble en alcohol y acetona, poco soluble en eter y éter isopropílico, e insoluble en agua.

15 Análisis: $C_{24}H_{32}O_4 = 384,50$
Calculado: C% = 74,96 H% = 8,39
Encontrado: 74,8 8,4

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Operación G: Preparación del 20,21-dihidroxi
3,11-dioxo 20-hidroximetil Δ^4 -preg-
nenol (I)

25 A una solución de 80 mg. del compuesto VIII, en una mezcla de 3 cc. de éter anhidro y 0,2 cc. de piridina, se añade, con agitación y en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 58 mg. de tetróxido de osmio, 0,1 cc. de piridina y 1,5 cc. de éter anhidro, y se mantiene la agitación durante 45 minutos a la temperatura ambiente.

30 A continuación, se evapora el éter, se recoge el residuo con 4 cc. de etanol, se añade una solución de 400 mg. de sulfito sódico en 2 cc. de agua, y se pone a reflujo durante 5 horas.

269697



5 Seguidamente, se enfría, se filtra, se lava el filtro con etanol, se concentra a vacío el filtrado y el etanol de lavado, se añade al residuo de destilación de 2,5 cc. de etanol y 0,3 cc. de sosa normal y se deja a reposo en atmósfera de nitrógeno y a la temperatura ambiente, durante hora y media.

Se neutraliza la mezcla reaccionante por adición de ácido acético, se añade agua y se extrae con cloroformo al 20% de butanol, en varias veces.

10 Los extractos orgánicos reunidos, se lavan entonces con una solución diluida de bicarbonato sódico, después con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a vacío.

15 Se añade éter isopropílico al residuo obtenido, se purifica después por cromatografía sobre silicato de magnesio con elución por medio de cloruro de metileno al 6% de metanol, lo que proporciona, después de la evaporación del disolvente, un aceite incoloro que cristaliza por adición de metanol. Se obtiene el compuesto I con un rendimiento del 50%.

20 El producto se puede recrystalizar en butanol. P.F. 205°C y después 215°C.

El producto es soluble en alcohol y butanol, poco soluble en acetona y cloroformo e insoluble en agua, éter y benceno.

Análisis: $C_{22}H_{32}O_5 = 376,48$

25 Calculado: C% = 70,18 H% = 8,57

Encontrado: 70,0 8,6

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Operación H: Preparación del 20-hidroxi 20-nitratometilo 21-nitrato 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno. (XIII)

30



Se disuelven 67 mg. del compuesto hidroxilado con agitación y en atmósfera de nitrógeno, en una mezcla de

-anhídrido acético 3 cc.

-ácido nítrico fumante 1 cc.

5 preparada extemporaneamente, y se enfría a -20°C . Se deja subir la temperatura de la mezcla hasta unos -5°C , y se vierte seguidamente sobre una mezcla de agua y hielo. Después se aspira a la trompa el precipitado formado, se lava con agua hasta reacción neutra de las aguas de lavado, se redissuelve
10 en cloruro de metileno, se seca la solución sobre sulfato sódico, se filtra y se cromatografía con silicagel. La elución se efectúa en varias veces con cloruro de metileno al 4% de acetona. Los eluatos reunidos se evaporan a sequedad. El producto bruto obtenido se disuelve en cloruro de metileno,
15 se filtra la solución, se evapora a sequedad en atmósfera de nitrógeno, se disuelve en caliente en etanol, se cristaliza en frío, se empasta en frío con etanol y se seca.

Se obtienen 18,5 mg. del compuesto I esterificado, P.F. 162°C y después $176-178^{\circ}\text{C}$.

20 El producto es soluble en alcohol y cloroformo, e insoluble en agua y ácidos en solución acuosa diluida.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Operación I: Preparación del 20-hidroxi 20-
acetoximetilo 21-acetoxi 3,11-
25 dioxo Δ^4 -pregneno (XI)

Se disuelven 120 mg. del compuesto I hidroxilado, en 1 cc. de piridina anhidra, después se añaden 0,5 cc. de anhídrido acético, se deja la mezcla reaccionante en reposo a
30 la temperatura ambiente, durante unas 2 horas, y se vier-

289697



te seguidamente sobre 20 cc. de agua enfriada a baja temperatura. El precipitado gomoso que se forma, se extrae con cloruro de metileno. Se lava el extracto con una solución normal de ácido clorhídrico, después con agua hasta reacción neutra de las aguas de lavado, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad.

El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se cromatografía.

Se efectúan eluciones en varias veces con cloruro de metileno al 3 y al 4% de acetona, se reúnen estos eluatos, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en cloruro de metileno, se añade a la solución éter sulfúrico y se somete a destilación, con el fin de eliminar el cloruro de metileno, lo cual provoca una cristalización abundante. A continuación se enfría a baja temperatura, se aspira a la trampa y se lavan los cristales con éter. Se obtienen 68 mg. del compuesto I acetoxilado. P.F. = 195-198°C.

El producto es soluble en alcohol, en acetona y en cloroformo, poco soluble en benceno, muy poco soluble en éter e insoluble en agua.

Análisis: $C_{26}H_{36}O_7 = 460,55$
Calculado: C% 67,8 H% = 7,88
Encontrado: 67,5 8,1

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 10 de Agosto de 1960, bajo el Núm. PV. 835.529, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



- N O T A -

2009097

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

10 1ª.- Procedimiento de preparación del 20,21-dihidroxi 3,11-dioxo 20-hidroximetil Δ^4 -pregneno, caracterizado porque se somete a la acción de un agente oxidante el 3-etilenodioxo 21-hidroxi 11-oxo $\Delta^{5,17(20)}$ -trans-pregnadieno, se obtiene el 21-aldehído correspondiente, se reduce el doble enlace 17(20) del 3-etilenodioxo 11,21-dioxo $\Delta^{5,17(20)}$ -trans-pregnadieno obtenido, se obtiene el 3-etilenodioxo 11,21-dioxo Δ^5 -pregneno, se introduce el grupo metileno en la
15 posición 20 del compuesto 17(20) saturado, se obtiene el 3-etilenodioxo 11,21-dioxo 20-metileno Δ^5 -pregneno, se reduce el grupo aldehído en posición 21 del compuesto 11,21-dioxo 20-metileno precedente, se obtiene el 3-etilenodioxo 11-oxo 21-hidroxi-metileno Δ^5 -pregneno, en el cual se libera la función
20 cetona en posición 3, con transposición simultánea del doble enlace de la posición 5,6 a la posición 4,5, lo que conduce al 3,11-dioxo 21-hidroxi 20-metileno Δ^4 -pregneno, se protege por esterificación la función alcohol en posición 21, se obtiene un 3,11-dioxo 20-metileno 21-aciloxi Δ^4 -pregneno, en el cual se hidroxila el grupo metileno en posición
25 20 para pasar al alfa-glicol correspondiente con saponificación simultánea en posición 21, y se obtiene el 3,11-dioxo 20,21-dihidroxi 20-hidroximetil Δ^4 -pregneno, que se puede transformar, llegado el caso, en el ester deseado de un ácido
30 orgánico o mineral.

209697



2º.- Procedimiento según el punto 1, en el cual el agente de oxidación empleado para la obtención del 3-etilenodioxi 11,21-dioxo $\Delta^{5,17(20)}$ -trans-pregnadieno, es el bióxido de manganeso en medio clorofórmico, la reducción del doble enlace 17(20) del 11,21-dioxo $\Delta^{5,17(20)}$ -trans-pregnadieno, se realiza por hidrogenación en medio tetrahidrofurano-metanol y en presencia de negro paladiado como catalizador, la introducción del grupo metileno en posición 20, se realiza por acción del formol en presencia de un agente alcalino de condensación, sobre una solución del 11,21-dioxo Δ^5 -pregneno en dimetilformamida, la reducción del grupo 21-aldehído del compuesto 11,21-dioxo 20-metileno se efectúa por medio de brohidruro de sodio en medio metanólico, la liberación de la cetona en posición 3, acompañada de transposición del doble enlace de la posición 5,6 a la posición 4,5 del compuesto 11-oxo 20-metileno 21-hidroxilado, se realiza por acción de un ácido tal como el ácido sulfúrico, el ácido acético ó el ácido clorhídrico, la función alcohol libre en la posición 21 del compuesto 3,11-dioxo 20-metileno Δ^4 21-hidroxilado, se esterifica por medio de anhídrido acético en medio piridínico y se obtiene el producto esterificado en posición 21, la hidroxilación del grupo metileno en la posición 20 para pasar al alfa-glicol correspondiente del compuesto 3,11-dioxo 20-metileno Δ^4 acetoxilado en posición 21, con saponificación simultánea en posición 21, se efectúa por acción del tetróxido de osmio en medio piridínico, seguida de hidrólisis.

3º.- Procedimiento de preparación de nuevos compuestos 3-oxo Δ^4 esteroides.

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

59



269697

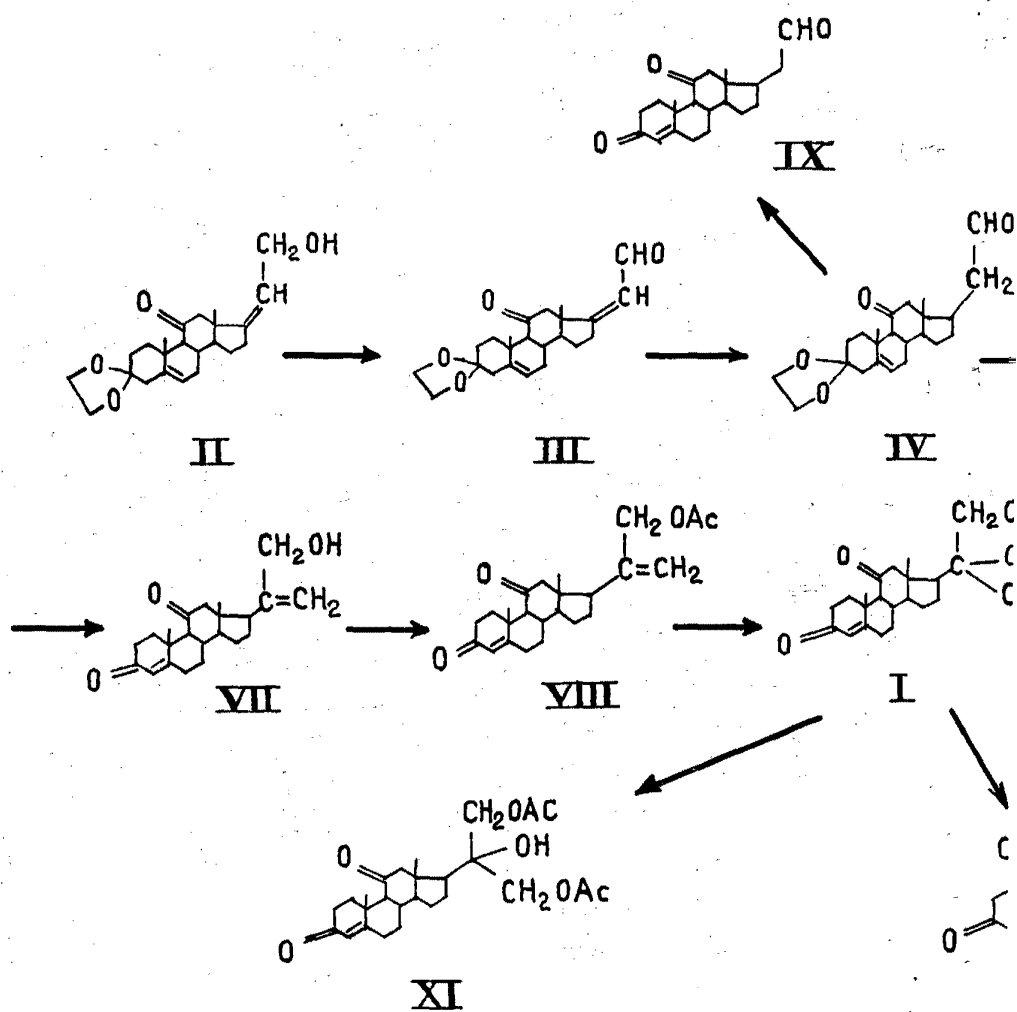
Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

59 AEC 1948

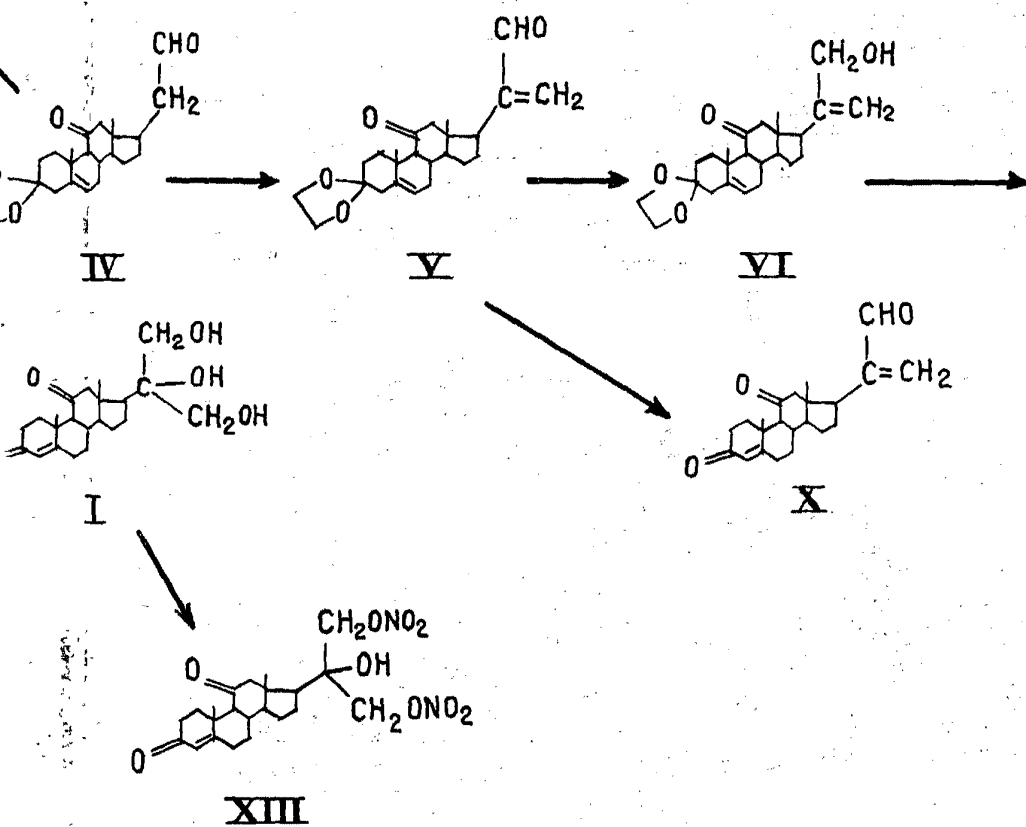
P.A.

Arde





269697



Perle