

RAN 4008/81-02



SEP. 1968 331457

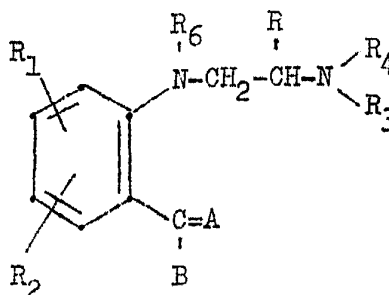
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE NUEVAS DIAMINAS",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.
domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas diaminas que pueden
representarse por la fórmula general



I

5.

POOR
QUALITY



= 2 =

- en la que A representa oxígeno, =NH, =NOH o =N-alkilo inferior; B representa piridilo (de preferencia, 2- o 4-piridilo) o R₅-fenilo (donde R₅ tiene el significado de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro-alkilo inferior, alkilamino inferior o alcoxilo inferior); R representa hidrógeno o alkilo inferior; R₁ y R₂ representan hidrógeno, halógeno, alkilo inferior, trifluorometilo, nitro, amino o alcoxilo inferior; R₃ y R₄ representa hidrógeno o alkilo inferior, siendo alkilo inferior uno por lo menos de los símbolos R₃ y R₄; y R₆ representa hidrógeno, alkilo inferior o alkenilo inferior,
- 5.
- 10.

y a las sales de adición de ácido de estas diaminas.

- En un aspecto preferido, R₁ es hidrógeno. En un aspecto más preferido, R₁ es hidrógeno y R₂ está unido al anillo fenílico en la posición 5 de éste (posición para respecto al átomo de anilino-nitrógeno). En el aspecto más preferido, R₁ es hidrógeno, R₂ está unido al anillo fenílico en la posición 5 de éste, R₃ es alkilo inferior y R₄ es alkilo inferior o hidrógeno. En otro aspecto preferido, R₂ está unido al anillo fenílico en la posición 5 de éste y es halógeno (de preferencia, cloro).
- 15.
- 20.

Otro grupo especial de los compuestos incluidos dentro del ámbito del invento aquí expuesto son los compues-



= 3 =

tos de la fórmula I en que R_1 , R_2 , A y B tienen el mismo significado que antes, R_3 y R_6 representan hidrógeno, R_4 representa alkilo inferior y R representa hidrógeno o alkilo inferior.

5. La expresión "alkilo inferior" tal como aquí se utiliza y a menos que se indique otra cosa, pretende denotar un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc. La expresión "halógeno", tal como
10. aquí se usa, representa todos los cuatro halógenos, a saber, bromo, cloro, yodo y fluor, a menos que se indique otra cosa. La expresión "alcoxilo inferior", tal como aquí se utiliza, designa un grupo hidrocarbonoxílico saturado, de cadena recta o ramificada, tal como metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, etc.
15. La expresión "alkenilo inferior" representa un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada, etilónicamente insaturado y con 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, tal como alilo y similares.

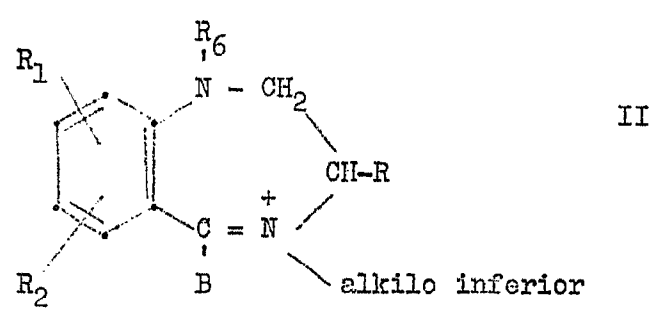
20. Los símbolos R_3 y R_4 tienen el significado siguiente: R_3 y R_4 representan hidrógeno o grupos hidrocarburos de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.; pero uno por lo menos de los símbolos R_3 y R_4 represen-



ta alkilo inferior. Así, el radical $-N \begin{matrix} / R_4 \\ \cdot \\ \backslash R_3 \end{matrix}$ puede representar mono-(alkilo inferior)-amino y di-(alkilo inferior)-amino.

- Además de los compuestos abarcados por la fórmula I,
5. se incluyen en el ámbito de este invento las sales de adición de ácido de dichos compuestos. Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido con uno o más equivalentes molares de ácido, según el número de átomos de nitrógeno básicos que estén presentes. Por ejemplo, forman sales con ácidos
 10. inorgánicos y orgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido cítrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido salicílico, el ácido toluensulfónico, el ácido ascórbico, el ácido nítrico, el ácido succínico, el ácido fórmico, etc.
 15. El procedimiento de este invento comprende tratar un compuesto cuaternario de la fórmula general II

20.





= 5 =

en la que B, R, R₁, R₂ y R₆ tienen el significado expuesto antes,

5. con una base, en condiciones hidrolizantes, y, si se desea, someter el producto obtenido a una o más de las etapas de reacción que comprenden la alquilación inferior o la alkenilación inferior de los átomos de anilino-nitrógeno, la alquilación inferior del grupo amínico terminal, el tratamiento con amoníaco, hidroxilamina o una alquilamina inferior, el cambio de un átomo de fluor presente como R₅, por medio de una alquilamina inferior,
10. la hidrólisis de una imina obtenida con un ácido fuerte y la transformación del producto deseado en una sal de adición de ácido.

15. La reacción principal se lleva a cabo de preferencia en medio acuoso, el cual puede incluir un disolvente orgánico inerte miscible con el agua, como el metanol, el etanol y similares. La base utilizada puede estar representada por hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico), hidróxidos de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido cálcico), etc. Durante esta etapa de reacción puede emplearse
20. cualquier temperatura apropiada. Sin embargo, se prefiere actuar a temperaturas por debajo de la ambiente.

Los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior en los que R₆ es hidrógeno pueden modificarse por una



= 6 =

diversidad de métodos para que R_G sea distinto de hidrógeno. Por ejemplo, pueden obtenerse compuestos de la fórmula I anterior en los que R_G es distinto de hidrógeno si se hacen reaccionar los correspondientes compuestos en que R_G es hidrógeno

5. con diazoalcanos (por ejemplo, diazometano), sulfato de dialkilo inferior (por ejemplo, sulfato de dimetilo), haluros de alkilo inferior (por ejemplo, yoduro de metilo) y haluros de alkenilo inferior (por ejemplo, bromuro de alilo), en un medio tal como éter, benceno, un alcohol (etanol), dimetilformamida, dioxano y análogos. De conveniencia, la reacción se efectúa utilizando metóxido sódico, hidruro sódico y similares para formar el derivado sódico del átomo de nitrógeno (anilino-nitrógeno) en posición 2 de los compuestos de la fórmula I anterior y haciendo reaccionar el derivado llamado
10. sódico con una cantidad equivalente o un exceso del agente alquilante o alkenilante apropiado.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula I anterior en que A es un grupo =NOH (una oxima) pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de la fórmula I anterior en que A es oxígeno (una cetona) por reacción de este último compuesto con hidroxilamina. Tal reacción se efectúa preferentemente en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte apropiado, como la piridina o el etanol.
- 20.

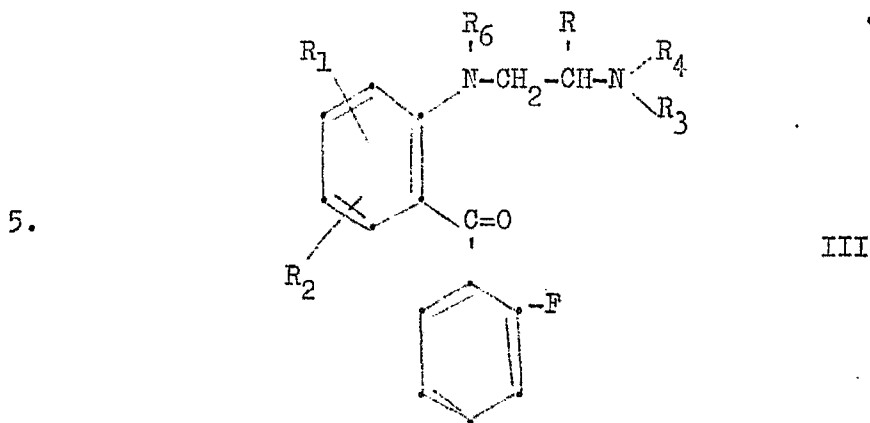
- Los compuestos de la fórmula I anterior en que A es un grupo =NH o un grupo =N-alkilo inferior pueden prepararse
- 25.



- a partir del correspondiente compuesto de la fórmula I anterior en que A es oxígeno (una cetona) por reacción de tales compuestos con amoníaco o con una amina primaria, bajo presión. La reacción con el amoníaco da por resultado compuestos de la
5. fórmula I anterior en los que A es un grupo =NH. La reacción de los compuestos de la fórmula I anterior con una amina primaria da por resultado los correspondientes compuestos en los que A es un grupo =N-alkilo inferior.
10. Los compuestos de la fórmula I anterior en que R_3 o R_4 es hidrógeno pueden someterse a alquilación inferior.
15. Los derivados N-dialkilicos inferiores de los compuestos de la fórmula I anterior en que R_3 y R_4 son ambos alkilo se obtienen por alquilación de las correspondientes aminas secundarias de la fórmula I anterior con una mezcla de un aldehído acuoso apropiado y ácido fórmico. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I anterior en que R_3 y R_4 son ambos metilo pueden prepararse a partir de las correspondientes aminas secundarias de la fórmula I anterior, es decir,
20. en las que uno de los símbolos R_3 y R_4 es metilo, mientras el otro es hidrógeno, por metilación de esta última amina secundaria con una mezcla de formaldehído acuoso y ácido fórmico.

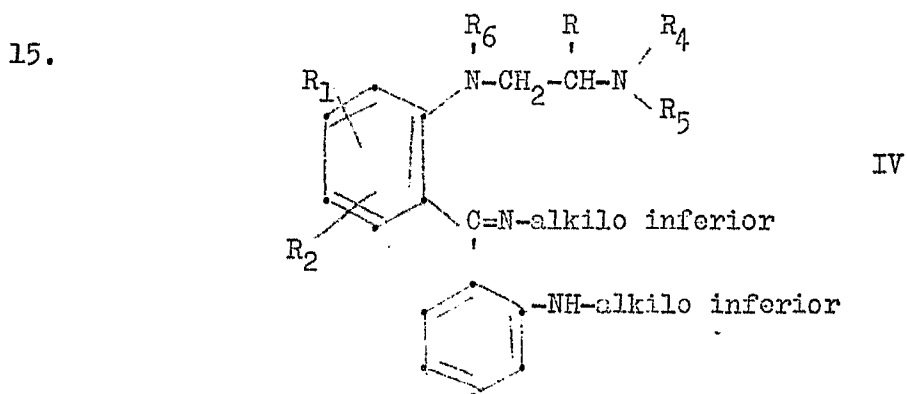


Quando un compuesto de la fórmula general



10. en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₆ tienen el significado expuesto antes,

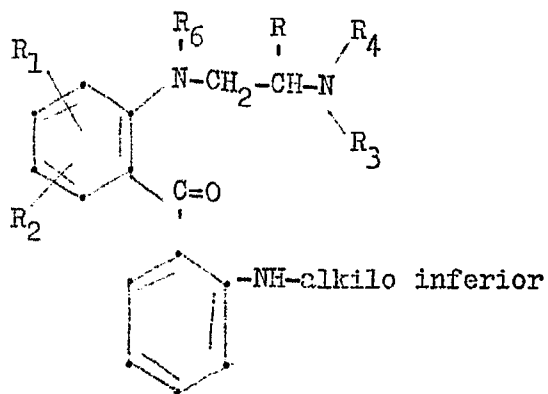
se somete a la reacción con dos moles, por lo menos, de una amina primaria, bajo presión, de la manera que se ha reseñado antes, se obtienen compuestos de la fórmula





en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₆ tienen el significado expuesto antes.

Los compuestos de la fórmula IV anterior pueden tratarse con un ácido fuerte para efectuar su conversión a compuestos 5. de la fórmula



10. en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₆ tienen el mismo significado que antes,

que a su vez pueden ser transformados en compuestos que tienen un grupo oxímico o un grupo imínico, respectivamente, por reacción de ellos con hidroxilamina y amoníaco, bajo presión, tal como se ha descrito antes.



Los compuestos de las fórmulas I, III, IV y V anteriores, así como sus sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, se caracterizan por su acción antidepresora sobre el sistema nervioso central y son útiles no solamente para

5. aliviar la sintomatología asociada con la depresión del sistema nervioso central, sino también para prevenir y revertir la depresión del sistema nervioso central causada por agentes químicos exógenos.

10. Los compuestos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral), percutánea o parenteral. Para componer los preparados pueden emplearse

15. substancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, gomas, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialkilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para

20. la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener substancias coadyuvantes, como agentes de preserva-



= 11 =

ción, agentes estabilizadores, agentes humectantes o agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

5. Al administrar un compuesto de las fórmulas I, III, IV y V a un animal de sangre caliente, se utilizan de 0,1 mg aproximadamente a 100 mg aproximadamente del compuesto por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente de 0,1 mg aproximadamente a 30 mg aproximadamente del compuesto por kilogramo de peso corporal del animal y más preferentemente de 0,2 mg aproximadamente a 10 mg aproximadamente del compuesto por kilogramo de peso corporal del animal.

15. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de este invento. En ellos, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

20. Se sometió a reflujo durante la noche una solución de 23,2 g (86 milimoles) de 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5--fenil-1H-1,4-benzodiazepina en 250 cc de benceno y 100 milimoles de sulfato de dimetilo. Se eliminó el disolvente en vacío y se recristalizó el residuo en cloruro de metileno/éter, lo



que dio sulfato metílico de 7-cloro-2,3-dihidro-1,4-dimetil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-io, en forma de prismas anaranjados, de punto de fusión 118-126°.

- Se agitó a 0° una solución de 30,6 g (78 milimoles)
5. de sulfato metílico de 7-cloro-2,3-dihidro-1,4-dimetil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-io, en 50 cc de agua. Se añadió a gotas al medio acuoso, en un período de 30 minutos, una cantidad equimolar de hidróxido sódico (78 milimoles) en 50 cc de agua enfriada hasta 0° y hacia la mitad más o menos de la edición,
 10. se añadieron 50 cc de éter para disolver la base libre formada. Se extrajo con éter la mezcla reaccional, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en vacío, lo que dio 5-cloro-2-(2-metilaminoetilmetilamino)-benzofenona. Disolviendo la base en éter y tratando la solución etérea con bromuro de hidrógeno,
 15. se obtuvo dibromhidrato de 5-cloro-2-(2-metilaminoetilmetilamino)-benzofenona, de punto de fusión 150-160°. La recristalización en acetona dio el producto en forma de prismas amarillos, de punto de fusión inalterado. Unas recristalizaciones adicionales en isopropanol/éter dieron prismas amarillos; punto de
 20. fusión del monobromhidrato, 145-150°.

EJEMPLO 2.

Se sometió a reflujo en baño de vapor, durante una hora, una mezcla de 13,0 g de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-



- 1H-1,4-benzodiazepina y 100 cc de yoduro de etilo. Se evaporó en vacío, hasta sequedad, la mezcla así reflúida, se disolvió, el residuo en una pequeña cantidad de metanol y la solución resultante se añadió a $1\frac{1}{2}$ litros de agua. Se ajustó el pH
5. del medio resultante a 7 - 8 con hidróxido amónico, se eliminaron los alquitranes filtrando en algodón, se lavó con éter la solución acuosa y se la evaporó en vacío, hasta sequedad. Al residuo se añadió isopropanol y se separó yoduro de 7-cloro-2,3-dihidro-4-etil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-
10. -4-io, en forma de cristales amarillos, fundentes a 208-212°. La recristalización en una mezcla de metanol y éter dio el producto en forma de prismas amarillos, fundentes a 210-212°.

- Se agitó a la temperatura ambiente una mezcla de
15. 2,8 g (6,8 milimoles) de yoduro de 7-cloro-2,3-dihidro-4-etil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-4-io en 300 cc de agua y 50 cc de etanol. A la mezcla así agitada se añadió con cuidado una cantidad equimolar de solución 1-n de hidróxido sódico. Se diluyó la mezcla reaccional con 100 cc más de agua y se la extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó tres veces con
20. agua y una vez con salmuera, y el extracto etéreo así lavado se secó sobre sulfato sódico y se redujo en vacío hasta un aceite amarillo. Se cristalizó este aceite en éter de petróleo y después de recristalización en éter de petróleo, se obtuvo
25. 5-cloro-2-(2-etilaminoetilamino)-benzofenona, en forma de varillas amarillas, fundentes a 64-66°.



EJEMPLO 3.

Se sometió a reflujo en baño de vapor, durante dos horas, una mezcla de 32,0 g de 7-cloro-2,3-dihidro-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina y 260 cc de yoduro etílico.

5. Se eliminó en vacío el exceso de yoduro etílico y el residuo que quedó después de eliminar el exceso de yoduro se disolvió en isopropanol caliente. Añadiendo éter apareció yoduro de 7-cloro-2,3-dihidro-4-etil-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-io, en forma de un precipitado cristalino rojo, fundente a 242-245°. La recristalización en cloruro de metileno/isopropanol/éter dio el yoduro cuaternario en forma de varillas anaranjadas, fundentes a 244-247°.

15. Se agitó a la temperatura ambiente una solución de 15,0 g (34,8 milimoles) de yoduro de 7-cloro-2,3-dihidro-4-etil-5-(2'-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-4-io y 300 cc de metanol. Al medio así agitado se añadió cuidadosamente una cantidad equimolar de hidróxido sódico 1-n. Se eliminó el metanol equimolar de hidróxido sódico 1-n. Se eliminó el metanol en vacío y se añadieron 200 cc de agua, para disolver el aceite amarillo residual. La solución acuosa se extrajo varias veces con éter y los extractos etéreos combinados se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se redujeron en vacío, lo que dio
- 20.



- 7-cloro-2-(2-etilaminoetilamino)-2'-fluorobenzofenona en forma de un aceite amarillo. Se disolvió este aceite en una pequeña cantidad de etanol absoluto, y después de la adición de un exceso de una solución de cloruro de hidrógeno etanólico
5. al medio así formado se precipitó monoclórohidrato de 7-cloro-2-(2-etilaminoetilamino)-2'-fluorobenzofenona, en forma de cristales amarillos, fundentes a 205-215°.

EJEMPLO 4.

10. Se preparó una forma de dosificación en pastillas que contenía los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por pastilla</u>
Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-etilamino-etilamino)-2'-fluorobenzofenona	25 mg
15. Lactosa, secada por pulverización	72 mg
Almidón de maíz	2 mg
Estearato cálcico	1 mg

Peso total	100 mg.

20. El procedimiento para preparar la forma de dosificación en pastillas fue como sigue:

En una mezcladora apropiada, se combinaron el clorhi-



- drato de 5-cloro-2-(2-etilamino-etilamino)-2'-fluoroben-
zofenona, la lactosa, el almidón de maíz y el estearato cálcico. El polvo mezclado se prensó en una máquina compresora de pastillas, para trabajos duros, a fin de formar trociscos para pastillas de unos 30 mm de espesor. Los trociscos se pasaron por una máquina desmenuadora apropiada, a fin de formar gránulos con un mínimo de finos. La granulación se volvió a prensar en una máquina compresora de pastillas, empleando un troquel cóncavo corriente de 6 mm para una pastilla de un peso medio de 100 mg.

EJEMPLO 5.

Se preparó una forma de dosificación en cápsulas, que contenían los ingredientes siguientes:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Por cápsula</u>
15.	Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-etilamino-etilamino)-2'-fluorobenzofenona	5 mg
	Lactosa	163 mg
	Almidón de maíz	37 mg
	Talco	5 mg
20.		----- Peso total 210 mg



El procedimiento para preparar la forma de dosificación en cápsulas es el siguiente:

- Se mezcla el componente activo con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada. Luego se combina la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora con cuchillas delanteras. Se devuelve a la mezcladora el polvo combinado, se añade el talco y se homogeneiza a fondo. Luego se envasa en cápsulas de gelatina de cáscara dura en una máquina encapsuladora.

10. EJEMPLO 6.

Se preparó una forma de dosificación en supositorios que contenían los ingredientes siguientes:

Ingrediente	Por supositorio de 1,3 g
15. Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-etilamino- -etilamino)-2'-fluorobenzofenona	0,010 g
Wecobee M (una manteca de cacao sintética refinada, derivado del coco; la suministra comercialmente la F.T. Drew Company, de Nueva York)	1,245 g
Cera de carnauba	0,045 g

20. El procedimiento para preparar la forma de dosificación en supositorios fue la siguiente:



- Se fundieron el Wecobee M y la cera de carnauba en un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio. Se mezcló bien la fusión y luego se la enfrió hasta 45°. A la fusión así enfriada se añadió el clorhidrato de 5-cloro-2-(2-
5. -etilamino-etilamino)-2'-fluorobenzofenona, que había sido reducido a un polvo fino y sin grumos, y se agitó hasta dispersión completa y uniforme en la fusión. Se vertió la mezcla en moldes para supositorios y se obtuvieron formas de dosificación en supositorios de un peso individual de 1,3 g.
10. Se enfriaron los supositorios, se secaron de los moldes y se envolvieron uno a uno en papel de cera para embalaje.

EJEMPLO 7.

- Se preparó una forma de dosificación de clorhidrato de 5-cloro-2-(2-etilamino-etilamino)-2'-fluorobenzofenona, apta para uso parenteral, procediendo así:
15.

- Se envasaron en una ampolla de 5 cc, utilizando una rellenedora eléctrica, 50 mg de clorhidrato de 5-cloro-2-(2-etilamino-etilamino)-2'-fluorobenzofenona de grado parenteral, orento de fibras, se cerraron las ampollas y se esterilizaron a 124°C durante 2 horas.
20.

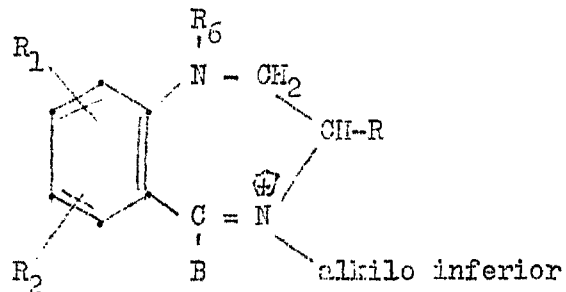
Inmediatamente antes del uso, se solubiliza el polvo con 5 cc de agua para inyección.



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense No. 489.381 del 22 de Septiembre de 1965:

1. Un procedimiento para la síntesis de nuevas
5. diaminas, que comprende hidrolizar una benzodiacetina de la fórmula general



10. en la que B representa piridilo o R₅-fenilo (donde R₅ tiene el significado de hidrógeno, halógeno,



5. trifluorometilo, nitro, alkilo inferior, alquilamino inferior o alcoxilo inferior); R representa hidrógeno o alkilo inferior; R_1 y R_2 representan hidrógeno, halógeno, alkilo inferior, trifluorometilo, nitro, amino o alcoxilo inferior; y R_6 representa hidrógeno, alkilo inferior o alkenilo inferior,

10. con una base, en condiciones hidrolizantes, y soneter, si se desea, el producto obtenido a una o más de las etapas de reacción que comprenden la alquilación inferior o la alkenilación inferior del átomo de anilino-nitrógeno, la alquilación inferior del grupo amínico terminal, el tratamiento con amoníaco, hidroxilamina o una alquilamina inferior, el cambio de un átomo de flúor presente como R_5 por medio de una alquilamina inferior, la hidrolización, con un ácido fuerte, de una imina obtenida y la transformación del producto deseado en una sal de adición de ácido.

15.

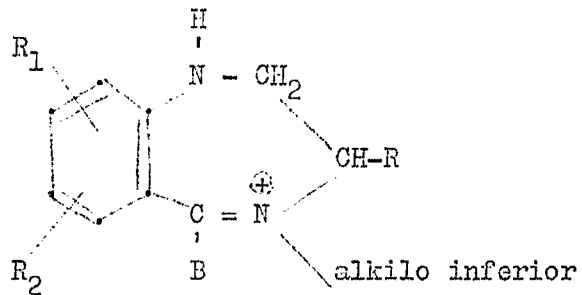
20. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que comprende utilizar un material de partida de la fórmula II en el que el substituyente R_5 en el sentido de alquilamino inferior está ausente.

3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida un



compuesto de la fórmula general

5.

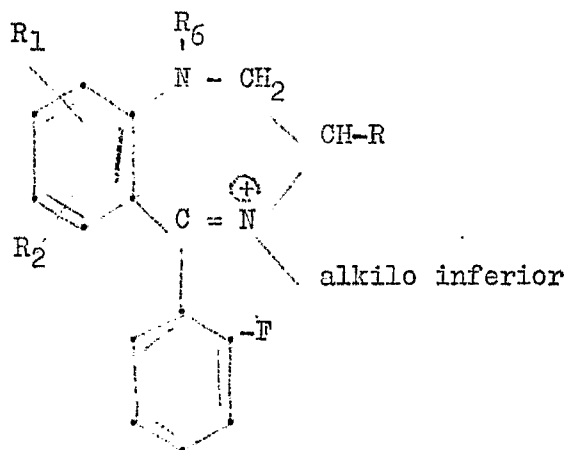


10.

en la que B, R, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

15.

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que se usa como material de partida un compuesto de la fórmula general



10.

en la que R, R₁, R₂ y R₆ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

5. Un procedimiento como se define en cualquiera de 15. las reivindicaciones 1 a 4, en el que en el material de partida R₁ es hidrógeno, mientras R₂ está unido a la posición 7 y es cloro.



6. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida sulfato metálico de 7-halo-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-dimetil-1H-1,4-benzodiazepin-4-io.
5. 7. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida sulfato metálico de 7-cloro-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-dimetil-1H-1,4-benzodiazepin-4-io.
10. 8. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida yoduro de 7-cloro-5-fenil-2,3-dihidro-4-etil-1H-1,4-benzodiazepin-4-io.
15. 9. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que se usa como material de partida yoduro de 7-cloro-5-(2'-fluorofenil)-2,3-dihidro-4-etil-1H-1,4-benzodiazepin-4-io.
10. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la hidrólisis se efectúa por medio de hidróxido sódico.



11. Un procedimiento para la síntesis de nuevas
diaminas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria
que consta de 24 hojas, foliadas y escritas a máquina por una
5. sola de sus caras.

Madrid, a 21 de septiembre de 1966

p.a.

JAIME ISERRA

P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA