

333791



CASE 2298

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMINAS TRICICLICAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

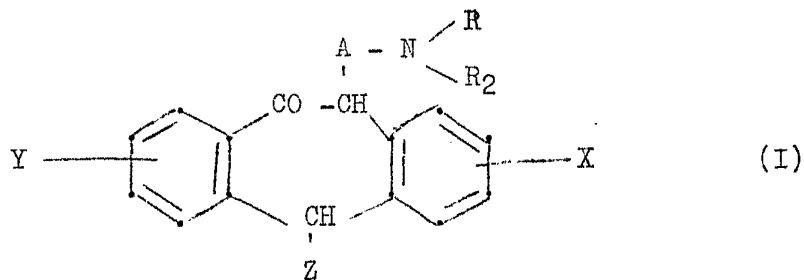
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparacion de nuevas aminas triciclicas.

Los compuestos de la fórmula general I (numeración según "Chemical Abstracts"):

5.



10.



en la que

- X e Y significan hidrógeno o átomos de cloro;
- Z significa hidrógeno o el grupo metílico;
- A significa un radical alquilénico de 2 a 5 átomos
5. de carbono, inramificado o ramificado;
- R₁ significa hidrógeno o un grupo alquílico infe-
- rior; y
- R₂ significa un grupo alquílico inferior:
- o bien
10. R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno vecino, y
- eventualmente con un grupo alquilimínico in-
- ferior como miembro cíclico, significan un
- radical heterocíclico saturado, de 5 a 7
- miembros,
15. así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u
- orgánicos, no se conocían antes. Según ahora se ha descu-
- bierto, tales compuestos y sus sales farmacéuticamente
- aceptables de adición con ácidos inorgánicos y ácidos
- orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas
20. centrales y periféricas; por ejemplo, antagonizan la
- acción de la reserpina y la tetrabenacina, potencian los
- narcóticos, inhiben la motilidad y manifiestan acción an-
- tihistamínica.
- Los nuevos compuestos pueden emplearse, por
25. ejemplo, para el tratamiento de las enfermedades mentales,
- en particular de las depresiones, por vía oral, rectal o,
- en forma de soluciones acuosas de sus sales, también paren-

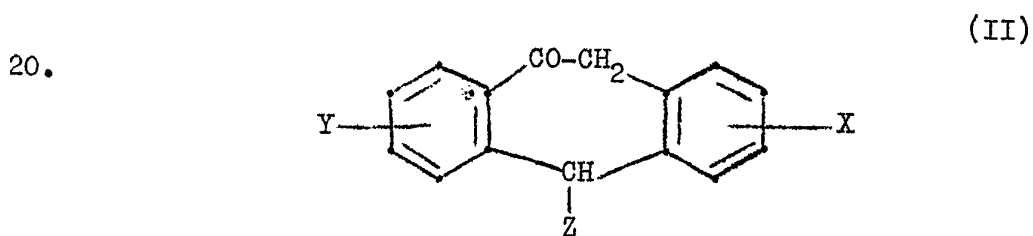


teral. Si se quiere, pueden combinarse también con otros fármacos.

En los compuestos de la fórmula general I, X e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí y, como substituyentes de los anillos bencénicos, ocupar la posición 1, 2, 3 o 4 y respectivamente 6, 7, 8 o 9; se prefieren las posiciones 2 y 8.

A es, por ejemplo, el radical etilénico, propilénico, trimetilénico, 1-metiltrimetilénico, 2-metiltrimetilénico o 2-etiltrimetilénico. R₁ y R₂ significan, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico o butílico. Cuando R₁ y R₂ junto con el nitrógeno forman un radical heterocíclico, se trata, por ejemplo, del radical 1-pirrolidinílico, piperidínico, hexahidro-1H-azepin-1-ílico, 4-metil-1-piperacínílico o 4-metilhexahidro-1H-1,4-diacepín-1-ílico.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se condensan compuestos de la fórmula general II



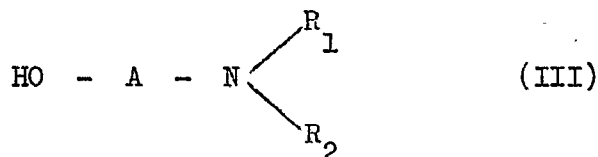


en la que

X, Y y Z tienen el significado expuesto en la fórmula I,

en presencia de un agente de condensación básico, con un éster reactivo de un aminoalcohol de la fórmula general

5. III



en la que

A, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I,

10. y, si se quiere, se transforma el compuesto obtenido, de la fórmula general I, con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición. En calidad de agentes de condensación son aptos particularmente la amida sódica, el fenil-sodio, la amida lítica, la amida potásica, el sodio, el potasio, el litio, el butil-litio, el fenil-litio, el hidruro sódico o el hidruro lítico. La reacción puede efectuarse en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte, como benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida o dioxano.
- 15.



- Junto a los productos de C-alquilación correspondientes a la fórmula general I se originan así, según las materias de partida, los agentes de condensación y los disolventes, cantidades variables de respectivos productos de O-alquilación, es decir, de 10-aminoalcoxi-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos substituidos conforme a la definición de R₁, R₂, X, Y y Z. Como éteres enólicos, éstos pueden disociarse fácilmente en cetonas de la fórmula general II y aminoalcoholes de la fórmula general III, por
5. tratamiento con ácidos, y especialmente por calentamiento con ácidos minerales acuosos. Las cetonas de la fórmula general II aparecen entonces en forma de cuerpos neutros y pueden separarse y emplearse como materias de partida en una nueva preparación. Los aminoalcoholes de la fórmula general III, que quedan en solución con los productos de reacción de la fórmula general I, pueden separarse fácilmente de éstos a causa de su solubilidad en agua y / o de su punto de ebullición más bajo. Es ventajoso, por lo tanto, hacer seguir a la condensación según el invento, como operación
 10. purificadora, un tratamiento del producto bruto con ácido, en particular calentamiento con ácido mineral acuoso, separación de la cetona precipitada de la fórmula general II y liberación consecutiva del producto de reacción de la fórmula general I, alcalinizando la solución ácida así
 15. obtenida.
 - 20.
 - 25.



- Ejemplos de materias de partida de la fórmula general II son los compuestos cuyos radicales X e Y coinciden con los radicales X e Y que se definen en la explicación de la fórmula I. De estos compuestos, la 5,11-
5. dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona y el correspondiente compuesto 5-metilico se han descrito en la literatura (véase N.J. Leonard, A.J. Kresge y Michinori Oki, J.Am.Soc. 77, 5078, 1955). Otros compuestos de este tipo pueden prepararse de manera análoga. La 8-cloro-5,11-
 10. dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona se obtiene, por ejemplo, del modo siguiente: Partiendo del ácido o-(p-clorobencil)-benzoico, se reduce éste con polvo de zinc al ácido alfa-(p-clorofenil)-o-tolúílico, el cual se esterifica con etanol y ácido sulfúrico concentrado convirtiéndolo en el éster etílico de ácido alfa-(p-clorofenil)-o-tolúílico; se reduce el éster, con hidruro de litio-aluminio, a alcohol o-(p-clorobencil)-bencílico, que se convierte con ácido bromhídrico en el alfa-bromo-o-(p-clorobencil)-tolueno; este bromuro da, con cianuro sódico, el [alfa-p(clorofenil)-o-tolil]-acetonitrilo, el cual se hidroliza con hidropoxido potásico al ácido [alfa-(p-clorofenil)-o-tolil]-acético; y el ácido obtenido se puede ciclizar con desdoblamiento de agua,

- En calidad de ésteres reactivos de aminoalcoholes de la fórmula general III entran particularmente en consideración los haluros. En detalle cabe citar:
- 25.



- el cloruro de 2-dimetilaminoetilo,
el cloruro de 2-dietilaminoetilo,
el cloruro de 2-metiletilaminoetilo,
el cloruro de 2-dimetilaminopropilo,
5. el cloruro de 2-dimetilamino-1-metiletilo,
el cloruro de 3-dimetilaminopropilo,
el cloruro de 3-dimetilaminobutilo,
el cloruro de 4-dimetilaminobutilo,
el cloruro de 3-dimetilamino-2-metilpropilo,
10. el cloruro de 2-dipropilamincetilo,
el cloruro de 2-(metil-isopropilamino)-etilo,
la 1-(2-cloroetil)-pirrolidina,
la 1-(3-cloropropil)-pirrolidina,
15. la 1-(2-cloroetil)-piperidina,
la 1-(3-cloropropil)-piperidina,
la 1-(2-cloroetil)-4-metilpiperacina,
la 1-(3-cloropropil)-4-metilpiperacina,
la 1-(3-cloropropil)-4-metil-hexahidro-1H-1,4-diazepina
20. y la 1-(3-cloropropil)-hexahidro-1H-accpina,
así como los correspondientes bromuros, yoduros, ésteres
metansulfónicos y ésteres p-toluensulfónicos.

- Los compuestos de la fórmula general I obtenidos por el procedimiento de este invento, a continuación,
25. si se quiere, se transforman de la manera ordinaria en sus



- sales de adición con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Por ejemplo, una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico se trata con el ácido deseado como componente de la sal o con una solución del mismo. Para la transformación se eligen de preferencia disolventes orgánicos en los que la sal que se origina sea difícilmente soluble, a fin de poderla separar por filtración. Disolventes de esta índole son, por ejemplo, el metanol, metanol-éter o etanol-éter.
- 5.
10. Para el uso como medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido atóxicas, es decir, sales con ácidos cuyos aniones sean admisibles farmacéuticamente a las dosificaciones que entran en consideración. Asimismo es ventajoso que
15. las sales que se hayan de emplear como sustancias medicinales sean bien cristalizables y no higroscópicas o poco higroscópicas. Para la formación de sales con compuestos de la fórmula general I pueden emplearse, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el
20. ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el
25. ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.



Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermedios que no se habían descrito hasta ahora, pero no pretenden limitar en ningún aspecto la extensión del invento. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

- Se disuelven en 420 cc de benceno absoluto 52 g (0,25 moles) de 5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona y se trata la solución con una suspensión de 4,6 g (0,2 moles) de amida lítica en 13,8 cc de tolueno absoluto. Se hierve la mezcla dos horas en reflujo, se la enfría luego hasta 50° se la trata con 30 g de cloruro de 3-dimetilamino-propilo recién destilado (0,25 moles) y a continuación se la hierve en reflujo 20 horas. Se enfría la mezcla reaccional hasta 20°, se la trata con 100 cc de agua, se separa la fase orgánica y se le extrae con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos de ácido clorhídrico se calientan 30 minutos a 80-90°, para disociar el éter enólico básico que se ha originado al mismo tiempo. A continuación se enfría la mezcla reaccional hasta 20°, y ello hace que cristalice el producto de escisión neutro, la 5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona. Se separan los cristales por filtración, se los lava con ácido clorhídrico 2-n y los filtrados ácidos, combinados, se



- alcalinizan con amoníaco concentrado. Se extrae con éter la fase alcalina, se lava con agua la solución etérea, se la seca sobre carbonato potásico y se la evapora. La destilación del residuo en alto vacío de la 11-(3-dimetilaminopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona, de punto de ebullición 172-175^o/0,005 Torr. La base se transforma con ácido clorhídrico etanólico en el clorhidrato, de punto de fusión 194-196^o (en etanol absoluto).
- 5.

EJEMPLO 2

10. De manera análoga a la del Ejemplo 1, a partir de 5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona se obtienen:
- a) con cloruro de 3-piperidinopropilo,
la 11-(3-piperidinopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo
15. [a,d]ciclohepten-10-ona, de punto de ebullición
192-195^o/0,006 Torr; punto de fusión del clorhidrato,
225-228^o (en etanol absoluto);
- b) con cloruro de 2-dimetilaminoetilo,
1 11-(2-dimetilaminoetil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo
20. [a,d]ciclohepten-10-ona, de punto de ebullición
160-164^o/0,002 Torr; punto de fusión del clorhidrato,
200-204^o (en isopropanol);



- c) con cloruro de 2-dietilaminoetilo,
la 11-(2-dietilaminoetil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo α, δ ciclohepten-10-ona, de punto de ebullición 162-166^a/0,002 Torr; punto de fusión del clorhidrato, 169-173^a (en acetona); y
5. d) con cloruro de 3-metilaminopropilo,
la 11-(3-metilaminopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo α, δ ciclohepten-10-ona; punto de fusión del clorhidrato, 145-147^a.
10. EJEMPLO 3
- Se disuelven en 200 cc de etolueno absoluto 62,4 g (0,3 moles) de 5,11-dihidro-10H-dibenzo α, δ ciclohepten-10-ona. A esta solución se instila, en el curso de una hora y a 80-90^a, una solución de cloruro libre de
15. 2-dimetilamino-2-metilpropilo en 300 cc de tolueno, recién preparada a partir de 64,5 g de clorhidrato (0,37 moles). Al mismo tiempo se añade a gotas una suspensión de 8,05 g (0,36 moles) de amida lítica en 24 cc de tolueno absoluto. Terminada la adición, se hierve en reflujo la mezcla reac-
20. cional durante 20 horas, se la enfría hasta 20^a y se la trata con 200 cc de agua y 100 cc de ácido clorhídrico concentrado. Para disociar el éter enólico que se ha originado al mismo tiempo, se calienta la suspensión a 85-90^a durante 30 minutos. Luego se la enfría hasta 20^a, se se-



- para la fase orgánica y se la lava con agua. Las fases acuosas, combinadas, se ajustan a pH 10 con amoníaco concentrado y se extraen con benceno. Se seca el extracto bencénico sobre sulfato magnésico y se le evapora en vacío a 40°. El residuo se destila en alto vacío. La 11-(3-dimetilamino-2-metilpropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona obtenida hierve a 170-180°/0,01 Torr. Se cristaliza en éter de petróleo/éter la base destilada, y entonces hierve a 78-81°.
- 5.
10. EJEMPLO 4
- De manera análoga a la del Ejemplo 3, a partir de 62,4 g de 5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona se prepara, con 1-(3-cloropropil)-4-metilpiperacina, la 1-3-(5,11-dihidro-10-oxo-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-11-il)-propil-4-metilpiperacina.
- 15.
- Para la elaboración final de la mezcla reaccional, se trata ésta con 200 cc de agua y 150 cc de ácido clorhídrico concentrado. El éter enólico que se ha originado simultáneamente con el producto deseado se disocia calentando la suspensión obtenida a 85-90° durante 30 minutos.
20. Luego se la enfría hasta 20°, se separa la fase orgánica y se lava ésta con agua. Las fases acuosas, combinadas, se ajustan a pH 10 con amoníaco concentrado y se extraen con benceno/cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se elimina en vacío el disol-



- registrada) la mezcla reaccional caliente, se hierve el residuo de la filtración con amoníaco 2-n y se vuelve a filtrar la suspensión obtenida. Los filtrados, combinados, se tratan con ácido clorhídrico concentrado hasta reacción ácida congo, se filtra el precipitado que se ha producido, se le disuelve, para purificarlo, en solución 2-n de carbonato sódico, se filtra la solución y se la precipita con ácido clorhídrico concentrado. Se separa por succión el precipitado originado, se lava éste con agua y se le seca en vacío a 60°. El ácido alfa-(p-clorofenil)-o-tolúílico obtenido funde a 128-129°.
- 5.
- 10.
- b) Se hierve en reflujo, durante 20 horas, 804 g del ácido obtenido según a) de este Ejemplo 5, 3 litros de benceno y 40 cc de ácido clorhídrico concentrado y se destila acotropicamente el agua originada durante la reacción. Una vez efectuado el enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se lava la solución reaccional con agua, con solución 2-n de carbonato sódico y otra vez con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra. Destilando el residuo en alto vacío, se obtiene el éster ctílico de ácido alfa-(p-clorofenil)-o-tolúílico, que hierve a 140-145°/0,01 Torr.
- 15.
- 20.
- c) En una suspensión de 12,4 g (0,325 moles) de hidruro de litio-aluminio en 500 cc de éter absoluto se instila, a temperatura de reflujo, una solución de 138 g (0,05 moles) del éster obtenido según b) de este Ejemplo.
- 25.



- 5 en 800 cc de éter absoluto. Terminada la instilación, se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 16 horas todavía y a continuación se la enfría hasta 20° y se la trata con 50 cc de agua y con 12,5 cc de lejía de soda cáustica al 15 % (porcentaje en peso). Se filtra en Celit (marca registrada) el precipitado producido y se le extrae con cloruro de metileno hirviente. Los filtrados, combinados, se secan sobre sulfato sódico; luego se los concentra en vacío y se destila el residuo en alto vacío. El alcohol o-p-clorobencil)-bencílico hierve a 150-160°/0,01 Torr.
5. d) 1325 g del alcohol obtenido según c) de este Ejemplo 5 se hierven 3 horas en reflujo con 3,4 litros de ácido bromhídrico concentrado. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se separa por filtración el depósito precipitado, se le lava bien con agua y se le disuelve en éter. Se lava la solución etérea con agua, con solución l-n de hidrocbonato sódico y con agua, hasta neutralidad; se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora en vacío. Cristalizando el residuo a partir de éter/éter de petróleo, se obtiene alfa-bromo-o-(p-clorobencil)-tolueno, que funde a 58-59°.
10. e) Se funden 1657 g (5,6 moles) del bromuro obtenido según d) de este Ejemplo 5 y, en el curso de 40 minutos, a 80° y agitando bien, se instila la fusión en una solución de 730 g de cianuro sódico (14,9 moles) en 685 cc de agua y 1,5 litros de etanol. Se hierve la mezcla reaccional
- 15.
- 20.
- 25.



- durante 5 horas en reflujo y a continuación se destilan 1,5 litros de etanol. Se enfría el residuo hasta 20°, se añaden a la suspensión 2 litros de éter y se separa la fase acuosa. Se lava bien con agua la fase orgánica, se
5. la seca sobre sulfato sódico y se la concentra en vacío. Después de destilar el residuo en alto vacío, el α-(p-clorofenil)-o-tolil-acetonitrilo hierve a 140-145°/0,01 Torr.
- f) Se hierven en reflujo 1350 g del cianuro obtenido según e) de este Ejemplo 5 con 1,15 litros de lejía potásica al 50% (porcentaje en peso) y 3 litros de etanol, durante 16 horas, hasta que termina el desprendimiento de amoníaco. A continuación se destilan de la mezcla reaccional 2 litros de etanol, se vierte el residuo en 2 kg de
10. hielo y se trata la mezcla con ácido clorhídrico concentrado hasta reacción ácida congo. Se separa por filtración el depósito precipitado, se la lava con agua y se le
15. seca en vacío a 60°. Después de recristalización a partir de benceno/éter de petróleo, el ácido α-(p-clorofenil)-o-tolil-acético obtenido funde a 139-141°.
20. g) 700 g del ácido obtenido según f) de este Ejemplo 5 se introducen a 95° y por porciones en kg de ácido polifosfórico y luego se agita la mezcla reaccional a 130° durante 2 horas. La fusión obtenida se vierte en
25. 10 litros de agua. Se origina así un precipitado cristalino, que es separado por succión, lavado con agua y recogido en cloruro de metileno. Se lava la solución de cloruro de metileno con solución 2-n de carbonato sódico y



- con agua, hasta neutralidad completa, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora en vacío. Destilando el residuo en alto vacío se obtiene la 8-cloro-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona, que hierve a 160-180°/0,01 Torr. Después de cristalización a partir de benceno/éter de petróleo, el compuesto funde a 104-106°.

EJEMPLO 6

- De manera análoga a la del Ejemplo 1, partiendo de 8-cloro-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona (véase el Ejemplo 5, a a g) se prepara, con el cloruro de 3-dimetilaminopropilo, la 8-cloro-11-(3-dimetilaminopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona, de punto de ebullición 180-200°/0,05 Torr. La base libre se transforma en el clorhidrato, de punto de fusión 171-175° (a partir de etanol/éter). Si la 8-cloro-5,11-dihidro-10-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona se hace reaccionar con cloruro de metilaminopropilo, se obtiene la 8-cloro-11-(3-metilaminopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona, de punto de fusión 118-121° (a partir de etanol/éter).

EJEMPLO 7

Partiendo de 48,4 g (0,2 moles) de 2-cloro-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona y 24,2 g



(0,2 moles) de cloruro de 3-dimetilaminopropilo, se obtiene, de manera análoga a la del Ejemplo 1, la 2-cloro-11-(3-dimetilamino-propil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona y su clorhidrato.

5. La 2-cloro-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona necesaria para materia de partida se obtiene de manera análoga a la del Ejemplo 5, a) a g), partiendo del conocido ácido 2-benzoil-5-cloro-benzoico (punto de fusión, 172-174^o) y pasando por los productos intermedios siguientes:
10. ácido 5-cloro-alfa-fenil-o-tolúilico,
éster etílico del ácido 5-cloro-alfa-fenil-o-tolúilico,
alcohol 2-bencil-5-cloro-bencílico,
alfa-bromo-2-bencil-5-cloro-tolueno,
15. [5-cloro-alfa-fenil-o-tolil]-acetonitrilo y
ácido [5-cloro-alfa-fenil-o-tolil]-acético.

EJEMPLO 8

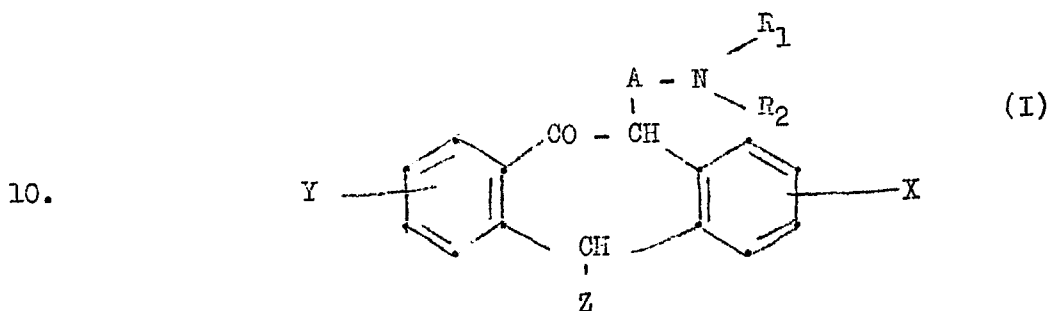
- De manera análoga a la del Ejemplo 5 se obtiene, partiendo de la 5-metil-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona y con el cloruro de 3-dimetilaminopropilo, la 5-metil-11-(3-dimetilaminopropil)-5,11-dihidro-10H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ona. A partir de la base libre se obtiene, con solución éterea de ácido oxálico, el oxalato, de punto de fusión 170-174^o.
- 20.



N O T A

Descripto el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 16 346/65 del 26.11.65.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas aminas tricíclicas, de la fórmula general I



en la que

15. X e Y significan hidrógeno o átomos de cloro;
Z significa hidrógeno o el grupo metílico;
A significa un radical alquilénico inramificado o ramificado, de 2 a 5 átomos de carbono;



R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior;

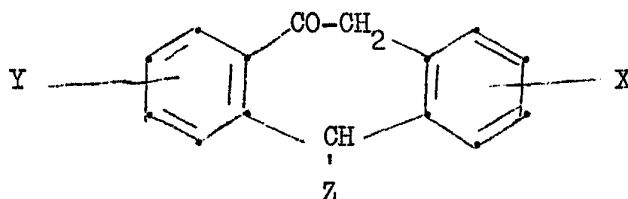
y

R_2 significa un grupo alquílico inferior;

o bien

5. R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno vecino, y eventualmente con un grupo alquilimínico inferior como miembro cíclico, significan un radical heterocíclico saturado, de 5 a 7 miembros, así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por condensarse un compuesto de la fórmula general II
- 10.

15.

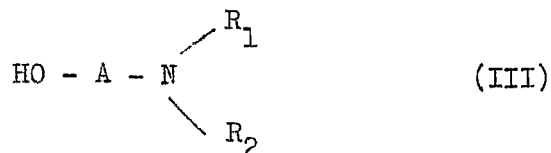


(II)

en la que

X , Y y Z tienen el significado expuesto en la fórmula I,

20. en presencia de un agente de condensación de la fórmula general III



(III)



en la que

A, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I

y si se quiere, por convertirse el compuesto obtenido de la fórmula general I, con un ácido inorgánico u orgánico,

5. en una sal de adición:

2. Procedimiento para la preparación de nuevas aminas tricíclicas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 25 de Noviembre de 1966

P.A..

JAIMESERRA

S. P.

Firmado: ROGÚE SANZ HERRERO