



1937

334530

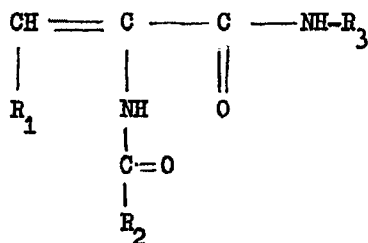
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

E. SCHEURICH PHARMWERK GMBH, de nacionalidad alemana residente en
APPENWEIER. BADEN (República Federal Alemana) por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE AMIDAS SUSTITUIDAS BÁSICAMENTE DE
LOS ÁCIDOS ALFA-ACILAMINO-ACRÍLICOS".

Memoria descriptiva

La presente invención concierne a un procedimiento para la obtención de las amidas básicamente sustituidas, hasta aquí desconocidas, de ácidos alfa-acilamino-acrílicos de la fórmula general





1967

40 Los productos del procedimiento se distinguen por sus sorprendentes propiedades farmacológicas y poseen, en primer lugar, una marcada actividad sobre el corazón y la circulación.

45 Los compuestos en los cuales R_2 lleva uno o varios restos de arilo actúan, en la mayoría de los casos, como reductores de la presión sanguínea y mejoran el riego del sistema coronario. Contrariamente a ello, se comprueban propiedades elevadoras de la presión de la sangre, sobre todo en las materias en las que R_2 es un resto inferior de alquilo. Así, la amida de ácido N-(beta-morfolinoetil)-alfa-acetilaminocinámico, en inyección intravenosa, intramuscular o administrada por vía oral, provoca en 50 las ratas, en los conejos y en los perros un seguro y duradero aumento de la presión sanguínea. En primer lugar, aumenta la presión sistólica, mientras que la componente diastólica es elevada en grado relativamente pequeño; en conjunto, se produce por tanto un aumento de la amplitud de la presión sanguínea. No se observan contrarregulaciones, que se manifiestan a veces con otros antihipotónicos. Al propio tiempo, la sustancia 55 conduce a una considerable mejora del riego de la coronaria e influye en grado mínimo sobre la motilidad espontánea en el sentido de un aumento, sin provocar estados de excitación. La toxicidad de la amida es extraordinariamente baja.

60 Estos resultados, obtenidos en experimentos con animales, son confirmados también en la práctica clínica. La amida del ácido N-(beta-morfolinoetil)-alfa-acetilaminocinámico ejerce una segura influencia sobre la presión sanguínea no solo después de una administración intravenosa o intramuscular, sino también después de una administración oral. Después de una 65 administración oral, se estabiliza en primer lugar la circulación y se llega a un lento y no repentino aumento de la presión sanguínea, de efecto duradero.

Ejemplos

70 1). Obtención de amida de ácido N-(beta-morfolinoetil)-alfa-acetilaminocinámico.

En un matraz de tres cuellos de 500 ml, provisto de agitador, embudo de goteo y refrigerador de reflujo, se disuelven en 300 ml de benceno, agitando y calentando, 18,7 g de azlactona de ácido alfa-acetilamino



1367

75 cinámico pura. En la solución enfriada a temperatura ambiente se vierten rápidamente, a gotas, 13,0 g de beta-aminoetil-morfolina; al poco tiempo cristaliza el producto de reacción.

Se deja reposar la mezcla durante la noche y se filtra por aspiración a fondo el cuerpo sólido al día siguiente, se lava intensamente con acetona y después con poco éter. Se recrystalizan luego en acetona el
80 producto, casi incoloro, obteniéndose la substancia en forma de agujas fijas e incoloras.

Rendimiento : 22,1 g (70% de la teoría) P.f.: 164-166° C.

2) Obtención de amida de ácido N-(beta-morfolinoetil)-alfa-acetilamino-p-metoxicinámico.

85 Se disuelven por calentamiento, en un aparato agitador, 21,7 g de azlactona de ácido alfa-acetilamino-p-metoxicinámico en 300 ml de tolueno y se adicionan con 13,0 g de beta-aminoetil-morfolina. Al enfriarse, la amida precipita en forma finamente cristalina. Se filtra por aspiración el cristalizado en embudo de succión, se lava dos veces con
90 éter y se seca en el secador de vacío. Se recrystaliza el producto en bruto en acetona/metanol (4:1) y se obtiene la substancia en forma de finas agujas incoloras.

Rendimiento : 24,1 g (75% de la teoría) P.f.: 186-187° C.

3) Obtención de amida del ácido N-(beta-morfolinoetil)-p-clorocinámico.

95 En un matraz de tres cuellos de 500 ml, provisto de agitador, se disuelven 22,2 g de azlactona de ácido alfa-acetilamino-p-clorocinámico en 200 ml de tolueno seco, agitando y calentando. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se añaden luego 13,0 g de beta-aminoetilmorfolina. Al poco tiempo, el producto de la reacción cristaliza en la solución
100 clara. Se separa el cuerpo sólido, se lava intensamente con éter y se recrystaliza en acetona. La amida precipita en forma de pequeñas agujas incoloras.

Rendimiento : 25 g (75% de la teoría) P.f. 180-181° C.

4) Obtención de amida de N-(beta-morfolinoetil)-alfa-acetilamino-p-acetoxicinámico.

105 Se disuelven en 375 ml de benceno seco, calentando, 12,3 g de azlactona de ácido alfa-acetilamino-p-acetoxicinámico. Se adiciona la solu-



1961

110 ción con 6,5 g de beta-aminoetilmorfolina con simultánea agitación. Se
adiciona la mezcla de reacción con 100 ml de éter y se deja reposar
por la noche. Al día siguiente, se ha formado un precipitado finamente
cristalino, que se filtra a fondo por aspiración y se lava bien con
éter. Se recristaliza el producto en bruto en acetato de etilo, previo
tratamiento con carbón. Se obtiene la substancia en forma de finas
aguja incoloras.

115 Rendimiento : 10 g (53% de la teoría) P.f.: 160-161° C.

5) Obtención de amida de ácido N-(beta-dimetilaminoetil)-alfa-acetilamino-
cinámico.

120 En un matraz de tres cuellos de 500 ml, provisto de agitador, refrigera-
dor de reflujo y embudo de goteo, se disuelven 18,7 g de azlactona
de ácido alfa-acetilaminocinámico en una mezcla de 200 ml de tolueno
y 100 ml de metiletilcetona, agitando y calentando. A la solución
vuelta a enfriar a temperatura ambiente, se le añaden rápidamente a
gotas 9,7 g de beta-dimetilaminoetilamina. El producto de la reacción,
que cristaliza al poco tiempo, es filtrado a fondo por aspiración,
125 lavado con éter y recristalizado en acetona. Se obtiene la substancia
en forma de cristales incoloros.

Rendimiento : 16,5 g (60% de la teoría) P.f.: 139-141° C.

6) Obtención de amida de ácido N-(beta-dimetilaminoetil)-alfa-acetilamino-
-p-clorocinámico.

130 Se disuelven en 135 ml de benceno, agitando y calentando, 15,0 g de
azlactona de ácido alfa-acetilamino-p-clorocinámico y se adicionan
con 6,0 g de beta-dimetilaminoetilamina. Al enfriarse, la amida preci-
pita en forma finamente cristalina. Para la separación cuantitativa,
se adiciona la mezcla de reacción con poco éter. Se filtra por aspira-
135 ción el cristalizado en un embudo de succión, se lava bien con éter
y se seca el producto incoloro en el secador de vacío.

Rendimiento : 12 g (57% de la teoría) P.f.: 100-103° C.

7) Obtención de amida de ácido N-(beta-dimetilaminoisopropil)-alfa-acetil-
aminocinámico.

140 En un matraz de 1 litro, provisto de agitador, se disuelven agitando
y calentando 35,5 g de azlactona de ácido alfa-acetilaminocinámico en



1967

- 145 500 ml de tolueno/metiletiletetona (2:1). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se añaden luego 19,5 g de 2-dimetilaminopropilamina (2). Al corto tiempo, el producto de la reacción se separa por cristalización en la solución clara. Se separa el cuerpo sólido, se lava intensamente con éter y se recrystaliza en acetona. Se obtiene la amida en forma de pequeñas agujas incoloras.
Rendimiento : 35 g (64% de la teoría) P. f.: 130-131^o C.
- 150 8) Obtención de amida de ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-acetilaminocinámico.
En un aparato de 1 litro con agitador, se disuelven 37,5 g de azlactona de ácido acetilaminocinámico en 550 ml de tolueno/metiletiletetona (2:1) y se adicionan con 23,3 g de beta-dietilaminoetilamina. El producto de la reacción, que cristaliza por adición de éter, es filtrado a fondo por aspiración, lavado con éter y recrystalizado en acetona. Se obtiene el producto en forma de finos cristales incoloros.
Rendimiento : 42 g (70% de la teoría) P.f.: 138-139^o C.
- 155 9) Obtención de amida de ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-acetilaminop-clorocinámico.
160 Se disuelven calentando en 500 ml de tolueno seco 33,3 g de azlactona de ácido alfa-acetilaminop-clorocinámico y se adicionan, a temperatura ambiente, con 17,4 g de beta-dietilaminoetilamina. Añadiendo éter y enfriando la mezcla de reacción, se hace cristalizar la amida formada. Se filtra la substancia por aspiración y se recrystaliza en acetato de etilo de ácido acético.
165 Rendimiento : 38,5 g (69% de la teoría) P.f.: 137-138^o C.
- 170 10) Obtención de amida del ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-acetilaminop-acetoxicinámico.
Se disuelven en 350 ml de benceno 23,1 g de azlactona de ácido alfa-acetilaminop-acetoxicinámico y 11,6 g de beta-dietilaminoetilamina, y se tratan de la manera descrita en el Ejemplo 9. Se recrystaliza en acetona el producto aislado de la reacción; se obtiene una substancia incolora finamente cristalina.
Rendimiento : 24,5 (72% de la teoría) P.f.: 136-137^o C.



- 175 11) Obtención de amida del ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-acetilamino-3,4-dimetoxicinámico
Se disuelven 24,7 g de azlactona de ácido alfa-acetilamino-3,4-dimetoxicinámico en un matraz de tres cuellos de 500 ml, agitando y calentando, en 200 ml de xiol, se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden rápidamente 11,6 g de beta-dietilaminoetilamina. Se sigue agitando la mezcla durante 1 hora más, se precipita poco a poco el producto de la reacción y, después de dejar reposar por la noche en armario frigorífico, se filtra el cristalizado con embudo de succión, se lava con éter y se recristaliza en benceno, previo tratamiento con carbón activo. Se obtiene una sustancia incolora finamente cristalina.
Rendimiento : 23,6 g (65% de la teoría) P.f.: 139-141° C.
- 180
- 185
- 190 12) Obtención de amida del ácido N-(beta-piperidinoetil)-alfa-acetilaminocinámico.
Se disuelven calentando en 600 ml de tolueno/metilenciloetona (2:1) 37,4 g de azlactona de ácido alfa-acetilaminocinámico y se adicionan a temperatura ambiente con 25,6 g de beta-piperidinoetilamina. La amida cristaliza al poco tiempo con ligero aumento de temperatura. Se filtra bien por aspiración, se lava con éter y se cristaliza el producto en bruto en acetato de etilo de ácido acético. Se obtiene el compuesto en forma finamente cristalina.
Rendimiento : 36,5 g (58% de la teoría) P.f.: 171-172° C.
- 195
- 200 13) Obtención de amida de ácido N-(beta-piperidinoetil)-alfa-acetilaminop-clorocinámico.
Se disuelven 22,2 g de azlactona de ácido alfa-acetilaminop-clorocinámico en un matraz de tres cuellos de 500 ml, agitando y calentando, en 300 ml de tolueno seco. Se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se añaden rápidamente, por un embudo de goteo, 12,8 g de beta-piperidinoetilamina. Al poco tiempo, la amida formada cristaliza. Se filtra por un embudo de succión la torta de cristales, se lava con éter y se recristaliza el producto en bruto en acetato de etilo. Se obtiene la sustancia en forma de pequeñas agujas incoloras.
Rendimiento : 26 g (74% de la teoría) P.f.: 164-166° C.
- 205



1967

- 210 14) Obtención de amida de ácido N-(beta-piperidinoetil)-alfa-acetilamino-p-metoxicinámico.
Se transforman de la misma manera descrita en el Ejemplo 13) con 6,5 g de beta-piperidinoetilamina en 300 ml de benzol 11,7 g de azlactona de ácido alfa-acetilamino-p-metoxicinámico. La amida cristalizada durante la noche en armario frigorífico es filtrada por aspiración y recristalizada en acetona, previo tratamiento con carbón activo. Se obtiene una sustancia incolora finamente cristalina.
Rendimiento : 15 g (80% de la teoría) P.f.: 146-148° C.
- 215
- 220 15) Obtención de amida de ácido N-(beta-morfolinoetil)-alfa-acetilamino-o-metilcinámico.
Se transforman de la manera descrita en el Ejemplo 14), en 40 ml de benceno, 2,9 g de azlactona de ácido alfa-acetilamino-o-metilcinámico y 2,0 g de beta-morfolino-etilamina. Se recristaliza en isopropanol el producto de la reacción y se obtiene en forma de agujas incoloras.
Rendimiento : 2 g P.f.: 162-163° C.
- 225 16) Obtención de amida del ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-benzoilaminocinámico.
Se transforman de la manera descrita en el Ejemplo 13) 21,4 g de azlactona de ácido alfa-benzoilaminocinámico en 150 ml de tolueno con 10,0 g de beta-dietilaminoetilamina. Se recristaliza en isopropanol el producto de la reacción y se obtiene en forma finamente cristalina.
Rendimiento : 26 g (83% de la teoría) P.f.: 146-147° C.
- 230
- 235 17) Obtención de amida del ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-benzoilamino-3,4-dimetoxicinámico.
Se disuelven 50,0 g de azlactona de ácido alfa-benzoilamino-3,4-dimetoxicinámico, agitando y calentando en 400 ml de tolueno/metiletilcetona (2:1) y se añaden a temperatura ambiente 19,0g de beta-dietilamino-etilamina. Añadiendo éter, se hace precipitar a los 30 minutos aproximadamente la amida en la mezcla de reacción, se filtra a fondo en embudo de succión, se lava intensamente con éter y se seca en secador de vacío. Por recristalización en metiletilcetona, se obtienen cristales incoloros.
Rendimiento : 35 g (1% de la teoría) P.f. 117-119° C.
- 240



1967

- 18) Obtención de amida del ácido N-(beta-morfolinoetil)-alfa-benzoilamino-
cinámico.
245 Se transforman 30,0 g de azlactona de ácido alfa-benzoilaminocinámico en 400 ml de tolueno/metiletilcetona (2:1), de la manera descrita en el Ejemplo 17). Se separa el producto de la reacción y se obtiene por recristalización en acetona, en forma de pequeñas agujas incoloras. Rendimiento : 33 g (72% de la teoría) P.f.: 170-171^o C.
- 250 19) Obtención de amida de ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-fenilacetil-
aminocinámico.
255 Se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 13) 26,4 g de azlactona de ácido alfa-fenilacetilaminocinámico con 11,6 g de dietilaminoetilamina en 300 ml de benzol, a temperatura ambiente. Se precipita con éter el producto de la reacción y se obtiene por recristalización en xilol en forma de finos cristales incoloros. Rendimiento : 28,6 (75% de la teoría) P.f.: 114-116^o C.
- 260 20) Obtención de amida de ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-fenilacetil-
amino-p-clorocinámico.
260 Se transforman en amida 52,0 g de azlactona de ácido alfa-fenilacetilamino-p-clorocinámico en 300 ml de benceno con 18,5 g de beta-dietilaminoetilamina. Se recristaliza en tolueno el producto de la reacción. Se obtiene una sustancia incolora finamente cristalina. Rendimiento : 50 g (76% de la teoría) P.F.: 131-132^o C.
- 265 21) Obtención de amida de ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-fenilacetil-
amino-p-metoxicinámico.
270 Por transformación de 15,5 g de azlactona de ácido alfa-fenilacetilamino-p-metoxicinámico con 8,8 g de beta-dietilaminoetilamina en 300 ml de benzol, se obtiene la amida básica en forma de sustancia amarillenta que, recristalizada en tolueno, es obtenida en cristales incoloros. Rendimiento : 20 g (65% de la teoría) P.f.: 104-106^o C.
- 275 22) Obtención de amida del ácido N-(beta-morfolinoetil)-alfa-fenilacetil-
aminocinámico.
275 Se disuelven por calentamiento en una mezcla de 370 ml de tolueno y 180 ml de metiletilcetona 37,0 g de azlactona de ácido alfa-fenilacetilaminocinámico y se adicionan con 17,8 g de beta-morfolinoetil-



1967

- amina. Al poco tiempo, la amina cristaliza y es filtrada por aspiración. Se recrystaliza el producto en bruto en acetona, previo tratamiento con carbón activo. Se obtiene una sustancia incolora finamente cristalina.
- 280 Rendimiento : 32 g (58% de la teoría) P.f.: 154-155° C.
- 23) Obtención de amida de ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-difenilacetilaminocinámico.
- 285 Se suspenden a temperatura ambiente en 150 ml de benceno seco 34,0 g de azlactona de ácido alfa-difenilacetilaminocinámico y se adicionan agitando con 11,6 g de beta-dietilaminoetilamina. Se obtiene inmediatamente una solución clara y al corto tiempo precipita el producto de reacción. Se filtra por aspiración. Se lava con éter y se recrystaliza en etanol. Se obtiene la amida en forma de cristales incoloros.
- 290 Rendimiento : 44 g (90% de la teoría) P.f.: 170-171° C.
- 24) Obtención de amida de ácido N-(beta-piperidinoetil)-alfa-difenilacetilaminocinámico.
- 295 Se transforman 17, g de azlactona de ácido alfa-difenilacetilaminocinámico con 6,4 g de beta-piperidinoetilamina en 300 ml de benceno. Se recrystaliza en benceno el producto de la reacción y se obtiene en forma de sustancia incolora y finamente cristalina.
- Rendimiento : 19 g (81% de la teoría) P.f.: 156-158° C.
- 25) Obtención de amida de ácido N-(beta-morfolinoetil)-alfa-difenilacetilaminocinámico.
- 300 Se transforman 17,0 g de azlactona de ácido alfa-difenilacetilaminocinámico con 6,5 g de beta-morfolinoetilamina en 500 ml de benceno. Se filtra por aspiración el precipitado que se forma al enfriar, se lava con benceno y éter y se recrystaliza en toluol
- 305 Se obtiene la amida en forma de finas agujas incoloras.
- Rendimiento : 19 g (80% de la teoría) P.f.: 153-155° C.
- 26) Obtención de amida de ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-(p-dietilaminoetoxibenzoilamino)-cinámico.
- 310 Se mezclan 10,0 g de azlactona de ácido alfa-(p-dietilaminoetoxibenzoilamino)-cinámico con 25,0 ml de beta-dietilaminoetilamina, formándose una solución clara. Se mezcla ésta, después de 1 hora, con agua.



315 El producto de la reacción precipita primero en forma de aceite amarillo. Frotando reiteradamente con agua, se obtiene una sustancia sólida que se recristaliza en éter/bencina de petróleo (1:1) previo tratamiento como carbón activo, obteniéndose en forma de cristales incoloros.

Rendimiento : 14 g (92% de la teoría) P.f.: 96-97^o C.

320 27) Obtención de amida de ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-(p-dietilaminoetoxibenzoilamino)-p-clorocinámico.

Se transforma de la manera descrita en el Ejemplo 26) 10,0 g de azlactona de ácido alfa-(p-dietilaminoetoxibenzoilamino)-p-clorocinámico con 13,0 ml de beta-dietilaminoetilamina. Del producto de reacción aislado, se obtiene la amida por recristalización (éter/bencina de petróleo) en forma de sustancia incolora.

325 Rendimiento : 12 g (82% de la teoría) P.f.: 123-124^o C.

28) Obtención de amida de ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-(p-dietilaminoetoxibenzoilamino)-p-metoxicinámico.

330 Se transforman en amina 10,0 g de azlactona de ácido alfa-(p-dietilaminoetoxibenzoilamino)-p-metoxicinámico en 12,0 ml de beta-dietilaminoetilamina. Se disuelve en éter el producto coloreado de la reacción, se trata reiteradamente con carbón activo y se precipita con bencina de petróleo. Se obtiene una sustancia incolora finamente cristalina.

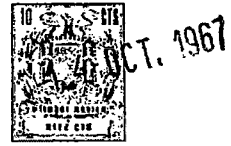
Rendimiento : 11 g (75% de la teoría) P.f.: 116-118^o C.

335 29) Obtención de amida de ácido N-(beta-dietilaminoetil)-alfa-(p-dietilaminoetoxibenzoilamino)-p-acetoxicinámico.

340 Se mezclan 10,0 g de azlactona de ácido alfa-(p-dietilaminoetoxibenzoilamino)-p-acetoxicinámico con 20,0 ml de beta-dietilaminoetilamina y a los 30 minutos aproximadamente se precipita con agua el producto de la reacción en la solución clara. Se purifica por recristalización en éter etílico de ácido acético el producto, que se obtiene en forma de sustancia incolora y finamente cristalina.

Rendimiento : 8,0 g (62% de la teoría) P.f.: 99-102^o C.

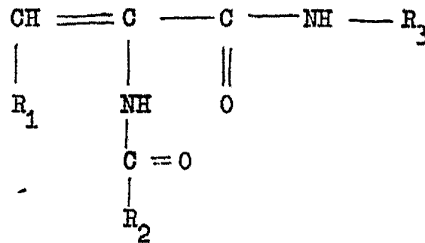
345 Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alemania los días 20 de Diciembre de 1965 y 3 de Octubre de 1966 bajo los números Sch



38 215 IVb/12o y Sch 39 618 IVd/12p, repectivamente, se acoge a los beneficios del articulo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del articulo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

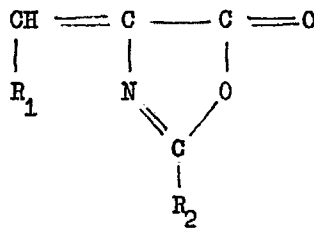
350 1). Procedimiento para la obtención de amidas sustituidas básicamente de los ácidos alfa-acilamino-acrílicos de la fórmula general



355

- donde R₁ y R₂ representan átomos de hidrógeno y/o restos de alquilo, de arilo y respectivamente de aralquilo que pueden estar sustituidos prevalentemente con halógenos, restos inferiores de alquilo, grupos de hidróxilo, así como con grupos hidroxilo esterificados y/o esterificados y R₃ representa un resto de alquilo sustituido con una amina terciaria de una longitud de cadena de 2-4 átomos de carbono en la mayoría de los casos, pudiendo estar ramificada la cadena con restos inferiores de alquilo caracterizado por hacerse reaccionar azlactonas de los ácidos alfa-acilamina-acrílicos de la fórmula general

365



370

- donde R₁ y R₂ tienen el mismo significado que los símbolos de las amidas - con amidas de la fórmula general





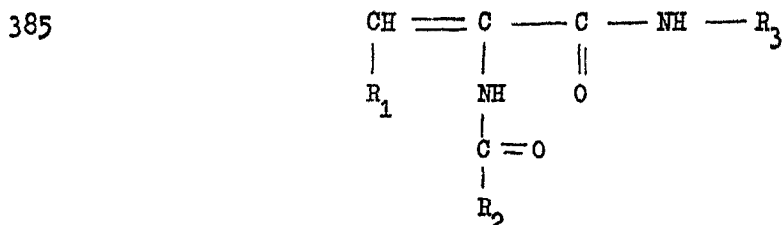
1967

en adecuados disolventes, como por ejemplo benceno o tolueno, a temperatura ambiente y con calentamiento.

375 2). Procedimiento para la obtención de amidas sustituidas básicamente de los ácidos alfa-acilamino-acrílicos según la reivindicación 1), caracterizado por emprenderse la formación de amida con las diaminas puras sin disolvente.

380 3). Procedimiento para la obtención de sales de las amidas básicamente sustituidas de los ácidos alfa-acilamino-acrílicos según las reivindicaciones 1) y 2), caracterizado por transformarse las bases en las sales por transformación con ácidos, convenientemente en adecuados disolventes.

4). Procedimiento de obtención de amidas básicamente sustituidas de los ácidos alfa-acilamino-acrílico de la fórmula



390 donde R_1 y R_2 representan átomos de hidrógeno y/o restos de alquilo, de arilo y respectivamente de aralquilo que pueden estar sustituidos, principalmente con halógenos, restos inferiores de alquilo, grupos de hidroxilo, así como con grupos hidroxilo esterificados y/o eterificados, y R_3 representa un resto de alquilo sustituido con una amina terciaria, con una longitud de cadena de 2-4 átomos de carbono en la mayoría de los casos, pudiendo estar ramificada la cadena con restos inferiores de alquilo.

395 5). Procedimiento de obtención de sales de las amidas sustituidas básicamente, descritas en la reivindicación 4), de los ácidos alfa-acilamino-acrílicos.

400 6). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS SUSTITUIDAS BASICAMENTE DE LOS ACIDOS ALFA-ACILAMINO-ACRILICOS".



1967

Esta Memoria consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 15 de Diciembre de 1966

[Handwritten signature]