

347566

P - 36.849

ACC/GHK
"Phenylpropionic Acids
Preparation I" Case 438

Memoria descriptiva



13 FEB 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de BOOTS PURE DRUG COMPANY LIMITED

entidad / de nacionalidad británica

con domicilio en Station Street, Nottingham, Inglaterra

por: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS PRO-
PIONICOS SUSTITUIDOS POR FENILO EN LA POSICION ALFA"
(Clase Internacional C07c A61k)

9.1.68

-1-

**POOR
QUALITY**



Este invento se refiere a un procedimiento me-
jorado para la preparación de ácidos alfa-(fenilo susti-
tuído)-propiónicos, a nuevos compuestos terapéuticos, y
a nuevos compuestos intermedios.

15

Ya se conoce que ciertos ácidos alfa-(fenilo
sustituído) propiónicos tienen valiosas actividades anti-
inflamatorias y/o analgésicas y/o antipiréticas y/o an-
ti-bradiquínicas.

10

Se ha descubierto ahora un nuevo procedimiento
para la preparación de estos compuestos a partir de las
correspondientes acetofenonas sustituidas, que posee ven-
tajas con relación a los procedimientos conocidos. El pre-
sente nuevo procedimiento de la firma solicitante evita
la utilización de ácido cianhídrico líquido o de cianuros
que han sido utilizados en procedimientos anteriores pa-
ra la preparación de ácidos alfa-(fenilo sustituido)pro-
piónicos a partir de acetofenonas sustituidas. Tambien
evita la preparación del correspondiente éster de ácido
acético y su conversión en el ácido propiónico, por ejem-
plo por medio del éster de ácido malónico. En particular,
crea un procedimiento que implica menos etapas que los
procedimientos conocidos y hace posible preparar los áci-
dos alfa-(fenilo sustituido) propiónicos con rendimientos
muy altos, de una manera extremadamente apropiada para la
producción comercial.

15

20

25

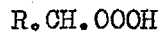
De acuerdo con una característica del presente
invento, se crea un procedimiento para la preparación de
ácidos alfa-(fenilo sustituido) - propiónicos de la fórmu-
la general.

30

9.1.68



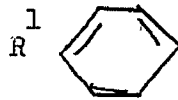
13



(I)

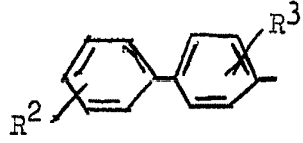
en que R representa (a) el grupo

5



en que R¹ es alcoholo (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₄), cicloalcoholo (C₃-C₇), alcoxi (C₃-C₄), alcoholitio (C₁-C₅), alquenoiloxi (C₃-C₄), alquenoilitio (C₃-C₅), cicloalcoholoxi (C₃-C₇), cicloalcoholitio (C₃-C₇), fenoxi o fenilitio; o (b) el grupo .

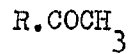
10



15

en que R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y representar H; halógeno; alcoholo; trifluorometilo; alcoxi; o alcoholitio, caracterizado por convertir una acetofenona sustituida de fórmula general.

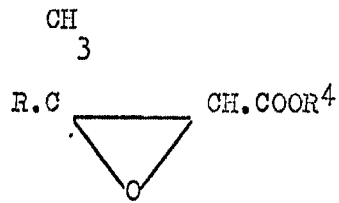
20



..... II

25

en un éster de ácido glicídico de fórmula general:



..... III

30



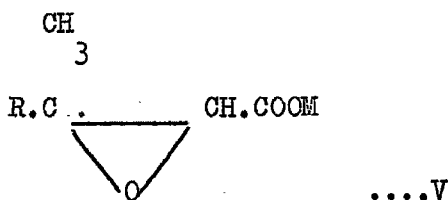
en que R es tal como se ha definido anteriormente, y R⁴ es un grupo esterificador, convertir el éster de ácido glicídico en un aldehído alfa-propiónico de fórmula general:

5



o un derivado bisulfítico del mismo, ya sea directamente ya sea después de aislamiento de una sal intermedia de ácido glicídico de fórmula general:

10



15

en que M es un único equivalente de un metal formador de sal, y oxidar finalmente el aldehído de fórmula general IV para formar el ácido propiónico de fórmula general I.

20

También se crean, como nuevos compuestos, los ésteres de ácido glicídico de fórmula general III, las sales de ácido glicídico de fórmula general V, y los aldehídos de fórmula general IV.

25

La conversión de la acetofenona de fórmula general II en el éster de ácido glicídico de fórmula general III se logra de forma conveniente por la condensación de Darzens con un éster de alfa-haloacético de fórmula general.

30



X.CH COOR⁴
2

....VI

5 en que R⁴ es tal como se ha definido anteriormente y X es
cloro o bromo R⁴ puede ser convenientemente un grupo hi-
drocarbonado que contiene 1 a 7 átomos de carbono, y es
preferiblemente alcohol inferior, especialmente etilo.
La condensación se efectúa bajo condiciones anhidras en
10 la presencia de un agente de condensación alcalino y pre-
feriblemente en una atmósfera inerte. Se puede utilizar
cualquier agente de condensación normalmente empleado en
las condensaciones de Darzens. Estos incluyen alcóxidos,
hidruros y amidas de metales alcalinos, o los metales al-
15 calinos propiamente dichos, dispersados en un disolvente
inerte tal como tolueno o sulfóxido de dimetilo. Típicos
de estos agentes de condensación son sodamida, potasamida,
hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio,
150-propóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-amilo-
20 xido de sodio y dietilamida de litio. Se puede utilizar,
si se desea, un disolvente. Disolventes apropiados en los
que la reacción puede llevarse a cabo, incluyen alcoholes
inferiores tales como etanol, isopropanol o butanol, éte-
res o hidrocarburos tales como tolueno y petróleo ligero.
25 Preferiblemente, se utilizan isopropóxido de sodio en
isopropanol, o ter-butóxido de potasio en tolueno.

La temperatura de reacción puede variar dentro
del margen de -80°C a la temperatura de reflujo de la mez-
cla, variando las temperaturas óptimas según los agentes
30 de condensación y los disolventes que se utilizan. El pro-



ducto de la reacción puede ser razonablemente puro si el grupo ester R⁴ es el mismo que el alcohol a partir del cual se prepara el alcóxido como agente de condensación. Si los dos grupos son distintos, el producto será un éster mixto, siendo separables los componentes por una cromatografía gaseosa preparativa. Dicha separación sin embargo, no es esencial, o incluso no es deseable, ya que el éster mixto puede ser hidrolizado con facilidad para formar las sales de ácido glicídico.

Los nuevos ésteres III formados en esta reacción pueden ser hidrolizados en la presencia de un álcali para dar las nuevas sales de los ácidos glicídicos V. Las sales de sodio, potasio y calcio son típicas de los productos de hidrólisis con éster, y pueden ser aisladas por salificación a partir de soluciones acuosas o por precipitación a partir de soluciones en alcoholes acuosos. Los glicidatos V pueden ser convertidos en los propionaldehidos IV por descarboxilación; por ejemplo, una solución acuosa de la sal o de una suspensión del ácido libre puede ser destilada con vapor de agua, o una solución acuosa de la sal puede ser tratada con un ácido mineral y sometida a extracción con disolvente. Alternativamente, los ésteres III pueden ser convertidos en los aldehidos sin aislamiento de las sales de ácido glicídico, por ejemplo calentando los ésteres III con hidróxido de sodio alcohólico acuoso. Se ha encontrado, sin embargo, que se producen aldehidos más puros con mayores rendimientos si se aíslan los glicidatos V intermedios.

Los aldehidos IV son aislados usualmente en forma suficientemente pura directamente a partir de la



Las sales de ácido glicídico de fórmula general V y los aldehidos de fórmula IV han resultado poseer actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética superior a la de la aspirina.

5 Los ejemplos siguientes, no limitativos ilustran el invento.

10 Ejemplol.- Se disolvió sodio (21 g) en isopropanol (700 ml) bajo nitrógeno anhidro y la mezcla fué enfriada hasta 10°C. Se añadió una mezcla de 4-isobutil-acetofenona (92 g) y de cloroacetato de etilo (120 g) a 10°C durante un periodo de 30 minutos. Se dejó aumentar la temperatura hasta 20°C durante 5 horas y después la mezcla fué calentada a reflujo durante una hora. El isopropanol (300 ml) fué separado por destilación, el residuo fué enfriado, se añadieron tolueno (600 ml) y agua (600 ml), la mezcla fué agitada y la capa de tolueno fué recogida. Fué lavada con agua y el tolueno fué destilado para dar un residuo que contenía ésteres de ácido 3-(4-isobutilfenil)-2,3-epoxibutírico.

20 El residuo fué disuelto en etanol (400 ml), se añadió hidróxido de sodio (15 g) y la mezcla fué calentada a reflujo durante 15 minutos. El etanol fué destilado, el concentrado fué enfriado hasta 0°C para dar cristales de 3-(4-isobutilfenil)-2,3-epoxibutirato de sodio (rendimiento 85% basado en la 4-isobutilacetofenona.)

25 (Encontrado: C, 65,2; H, 7,0; Na, 8,9. C H O Na requiere
14 17 3

30 C, 65,7; H, 6,5; Na, 9,0%)



Este compuesto (30 g) fué disuelto en agua (200 ml) y la solución fué destilada con vapor de agua. El destilado fué extraído con éter, el extracto fué secado con sulfato de sodio anhidro y el disolvente fué evaporado para dar 2-(4-isobutilfenil)propionaldehído. (Rendimiento: 80%, basado en la anterior sal de sodio).

Este aldehído fué caracterizado en forma de su 2,4-dinitrofenilhidrazona punto de fusión 114-115°C.

(Encontrado: C, 61,8; H, 6,2; N, 14,8. C H N O requiere:
19 22 4 4

C, 61,6; H, 6,0; N, 15,1%)

El anterior propionaldehído (14 g) fué disuelto en etanol (112 ml), se añadió una solución de nitrato de plata (30 g) disuelto en agua (40 ml), y la mezcla fué agitada a 20°C. Se añadió gota a gota, durante 30 minutos, hidróxido de potasio (20 g) en agua (50 ml), para dar una temperatura final de reacción de 50°C. La mezcla fué calentada a reflujo durante 2 horas y se destiló etanol (60 ml). La mezcla fué enfriada hasta 20°C., fué filtrada, el filtrado fué agitado con carbón orgánico activado y fué filtrada, y el filtrado fué vertido en ácido clorhídrico diluído. El sólido que se separó fué recogido lavado con agua, secado y recristalizado a partir de petróleo ligero (p. de eb. 62-68°C) para dar ácido 2-(4'-isobutilfenil) propiónico, p. de f. 74-75°C (rendimiento: 80%, basado en el anterior aldehído).

Ejemplo 2.- Se disolvió potasio (17,9 g) en una mezcla de terbutanol (370 ml) y benceno anhidro (490 ml).



5 bajo nitrógeno anhidro. La mezcla fué evaporada hasta se-
quedad y el residuo fué suspendido en una mezcla de ben-
ceno (370 ml) y tolueno (490 ml). La suspensión fué en-
friada hasta -5°C, se añadió una mezcla de 4-isobutila-
cetofenona (48 g) y cloroacetato de etilo (59,3 g) en el
espacio de 15 minutos. Después de agitar durante 20 mi-
nutos, la mezcla fué calentada hasta 70°C y fué mantenida
a esta temperatura durante 15 minutos y después fué en-
friada rápidamente hasta 20°C. La mezcla fué lavada suce-
sivamente con agua y hielo, ácido sulfúrico diluido y des-
pués con agua, el disolvente fué destilado para dar una
mezcla siruposa de ésteres de ácido 3-(4-isobutilfenil)-
2,3-epoxi butírico.

15 Esta mezcla fué convertida en la sal de sodio,
después en el propionaldehído y finalmente en el ácido
2-4'isobutilfenil)propiónico, tal como se describe en el
Ejemplo 1, sustancialmente con los mismos rendimientos.

20 Ejemplo 3.- De una manera similar a los méto-
dos descritos en los Ejemplos 1 y 2, se prepararon és-
teres de los ácidos glicídicos sustituidos utilizando
los siguientes agentes de condensación: etóxido de sodio
en etanol; etóxido de sodio en tolueno; metóxido de so-
dio en tolueno; isopropóxido de sodio en tolueno; ter-
amiloxido de sodio en tolueno; sodio dispersado en to-
lueno.

25
30 Ejemplo 4.- Las aguas o líquidos madres de la
cristalización de 3-(4-isobutilfenil)-2,3-epoxibutirato
de sodio, preparado como en el Ejemplo 1, fueron trata-
das con una solución acuosa al 20% en peso volumen de
cloruro de calcio con agitación. El precipitado que se



separó fué recogido, lavado con etanol acuoso y secado para dar 3-(4-isobutilfenil)-2,3-epoxibutirato de sodio dihidratado.

5

(Encontrado : C, 62,0; H, 7,0; Ca, 7,2. $C_{28}H_{34}O_6Ca_2 \cdot 2H_2O$
requiere C, 62,0; H, 7,0; Ca, 7,4%)

10

Ejemplo 5.- El 2-(4-isobutilfenil)propionaldehido (7 g), preparado tal como se describe en el Ejemplo 1, fué oxidado con una mezcla de permanganato de potasio (4,16 g) y ácido sulfúrico, (4,26 ml) en agua (33 ml) a una temperatura de 10 a 15°C. La mezcla fué agitada durante 30 minutos y el permanganato en exceso fué destruído por adición de bisulfito de sodio. La mezcla fué extraída con petróleo ligero (p. de eb. 62-68°C) y la capa de disolvente fué extraída con solución acuosa diluída de bicarbonato de sodio. El extracto fué acidificado con ácido clorhídrico diluido, el sólido fué recogido y cristalizado a partir de petróleo ligero (p. de eb. 62-68°C) para dar ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico, p. de f. 74-75°C, que era idéntico al preparado por el método del Ejemplo 1.

15

20

25

Ejemplo 6.- Por un método similar al descrito en el Ejemplo 1, se prepararon: 3-(4-ciclohexilfenil)-2,3-epoxibutirato de sodio monohidratado

Encontrado: C, 63,7; H, 7,0; Na, 7,7; $C_{16}H_{19}O_3Na \cdot H_2O$

Requiere : C, 64,0; H, 7,0; Na, 7,7%).

30

(Rendimiento: 85% basado en la 4-ciclohexilacetofenona).



2-(4-cilohexilfenil)propionaldehido que fué
caracterizado en forma de la 2,4-dinitrofenilhidrazona,
p. de f. 120-121°C.

5 Encontrado: C, 63,7; H, 6,5 ; N, 13,7. C H N O
21 24 4 4

Requiere: C, 63,6; H, 6,0; N, 14,1%)

(Rendimiento: 80% basado en la anterior sal de sodio).

10 3-(2'-fluoro-4-bifenilil)-2,3-epoxibutirato de
sodio.

Encontrado: C, 65,5; H, 3,8; Na, 7,3. C H FO Na
16 12 3

15 Requiere : C, 65,2; H, 4,1; Na, 7,8%)

(Rendimiento: 90% basado en la acetofenona).

20 2-(2'-fluoro-4-bifenilil) propionaldehido fué
caracterizado en forma de la 2,4-dinitrofenilhidrazona,
p. de f. 153-154°C.

Encontrado: C, 62,1; H, 4,0; N, 13,6. C H FN O
21 17 4 4

Requiere : C, 61,8; H, 4,2; N, 13,7%)

25 (Rendimiento: 75% basado en la anterior sal de sodio).

30 Ejemplo 7.- El 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propio-
naldehido (1 g) preparado tal como se describe en el Ejem-
plo 6, fué disuelto en butanol terciario (15 ml) y agua
(10 ml), y la mezcla agitada fué enfriada hasta 0°C. Se
añadieron cuatro porciones de permanganato de potasio



(0,25 g) a intervalos de una hora, y la mezcla fué agitada durante 3 horas adicionales. La mezcla fué vertida en agua (100 ml), se añadieron bisulfito de sodio y ácido sulfúrico para disolver el dióxido de manganeso precipitado, y la mezcla fué extraída con éter (100 ml). El extracto en éter fué extraído con carbonato de potasio acuoso (100 ml) y la acidificación dió ácido 2-(2'-fluoro-4-bifenilil) propiónico, p. de f. 91-92°C, (0,8 g, 74,7 % de la teoría).

Ejemplo 8.- Se disolvió sodio (510 g: 1,7 átomos -g) en isopropanol (20,68 litros) por adición en forma de pequeños terrones y con agitación a 70-80°C durante 2 horas. La solución resultante fué enfriada hasta 2°C bajo nitrógeno anhidro y se añadió lentamente, con agitación y enfriamiento hasta 0-5°C en el espacio de una hora, una mezcla de 4-isobutilacetofenona (2.230 g 1,0 moles) y cloroacetato de etilo. La mezcla fué agitada durante 30 minutos adicionales a 0-5°C y después fué calentada lentamente hasta 20°C. Se separó isopropanol en vacío (temperatura interior 45-50°C). El residuo fué enfriado, fué diluido con tolueno (8,8 l) y fué lavado con agua (8,8 l), siendo descartado el líquido de lavado con agua. El tolueno fué separado en vacío a una temperatura interior de 95°C y el residuo fué enfriado hasta 20°C. Se añadieron etanol (10,8 litros) e hidróxido de sodio 18 N (1,48 litros), observándose una reacción exotérmica; como esta subsistía, la mezcla fué calentada hasta 70°C durante 15 minutos, y después fué enfriada lentamente hasta 0-5°C y fué agitada a esta temperatura durante al menos una hora. La suspensión espesa resultante fué filtrada y el 3-(4-



isobutilfenil)2,3-epoxibutirato de sodio fué lavado con etanol y éter 1: 1 (1 litro) y fué secado en vacío a 40°C (Rendimiento 2,772 kg, 85,5% de la teoría).

5 Se disolvió 3-(4-isobutilfenil)-2,3-epoxibutirato de sodio (450 g) en agua (3 litros) y la solución resultante fué destilada con vapor de agua. Se separó 2-(4-isobutilfenil)propionaldehído desde el destilado como capa superior (Rendimiento: 271,8 g, 81,4% de la teoría).

10 Se disolvió nitrato de plata (188 g, 2,1 moles) en agua destilada (220 ml) y se trató con hidróxido de potasio 13,25N (83,5 ml, 2,1 moles). La suspensión resultante de óxido de plata fué diluída con etanol (250 cm³) y se añadió lentamente, en el espacio de 15 minutos, una
15 solución de 2-(4-isobutilfenil)propionaldehído (100 g, 1,0 moles) en etanol (470 cm³). Esto fué seguido inmediatamente por la adición gota a gota, durante 40 minutos, de hidróxido de potasio 13,5 N (50 ml, 1,25 moles) diluído con agua (50 ml), regulándose la temperatura entre 45
20 y 47°C durante toda la reacción, por ajuste de la velocidad de adición. La mezcla fué agitada a esta temperatura durante 10 minutos adicionales antes de separar por filtración la plata precipitada. La plata fué lavada con etanol al 70% (dos veces 100 ml) y agua a 80°C (2 veces 100 ml)
25 y de los filtrados combinados se separa el etanol a la presión atmosférica. La solución resultante de sal de potasio del ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico fué añadida lentamente a una mezcla agitada de petróleo ligero (p. de eb. 62-68°C) (200 ml), ácido clorhídrico (100 ml)
30 y agua (100 ml), a 50-60°C. La fase orgánica fué separada,



5

lavada con agua y congelada lentamente hasta cristallar.
El ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico fué separado por
filtración, lavado con petróleo ligero (25 ml) y secado
en vacío a 40°C (Rendimiento: 84,8 g; 78,35% de la teo-
ría, p. de f. 74-75°C).

10

Esta solicitud que corresponde a la presentada
en Gran Bretaña el 25 de Noviembre de 1966 Nº 52979/66
se acoge a los beneficios del artº 51 del vigente Estatu-
to sobre Propiedad Industrial.

N O T A

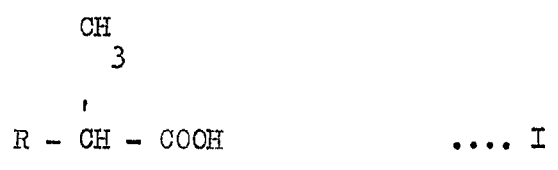
15

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de pa-
tente de invención en España por VEINTE años son los si-
guientes:

20

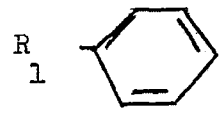
1.-Un procedimiento para la preparación de áci-
dos propiónicos sustituidos por fenilo en la posición
alfa de la fórmula general I:

25



30

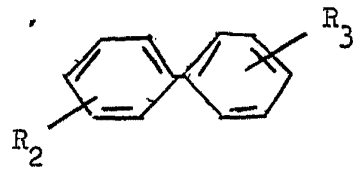
en que R representa (a) al grupo



5

en que R es alcoholo (C-C), alqueno (C-C), ciclo-
 alcoholo (C-C), alcoxi (C-C), alcoholito, (C-C),
 alquenoiloxi (C-C), alquenoilitio (C-C), cicloalcoxi
 (C-C), cicloalcoholito (C-C), fenoxi o fenilitio; o
 (b) el grupo

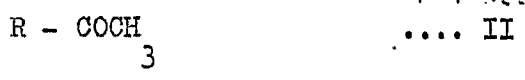
10



15

en que R₂ y R₃ pueden ser iguales o diferentes y repre-
 sentan hidrógeno, halógeno, alcoholo, trifluorometilo,
 alcoxi o alcoholito, caracterizado por las siguientes eta-
 pas: (1) convertir una acetofenona sustituida de fórmula
 general II

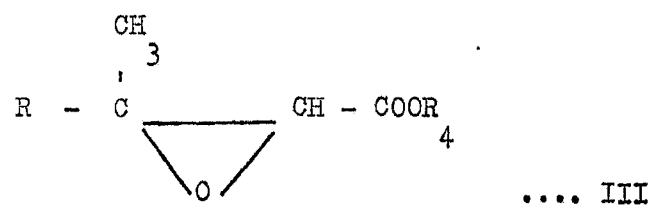
20



25

en un éster de ácido glicídico de fórmula general III

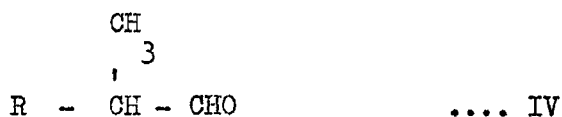
30





en que R es un grupo esterificante; 2) convertir este éster de ácido glicídico en un alfa-propionaldehído de fórmula general IV.

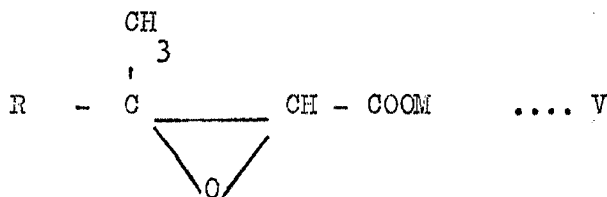
5



10

o un derivado bisulfítico del mismo, ya sea (2a) directamente, ya sea (2b) después de aislar una sal intermedia de ácido glicídico de fórmula general V.

15

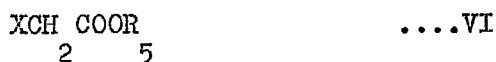


20

en que M es un único equivalente de un metal formador de sal, y (3) oxidar el aldehído de fórmula general IV para formar un compuesto de fórmula general I.

25

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la etapa (1) se lleva a cabo condensando una acetofenona sustituida de fórmula general II con un éster de ácido alfa-haloacético de fórmula general VI



30

en que X es cloro o bromo y R es alcohol inferior.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2,



en el cual la etapa (1) se lleva a cabo en isopropanol en la presencia de isopropóxido de sodio.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la etapa (2b) se lleva a cabo hidrolizando el éster de ácido glicídico de fórmula general III con hidróxido de sodio o de potasio, y aislando las sales intermedias de sodio o potasio de fórmula general V.

10 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la etapa (2) se lleva a cabo hidrolizando el éster de ácido glicídico de fórmula general III, aislando la sal de ácido glicídico de fórmula general V así obtenida, y sometiendo a una solución acuosa de sal de ácido a destilación con vapor de agua.

15 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la etapa (3) se lleva a cabo utilizando alcali y óxido de plata para efectuar la oxidación.

20 7.-Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en que la acetofenona sustituida de fórmula general II es 4-isobutilacetofenona, 4-ciclohexilacetofenona o 4-(2-fluorofenil)-acetofenona para dar ácido 2-(4'-isobutilfenil)propiónico, ácido 2-(4'-ciclohexilfenil) propiónico o ácido 2-(2'-fluoro-4-bifenilil)propiónico, respectivamente.

25 8.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de ácido 2-(4'-isobutilfenil)propiónico, caracterizado por las siguientes etapas: (1) condensar 4-isobutilacetofenona con un éster de alcohol inferior de ácido bromoacético o cloroacético para dar un éster de alcohol inferior de ácido 3-(4-isobutilfenil)-2,3-epoxibutírico, (2) hidroliz



5 zar este éster con hidróxido de sodio o potasio, y aislar
 3-(4-isobutilfenil)-2,3 epoxibutirato de sodio o de potasio, (3) someter a una solución acuosa de esta sal a destilación con vapor de agua para obtener 2-(4-isobutilfenil) propionaldehído, y (4) oxidar este aldehído.

10 9.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de ácido 2-(2'-fluoro-4-bifenilil)propiónico caracterizado por las siguientes etapas: (1) condensar 4-(2-fluorofenil) acetofenona con un éster de alcohol inferior de ácido bromoacético o cloroacético para dar un éster de alcohol inferior de ácido 3(2'-fluoro-4-bifenilil)-2,3-epoxibutírico, (2) hidrolizar este éster con hidróxido de sodio o de potasio, y aislar el 3-(2'-fluoro-4-bifenilil)-2,3-epoxibutirato de sodio o de potasio, (3) acidificar una solución acuosa de esta sal y extraer la mezcla con un disolvente, para obtener 2-(2'-fluoro-4-bifenilil) propionaldehído, y (4) oxidar este aldehído.

20 10.-Un procedimiento para la preparación de ácidos propiónicos sustituidos por fenilo en la posición alfa.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de diez y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
 P. A.

113 ENE 1968
 Alberto de Elorza
 Por el inventor