

375405

31



P.- 43.533

Dr. Hg/H1
Fw 5607

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

SECCION IVANDA
CLASIFICACION N.º
CLASE <u>607</u>
SUBCLASE <u>c</u>

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de **FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS**
MEISTER LUCIUS & BRUNING

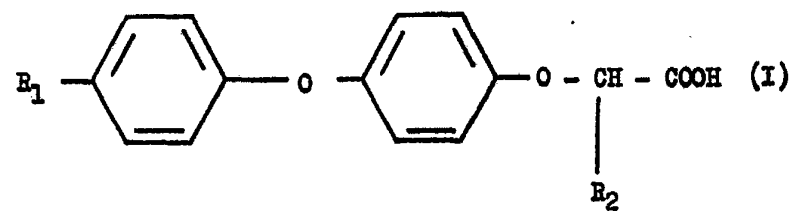
entidad alemana

con domicilio en **FRANKFURT / MAIN, REPUBLICA FEDERAL ALEMANA**

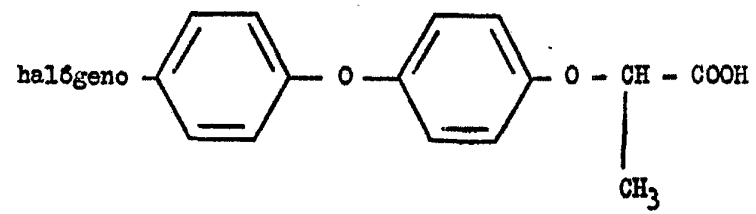
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS FENOXI
ALCANCARBOXILICOS"
(Clase Internacional CO7c)



Objeto del invento son ácidos fenoxialcancarbo-
xílicos de la fórmula general I



5 en la que R₁ significa un grupo nitro, amino, acilamino, alcoxi inferior o un átomo de halógeno, R₂ significa hidrógeno o un radical alcoholo de bajo peso molecular, así como sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos o sales con bases no tóxicas, estando excluidos los ácidos α -4-(4'-halógenofenoxy)-fenoxypropiónicos
10 libres de la fórmula

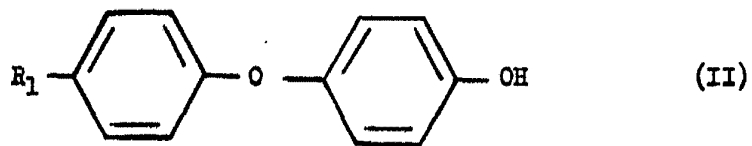


26.5.72
FC

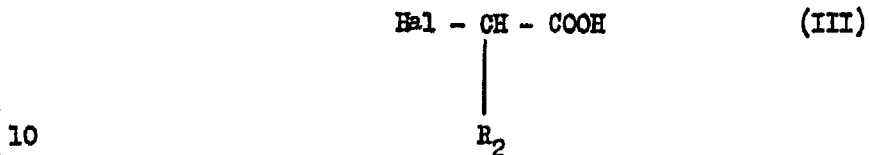


También es objeto del invento un procedimiento para la preparación de estos compuestos, el cual está caracterizado porque:

5 a) Se hacen reaccionar fenoles de la fórmula general II



en la que R₁ posee el significado anterior, con ácidos grasos alfa-halogenados de la fórmula general III



10 en la que R₂ posee el significado anterior y Hal representa un átomo de halógeno, o sus sales o ésteres con alcoholes de bajo peso molecular, en presencia de agentes que separan halogenuro de hidrógeno, y eventualmente se saponifican en medio

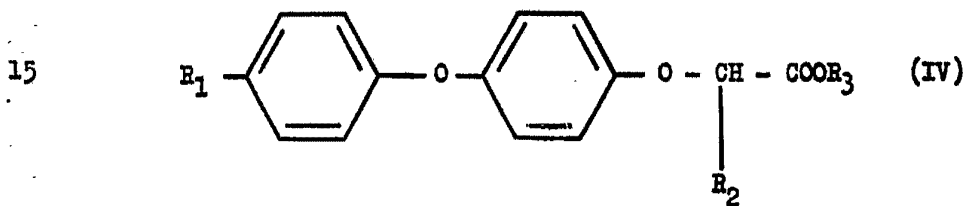
26.5.72
FC



alcalino los ésteres de ácidos fenoxialcancarboxílicos obtenidos, o se esterifican los ácidos fenoxialcancarboxílicos obtenidos con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos, o

b) Se reducen ácidos carboxílicos de la fórmula general I, en la que R_1 significa el grupo nitro, o sus ésteres o sales, y en los ácidos 4-amino-fenoxicarboxílicos así obtenidos o sus derivados se acila eventualmente el grupo amino por tratamiento con agentes acilantes, y eventualmente antes o después de la acilación se saponifica en medio alcalino un grupo de éster de ácido carboxílico o se esterifica un ácido carboxílico con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos, o

c) Se transesterifican ésteres de la fórmula general IV



en la que R_1 y R_2 poseen los significados anteriores y R_3 significa un radical alcohilo inferior, por reacción con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos de más

31



elevado punto de ebullición.

Los fenoxifenoles para-sustituídos de la fórmula II utilizados como sustancias de partida pueden ser preparados a partir de 4-nitro-4'-metoxi-difeniléster correspondiente a las prescripciones indicadas en J. Am. Chem. Soc. 61, 2702-2704 (1939) o Chem. Abstr. 54, columna 10, 922 h (1960). De acuerdo con una modificación de las prescripciones aquí indicadas, este compuesto puede ser preparado también a partir de nitrofluorobenceno y 4-hidroxi-anisol. Con este fin, se calienta la solución de los dos componentes en dimetilformamida en presencia de carbonato alcalino bajo reflujo.

El 4-nitro-4'-metoxi-difeniléster obtenido de esta manera con excelente rendimiento es desalcoholado a continuación con ácido halofídrico en ácido acético para formar 4-(4'-nitrofenoxi)-fenol.

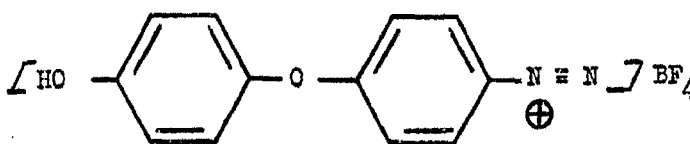
Por reducción de este compuesto nitrado por hidrogenación catalítica se obtiene el 4-(4'-aminofenoxi)-fenol. Este compuesto puede ser utilizado como sustancia de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento - reacción con compuestos de la fórmula III-, y sirve también como sustancia de partida para la preparación de los 4-(4'-halogenofenoxi)-fenoles a partir de las correspondientes sales de diazonio de acuerdo con Sandmeyer. De esta manera se pueden preparar los 4-(4'-halogenofenoxi)-fenoles en los cuales el átomo de halógeno significa fluor, cloro, bromo o

26.5.72
FC

375405



yodo. Convenientemente, se prepara el 4-(4'-fluorofenoxi)-fenol, sin embargo, por calentamiento del compuesto de fluoroborato de diazonio de la fórmula



- 5 La preparación de otros fenoles utilizados como sustancias de partida está reproducida a continuación en los ejemplos.

La reacción de los fenoxifenoles así preparados con ácidos grasos alfa-halogenados o sus derivados de la fórmula general III, de acuerdo con el modo de procedimiento a), se lleva a cabo de manera de por sí conocida, ventajosamente en un disolvente orgánico. Como ácidos grasos halogenados se utilizan preferiblemente ácido halógeno-acético así como ácido alfa-halógeno-propiónico y ácido alfa-halógeno-butírico.

- 15 Como disolventes se utilizan ventajosamente cetonas tales como acetona o metil-etil-cetona, amidas de ácidos carboxílicos tales como dimetilformamida, o hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno. Se trabaja en

presencia de una base inorgánica para fijar el halogenuro de hidrógeno que se libera, tal como por ejemplo carbonato de potasio, o una base orgánica terciaria, por ejemplo trietilamina. Después de terminada la reacción se filtra con succión
5 de la sal del ácido halohídrico formado y, después de eliminar el disolvente orgánico, se aísla el éster formado o la sal del ácido carboxílico obtenido. El éster puede ser purificado por destilación, y las sales convenientemente por recristalización en agua o disolventes acuosos.

10 En el caso en que un éster de ácido carboxílico así obtenido debe ser transformado en el ácido carboxílico, se lleva a cabo la saponificación en medio alcalino, utilizándose ventajosamente lejías acuosas en presencia de alcoholes inferiores y calentándose durante largo tiempo
15 bajo reflujo hasta ebullición. La solución alcalina es finalmente acidificada, depositándose en forma cristalina u oleosa los ácidos libres.

En el caso en que se empleen ácidos halogenocarboxílicos libres de la fórmula III para la reacción
20 con los fenoxifenoles, se pueden esterificar a continuación el grupo carboxilo de modo usual. Se trabaja de la mejor manera en presencia de cantidades catalíticas de ácido, tal como ácido sulfúrico, ácido toluensulfónico o ácido clorhídrico. Como alcoholes para la esterificación se consideran por ejemplo: alcoholes alifáticos de cadena recta
25



o ramificada hasta con 10 átomos de carbono, alcoholes cicloalifáticos, especialmente ciclohexanol y ciclohexanol, alcoholes aralifáticos tales como alcohol bencílico o alcohol feniletílico, pudiendo estar sustituido el anillo fenilo por radicales alcoxi, o alcoholes terpénicos tales como borneol, fenol o terpineol.

Para la esterificación, también los cloruros de ácido, fácilmente accesibles, de los ácidos carboxílicos de la fórmula I obtenidos, por ejemplo, por reacción con cloruro de tionilo, pueden ser hechos reaccionar con los alcoholes citados para formar los correspondientes ésteres.

Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 significa un radical amino o acilamino, se reducen preferiblemente los correspondientes ésteres de ácido para-nitrofenoxi-fenoxicarboxílico o los ácidos libres o sus sales. En la reducción del grupo nitro se trabaja de acuerdo con métodos usuales, por ejemplo se reduce estalíticamente en presencia de níquel Raney. Para la preparación de los compuestos acilamínicos, los ésteres de ácidos aminocarboxílicos así obtenidos pueden ser acilados con agentes de acilación tales como cloruros o anhídridos de ácido, de manera usual.

De acuerdo con el modo de procedimiento descrito en c), se obtienen ésteres por transesterificación de ésteres alcohólicos inferiores. Se trabaja en



este caso ventajosamente con exceso de un alcohol de más elevado punto de ebullición y se separa por destilación continuamente el alcohol inferior que se libera. En calidad de alcoholes se consideran los antes citados, siempre que tengan un
5 punto de ebullición más elevado que los alcoholes alifáticos inferiores de los ésteres de ácidos fenoxialcancarboxílicos.

Los ácidos 4-fenoxi-fenoxialcancarboxílicos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados como tales o en forma de sus ésteres o sus sales con bases no tóxicas en calidad de medicamentos. Tienen un efecto muy intenso sobre el metabolismo de los lípidos y de la colestarina.
10

En calidad de ésteres se consideran especialmente los de alcoholes alifáticos inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente los ésteres etílico y butílico.
15

Para la formación de sales de los ácidos carboxílicos libres se emplean bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Por ejemplo, se utilizan las sales de sodio, potasio o calcio o sales de bases orgánicas tales como bencilamina, feniletilamina, cinamilamina, pudiendo
20 estar el anillo fenílico también sustituido, por ejemplo por grupos alcoxi. También se pueden emplear, para la formación de sales, aminas alifáticas, por ejemplo alcoholaminas inferiores o etanolamina.

25 La determinación "in vivo" de la dis-



minución del nivel de la colessterina en el suero se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de Chappel y colaboradores, Nature, Volumen 201 (1964), páginas 497/498, por administración oral de la sustancia a ratas. Los productos del procedimiento fueron comparados con sustancias conocidas que disminuyen el nivel de la colessterina. Así, con el conocido éster etílico del ácido 4-clorofenoxi-isobutírico (véase Nature, volumen 208, página 856) en la dosificación de 300 mg/kg de rata se encontró una disminución del nivel de colessterina de aproximadamente 30 a 40 % y con el conocido ácido 3-piridilacético (véase Arzneimittelforschung volumen II (1961) página 265) se encontró una disminución del nivel de la colessterina de 39 % aproximadamente con la misma dosificación (300 mg/kg de rata).

Por el contrario, en los productos del procedimiento se utilizó en todos los casos como máximo 1/10 de esta dosificación, es decir como máximo 30 mg/kg de rata. Los resultados se desprenden de la siguiente tabla.

TABLA

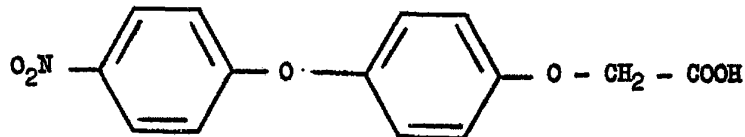
Preparado	Dosis p.o. mg/kg	Disminución del valor de partida de la colesterina en el suero, en %
5		
10	30	52%
	30	17%
15	30	21,5 %
	30	16 %
20	30	30 %
	10	8 %
	3	8 %
25	30	40 %



De los valores mostrados en la tabla se desprende que los productos del procedimiento son superiores en un factor varias veces mayor a los conocidos compuestos que disminuyen el nivel de la colessterina.

5 Los productos del procedimiento son aplicados predominantemente de modo oral, preferiblemente en forma de tabletas, cápsulas o grageas. Los productos del procedimiento son cargados como sustancias activas directamente en cápsulas o son transformados, con los excipientes usuales, tales como lactosa, almidón, tragacanto o estearato de magnesio, en tabletas,
10 sa, almidón, tragacanto o estearato de magnesio, en tabletas, grageas o cápsulas.

Ejemplo 1: Acido 4-(4'-nitrofenoxi)-fenoxiacético.



15 a) Una solución de 85 g de 4-(4'-nitrofenoxi)
-fenol y 45 g de éster etílico de ácido cloroacético en 1000 ml

26.5.72
FC



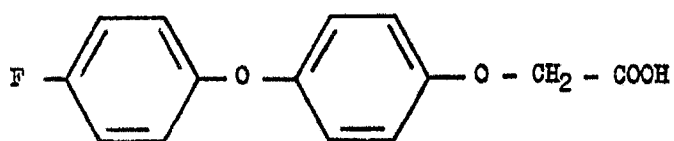
de metiletilcetona son mezclados con 51 g de carbonato de potasio y son calentados bajo agitación durante 8 horas sobre baño de vapor de agua, hasta ebullición, Después de filtrar con succión de sales inorgánicas, el filtrado es evaporado hasta sequedad. El éster formado es recogido con cloruro de metileno y, después de varias extracciones por agitación con agua, es aislado por separación por evaporación del disolvente orgánico. Después de recrystalizar en etanol se obtienen 95 g de éster de punto de fusión 112°.

10 b) 10 g del éster así obtenido son calentados con 100 ml de metanol y 10 ml de NaOH al 45 % sobre baño de vapor de agua, durante 1 hora a reflujo hasta ebullición. Después de acidificar con ácido clorhídrico concentrado se separa por cristalización el ácido 4-(4'-nitrofenoxi)-fenoxi acético. Después de recrystalizar en metanol se obtienen 8 g de punto de fusión 169°.

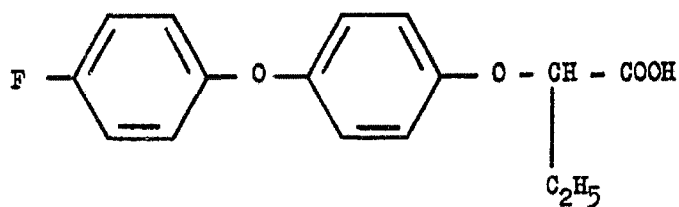
El método descrito en el Ejemplo 1 a) sirve para la preparación de los siguientes compuestos, haciendo reaccionar cantidades equivalentes de fenol y de éster de ácido graso halogenado. Todos los puntos de fusión están corregidos.

c) Acido alfa-4-(4'-fluorofenoxi)-fenoxiacético. P. de F. 152°.

31



d) Acido alfa-4-(4'-fluorofenoxi)-fenoxibutirico. P. de F. 77^a



5

e) Acido 4-(4'-clorofenoxi)-fenoxiacético. P. de F. 166^a

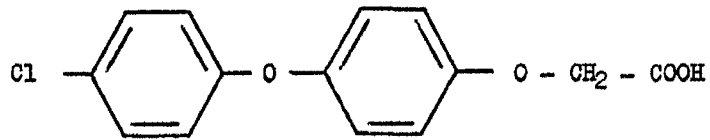
26.5.72
FC

- 14 -

375405



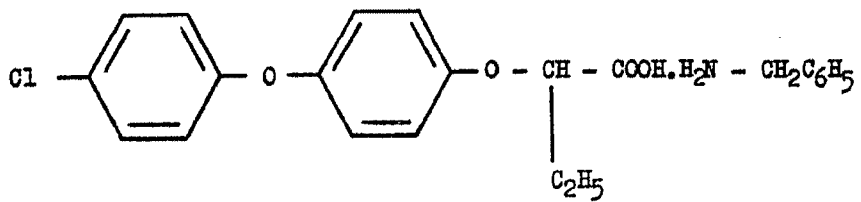
31



f) Acido alfa-4-(4'-clorofenoxi)-fenoxibutf-
rico.

(oleoso) Sal de bencilamina. P. de F. 150°

5



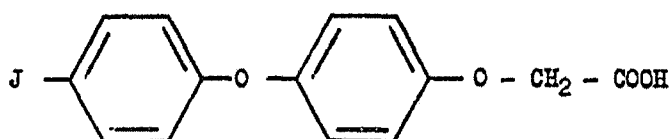
g) Acido 4-(4'-yodofenoxi)-fenoxiacético. P.
de F. 148°

(Ester etílico. P. de F. 147°)

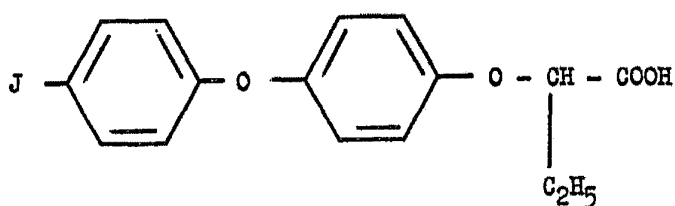
375405

26.5.72
FC

31



h) Acido alfa-4-(4'-yodofenoxi)-fenoxibutirico. P. de F. 101°



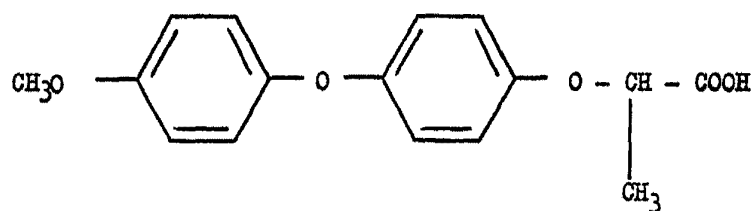
5

i) Acido alfa-4-(4'-metoxifenoxi)-fenoxipropiónico. P. de F. 93°.

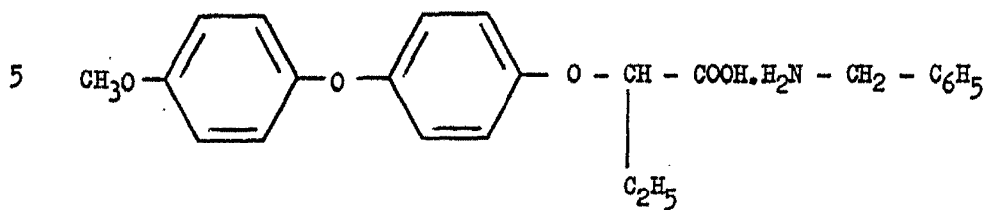
26.5.72
FC

- 16 -

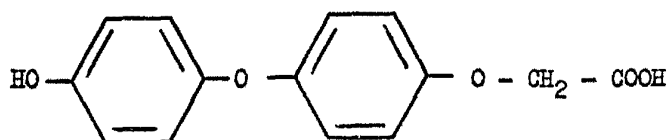
375405



k) Acido alfa-4-(4'-metoxifenoxi)-fenoxibutirico. (oleoso) Sal de bencilamina. P. de F. 156°



l) Acido 4-(4'-hidroxi)-fenoxiacético: P. de F. 152°



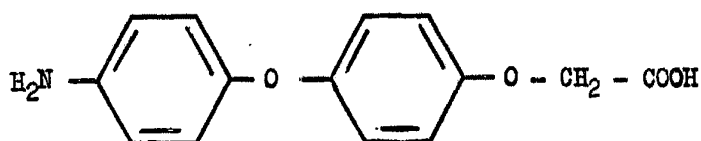
375405

81 MAYO 1972



Ejemplo 2: Acido 4-(4'-aminofenoxi)-fenoxiacé-

tico.



40 g de éster etílico de ácido 4-(4'-nitrofenoxi)-fenoxiacético, preparado de acuerdo con el ejemplo 1a), son suspendidos en un recipiente sacudidor en 1200 ml de metanol, y, después de añadir níquel Raney, son agitados bajo nitrógeno. La cantidad de hidrógeno calculada es absorbida con rapidez. A continuación se filtra con succión del catalizador y se separa por evaporación la cantidad principal del metanol. Después de saponificación con lejía de sosa al 45 % de exceso, se disuelve la sal de Na formada en 500 ml de agua caliente. Se ajusta con ácido acético glacial a pH = 5-6 y se filtra con succión después de reposar durante la noche. Se obtienen 32 g del compuesto antes citado de punto de fusión 222°.

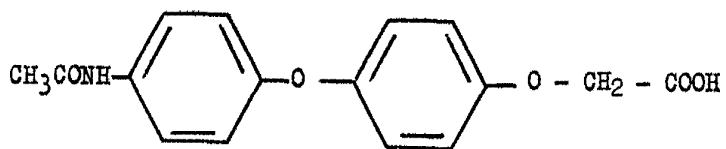
Por acilación con anhídrido acético o anhídrido de ácido benzoico se obtienen a partir de esto:

a) Acido 4-(4'-acetilaminofenoxi)-fenoxiacético. P. de F. 212°.

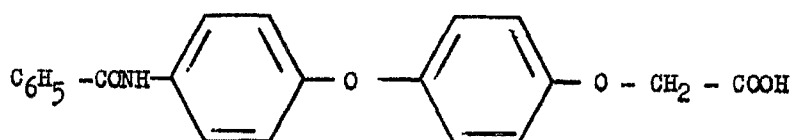
26.5.72
FC

- 18 -

375405



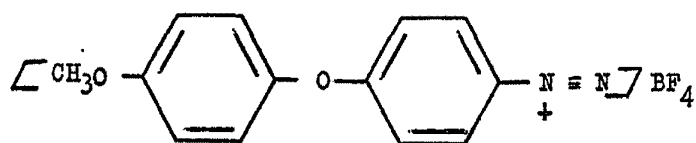
b) Acido 4-(4'-benzoilaminofenoxi)-fenoxiacético. P. de F. 221º



5

Preparación de las sustancias de partida:

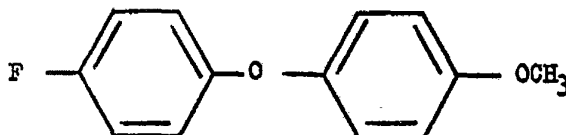
a) Fluoroborato de 4-(4'-metoxifenoxi)-fenil-
diazonio.



31 MAY 1972

Bajo agitación y enfriamiento con hielo se incorporan en 800 ml de ácido clorhídrico 2 N 108 g de 4-(4'-metoxifenoxi)-anilina. A la suspensión resultante se puede añadir gota a gota una solución de 50 g de nitrito de sodio de tal modo que no se sobrepasa la temperatura de + 10° C. Después de terminada la reacción, se sigue agitando durante una hora más y se añaden gota a gota entonces 400 ml de un ácido fluoborhídrico al 40 %. Se concentra la solución por evaporación a 40-50°C en el evaporador rotativo en vacío y se diluye con agua. Los cristales resultantes son filtrados con succión y secados. Rendimiento: 160 g.

b) 4-(4'-metoxifenoxi)-fluorobenceno.

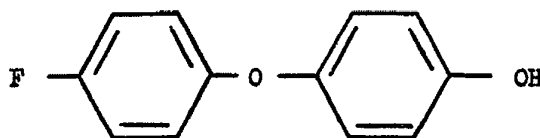


En un matraz, previamente calentado a 180°C, se introducen lentamente bajo agitación los 160 g del compuesto antes citado. Con desprendimiento de nitrógeno y fluoruro de boro se forma el 4-(4'-metoxifenoxi)-fluorobenceno. Después de completada la reacción, se recoge el producto de reacción enfriado con cloruro de metileno, se



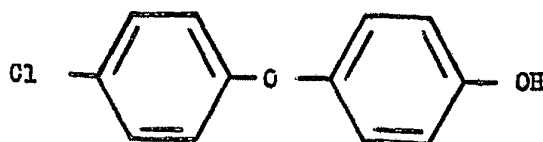
extrae por agitación con solución saturada de hidrogeno-
 -carbonato de sodio y se trata con agua todavía algunas ve-
 ces. Después de separar por destilación al disolvente or-
 gánico, se destila el residuo en vacío. Se obtienen 63 g
 5 de P. de eb.₅ = 143°

c) 4-(4'-fluorofenoxi)-fenol.



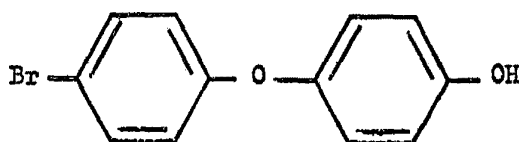
A una solución de 150 ml de ácido bromhi-
 drico al 60 % y 300 ml de ácido acético glacial se añaden los
 10 63 g del compuesto antes obtenido. A continuación se ca-
 lienta la mezcla durante 2 horas a reflujo. Después de
 concentrar en el evaporador de circulación se precipita con
 agua el fenol resultante. Cristalizando en ciclohexano, se
 obtienen 53 g de compuesto antes citado de punto de fusión
 98°.

d) 4-(4'-clorofenoxi)-fenol.



Bajo enfriamiento y agitación se incorporan en 500 ml de ácido clorhídrico 2 N, 70 g de 4-(4'-hidroxifenoxi)-anilina. Después de esto se añaden gota a gota, a una temperatura que no pasa de +10° C, 180 ml de solución 2 N de nitrito de sodio. La solución de sal de diazonio así obtenida se añade a una solución hirviente de 100 g de cloruro de cobre monovalente, 300 ml de ácido clorhídrico concentrado y 300 ml de benceno. Después de terminar la reacción se separa la fase orgánica y se extrae por agitación varias veces con agua. Después de evaporar el benceno, se recristaliza el residuo en ciclohexano. Se obtienen 30 g de punto de fusión 82°.

e) 4-(4'-bromofenoxi)-fenol.

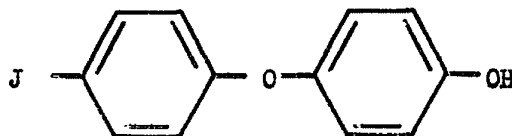


31 M.



Una solución de 202 g de 4,4'-dibromodifenil-
-éter en 1500 ml de metanol, 1500 ml de agua con 175 g de NaOH
y 6 g de polvo de cobre se calienta en el autoclave durante 8
horas a 210° C. Después de filtrar se separa por evaporación
5 en vacío el metanol. Los productos de partida que no han
reaccionado son eliminados por varias extracciones por agi-
tación con cloruro de metileno. Después de acidificar con
HCl concentrado se extrae por agitación con cloruro de meti-
leno el fenol separado. El residuo que queda después de eva-
10 porar el disolvente es agitado con benceno y es filtrado con
succión. Después de separar por evaporación el benceno, que-
dan 26 g del compuesto antes citado de punto de fusión 88°.

f) 4-(4'-yodofenoxi)-fenol.



15 Bajo enfriamiento y agitación se incorporan
en una solución de 400 ml de ácido acético glacial, 100 ml
de agua y 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, 40 g de
4-(4'-hidroxifenoxi)-anilina. A la solución resultante se

26.5.72
FC

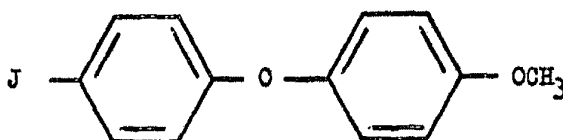
375405



puede añadir gota a gota lentamente, a una temperatura que no pasa de +10°, una solución de 14 g de nitrito de sodio en 40 ml de agua. Después de terminada la reacción, se sigue agitando durante 1/2 horas más. A continuación se puede ver
 5 ter esta solución de sal de diazonio en una mezcla continuamente agitada de 300 ml de yodo 1 N, solución de yoduro de potasio y 600 ml de cloroformo. Después de 2 horas, se reduce el yodo en exceso con solución de hidrogenosulfito de sodio. Después de separar la fase orgánica se extrae por agi-
 10 tación 2 veces más con agua. Después de evaporar el cloroformo, se obtienen 52 g de residuo que es recristalizado en ciclohexano. Se obtienen 40 g del compuesto antes citado de punto de fusión 117°.

g) 4-(4'-yodofenoxi)-anisol.

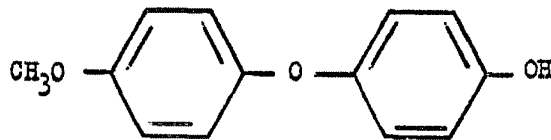
15



Bajo enfriamiento y agitación, en una solución de 200 ml de ácido acético glacial, 160 ml de ácido clorhídrico 2 N y 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, se incorporan 43 g de 4-(4'-metoxifenoxi)-anilina. A esta solución se

añade gota a gota a 0 hasta 3° C una solución de 16 g de nitrato de sodio en 50 ml de agua. Después de seguir agitando durante una hora se añade esta solución de sal de diazonio lentamente a una mezcla bien agitada (mezclador vibratorio) de 400 ml de yodo 1 N, solución de yoduro de potasio con 500 ml de cloroformo. Después de 2 horas se reduce el yodo en exceso con solución saturada de hidrogenosulfito de sodio. Después de separar la fase orgánica se extrae nuevamente por agitación con agua varias veces. El residuo que queda después de la evaporación del cloroformo es recristalizado en ciclohexano. Se obtienen 40 g del compuesto antes citado de punto de fusión 121°.

h) 4-(4'-metoxifenoxi)-fenol.



Una mezcla de 1000 ml de agua, 500 ml de metanol, 100 g de KOH, 15 g de polvo de cobre y 254 g de 4-(4'-yodofenoxi)-anisol es calentada durante 4 en el autoclave, bajo agitación, a 180-190°. Después de filtrar se evapora en vacío la cantidad principal del metanol. Se filtra con succión del compuesto de yodo que no ha reaccionado, y se acidifica

31 MAR 1972

el filtrado con ácido clorhídrico concentrado. El 4-(4'-metoxi fenoxi)-fenol se separa en forma cristalina y es filtrado con succión. Recristalizado en benceno se obtienen 71 g de punto de fusión 90°.

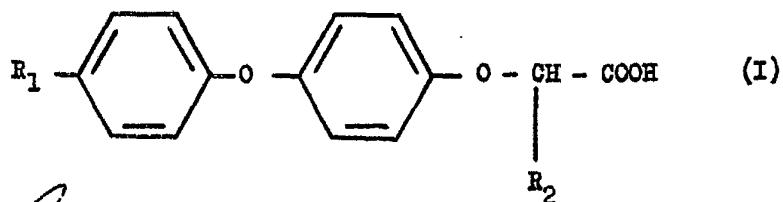
5

REIVINDICACIONES

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

10

1.- Procedimiento para la preparación de ácidos fenoxialcancarboxílicos de la fórmula general I



26.5.72

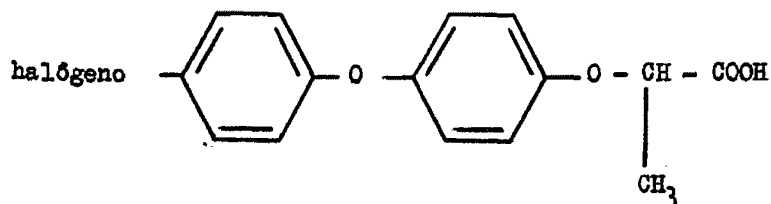
- 26 -

375405

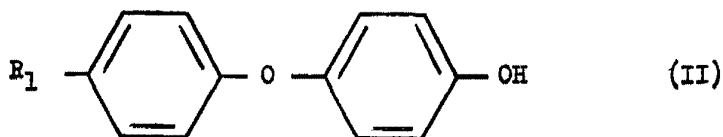
31 MAY



en la que R₁ significa un grupo nitro, amino, acilamino, alcoxí inferior o un átomo de halógeno, R₂ significa hidrógeno o un radical alcohilo de bajo peso molecular con 1 hasta 4 átomos de carbono, y de sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos, o de sus sales con bases orgánicas o inorgánicas estando excluidos los ácidos α-4-(4'-halógenofenoxi)-fenoxypropiónicos de la fórmula,



10 caracterizado porque a) se hacen reaccionar fenoles de la fórmula general II

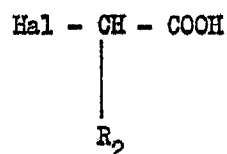


26.5.72
FC

31



en la que R_1 posee el significado anterior, con ácidos grasos alfa-halogenados de la fórmula general III



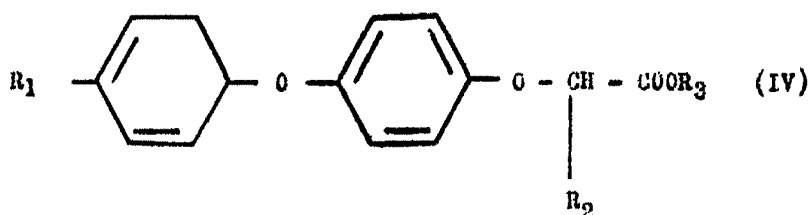
5 en la que R_2 posee el significado anterior y Hal representa un átomo de halógeno o sus sales o ésteres con alcoholes de bajo peso molecular, en presencia de agentes que separan halogenuro de hidrógeno, y eventualmente se saponifican en medio alcalino los ésteres de ácido fenoxi-alcancarboxílicos obtenidos o se esterifican los ácidos fenoxialcancarboxílicos obtenidos con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos, o b) se reducen ácidos carboxílicos de la fórmula general I en la que R_1 significa el grupo nitro, o sus ésteres o sales, y en los ácidos 4-amino-fenoxi-carboxílicos así obtenidos o sus derivados se acilan eventualmente el grupo amino por tratamiento con agentes acilantes, y eventualmente antes o después de la acilación se saponifica en medio alcalino un grupo de éster de ácido carboxílico o se esterifica un ácido carboxílico con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos o c) se transesterifican ésteres

26.5.72
FC

375405



de la fórmula general IV



en la que R_1 y R_2 poseen los significados anteriores y R_3 significa un radical alcohilo inferior, por reacción con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos, o aralifáticos de más elevado punto de ebullición.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS FENOLALCANOCARBOXILICOS.

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

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

Madrid, 31 MAYO 1972

375405

P.A.

Alberio de Elizaburu
Por Deber.

26.5.72
N/C

- 29 -

POOR
QUALITY