

377995



Case 4-3024⁺B

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	<u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE	<u>D</u> <u>K</u>

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

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

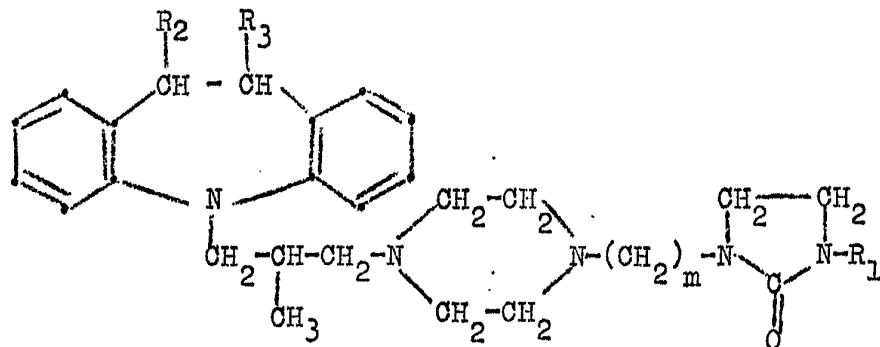
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazolidinona.

Los compuestos de imidazolidinona de la fórmula general I

5.



10.

(I)

BAD ORIGINAL

377995



en la que

m significa 2 ó 3

R₁ significa el grupo metílico o etílico y

5. R₂ y R₃ significan hidrógeno o juntas un enlace adicional así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

- Como ahora se ha encontrado, tales compuestos poseen, en especial la 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona y la 1-[2-[4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona, así como sus sales, propiedades valiosas farmacológicamente y un índice terapéutico apropiado. En la administración peroral, rectal y parentérica detienen la
10. motilidad y las reacciones condicionadas, y actúan antieméticamente y antagonicamente a la serotonina. Producen efecto en el "ensayo de la tracción" y tienen una acción escasa parasimpaticolítica y catalóptica. Los nuevos compuestos con el opipramol, (4-[3-(dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-piperazin-1-etanol) que se consideran en su acción
15. inhibidora de la motilidad y antiemética así como en el "ensayo de la tracción". Estas cualidades de acción, que pueden comprenderse mediante ensayos usuales elegidos [véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch.Int.Pharmacodyn, 120, 450 (1959) y W. Theobald et al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)], caracterizan a los nuevos compuestos como apropiados para el tratamiento de trastornos psicósomáticos.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención se preparan compuestos de la fórmula general I,

377995



- por ejemplo amida sódica o lítica, además los metales alcalinos, por ejemplo sodio o litio, los hidruros de metales alcalinos, por ejemplo hidruro de sodio o de litio, además un compuesto orgánico de metal alcalino, por
5. ejemplo litiobutilo o litiofenilo. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte. En calidad de disolventes son apropiados por ejemplo los hidrocarburos, como benceno, tolueno o xileno.
10. Un material de partida de la fórmula general II, es por ejemplo la 1-[2-[4-(2-metil-3-cloro-propil)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona, que puede prepararse por ejemplo como sigue: se parte de
15. alfa-4-dimetil-1-piperazinpropanol, que se acila con anhídrido acético en piridina para dar 1-(2-metil-3-acetoxi-propil)-4-metil-piperazina; el producto de acilación produce con bromocianógeno en benceno, 4-(2-metil-3-acetoxi-propil)-1-piperazincarbonitrilo bruto, que se hidroliza con ácido clorhídrico para dar alfa-metil-1-
20. -piperazinpropanol y simultáneamente se descarboxila el derivado de piperazinpropanol se condensa con 1-(2-cloro-etil)-3-metil-2-imidazolidinona en presencia de yoduro sódico y carbonato potásico en dietiloetona para dar 1-[2-[4-(2-metil-3-hidroxi-propil)-1-piperazinil]-etil]-
25. -3-metil-2-imidazolidinona, que se transforma con gas clorhídrico en cloroforno en el diclorhidrato. Por último se substituye el grupo hidroxílico del diclorhidrato con ayuda de cloruro de tionilo por cloro y el diclorhidrato se transforma en lejía de sosa concentrada en la base

377995



libre. Otros materiales de partida de la fórmula general II pueden prepararse análogamente.

- Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación, eventualmente en forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.
5. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I con un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal o con una solución del mismo. De
10. preferencia se elige para la reacción disolventes orgánicos, en los que la sal originada es difícilmente soluble, separándose mediante filtración. Tales disolventes son por ejemplo, metanol, acetona, metiletilcetona, etanol, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.
15. Para la utilización como medicamentos, pueden utilizarse en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos cuyos aniones no son tóxicos en las dosificaciones que entran en consideración. Además es ventajoso
20. cuando las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico,
25. el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, 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 ácido benzoico, el ácido salicí-

377995



lico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico

- Las nuevas materias activas, como ya se citó anteriormente, se administran peroral, rectal o parentéricamente. La dosificación depende de la forma de aplicación de la especie, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales de las mismas tolerables farmacéuticamente se encuentra entre 0,3 mg/kg y 4,3 mg/kg para animales de sangre caliente.
5. Las formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia de 5 a 1.000 mg de una materia activa según la invención.

- Las formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen como materia activa, de preferencia entre 1 y 90% de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales tolerable farmacéuticamente. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o para formar núcleos de gragea. Los núcleos de grageas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas que todavía pueden contener por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca, que está disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

377995



preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizantes y sustancias amortiguadoras apropiadas, en solución acuosa.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle

5. la preparación de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas.
 - a) Se mezclan 250 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona con 175,80 gramos de lactosa y 169,70 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 160 gramos de almidón de patata, 200 gramos de talco, 2,50 gramos de estearato magnésico y 32 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
 - b) Se prepara un granulado a partir de 250 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, que se mezcla tras el secado con 56,60 gramos de anhídrido silícico coloidal 165 gramos de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sa-
10. de lactosa y 169,70 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 160 gramos de almidón de patata, 200 gramos de talco, 2,50 gramos de estearato magnésico y 32 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
- 15.
- 20.
- 25.

377995



carosa cristalizada, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma arábiga, 0,22 gramos de colorante y 1,5 gramos de dióxido de titanio y se secan. Las grageas obtenidas pesan 120 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.

5. c) Para preparar 1000 cápsulas con 25 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 25 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona con 248,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 2,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph.Helv. V). El granulado se mezcla con 10,0 gramos de almidón de maíz seco y 15,0 gramos de talco y se llenan homogéneamente 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.
- 10.
15. d) Se elabora una masa para supositorios a partir de 2,5 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona y 167,5 gramos de Adeps solidus y con ello se cuellan 100 supositorios con 25 mg de contenido de materia activa cada uno.
- 20.
25. e) Se llenan ampollas con una solución de 25 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona en 1 litro de agua y se esterilizan. Una ampolla contiene una solución al 2,5% de 25 mg de materia activa.

Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la inven

= 10 =
377995



ción. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

- Se disuelven 11,3 gramos (0,03 moles) de diclorhidrato de 1-[2-[4-[2-metil-3-cloropropil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona en 15 cc de agua, la solución se recubre con tolueno y se adiciona bajo refrigeración de hielo 30 cc de lejía de sosa concentrada. La solución toluénica, que contiene la base liberada, se separa de la fase acuosa y se seca sobre hidróxido sódico. Luego esta solución se instila a 75° a una suspensión de 5H-dibenz[b,f]azepina sódica, que se preparó bajo exclusión de humedad y bajo nitrógeno mediante calentamiento durante 1 hora a 85° y bajo agitación a partir de 1,36 gramos (0,035 moles) de amida sódica en 3 cc de tolueno absoluto y 5,8 (0,03 moles) de 5H-dibenz[b,f]azepina en 60 cc de tolueno absoluto. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 16 horas, se enfría y se lava con agua. La fase orgánica se separa y se extrae con ácido clorhídrico 2-n. De la solución clorhídrica precipita con amoniaco concentrado la base libre y se extrae con éster etílico del ácido acético. La solución de éster etílico del ácido acético se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo cristaliza en éter. La 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona amarilla obtenida funde a 107-109°. La base libre se disuelve en metiletilcetona y con ácido clorhídrico etanólico se transforma en el diclorhidrato, punto de fusión del diclorhidrato 223-224°; rendimiento en diclorhidrato, 11,3 gramos, 70,8% del valor teórico.

SECRET

= 11 =

377995



La 1-[2-[4-(2-metil-3-cloro-propil)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona utilizada como materia de partida, se prepara como sigue:

- b) Se mezcla 86 gramos (0,5 moles) de alfa,4-dimetil-1-piperazin-propanol con 100 cc de piridina absoluta y se adiciona a gotas bajo refrigeración de hielo a 10-20°, 61,5 gramos (0,6 moles) de anhídrido acético. La mezcla reaccional toñida de anaranjado se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra en vacío. El residuo se enfría con hielo y se adiciona amoníaco concentrado hasta que el pH de la solución obtenida se encuentra en 9. La base libre precipitada se fija en éster etílico del ácido acético, la solución se seca con sulfato sódico y se concentra en vacío. el residuo destila al alto vacío. La 1-(2-metil-3-acetoxi-propil)-4-metil-piperazina obtenida hierve a 64-69°/0,03 Torr; rendimiento 101,5 gramos, 94,8% del valor teórico.
- c) Se disuelve 48,8 gramos (0,46 moles) de bromocianógeno en 200 cc de benceno absoluto y se instala bajo refrigeración de hielo en el término de 45 minutos, 90 gramos (0,42 moles) de 1-(2-metil-3-acetoxi-propil)-4-metil-piperazina, que se disuelve en 300 cc de benceno absoluto. Luego la mezcla reaccional se hierve durante 75 minutos bajo reflujo, se enfría, se succiona del precipitado originado y se lava con benceno. Lo filtrado se concentra en vacío, después de lo cual se obtienen 81,5 gramos de carbonitrilo bruto de 4-(2-metil-3-acetoxi-propil)-1-piperizina.

91,0 gramos de este producto bruto se hierven a reflujo durante 18 horas con 600 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se



- obtiene una solución, que se concentra en vacío. Al residuo se adiciona bajo refrigeración de hielo y agitación, paulatinamente, 300 cc de lejía potásica concentrada. Se separa la fase superior, que contiene la base libre y se fija en benceno.
5. La solución bencénica se seca al baño maría con hidróxido sódico y se concentra. El residuo se destila al alto vacío. El alfa-metil-1-piperazinpropanol obtenido hierve a 74-78°/0,007 Torr.
- d) 15,8 gramos (0,1 mol) del compuesto obtenido según
10. e) se hierve a reflujo durante 17 horas en 100 cc de dietilcetona con 1,0 gramos (0,006 moles) de yoduro sódico, 7,0 gramos (0,050 moles) de carbonato potásico y 16,3 gramos (0,1 mol) de 1-(2-cloro-etil)-3-metil-2-imidazolidinona. Se filtra por succión el precipitado originado, se le lava con dietilcetona y lo filtrado se concentra en vacío. El residuo se destila
15. al alto vacío. La 1-[2-[4-(2-metil-3-hidroxi-propil)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona obtenida hierve a 173-180°/0,008 Torr; n_D^{24} : 1.5070; rendimiento 26 gramos, 91,5% del valor teórico.
20. e) Se disuelve 14,0 gramos (0,05 moles) del compuesto obtenido según d) en 40 cc de cloroformo y en esta solución se introduce gas clorhídrico seco hasta reacción ácido congo. Luego se instila 30 cc (0,41 moles) de cloruro de tionilo y la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 6 horas. Se
25. filtra por succión el diclorhidrato formado de 1-[2-[4-(4-metil-3-cloro-propil)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona y se lava con cloroformo, el diclorhidrato funde a 251-254° bajo descomposición; rendimiento 13,4 gramos, 71% del valor teórico.



377995

EJEMPLO 2

- Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 11,3 gramos (0,03 moles) el diclorhidrato de 1-[2-[4-(2-metil-3-cloro-propil)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona
5. elaborado según el Ejemplo 8 d) que se transforma en la base libre, y 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina sódica, que se preparó a partir de 1,36 gramos (0,035 moles) de amida sódica y 5,85 gramos (0,030 moles) de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, la 1-[2-[4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona
10. de punto de fusión 58-63° (en éter-éter de petróleo), punto de fusión del diclorhidrato 231-234°; rendimiento 7,3 gramos, 53% del valor teórico.

EJEMPLO 3

15. 14,2 gramos (0,05 moles) de la 1-[2-[4-(2-metil-3-hidroxipropil)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona elaborada según en Ejemplo 1 d), disueltos en 40 cc de benceno absoluto, se tratan bajo nitrógeno y agitación con una dispersión de 1,15 gramos (0,05 moles) de sodio en 1,15 gramos de
20. parafina y se calienta a 70-75° durante 90 minutos. A la mezcla reaccional enfriada se adiciona a gotas a 0-5°, una solución de 9,5 gramos (0,05 moles) de cloruro p-toluensulfonílico en 40 cc de benceno absoluto. Luego la mezcla reaccional se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtra
25. del precipitado sobre Celit R N° 545 (tierra de diatomeas purificada, marca de la firma Johns Manville, International Corp.) y se lava con benceno.

A continuación, la solución bencénica que contiene la 1-[2-[4-[2-metil-3-(p-tolilsulfonilo)-propil]-1-piperazinil]-

= 14 =

377995



- etil]-3-metil-2-imidazolidinona, se adiciona a gotas a 50° a una dispersión de 5H-dibenz[b,f]azepina sódica en tolueno absoluto, que se preparó a partir de 2,11 gramos (0,054 moles) de amida sódica en 4 cc de tolueno absoluto y 9,7 gramos (0,050 moles) de 5H-dibenz[b,f]azepina en 110 cc de tolueno absoluto según el Ejemplo 1 a). Luego la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 16 horas. Se enfría y se trata con agua. La fase orgánica se separa, se extrae con ácido clorhídrico 2-n, precipita de la solución clorhídrica con amoníaco concentrado, la base libre. La base libre se fija en solución de éster etílico de ácido acético, la solución de éster etílico de ácido acético se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo cristaliza en éter, después de lo cual se obtiene la 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona de punto de fusión 107-109°; rendimiento 9,8 gramos, 39% del valor teórico.
5. 10. 15.

EJEMPLO 4

- A una suspensión de 8,2 gramos (0,21 moles) de amida sódica en 150 cc de tolueno absoluto se adiciona a gotas a 0-10° bajo agitación, exclusión de humedad y bajo nitrógeno, una solución de 5,0 gramos (0,21 moles) de 1-[2-[4-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona en 50 cc de tolueno absoluto. La mezcla reaccional se calienta durante 1 hora a 85°, se enfría y se adiciona a gotas a 0-5°, 40,0 gramos (0,21 moles) de cloruro p-tolilsulfonílico, disuelto en 100 cc de tolueno. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se succiona del cloruro sódico precipitado. Lo filtrado contiene la 1-[2-[4-[3-(p-tolilsulfoniloxi)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-
20. 25.

= 15 =
377995



-2-imidazolidinona, disuelta en tolueno.

- Además se elabora una suspensión de la sal sódica de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azopina como sigue: 40,6 gramos (0,2 moles) de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azopina se disuelven a 80° en 200 cc de tolueno absoluto y se trata bajo nitrógeno, agitación y exclusión de humedad con una suspensión de 8,2 gramos (0,21 moles) de amida sódica en 30 cc de tolueno absoluto. Se agita de nuevo y se calienta la mezcla durante una hora a 85°.
- 5.
10. A continuación se adiciona en forma de gotas la solución elaborada de 1-[2-[4-[3-(p-tolilsulfoniloxi)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona en tolueno en la suspensión de la sal sódica de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azopina en tolueno. La mezcla reaccional se hierve durante 24 horas a reflujo, se enfría y se concentra bajo vacío de trompa de agua. El residuo se fija en éster etílico del ácido acético y la solución de éster etílico de ácido acético se extrae con ácido clorhídrico 2-n. El extracto clorhídrico se regula alcalinamente con amoníaco concentrado y la base liberada se sacude con éster etílico de ácido acético.
- 15.
20. La solución de éster etílico de ácido acético se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo vacío de trompa de agua. El residuo se fija en metiletilcetona y la base libre, bruta, disuelta con ácido clorhídrico etanólico se transforma en el diclorhidrato. El diclorhidrato obtenido de 1-[2-[4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azopin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona funde a 210-216°.
- 25.

= . =

377995



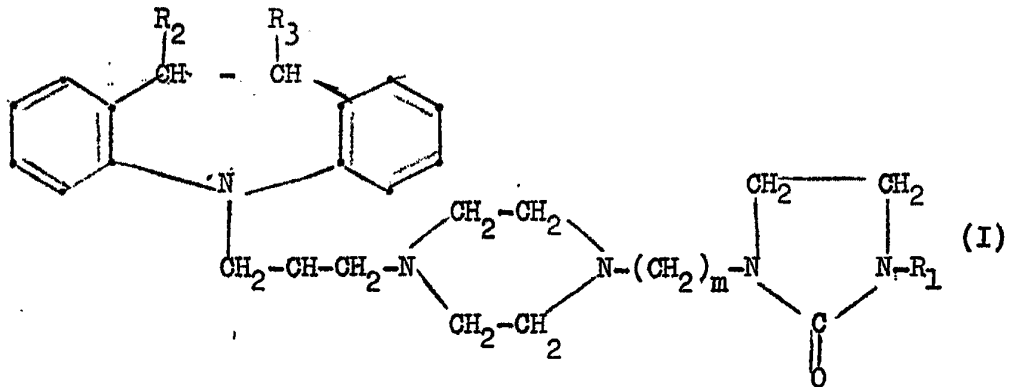
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 4799/69 del 28.3.69.

25.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazolidinona de la fórmula general I

10.



15.

en la que

\underline{m} significa 2 ó 3,

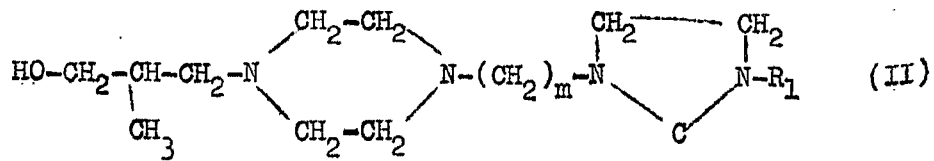
R_1 significa el grupo metílico o etílico y

R_2 y R_3 significan hidrógeno o juntas un enlace adicional,

20.

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de un agente de condensación básico, un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II,

[Handwritten signature and scribbles at the bottom of the page]

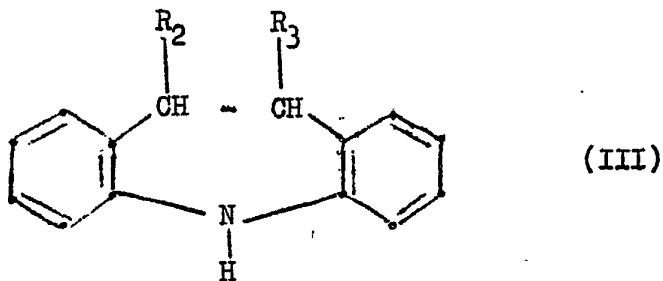


en la que

5. m y R_1 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con un compuesto de la fórmula general III,

10.



en la que

15. R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y eventualmente el producto reaccional se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazolidinona.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 de Marzo de 1970

P. a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO