

432439

14 ENE. 1975

P.- 59.081

Lu 10-153

Int. Cl.:

C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de KEFALAS A/S

entidad danesa

establecida en Ottiliavej 7-9; 2500 Copenhague-Valby,
Dinamarca

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
XANTENO Y TIOXANTENO".

(Clase Internacional C07d)

4-1-75

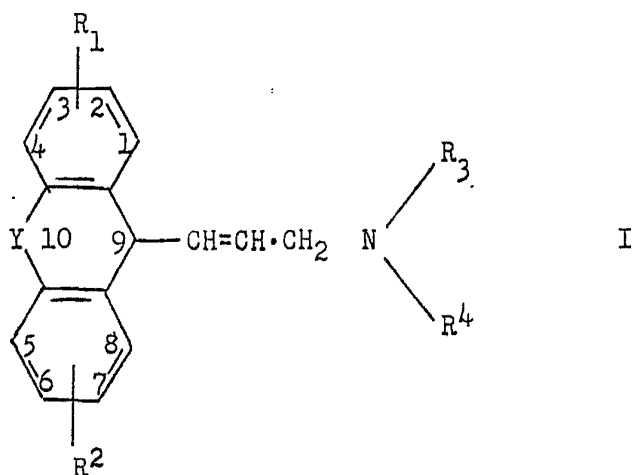
- 1 -

BAD ORIGINAL

La presente invención se refiere a un método para la preparación de nuevos derivados de xanteno y tioxanteno

5

10



15

20

25

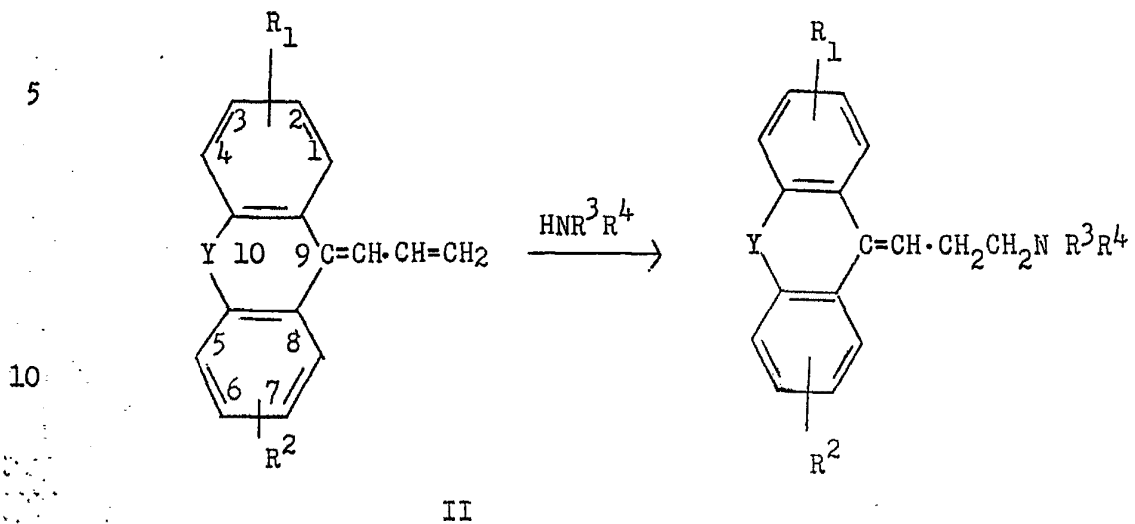
donde Y representa azufre u oxígeno, R^1 representa hidrógeno, cloro, trifluorometilo o dimetilsulfamóilo, R^2 representa hidrógeno o fluor, y R^3 y R^4 representa cada uno hidrógeno o metilo, con tal de que R^3 y R^4 no puedan representar ambos hidrógeno, o R^3 y R^4 , considerados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de piperazina o piperidina opcionalmente sustituido en la posición 4 por un grupo metilo o un grupo 2-hidroxietilo, esterificado si se desea con un ácido carboxílico alifático que tiene uno a diecisiete átomos de carbono inclusive, así como a sales de adición de ácido no tóxicas del mismo.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuesto de fórmula I, un método para prepararlos, un método para aliviar, paliar, mitigar o inhibir las manifestaciones de ciertas anormalidades fisiológico-sicológicas de animales con ellos, y composiciones farmacéuticas que comprenden tales nuevos compuestos como ingredientes activos. Otros objetos serán evidentes para los expertos en la técnica, y aún otros objetos se harán evidentes en lo que sigue.

Durante algunos años, los diaxantenos sustituidos con aminoalcoholideno que tienen un sustituyente en la posición 2 de los anillos fenílicos han resultado útiles como tranquilizantes y neurolépticos en el tratamiento de sicosis, y entre ellos se pueden mencionar el clorprotixeno (trans-9-(3-dimetilaminopropilideno)-2-cloro-tioxanteno), clopentixol (9- β (4-(2-hidroxiethyl)-piperazinil-(1))-propilideno-7-2-cloro-tioxanteno) y flupentixol (9- β (4-(2-hidroxiethyl)piperazinil-(1))-propilideno-7-2-trifluorometil-tioxanteno).

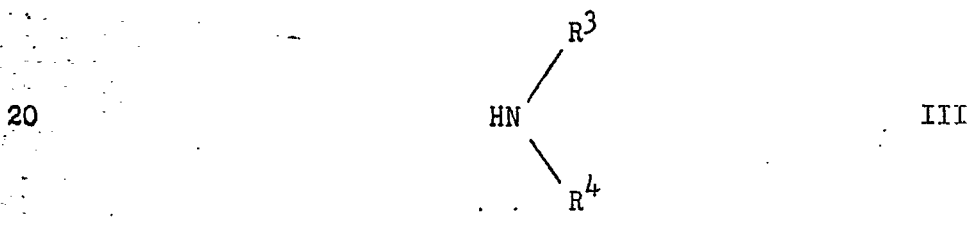
Un método de confianza, útil para la preparación de esos tioxantenos, consiste en la adición de una amina a un 9-alilidén-tioxanteno, con lo que se obtienen aminopropilidéntioxantenos en rendimientos satisfactorios cuando la reacción se efectúa a temperaturas elevadas. La reacción se puede ilustrar por el siguiente

esquema de reacción:



15

Sorprendentemente, se ha hallado ahora según el método de la presente invención que cuando un compuesto de fórmula II, donde Y, R¹ y R² son según se ha definido anteriormente, se trata con una amina de fórmula:

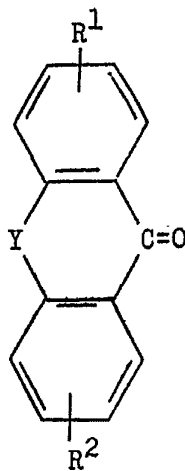


25

aproximadamente a temperatura ambiente y excluyendo la luz, se obtiene un compuesto de fórmula I que se puede aislar como base libre o en forma de una sal de adición

de ácido no tóxica, y en el caso de que el compuesto de fórmula I contenga un grupo hidroxilo libre, si se desea, haciendo reaccionar con un derivado reactivo de un ácido carboxílico alifático que tenga 1-17 átomos de carbono inclusive, y aislando el éster formado como base libre o sal de adición de ácido no tóxica de la misma. La adición se efectúa preferiblemente en un disolvente inerte, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, y con exceso de la amina de fórmula III.

Los compuestos de partida de fórmula II se preparan haciendo reaccionar un xanteno o tioxanteno de fórmula:



donde Y, R¹ y R² son según se han definido antes, con bromuro de alil magnesio, hidrolizando el complejo de Grignard formado, y deshidratando el xantenol o tioxantenol de manera bien conocida, por ejemplo como se des

cribe en la patente de los EE.UU. nº 3.116.291.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos de fórmula I en los que Y es azufre, R¹ es cloro, trifluorometilo o dimetilsulfamóilo en la posición 2, R² es hidrógeno o fluor en la posición 6, y R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de piperazina sustituido con 2-hidroxietilo, opcionalmente esterificado con un resto de ácido carboxílico alifático de 1-17 átomos de carbono inclusive.

Esta invención incluye también las sales farmacéuticamente aceptables de las bases de fórmula I con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Tales sales se preparan fácilmente por métodos conocidos en la técnica. Se hace reaccionar la base con la cantidad calculada de ácido orgánico o inorgánico en un disolvente acuoso miscible, tal como acetona o etanol, con aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento, o con un exceso del ácido en disolvente acuoso inmiscible, tal como éter etílico o cloroformo, separándose directamente la sal deseada. Son ejemplos de tales sales orgánicas aquellas con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, embónico, succínico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico,

málico, mandélico, cinnámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico y teofilinacético, así como las δ -haloteofilinas, por ejemplo δ -bromoteofilina. Son ejemplos de tales sales inorgánicas aquellas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Desde luego, esas sales se pueden preparar también por el método clásico de doble descomposición de sales apropiadas, que es bien conocido en la técnica.

Los nuevos compuestos de fórmula I pueden existir en forma de dos isómeros geométricos. Los isómeros individuales tienen los efectos farmacodinámicos valiosos en grados variables. Los isómeros simples, y su aislamiento, caen análogamente dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I y sus sales no tóxicas de adición de ácido se pueden administrar tanto oral como parenteralmente, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones para inyección.

Cuando se preparan ésteres de compuestos de fórmula I que tienen un grupo hidroxilo, es decir, cuando R^3 y R^4 , considerados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de piperazina o piperidina sustituido en

la posición 4 con un grupo 2-hidroxietilo, el derivado reactivo del ácido carboxílico alifático en cuestión es ventajosamente un haluro de ácido o anhídrido de ácido del ácido. Como ácidos útiles para este fin se pueden mencionar el ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido enántico, ácido decanoico, ácido hendecanoico y ácido palmítico. Sin embargo, otros ácidos se pueden usar igualmente bien.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el método y los productos de la presente invención, pero se han de entender como ejemplos solamente, y no se han de considerar como limitativos.

Ejemplo 1: 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-propenil)tioxanteno y su diclorhidrato.

El material de partida, 2-trifluorometil-6-fluoro-9-alilidéntioxanteno, se preparó de la siguiente manera:

200 gramos de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-tioxantona se añadieron a una solución de Grignard preparada a partir de 160 gramos de bromuro de alilo y 192 gramos de magnesio en 1 litro de éter. La mezcla se trató a reflujo durante 15 minutos, se dejó enfriar y se vertió en solución acuosa de cloruro amónico. La fase etérea se separó, se sometió a extracción con 300 mililitros de

agua tres veces, y la fase éter se evaporó bajo vacío.
El residuo se disolvió en 300 mililitros de benceno y se
añadieron 70 mililitros de anhídrido acético, 3 mililitros
de cloruro de acetilo y una gota de ácido sulfúrico con-
centrado. La mezcla se calentó en un baño de vapor de
5 agua a aproximadamente 65 grados centígrados, hasta que
empieza la deshidratación, y luego durante 15 minutos
más. Tras enfriar, la mezcla se vertió en hielo machaca-
do, se hizo alcalina con hidróxido sódico, se sometió a
10 extracción con 1 litro de éter, se lavó 3 veces con 100
mililitros de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhi-
dro, y se evaporó bajo vacío. Rendimiento: 210 gramos de
2-trifluorometil-6-fluoro-9-alilidentioxanteno, en forma
de aceite amarillo.

15 60 gramos de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-
-alilidentioxanteno se disolvieron en 200 mililitros de
N-(2-hidroxietil)-piperazina y se dejaron reposar a
temperatura ambiente en la oscuridad, durante 100 horas.
La mezcla se vertió en 1 litro de agua y se sometió a
20 extracción con 1 litro de éter. La fase etérea se
separó, se lavó tres veces con 200 mililitros de agua,
y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras fil-
trar, el diclorhidrato se precipitó directamente de la
fase etérea, con una solución etérea de cloruro de hidró-
25 geno seco. Se decantó el éter y se cristalizó el diclorhi-

drato con 2-propanol/acetona (1:1). Tras recristalización con etanol del 99%/éter (1:1), funde a 199-202 grados centígrados. Rendimiento: 16,5 gramos del diclorhidrato de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)pi
5 perazin-1-il)-1-propenil)-tioxanteno.

Ejemplo 2: 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-metilpipe
razin-1-il)-1-propenil)tioxanteno y su diclorhi
drato.

10 50 gramos de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-
-alilidentioxanteno se mezclaron con 50 gramos de N-metil
pipérazina, y se dejaron reposar en la oscuridad a tempe-
ratura ambiente, durante 150 horas. La mezcla se vertió
en 1 litro de agua, y se sometió a extracción con 1 litro
15 de éter, y la fase etérea se lavó 3 veces con 200 mili-
litros de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro,
y se filtró. El diclorhidrato se precipitó añadiendo éter
saturado de cloruro de hidrógeno seco, y la fase etérea
se decantó. 9 gramos del diclorhidrato de 2-trifluorome-
20 til-6-fluoro-9-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-propenil)-
-tioxanteno cristalizaron con etanol del 99%/acetona (1:1),
y fundieron a 268-270 grados centígrados.

Ejemplo 3: 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-dimetilamino-
-1-propenil)tioxanteno y su clorhidrato
25 50 gramos de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-

-alilidentioxanteno se disolvieron en una solución al 30% de dimetilamina en etanol, y se dejaron reposar en la oscuridad a temperatura ambiente durante 150 horas. La mezcla se trabajó como se ha descrito en el Ejemplo 1, salvo en que el clorhidrato de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-dimetilamino-1-propenil)tioxanteno precipitado de éter cristalizó con acetona/éter (1:1), y fundió a 177-180 grados centígrados. Rendimiento: 14 gramos.

5

Ejemplo 4: 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)-1-propenil)xanteno y su dioxalato.

10

El material de partida, 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(2-aliliden xanteno, se preparó de la siguiente

20

manera: se calentó hasta 150 grados centígrados en un calentador de reflujo, tras lo cual se puso un condensador de reflujo en un cuello del matraz, y se continuó el calentamiento durante 3 horas a 160 grados centígrados. La dimetilformamida se separó por destilación bajo vacío. El residuo se suspendió en agua y se sometió a extracción con cloroformo, y la capa de cloroformo se separó, se

25

4-1-75

5

lavó con agua, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en 1500 mililitros de etanol del 96% y 500 mililitros de agua, tras lo cual se añadieron 530 gramos de hidróxido potásico en pequeñas porciones, y la mezcla se trató a reflujo durante 18 horas. Se añadieron gota a gota 700 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, y se evaporó el etanol, tras lo cual la mezcla se enfrió y se sometió a extracción con 2000 mililitros de éter. La fase etérea se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó bajo vacío. El residuo consistió en ácido 2-(3-fluorofeniloxy)-5-trifluorometil-benzoico, en forma de aceite. Rendimiento: 700 gramos.

10

15

20

25

Se disolvieron 700 gramos de ácido 2-(3-fluorofeniloxy)-5-trifluorometilbenzoico en 3000 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, con lo que la temperatura se elevó a 60 grados centígrados. La mezcla se agitó a 45-50 grados centígrados durante una hora, y luego se vertió sobre 10 litros de hielo machacado. El precipitado se separó por filtración, se suspendió en 1000 mililitros de acetona, se hizo alcalino con amoníaco acuoso concentrado, y se volvió a precipitar con hielo y agua hasta un volumen de 10 litros. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío, tras lo cual se recristalizó, produciendo 167 gramos de 2-trifluorometil-6-

-fluoroxanten-9-ona, que funde a 140-142 grados centígrados.

Se añadieron gota a gota 121 gramos de bromuro de alilo a 140 gramos de virutas de magnesio en 2000 mililitros de éter seco, tras lo cual la mezcla se trató a reflujo durante 30 minutos. Se decantó la fase etérea, y las virutas de magnesio se lavaron dos veces con 200 mililitros de éter seco. Se añadieron a las fases etéreas combinadas 164 gramos de 2-trifluorometil-6-fluoro-xanten-9-ona, y se trató la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Luego se vertió la mezcla en una solución acuosa de cloruro amónico. Se separó la fase etérea, y se lavó tres veces la fase etérea con 500 mililitros de agua, se secó la fase etérea sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó bajo vacío. El residuo consistía en 220 gramos de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-alilxanten-9-ol, que se disolvió en 250 mililitros de benceno seco, y se añadieron 70 mililitros de anhídrido acético y 3 mililitros de cloruro de acetilo. La mezcla se calentó suavemente hasta 60 grados centígrados, donde empezó la reacción. Tras 10 minutos, la mezcla se vertió sobre hielo machacado, se añadieron 200 mililitros de hidróxido sódico concentrado, y la mezcla resultante se sometió a extracción con 1000 mililitros de éter, se separó la fase etérea, se lavó

tres veces con 200 mililitros de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó bajo vacío, con lo que se obtuvieron 200 gramos de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-alilidenxanteno en forma de aceite amarillo.

5 Se disolvieron 50 gramos de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-alilidenxanteno en 50 gramos de N-(2-hidroxietil)-piperazina y 50 mililitros de etanol del 99%, y se dejó reposar la mezcla en la oscuridad a temperatura ambiente, durante 190 horas. Se vertió la mezcla en 1000 mililitros de agua, y se sometió a extracción con 1000 mililitros de éter, y la fase etérea se separó, se lavó tres veces con 200 mililitros de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el dioxalato precipitó por adición de una solución de ácido oxálico en acetona. La fase etérea se decantó y el precipitado se recristalizó con acetona.

10

15

Así se obtuvieron 3,2 gramos del dioxalato de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-propenil)xanteno, en forma de cristales blancos que funden a 220-222 grados centígrados.

20 Ejemplo 5: Cuando se efectuó el Ejemplo 4 usando 50 gramos de 4-(2-hidroxietil)piperidina en vez de N-(2-hidroxietil)piperazina, se obtuvieron 14 gramos del dioxalato de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)-1-propenil)xanteno, en forma de

25 cristales blancos que funden a 109-111 grados cen-

tígrados.

Ejemplo 6: 2-cloro-9-(3-dimetilamino-1-propenil)-tioxa-
teno, su clorhidrato y su oxalato.

5 Cuando se efectuó el Ejemplo 3 usando 50
gramos de 2-cloro-9-alilidentioxanteno en vez de 50 gra-
mos de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(2-propeniliden)-tia-
xanteno, se obtuvo el clorhidrato de 2-cloro-9-(3-dime-
tilamino-2-propenil)-tiaxanteno, en forma de cristales
10 incoloros que funden a 191-193 grados centígrados. Ren-
dimiento: 20 gramos.

 El oxalato correspondiente funde a 157-160
grados centígrados.

15 Ejemplo 7: 2-cloro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-
-1-il)-1-propenil)tioxanteno y su diclorhi-
drato.

 Cuando se efectuó el Ejemplo 1 usando 60 gra-
mos de 2-cloro-9-alilidentioxanteno en vez de 2-trifluo-
rometil-6-fluoro-9-alilidentioxanteno, se obtuvo el clorhi-
drato de 2-cloro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-
-1-propenil)tioxanteno, que funde a 250-260 grados cen-
20 tígrados. Rendimiento: 8 gramos.

Ejemplo 8: 2-trifluorometil-9-(3-(4-(2-hidroxietil)pi-
perazil-1-il)-1-propenil)tioxanteno y su
25

diclorhidrato.

5 Cuando se efectuó el Ejemplo 1 usando 60 gramos de 2-trifluorometil-9-alilidentioxanteno en vez de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-alilidentioxanteno, se obtuvo el diclorhidrato de 2-trifluorometil-9-(3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-1-propenil)tioxanteno, en forma de cristales incoloros que funden a 205-209 grados centígrados.

Ejemplo 9: Otros tioxantenos y xantenos sustituidos con 1-propenilo.

10

De la misma manera, partiendo del 9-alilidentioxanteno o xanteno sustituido de forma apropiada, se prepararon:

15

2-dimetilsulfamoil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperidil)-1-propenil)tioxanteno y su maleato.

2-dimetilsulfamoil-6-fluoro-9-(3-(4-metil-piperazinil)-1-propenil)tioxanteno y su diclorhidrato.

20

2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-metilamino-1-propenil)tioxanteno y su clorhidrato.

2-trifluorometil-9-(3-dimetilamino-1-propenil)tioxanteno y su clorhidrato.

4-cloro-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietyl)-piperazin-1-il)-1-propenil)tioxanteno y su diacetato.

25

4-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-dimetilamino-1-propenil)tioxanteno y su clorhidrato.

4-1-75

9-(3-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)-1-propenil)tioxanteno y su diclorhidrato.

9-(3-dimetilamino-1-propenil)tioxanteno y su clorhidrato.

5 Ejemplo 10: 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)-piperidin)-1-propenil)tioxanteno y su sulfato.

10 Cuando se efectuó el Ejemplo 1 usando 4-(2-hidroxietil)-piperidina en vez de N-(2-hidroxietil)-piperazina, y usando ácido sulfúrico en vez de cloruro de hidrógeno, se obtuvo el sulfato de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)-piperidin)-1-propenil)-tioxanteno, en forma de sustancia cristalina blanca que funde sin precisión a aproximadamente 100 grados centígrados.

15

Ejemplo 11: Ester de ácido palmítico de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-propenil)tioxanteno.

20 9 gramos de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)-1-propenil) se disolvieron en 50 mililitros de acetona seca, y la solución se enfrió hasta cero grados centígrados. A esa temperatura se añadieron 10 gramos de cloruro de palmitoílo, y se dejó reposar la mezcla en la oscuridad

25

mientras se agitaba durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió un exceso de cloruro de hidrógeno seco en éter, y la mezcla se evaporó bajo vacío. Se añadió éter seco, y se filtró la mezcla. El precipitado céreo se secó en un desecador, se pulverizó y se convirtió en la base por extracción con 200 mililitros de éter a partir de una solución alcalina fría. La fase etérea se agitó con 100 mililitros de solución de hidróxido sódico 1N, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó bajo vacío. El residuo aceitoso, que pesó 8,3 gramos, era el éster de ácido palmítico de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-propenil)tioxanteno.

El espectro UV mostró una extinción máxima $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 156$ a $278 \mu\text{m}$.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el día 30 de Noviembre de 1973, bajo el Nº 55759/73 (Provisional), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

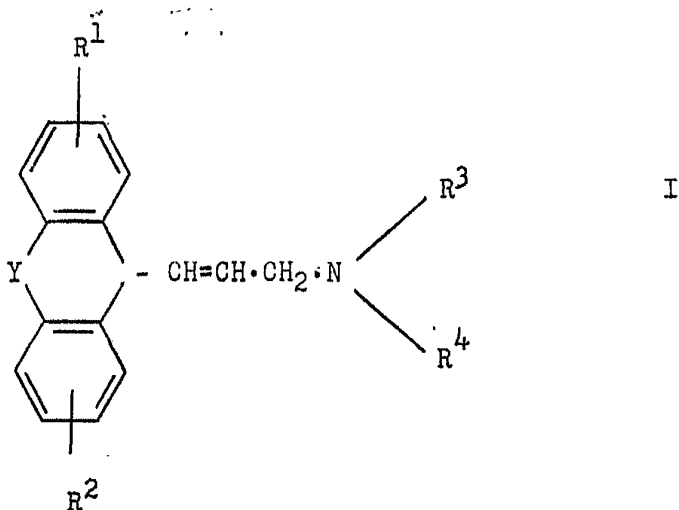
Los puntos de invención propia y nueva,
5 que se presentan para que sean objeto de esta solicitud
de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son
los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método para preparar derivados
de xanteno y tioxanteno de la siguiente fórmula:

10

15

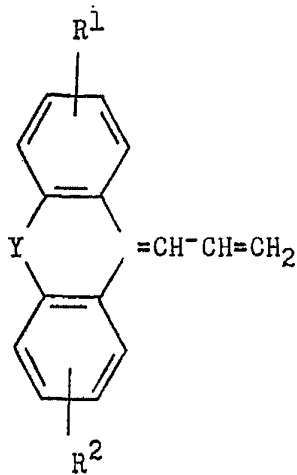
20



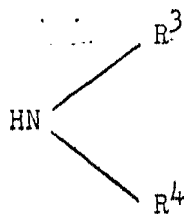
25

donde Y representa azufre u oxígeno, R¹ representa hidrógeno, cloro, trifluorometilo o dimetilsulfamóilo, R² representa hidrógeno o fluor, y R³ y R⁴ representan, cada uno, hidrógeno o metilo, con tal de que R³ y R⁴ no puedan representar ambos hidrógeno, o R³ y R⁴, tomados

conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de piperazina o piperidina, opcionalmente sustituido en la posición 4 con un grupo metilo o un grupo 2-hidroxi-etilo que, si se desea, se esterifica con un ácido carboxílico alifático que tiene de uno a diecisiete átomos de carbono inclusive, y una sal de adición de ácido no tóxica del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



20 donde Y, R¹ y R² son según se han definido anteriormente, con una amina de fórmula:



donde R^3 y R^4 son según se han definido anteriormente, a aproximadamente la temperatura ambiente y con exclusión de la luz, y aislar el compuesto de fórmula I en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácido no tóxica, y en el caso de que el compuesto de fórmula I contenga un grupo hidroxilo libre, si se desea, hacer reaccionar el compuesto con un derivado reactivo de un ácido carboxílico alifático que tenga de uno a diecisiete átomos de carbono inclusive, y aislar el éster formado, en forma de base libre o de sal de adición de ácido no tóxica del mismo.

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, donde Y es azufre, R^1 es un grupo trifluorometilo, R^2 es fluor y R^3 y R^4 formán, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo de piperazina o piperidina sustituido en la posición 4 por un grupo 2-hidroxietilo.

3ª.- UN METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE XANTENO Y TIOXANTENO.

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

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

Madrid, 14 ENE. 1975

P.A.

Fernando de Elzaburu


4-1-75