

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 21 22	NUMERO 451290	10 AI
		FECHA DE PRESENTACION	

RAN 4070/44K-101

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
8963/75	9-7-1.975	Suiza

67 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	440.426

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENOTIACINA"

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)
Otto HROMATKA, Rudolf PFISTER, Dieter BINDER, Paul ZELLER.

73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

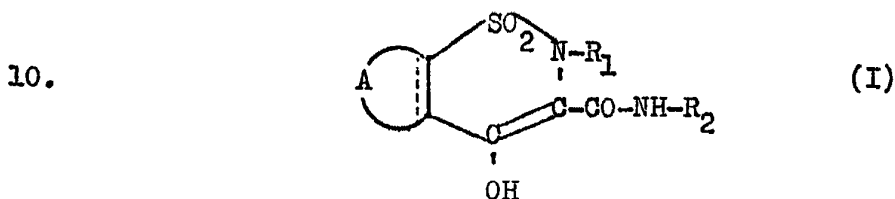
74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de tienotiacina. Más concretamente el invento se refiere a derivados de tienotiacina, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

5.

Los derivados de tienotiacina proporcionados por el presente invento tienen la fórmula general siguiente:

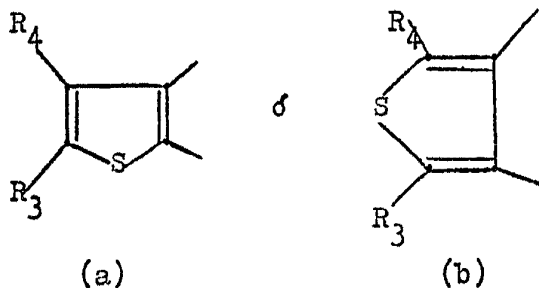


en la que

15.

A junto con los dos átomos de carbono a que está enlazado forma el grupo

20.



y la línea de trazos representa el doble enlace presente en el grupo (a);

25.

R₁ representa un grupo de alquilo inferior;
R₂ representa el radical de un anillo heterocíclico o aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos, que puede estar substituido por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un grupo de fenilo que puede estar substituido por halógeno,

hidroxilo, alquilo inferior, trifluorometilo o alcoxilo inferior y

R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior.

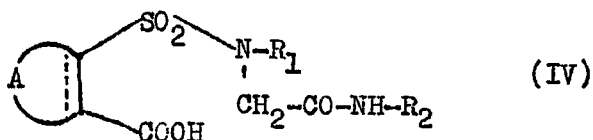
5. La expresión "alquilo inferior", tal como se utiliza en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, denota un grupo hidrocarbúrico de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo terciario y similares. La expresión "alcoxilo inferior" denota un grupo hidrocarbonoxílico que contiene 4 átomos de carbono a lo sumo. La expresión "halógeno" denota cloro, bromo, fluor y yodo. La expresión "radical de un anillo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos que puede estar
10. substituído por uno o dos grupos de alquilo inferior" incluye
15. radicales de anillos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o oxígeno y/o azufre y que pueden estar substituídos por 1 ó 2 grupos de alquilo inferior como 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo,
20. 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo,
25. 2,6-dimetil-4-pirimidinilo, 6-metil-2-piridilo, 1,2-3,4-tetrazol-5-ilo y similares.

Un grupo preferido de derivados de tienotiacina de la fórmula I comprende aquellos en donde R_3 y R_4 representa, cada uno, un átomo de hidrógeno. R_1 representa, de preferen-

cia, el grupo metílico. R_2 representa, de preferencia, el grupo 2-tiazolílico, 5-isoxazolílico o 2-piridílico.

Un derivado tienotiacínico especialmente preferido de la fórmula I es 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento, los derivados de tienotiacina de la fórmula I se preparan ciclizando un derivado funcional reactivo de un ácido de la fórmula general



en la que

A, R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado

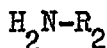
La reacción de un compuesto de la fórmula II con una amina de la fórmula III, de conformidad con la modalidad a) del presente procedimiento, puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son alcoholes (por ejemplo, etanol, etc.), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, clorobenceno, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, etc.), dimetilformamida o dioxano. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, mediante calentamiento, prefiriéndose en especial el punto de fusión o la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

Según el presente procedimiento, se cicliza un

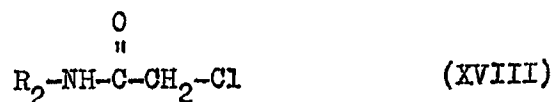
- derivado funcional reactivo de un ácido de la fórmula IV. Esta ciclización se lleva a cabo en presencia de una base y, de preferencia, en presencia de un disolvente a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de preferencia entre la temperatura del ambiente y 60°C. En calidad de base se utiliza, especialmente, un hidruro, amida o alcoholato de un metal alcalino. Los disolventes apropiados son los disolventes apróticos y próticos tales como alcoholes (por ejemplo metanol o etanol), éteres (por ejemplo dioxano) y amidas de ácido (por ejemplo, dimetilformamida). La ciclización se lleva a cabo, convenientemente, disolviendo un derivado reactivo funcional de un ácido de la fórmula IV en un disolvente, tratando la solución resultante con una base y dejando reposar la mezcla resultante a la temperatura del ambiente durante 1 a 4 horas o calentándola a una temperatura de hasta 60°C durante 1 a 4 horas. Los derivados funcionales reactivos de ácidos de la fórmula IV especialmente apropiados son los ésteres de alquilo inferior (por ejemplo los ésteres metílicos)
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.

Los ésteres de alquilo inferior de ácidos de la fórmula IV utilizados como materiales de partida en el presente procedimiento pueden obtenerse haciendo reaccionar una amina de la fórmula

- 25.
- en donde



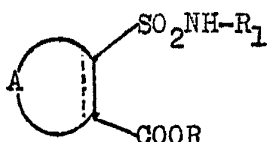
R_2 tiene el significado anteriormente expuesto con cloruro de cloroacétilo y haciendo reaccionar el compuesto resultante de la fórmula general



en la que

R_2 tiene el significado antes indicado,
con un compuesto de la fórmula

5.



XIV

en donde

10.

A y R_1 tienen el significado antes indicado y
R es un grupo de alquilo inferior.

A partir de los ésteres obtenidos pueden prepararse, en forma conocida, otros derivados funcionales reactivos de ácidos de la fórmula IV.

15.

Los derivados de tionotiacina proporcionados por este invento tienen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antirreumática. Estas propiedades farmacológicamente valiosas pueden determinarse utilizando métodos corrientes; por ejemplo la prueba conocida del edema en la pata producida por caolín (en la rata). En esta prueba se produce una inflamación aguda local en la pata posterior derecha de la rata mediante inyección intradormal de 0,1 cc de suspensión de caolín al 10 % (bolus alba). La sustancia que ha de probarse se administra por vía oral y se miden los parámetros siguientes:

20.

1.- Diámetro de la pata en mm (como expresión de la intensidad de la inflamación):

2.- Presión en g de la pata (para determinar el umbral del dolor).

25.

Media hora antes y 3 horas y media después de la inyección de caolín se administra la sustancia en examen y 4 horas después de la inyección de caolín se miden los parámetros antes citados. El efecto antiedematoso se expresa en porcentaje basado en la diferencia de la intensidad del edema entre los animales no tratados y los animales tratados con la sustancia en examen, indicándose la actividad anticonceptiva por el aumento porcentual del umbral del dolor.

10. En la prueba precedente el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida [DL₅₀ alrededor de 900 mg/kg. p.o. (ratón)] muestra una inhibición del edema del 27 % y un aumento del 4% del umbral del dolor con una dosis de 3 mg/kg p.o. y
15. muestra una inhibición del edema del 43% y un aumento del umbral del dolor del 23% con una dosis de 10 mg/kg p.o.

Los derivados de tienotiacina proporcionados por este invento poseen una actividad cualitativamente similar a la de la fenilbutazona, conocida por su empleo terapéutico y propiedades.

20. Los derivados de tienotiacina proporcionados por el presente invento puede utilizarse como medicamentos; por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contenga en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser
25. un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para administración enteral o parenteral como, por ejemplo, agua, gomatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polial-

- quilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semi-sólida (por ejemplo de ungüentos) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los preparados farmacéuticos pueden contener también otras
5. substancias de valor terapéutico aparte de los derivados de tienotiazina proporcionados por el presente invento.
- 10.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

15. Se disuelven 40 g (0,4 mol) de 2-aminotiazol en 400 cc de dioxano absoluto y se trata con 100 g de carbonato potásico recién calcinado. Se adiciona luego, en porciones, 95 cc de cloruro de cloroacetilo, elevándose la temperatura a 70°C. Se agita la mezcla durante 90 minutos y
20. se vierte a continuación sobre una solución enfriada por hielo de 150 g de carbonato potásico en 4000 cc de agua, precipitando 2-cloroacetilaminotiazol. Se agita la mezcla durante una hora más y se filtra bajo vacío. Se lava bien el residuo con agua y se recristaliza en etanol; punto de
25. fusión 176°-177°C.

Se disuelven 0,5 g (2,12 mmol) de éster metílico de ácido metilsulfamoyl-tiofen-2-carboxílico en 8 cc de dimetilformamida absoluta y se adiciona a 0°C a una suspensión agitada de 0,06 g de hidruro sódico en 2 cc de dime-

- tilformamida absoluta. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora más. Se adicionan 0,38 g (2,15 mmol) del 2-cloroacetilaminotiazol previamente obtenido y 0,36 g (2,17 mmol) de yoduro potásico a la solución de sal sódica y se agita la mezcla durante 2 horas más. Después de la destilación del disolvente se recoge el residuo en 20 cc de ácido clorhídrico 0,5-N y 50 cc de cloruro de metileno y se sacude la fase acuosa varias veces con cloruro de metileno. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan. Se obtiene el éster metílico de ácido 3-[N-(2-tiazolil-carbamoyl-metil)-N-metil]-sulfamoyl-tiofen-2-carboxílico.

- Se disuelve 0,1 g (0,27 mmol) de éster metílico de ácido 3-[N-(2-tiazolil-carbamoyl-metil)-N-metil]-sulfamoyl-tiofen-2-carboxílico en 5 cc de dimetilformamida absoluta y se trata con 0,01 g de hidruro sódico. Después de agitarse durante 2 horas, puede detectarse el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida desecado de punto de fusión 217°C (desc.), mediante cromatografía de capa delgada.

De modo análogo al procedimiento expuesto en el ejemplo 1 pueden prepararse los compuestos siguientes:

- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno [3,4-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 243-254°C (descomposición),
- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 239-243°C (desc.),

- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno-
[2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxanilida, de punto de fusión
248-251^oC (desc.),
5. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-
-2H-tieno [3,2-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de
fusión 203-213^oC (desc.),
- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(3-piridil)-
-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de
fusión 241-244^oC (desc.),
10. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-piridil)-
-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de
fusión 263-267^oC (desc.),
- 1,1-dióxido de 4,4'-dihidroxi-2-metil-2H-tieno
[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida, de punto de fusión
15. 287-290^oC (desc.),
- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno
[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxi-m-toluidida, de punto de
fusión 197-199^oC (desc.),
- 1,1-dióxido de 3'-cloro-4-hidroxi-2-metil-
20. -2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxanilida, de punto de
fusión 241-243^oC (desc.),
- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-piracinil-
-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de
fusión 246-248^oC (desc.),
25. 1,1-dióxido de N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-
-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxa-
mida, de punto de fusión 206-208^oC (desc.),
- 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-
-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxa-

mida, de punto de fusión 270-271° C (desc.),

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-
-2-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxamida,
de punto de fusión 216-218° C (desc.),

5. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(1,2,3,4-
-tetrazol-5-il)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida,
de punto de fusión 224° C (desc.),

10. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-pirimi-
dinil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto
de fusión 221-223° C (desc.).

Los ejemplos que siguen ilustran preparados far-
macéuticos típicos que contienen un derivado de tienotia-
cina proporcionado por el presente invento:

EJEMPLO A

15. Se preparan en la forma usual supositorios de la
composición siguiente:

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N- -(2-tiazolil)2H-tieno [2,3-e]-1,2- -tiacin-3-carboxamida	0,025 g
20. Aceite de nuez de coco hidrogenado	1,230 g
Cera de carnauba	0,045 g

EJEMPLO B

Se preparan en la forma usual pastillas de la
composición siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
25. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil- -N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e] -1,2-tiacin-3-carboxamida	25,00 mg
Lactosa	64,50 mg

Almidón de maíz	10,00 mg
Estearato de magnesio	<u>0,50 mg</u>
Peso total	100,00 mg

EJEMPLO C

5. Se preparen en la forma usual cápsulas de la composición siguiente:

	<u>Por cápsula</u>
1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil- -N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e] -1,2-tiacin-3-carboxamida	50 mg
15. Lactosa	125 mg
Almidón de maíz	30 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	210 mg

= . =

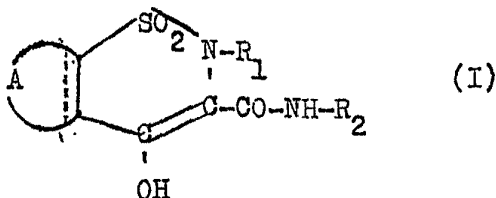
15. REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 440.426 de fecha 25 de Agosto de 1975, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº. 8963/75 del 9 de Julio de 1975.

20.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotiacina de la fórmula general

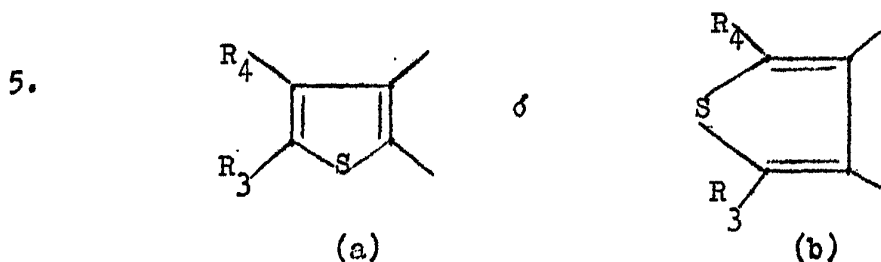
25.



19

en la que

A junto con los dos átomos de carbono a que está enlazado forma el grupo



10. y la línea de trazos representa el doble enlace presente en el grupo (a);

R_1 representa un grupo de alquilo inferior;

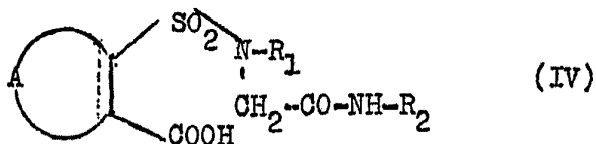
15. R_2 representa el radical de un anillo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos, que puede estar substituído por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un grupo de fenilo que puede estar substituído por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, trifluorometilo o alcoxilo inferior y

20. R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

cuyo procedimiento comprende

ciclizar un derivado funcional reactivo de un ácido de la fórmula general

25.



en la que

A, R_1 y R_2 tienen el significado expuesto anteriormente.

pg

- 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 representa el grupo de 2-tiazolilo, 4-metil-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo,
5. 1,2,4-triazin-3-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo o 6-metil-2-piridilo.
10. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 representa el grupo de 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo.
- 4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, inclusive, caracterizado porque R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno.
15. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusives, caracterizado porque R_1 representa el grupo de metilo.
- 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, inclusives, caracterizado porque R_2 representa el grupo de 2-tiazolilo, 5-isoxazolilo o 2-piridilo.
20. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
25. 8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-

-1,2-tiacin-3-carboxamida.

9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-tieno[2,3-e]

5. -1,2-tiacin-3-carboxamida.

10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida.

10. 11.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

15. 12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(3-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

15. 13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-triacin-3-carboxamida.

20. 14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4,4'-dihidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida.

15.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxi-m-toluidina.

- 16.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 3'-cloro-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-tiacin-3-carboxanilida.
5. 17.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-pirazinil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
- 18.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
10. 19.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
15. 20.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
20. 21.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
25. 22.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-pirimidinil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
- 23.- Un procedimiento para la preparación de deri-



vados de tienotiacina.

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

Madrid, a **7 SET. 1976**

p.a.

p. p.

~~JAIME ISERN~~

~~Firmado: JOSE F. NIETO~~

mpc.