

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑨ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	⑫ 451.701.	
	⑬ FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

⑭ PRIORIDADES:	⑯ FECHA	⑰ PAIS
⑮ NUMERO		
615.412	22.9.75	EE.UU. de A.

⑱ FECHA DE PUBLICIDAD	⑲ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J/AG1K	

㉑ TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE $\gamma$ -LACTONAS DE ACIDOS 6 $\beta$ ,17-DI HIDROXI-7 $\alpha$ -(ALCOXI INFERIOR)CARBONIL-3-OXO-17 $\alpha$ -PREGN-4-ENO-21- CARBOXILICOS.

㉒ SOLICITANTE (S)
G.D. SEARLE & CO

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
P.O.Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

㉓ INVENTOR (ES)
AZIZ KARIM., WILLIAM JOHN MARSHECK., RICHARD MATHIAS WEIER.

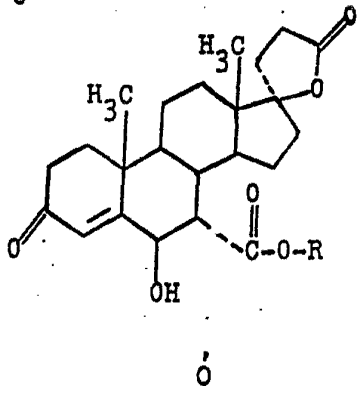
㉔ TITULAR (ES)

㉕ REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

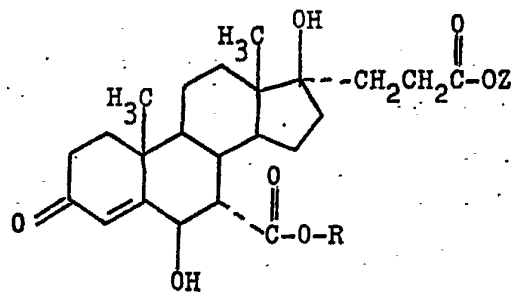
**POOR  
QUALITY**

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar  $\gamma$ -lactonas de ácido 6  $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -(alcoxi inferior) carbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico y congéneres. Más particularmente, esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos químicos de fórmula general:

5



(Ia)



(Ib)

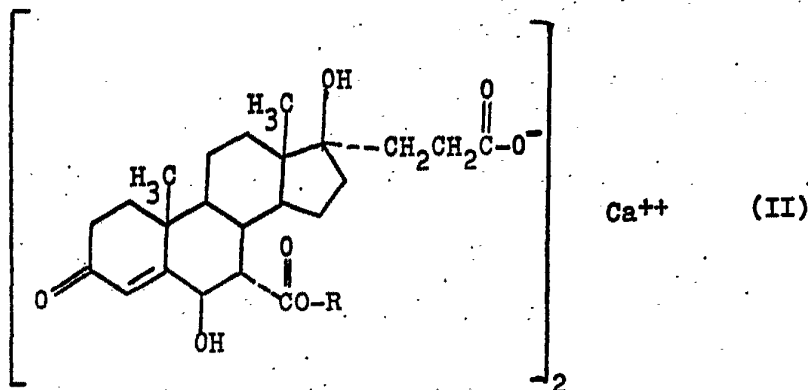
10

en donde R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono y Z representa hidrógeno, metal alcalino o metal alcalinotérreo/2. Los compuestos preferidos de fórmula (II) son aquellos compuestos en donde Z es metal alcalino o metal alcalinoterreo/2.

15

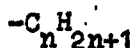
Los expertos en la técnica reconocerán que el término "metal alcalinoterreo/2" viene condicionado por el hecho de que tales metales son divalentes, mientras que los otros sustituyentes representados por Z son monovalentes; y

cuando, por ejemplo, Z representa Ca/2 en la fórmula (II), las sales contempladas son más convencionalmente representadas como:



5 en donde R se define como anteriormente.

Los radicales alquilo inferior vienen ejemplificados por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo y agrupaciones hidrocarburo monovalentes, saturadas, acíclicas, de cadena recta o ramificada, de fórmula empírica

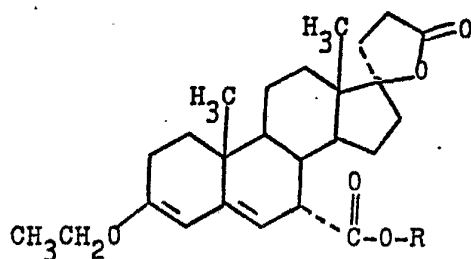


en donde n representa un entero inferior a 8.

15 Los metales alcalinos y alcalinoterreos preferidos, representados por el término Z, incluyen potasio, sodio, litio, magnesio y calcio.

Equivalentes a los compuestos (Ia) y (Ib) para los fines de esta invención, son los solvatos de los mismos en los cuales están presentes cantidades biológicamente insignificantes de disolvente.

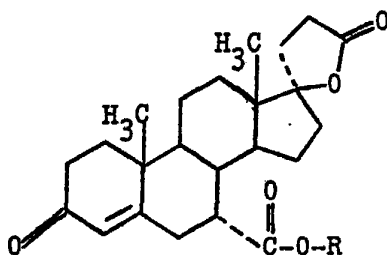
20 Los compuestos de fórmula Ia se preparan convenientemente oxidando un compuesto de fórmula general:



III

5 en la que R es un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, con un peroxiácido apropiado, en presencia de un disolvente orgánico acuoso. Esta oxidación se efectúa preferi-  
blemente por el método descrito por Kirk y Wiles, Chem. Comm.,  
10 518, 1015 (1970). Un peroxiácido particularmente preferido es ácido m-cloroperbenzóico que ha sido tamponado siendo semi-neu-  
tralizado primeramente con hidróxido sódico. Otros peroxiácidos  
útiles en la presente invención, incluyen ácido perbenzóico  
10 y ácido monoperftálico. Disolventes adecuados incluyen, pero no de forma limitativa, dioxano acuoso y tetrahidrofurano  
acuoso, siendo un disolvente particularmente preferido el dioxano  
acuoso.

15 Los intermediarios de dienol éter se preparan convenientemente por condensación de un compuesto de fórmula:



IV

en la que R es un grupo alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, con ortoformato de trietilo y etanol en presencia de una canti-  
dad catalítica de ácido. Esta reacción se puede efectuar en pre-  
sencia o ausencia de un disolvente. Cuando se emplea un disol-

5       vente, disolventes adecuados incluyen, no de forma limitativa, benceno, tolueno, dioxano y dimetilformamida. Aunque el ortoformato de trietilo y el etanol constituyen unos reactivos preferidos para la preparación de los dienoléteres, pueden usarse otros reactivos eterificantes, tal como ortoformato de trimetilo y metanol o acetona dimetilcetal (2,2,-dimetoxi-propano).  
Acidos catalíticos adecuados incluyen, no de forma limitativa, ácido p-toluenosulfónico, ácido perclórico y ácido clorhídrico, siendo un ácido particularmente preferido el p-toluenosulfónico.

10               Los compuestos de fórmula (Ib) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (Ia) con un hidróxido de metal alcalino, en presencia de un disolvente orgánico alcohólico, para dar los compuestos de fórmula Ib en donde Z es un metal alcalino; seguido opcionalmente por tratamiento con un ácido orgánico, en presencia de un disolvente orgánico, para dar los compuestos de ácido  $6\beta$ ,17-dihidroxi- $7\alpha$ - (alcoxi inferior)carbonil-3-oxo-17  $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico de fórmula Ib, con la condición de que si se desean los compuestos de metal alcalinoterreo/2 de fórmula Ib, los compuestos de ácido  $6\beta$ ,17-dihidroxi- $7\alpha$ - (alcoxi inferior)carbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico se tratan adicionalmente con un hidróxido de metal alcalinoterreo en presencia de un disolvente orgánico.

25               Los compuestos de fórmula (Ia) se preparan alternativamente mediante oxidación microbiológica de los compuestos de fórmula (IV). Esta oxidación microbial se efectúa preferiblemente por el método descrito por Marsheck y Karim, Applied Microbiology, 25, 4, Pág. 647-649 (1973), utilizando Chaetomium cochloids QM624 (disponible en Quartermaster Culture Collection, Quartermaster Research and Engineering Command,

30

U. S. Army, Natick, Mass.).

Los compuestos de la presente invención son útiles en virtud de sus valiosas propiedades biológicas. Así, por ejemplo, dichos compuestos resultan unos diuréticos útiles. Los mismos invierten el efecto del acetato de desoxicorticosterona (DCA) en el sodio y potasio de la orina.

La capacidad de los presentes compuestos para invertir los efectos electrolíticos renales es evidente a partir de los resultados de un ensayo normalizado con respecto a esta propiedad, llevado a cabo en ratas practicamente como describe C. M. Kagawa en el capítulo 34 del volumen II de "Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics", por D. R. Laurence y A. L. Bacharach. Los detalles son los siguientes:

Un grupo (Grupo I) de ocho ratas macho Badger Research Corp., cada una de ellas con un peso entre 150 y 200 g, se adrenalectomiza y se mantiene a continuación sobre tubos de azúcar y agua corriente ad libitum durante la noche. Cada animal se somete a continuación a estos tratamientos sucesivos: (a) se inyecta subcutaneamente 0,009 mg de DCA disuelto en 0,1 ml de aceite de maíz; (b) se inyecta subcutaneamente 2,4 mg del compuesto de ensayo disuelto en 0,5 ml de aceite de maíz o en otro disolvente fisiologicamente inerte, por ejemplo agua; (c) se inyecta subcutaneamente 2,5 ml de cloruro sódico acuoso al 9 % aproximadamente. Se miden el sodio y potasio de la orina mediante técnicas convencionales sobre muestras de orina recogidas durante las cuatro horas inmediatamente después del tratamiento. Se proporcionan controles mediante un segundo y tercer grupos de ocho ratas macho Badger Research Corp. cada uno de ellos, de 150-200 g de peso, simultanea e idénticamente tratadas a excepción que en el Grupo II el compuesto del ensayo se

sustituye por 0,33 mg de espironolactona, mientras que en el Grupo III no se administra compuesto de ensayo ni espironolactona. El DCA produce retención de sodio (Na), pérdida de potasio (K) y una reducción correspondiente en el logaritmo medio de  $\text{NaX}_{10}/\text{K}$ . La espironolactona sirve como índice de la validez del ensayo, habiéndose demostrado que la dosis de 0,33 mg induce una inversión del 50 % de los efectos del DCA. Hofman et al., Arch. int. Pharmacodyn., 1965, 476 (1967). Kagawa, en Endocrinology 74, 724 (1964) registran un error standard de  $\pm 0,084$  por respuesta de cuatro ratas, determinado a partir de un gran número de ensayos y basado en 60° de libertad, durante la medición del logaritmo medio de  $\text{NaX}_{10}/\text{K}$ . A partir de esto, se puede calcular que la diferencia menos significativa (P 0,05) en el logaritmo medio de  $\text{NaX}_{10}/\text{K}$  entre dos grupos de 8 ratas cada uno de ellos, es de  $\pm 0,168$ . Se sigue diciendo que cuando el logaritmo medio de  $\text{NaX}_{10}/\text{K}$  para el Grupo I es igual o superior al del Grupo II y cuando este último excede a su vez del valor del Grupo III en al menos 0,168 unidades logarítmicas, son significativas las inversiones de los efectos electrolíticos renales del DCA con ello representadas.

Un compuesto representativo de esta invención que es particularmente activo en este ensayo normalizado es  $\gamma$ -lactona de ácido  $6\beta,17$ -dihidroxi- $7\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo- $17\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico.

Los expertos en la técnica podrán reconocer que las observaciones de la actividad en ensayos normalizados con respecto a los efectos biológicos particulares, son fundamentales para el desarrollo de nuevas y valiosas drogas, tanto veterinarias como humanas.

Los siguientes ejemplos describen detallada-

mente compuestos ilustrativos de la presente invención y los métodos para su preparación. Será evidente para los expertos en la técnica que pueden llevarse a cabo muchas modificaciones, tanto de materiales como de métodos, sin desviarse de los fines de esta invención. En todos los ejemplos aquí mostrados, las temperaturas se ofrecen en °C y las cantidades relativas en partes en peso, a menos que se diga otra cosa.

#### EJEMPLO 1

A una lechada agitada de 1,4 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7  $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-4-eno-21-carboxílico en 1,3 partes de ortoformato de trietilo y 2,4 partes de etanol, se añaden 0,1 partes de ácido p-tolueno-sulfónico sólido. La mezcla se agita durante unos 15 minutos o hasta que llega a ser homogénea. A continuación, se añaden acetato sódico anhidro en exceso (0,4 partes) y 0,2 partes de piridina. La mezcla resultante se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con acetato de etilo. El material insoluble se filtra y el filtrado se concentra bajo presión para dar un aceite amarillo viscoso. Después del secado in vacuo durante 2 horas, el residuo se disuelve en una cantidad mínima de metanol que contiene una traza de piridina. La refrigeración durante unas 18 horas proporciona cristales de  $\gamma$ -lactona de ácido 3-etoxi-17-hidroxi-7  $\alpha$ -metoxicarbonil-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno-21-carboxílico, que funde a unos 90-93°C. Este compuesto exhibe un  $[\alpha]_D = -10^\circ$  (c = 0,125, cloroformo) y  $\lambda_{\max} = 236 \text{ m}\mu$  en metanol ( $\epsilon = 15.680$ ).

Una solución de 4,6 partes de ácido m-cloroperbenzónico al 81 % en 30 partes en volumen de dioxano acuoso al 10 %, se semi-neutraliza con 13,7 partes en volumen de una solución de hidróxido sódico 0,98 N y se enfría a 0°C. La solución se añade entonces en porciones, en un periodo de 2,5 horas,

a una solución agitada de 7 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido  
3-etoxi-17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno-  
21-carboxílico en 70 partes en volúmen de una solución acuosa  
de dioxano al 10 %. La mezcla de reacción se agita a tempera-  
5 tura ambiente durante unas 18 horas, se vierte en agua de hielo  
y se extracta entonces cuatro veces con porciones de cloruro de  
metileno. La capa orgánica se separa, se extracta una vez con  
agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se pu-  
rifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando mez-  
10 clas de acetato de etilo-benceno como eluyentes. El producto  
deseado se obtiene tras la elución con 50:50 en volúmen de  
acetato de etilo-benceno. La recristalización en una mezcla  
de acetato de etilo y n-hexano proporciona  $\gamma$ -lactona de ácido  
6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-  
15 21-carboxílico, que funde a 203-205°C.

#### EJEMPLO 2

Se añaden 0,2 partes de ácido p-toluenosulfó-  
nico a una solución agitada de 4,85 partes de  $\gamma$ -lactona de  
ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-  
20 21-carboxílico en 4,45 partes de etanol. La mezcla se agita  
durante 20 minutos y a continuación se añaden 5 partes de  
acetato sódico y 0,05 partes de piridina. El disolvente se  
elimina bajo presión reducida. El residuo se agita con ace-  
tato de etilo y se filtra. El filtrado se concentra bajo  
25 presión reducida y el residuo se seca in vacuo para propor-  
cionar  $\gamma$ -lactona de ácido 3-etoxi-17-hidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxi-  
carbonil-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno-21-carboxílico.

A una solución fría de 2 partes de ácido m-clo-  
roperbenzóico en 20 partes de dioxano, se añaden 5,9 partes en  
30 volúmen de solución de hidróxido sódico 0,98 N. Esta solución se  
enfria a 0°C y se añade en porciones, en un periodo de 2,5 ho-

ras, a una solución de 5 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 3-etoxi-17-hidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxicarbonil-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno-21-carboxílico en 50 partes de dioxano. Después de terminarse la adición, otras 0,5 partes de ácido m-cloroperbenzóico en 5 partes de dioxano se semi-neutralizan por adición de 1,2 partes en volúmen de una solución de hidróxido sódico 0,98 N y se añade a la mezcla de reacción. La reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante 5 horas. Una adición final de una solución de 0,5 partes de ácido m-cloroperbenzóico en 5 partes de dioxano que fue semi-neutralizado por 1,2 partes en volúmen de hidróxido sódico 0,98 N, se lleva a cabo en un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se concentra luego bajo presión reducida y el residuo se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. La recristalización en acetato de etilo y n-hexano del producto eluido con 30:70 de acetato de etilo-benceno, proporciona  $\gamma$ -lactona de ácido 6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico que funde a 188-189°C.

#### EJEMPLO 3

Si se repite el procedimiento del ejemplo 1 utilizando  $\gamma$ -lactona de ácido 7 $\alpha$ -butoxicarbonil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico, el producto obtenido es  $\gamma$ -lactona de ácido 6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -butoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico. Este compuesto exhibe un  $[\alpha]_D = -10^2 (1,029)$  en cloroformo, y  $\lambda_{max}$  en metanol a 237 m $\mu$  con un  $\epsilon = 19.200$ .

#### EJEMPLO 4

Se protege mediante una atmósfera de nitrógeno una solución de 10 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 6 $\beta$ ,17-dihi-

droxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico y 22 partes de hidróxido potásico acuoso al 4 % en 300 partes de metanol. La solución se agita a temperatura ambiente durante unas 18 horas y se calienta luego a 40-50°C durante 20 minutos. El disolvente se separa entonces por destilación en vacío y el residuo se seca formando un azeótropo con etanol. El aceite resultante se trata con acetato de etilo para dar un sólido blanco. Este sólido se filtra y se seca para proporcionar 6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato de potasio.

#### EJEMPLO 5

Empleando una cantidad equivalente de  $\gamma$ -lactona de ácido 6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico en lugar de la  $\gamma$ -lactona de ácido 6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico del ejemplo 4 y utilizando hidróxido sódico acuoso al 5 % en lugar del hidróxido potásico acuoso al 4 % allí utilizado, y repitiendo el procedimiento allí detallado, se obtiene un sólido blanco, consistente en 6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato de sodio.

#### EJEMPLO 6

A una solución de 1 parte de 6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato de potasio en 70 partes de agua, se añaden 20 partes de ácido clorhídrico al 5 %. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca al aire. El material así obtenido es ácido 6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico.

EJEMPLO 7

Una mezcla de 10 partes de ácido 6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico, 0,9 partes de hidróxido de calcio y 200 partes de metanol, se agita a 40°C bajo nitrógeno durante 2 horas. El disolvente se separa luego por destilación en vacío y el residuo se recristaliza en acetato de etilo. El producto así obtenido es bis/6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato/7 de calcio.

EJEMPLO 8

Un cultivo en matraz sacudido de 72 horas de Chaetomium cochloides se deja esporular 3 días en reposo a temperatura ambiente. El cultivo se diluye luego con 300 partes de agua estéril y se añade a un fermentador de 30 litros (Fermentation Design, Inc.) cargado con un medio esterilizado consistente en 230 partes de peptona de soja al 10 % 57,5 partes de extracto de levadura al 2,5 % (Amberex 1003) y 230 partes de dextrosa al 10 %. La velocidad de flujo del aire se establece en 10 litros/minuto, la agitación en 300 rpm, la presión en 0,14 kg/cm<sup>2</sup> y la temperatura se mantiene en 27°C. Después de 2,5 horas, se añaden compuesto antiespuma de silicio (Mazer Chemicals Inc.) y 10 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17  $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico disuelta en 59 partes de acetona.

Después de 22 horas de fermentación, el contenido del fermentador se extrae con cloruro de metileno. El disolvente se separa del extracto de cloruro de metileno bajo presión reducida y el residuo se cromatografía en una columna de 75 mm de 1.100 partes de gel de sílice. La columna se eluye con mezclas que contienen cantidades en aumento de acetato de etilo en clo-

5 ruo de metileno. El producto deseado se obtiene en la fracción de acetato de etilo al 100 %. La re-cromatografía de este producto usando una columna de 38 cm de 120 partes de gel de sílice y la misma solución de elución, proporciona el producto deseado en las fracciones de acetato de etilo al 15-20 %. La cristalización en éter etílico y el secado a 80°C in vacuo, proporciona  $\gamma$ -lactona de ácido 6 $\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico, idéntica al producto del ejemplo 1.

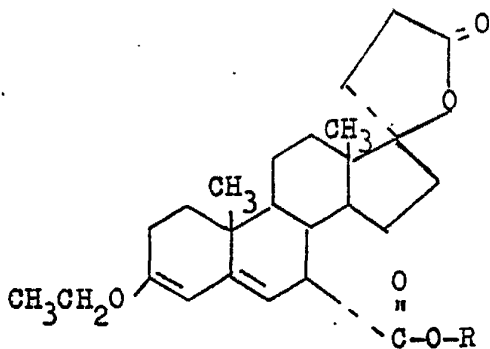
10

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de  $\gamma$ -lactonas de ácidos  $6\beta$ , 17-dihidroxi-7 $\alpha$ -(alcoxi inferior)carbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílicos, caracterizado porque comprende, en una primera etapa, oxidar un compuesto de fórmula general:

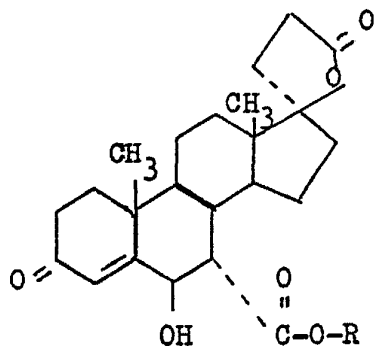
5



(III)

en la que R es un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, con un peroxiácido adecuado, en presencia de un disolvente orgánico acuoso, para dar un compuesto de fórmula general Ia

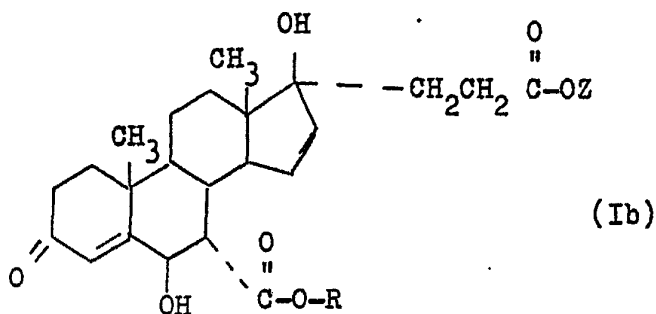
10



(Ia)

en la que R tiene el significado anteriormente indicado y, en una segunda etapa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula Ia, obtenido en la primera etapa, con un hidróxido de metal al-

calino, en presencia de un disolvente orgánico alcohólico para dar un compuesto de fórmula general Ib



5 en la que R tiene el significado anteriormente indicado y Z es un metal alcalino, seguido, opcionalmente, por un tratamiento con un ácido orgánico en presencia de un disolvente orgánico, para convertir Z en un átomo de hidrógeno y seguidamente, si se desea, se trata el producto de la etapa anterior con un hidróxido de metal alcalinoterreo/2, en presencia de un disolvente orgánico.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente oxidante es ácido m-cloropenbenzoico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el hidroxido alcalino es hidróxido potásico.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el hidróxido alcalinoterreo es hidróxido de calcio.

20 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el radical alcoxi inferior se elige de entre metoxi e isopropoxi.

6.- Procedimiento para la obtención de  $\gamma$ -lactonas de ácidos  $6\beta$ ,17-dihidroxi-7 $\alpha$ -(alcoxi inferior)carbonil-3-

oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílicos, tal y como queda sustan-  
cialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, 26 AGO. 1977

G.D. SEARLE & CO.  
I. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO  
p.p. Fijador, Alejandro Calle 1.º pº

