

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	(11) NÚMERO 452768	(10) A 1
	(22) FECHA DE PRESENTACION 27. OCT. 1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.046

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO P 24 37 610.1	(32) FECHA 5.8.74	(33) PAIS Rep. Fed. Al.
---	----------------------	----------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 439.982
--------------------------	--	---

(64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-TETRAHIDROFURFURIL-6,7-BENZOMORFANOS DISUSTITUIDOS EN 5,9-B"
--

(71) SOLICITANTE (S) C.H. BOEHRINGER SOHN
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana
--

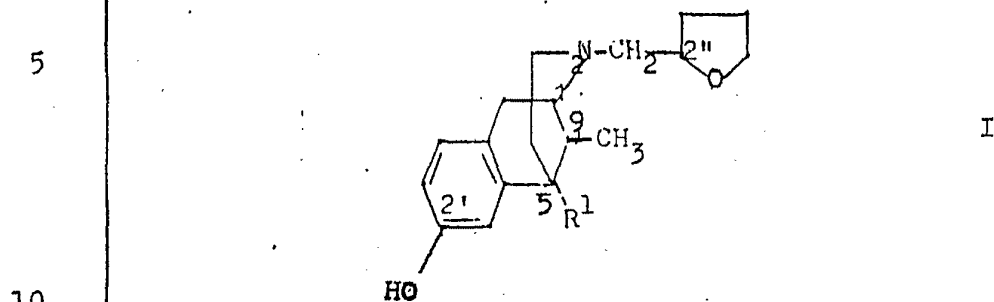
(72) INVENTOR (ES) Dr. Herbert Merz, Dr. Adolf Langbein, Dr. Gerhard Walther y Dr. Klaus Stockhaus

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
--

SAD ORIGINAL

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos 2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos disustituídos en 5,9- β , de la fórmula general



así como de las sales por adición de ácido de estos compuestos.

En la fórmula I:

R^1 significa metilo o fenilo.

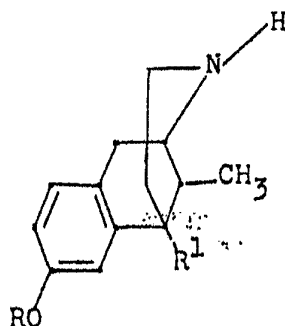
15 El invento abarca la preparación de compuestos de la fórmula I, en los cuales los sustituyentes en las posiciones 5 y 9 del anillo carbocíclico están dispuestos en situación trans.

20 Se prefiere especialmente la preparación de 2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9- β -dimetil-6,7-benzomorfanos y sus estereoisómeros.

En la definición arriba dada de los compuestos de la fórmula I resulta en lo que se refiere a las condiciones estereoquímicas la siguiente situación:

25 El norbenzomorfanos, que constituye el fundamento de los compuestos, de la fórmula

30



II

5
10
15
posee 3 centros de asimetría. A causa de la rígida incorp
ración de los centros de asimetría C-1 y C-5 en un sistema
de anillo franqueado por un puente, y a causa de la fija-
ción de la configuración junto al C-9 (limitación a la se-
rie β), los compuestos "nor" de la fórmula II, que consti-
tuyen el fundamento de los compuestos de la fórmula I, sólo
existen no obstante, en una única forma racémica y en los
correspondientes antípodas ópticos

Designación	Forma de II	Configuración
20 (+) - II	racémica	-
(-) - II	levógira	1 R, 5 R, 9 S
(+) - II	dextrógira	1 S, 5 S, 9 R

25
30
Con la sustitución N-tetrahydrofurfurib aparece en la
molécula un centro de asimetría adicional (junto al C-2" en
el anillo de tetrahydrofurano). Por lo tanto, es de espe-
rar que dentro de la fórmula I arriba definida se alberguen
dos series (I, 1) y (I, 2) de diastereoisómeros racémicos y
los correspondientes antípodas ópticos, que deben su existen

cia a las siguientes posibilidades de combinación.

Designación	Configuración		
	Benzomorfano	Radical N- -tetrahidro furfurilo	
I,1	1 R, 5 R, 9 S --)	D--)	} Diastereoisóme ro racémico 1
	1 S, 5 S, 9 R -(+)	L-(+)	
I,2	1 R, 5 R, 9 S --)	L-(+)	} Diastereoisóme ro racémico 2
	1 S, 5 S, 9 R -(+)	D--)	

15

Cual de los antípodas ópticos que pertenecen a (I, 1) o a (I, 2) es la forma levógira y cual de ellos es la forma dextrógira, no puede indicarse en principio sólo basándose en la configuración, sino que se deduce solamente de la medición en el polarímetro. Si se miden rotaciones ópticas, se ha mostrado que la dirección de rotación del cuerpo fundamental II no es modificada por la introducción del radical D--)- ó L-(+)-tetrahidrofurfurilo.

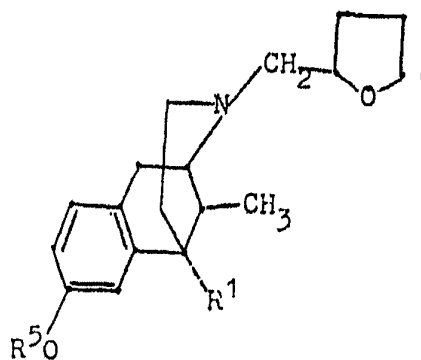
25

30

En lo que se refiere a la nomenclatura de los compuestos de la fórmula I no se plantea ninguna dificultad en el caso de los compuestos ópticamente activos, tal como puede verse en la tabla arriba indicada. Si se utiliza la caracterización 1R, 5R, 9S o bien 1S, 5S, 9R, se establece inequívocamente de este modo la configuración junto al C-9, y

en la designación química puede suprimirse la " β ". En el caso de los compuestos racémicos no puede predecirse, por el contrario, cual de los dos diastereoisómeros posibles está presente. En la descripción del invento, ambos diastereoisómeros racémicos son caracterizados por (\pm) y se distinguen entre sí por el anejo "diastereoisómero 1" o "diastereoisómero 2", significando los números 1 y 2 el orden de sucesión del aislamiento.

Compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados por desdoblamiento de éter de compuestos de la fórmula



en la que R^1 es como se ha definido arriba y R^5 significa un grupo alcohol o aralcoholo.

El desdoblamiento de éter de compuestos de la fórmula III para formar compuestos de la fórmula I debe efectuarse de manera que se conserve el anillo tetrahidrofurano. Es apropiada, por ejemplo, el desdoblamiento selectivo de la agrupación fenoléter con sosa cáustica y potasa cáustica en disolventes de elevado punto de ebullición, tales como dietiléneglicol y trietiléneglicol. En este caso se trabaja con

venientemente a temperaturas entre 150°C y los puntos de ebullición del disolvente con hidróxido de metal alcalino en exceso. Los benciléteres pueden ser desdoblados también por hidrogenación catalítica. Los metoximetiléteres son muy inestables frente a los ácidos y pueden ser desdoblados con ácidos minerales diluidos ya en condiciones suaves.

Los productos de reacción obtenidos son aislados a partir de las cargas de reacción con ayuda de métodos usuales. Eventualmente, los productos brutos obtenidos pueden ser purificados con utilización de procedimientos especiales, por ejemplo la cromatografía en columna, antes que se cristalice a éstos en forma de las bases o de apropiados compuestos por adición de ácido.

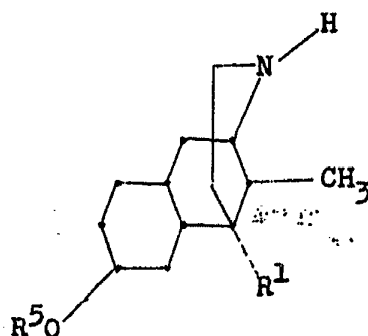
Dependiendo de la selección de las condiciones de reacción y de los participantes en dicha reacción, los productos de reacción obtenidos son o bien compuestos homogéneos desde el punto de vista estereo o mezclas de diastereoisómeros racémicos u ópticamente activos.

Los diastereoisómeros pueden ser desdoblados, a causa de sus diferentes propiedades químicas y físicas, según procedimientos conocidos, por ejemplo por cristalización fraccionada. Compuestos racémicos pueden ser desdoblados en los correspondientes antípodas con ayuda de los métodos para efectuar el desdoblamiento de racématos.

Los compuestos de partida de la fórmula III pueden prepararse por reacción de un norbenzomorfolano de la fórmula

30

5

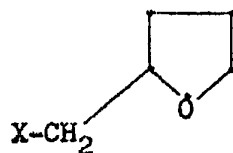


IV

10

en la que R^1 y R^5 tienen los significados antes citados, con un compuesto de la fórmula

15



V

20

en la que X es un grupo intercambiable de modo nucleófilo, preferiblemente un átomo de halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, así como un grupo arilsulfoniloxi, alcoholil sulfoniloxi o alcoholilsulfoniloxi.

25

Los halogenuros de tetrahidrofurfurilo ópticamente activos de la fórmula V pueden ser preparados a partir de los alcoholes ópticamente activos conocidos (F. C. Hartmann y R. Barker, J. org. Chem. 29, 873-877 (1964)) por halogenación, por ejemplo con pentacloruro de fósforo o pentabromuro de fósforo (Org. Synth. 23, 88):

30

Alcohol L-(+)-tetrahidrofurfurílico: $[\alpha]_D^{25} = +15,3^{\circ}$ (c = 5, Nitrometano

P. de eb. 76°C/16 mm Hg

Alcohol D-(-)-tetrahidrofurfurílico: $[\alpha]_D^{25} = -15,7^\circ\text{C}$ (c = 5, Nitrometano)

P. de eb. 76°C / 16 mm Hg

5 Bromuro de L-(+)-tetrahidrofurfurilo: $[\alpha]_D^{25} = +3,9^\circ\text{C}$
(c = 5, Nitrometano)

P. de eb. $66 - 67^\circ\text{C}$ /
/ 16 mm Hg

10 Bromuro de D-(-)-tetrahidrofurfurilo: $[\alpha]_D^{25} = -3,8$ (c = 5, Nitrometano)

P. de eb. 67°C / 16 mm Hg

15 Por reacción de los alcoholes tetrahidrofurfurílicos con halogenuros de ácido sulfónico se pueden preparar correspondientes ésteres de ácidos sulfónicos.

Los compuestos de la fórmula general I que pueden prepararse de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformados de modo usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido pivalico, ácido caprónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzóico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico,

20
25
30

ácido cinámico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, y ácidos similares.

5 Los compuestos de la fórmula I que pueden prepararse de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen sobre el sistema nervioso central un efecto tera-
péuticamente útil. Es especialmente pronunciado el efecto analgésico, que puede ser demostrado por ejemplo en un ra-
tón según el ensayo de convulsiones, según el ensayo de la
10 placa caliente y según el ensayo de Haffner. Los represen-
tantes más activos alcanzan en el caso de inyección por vía subcutánea, dependiendo del tipo de ensayo, una intensidad de diez a treinta veces mayor que la intensidad de la morfina. A pesar de esta elevada actividad, faltan los efectos secundarios típicos de la morfina, por ejemplo el fenómeno
15 de cola de Straub y la propulsión en carrusel. La falta de estos efectos secundarios, típicos especialmente para compuestos que poseen actividad en el ensayo de Haffner, permite obtener la conclusión en cuanto a la ausencia de otras propiedades indeseables de la morfina, especialmente en
20 cuanto a la ausencia del efecto de hábito. La relación entre el resultado del ensayo de cola de Straub y el potencial de hábito está documentado en la bibliografía; véanse para ello I. Shemano y H. Wendel: "A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents"
25 (un ensayo rápido de exploración para susceptibilidad de hábito potencial de nuevos agentes analgésicos), Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 334-339 (1964). Los nuevos compuestos se destacan además por una amplitud terapéutica mayor en comparación con la de la morfina. Los compuestos no manifiestan además de ello ningún efecto similar al de la morfi
30

na en una rata con hábito para morfina.

5 Los compuestos de la fórmula general I que pueden prepararse de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados por vía enteral o también por vía parenteral. La dosificación para la administración por vía enteral y parenteral se encuentra entre aproximadamente 0,5 y 100 mg, preferiblemente entre 1 y 20 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden ser combinados con otros agentes antidolorosos o con sustancias activas de otros tipos, por ejemplo agentes sedantes, tranquilizantes e hipnóticos. Formas de administración galénica apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones, polvos o emulsiones; en este caso pueden encontrar 10 utilización para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada, que se utilizan usualmente. La preparación de tales formas de administración galénicas se efectúa de modo usual de acuerdo con los métodos de preparación conocidos. 20

Las tabletas pueden constar de varias capas. De modo correspondiente se pueden preparar grageas revistiendo núcleos, preparados de modo análogo a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos de grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona, o goma laca, goma arábiga, 25 talco, dióxido de titanio o azúcar.

Con el fin de lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede también consistir en varias capas. Igualmente, también la envoltura de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación 30

retardada, puede estar constituida por varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba mencionadas con ocasión de las tabletas.

5 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas que pueden prepararse de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras tales como para-hidroxibenzoatos.

15 Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo con adición de agentes de conservación tales como para-hidroxibenzoatos o estabilizadores, tales como complexonas y son cargadas en frascos para inyección o en ampollas.

20 Las cápsulas que contienen sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

25 Supositorios apropiados pueden ser preparados, por ejemplo, mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

Los siguientes ejemplos explican el invento de manera no limitativa.

Ejemplos de preparación

5

Ejemplo 1

(-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-[(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol]

10

2,5 g (0,0795 moles) de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-
-(1R, 5R, 9S)-2'-metoxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol son ca-
lentados a 210°C durante 4 horas con 2,5 g de hidróxido de
potasio finamente pulverizado en 25 ml de dietilenglicol.
Después de enfriar, la mezcla de reacción es diluida con
125 ml de agua, es acidificada con 6 ml de HCl concentrado,
es mezclada con 5 ml de amoníaco concentrado y extraída
tres veces con cloroformo (50, 25, 25 ml).

15

Los extractos reunidos son lavados con agua, secados
con sulfato de sodio y concentrados por evaporación en va-
cío. El residuo es cristalizado en metanol acuoso.

20

Rendimiento 1,6 g = 66,8% de la teoría; punto de fusión
142°C, $[\alpha]_D^{25} = -102^\circ$ (c = 1, metanol)

De modo análogo pueden prepararse los compuestos si-
guientes:

25

(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-di-
metil-6,7-benzomorfanol].

Punto de fusión: 171°C, $[\alpha]_D^{25} = -112^\circ$ (c = 1, metanol)

(+)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[(1S, 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dime-
til-6,7-benzomorfanol].

Punto de fusión: 143°C, $[\alpha]_D^{25} = + 102^\circ$ (c = 1, metanol)

30

(+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-[α -(1S, 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol].

Punto de fusión: 171°C, $[\alpha]_D^{25} = + 112^\circ$ (c = 1, metanol).

5 2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-benzomorfanol (mezcla de los diastereoisómeros racémicos I y II).
Punto de fusión: 144-146°C.

10 2-(L-tetrahidrofurfuril)-[α -(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5-fenil-9-metil-6,7-benzomorfanol].
Punto de fusión: 193-197°C

15 2-(D-tetrahidrofurfuril)-[α -(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5-fenil-9-metil-6,7-benzomorfanol].
Punto de fusión: 145-146°C.

Ejemplo 2

Clorhidrato de (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[α -(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol].

20 15,3 g de (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol son disueltos en 80 ml de etanol y 40 ml de ácido clorhídrico etenólico 2N y la solución es mezclada con 200 ml de éter absoluto.
25 Cristaliza el clorhidrato de la sustancia. Después de reposar durante la noche en la nevera, se filtra con succión y se lava con etanol/éter 1:1, luego con éter y se seca en aire y finalmente a 80°C. Rendimiento 15,7 g = 81,5 % de la teoría; punto de fusión 257°C, inalterado después de re
30 cristalización en etanol/éter.

Ejemplo 3

Clorhidrato de (+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- \sphericalangle [(1S, 5S, 9R)-
-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol]

5 Partiendo de 8,2 g de (+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-
(1S, 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol se ob-
tienen, análogamente al Ejemplo 2, 8,0 g (79,1% de la teo-
ría) del correspondiente clorhidrato con un punto de fusión
de 257°C, que no se modifica después de recristalización.

10 Ejemplo 4

Clorhidrato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- \sphericalangle [(1R, 5R, 9S)-
-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol]

15 Partiendo de 14,7 g de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-
-(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol se
obtienen, análogamente al Ejemplo 2, 14,8 g (79,6% de la
teoría) del correspondiente clorhidrato con un punto de fu-
sión de 290-291°C, que no se modifica después de recrista-
lización.

20 Ejemplo 5

Clorhidrato de (+)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- \sphericalangle [(1S, 5S, 9R)-
-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol]

25 Partiendo de 5,0 g de (+)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-
-(1S, 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol se ob-
tienen análogamente al Ejemplo 2, 5,4 g (79,5% de la teoría)
del correspondiente clorhidrato con un punto de fusión de
290-291°C, que no se modifica después de recristalización.

30

Ejemplos de formulaciónEjemplo A: Tabletas

5	Metansulfonato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- -[(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzo morfano]	20,0 mg
	Lactosa	120,0 mg
	Fécula de maíz	50,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
10	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
		200,0 mg

Preparación

15 La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares y es granulada con una solución del almidón soluble en agua. Después del secado del producto granulado, el resto es añadido a las sustancias auxiliares y la mezcla es comprimida para formar tabletas.

20 Ejemplo B: Grageas

	Metansulfonato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- [(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzo morfano]	15,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
25	Fécula de maíz	95,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
		220,0 mg

30

Preparación

5 La sustancia activa y las sustancias auxiliares son comprimidas tal como se describe en el Ejemplo A; para formar núcleos de tabletas, que son grageados de modo usual con azúcar, talco y goma arábica.

Ejemplo C: Supositorios

(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- \int (1R, 5R, 9S)-
 -2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol 10,0 mg
 10 Lactosa 150,0 mg
 Masa para supositorios c.s. hasta 1,7 g

Preparación

15 La sustancia activa y la lactosa son mezclados entre sí y la mezcla es suspendida homogéneamente en la masa para supositorios fundida. Las suspensiones son coladas en moldes enfriados para formar supositorios de 1,7 g de peso.

Ejemplo D: Ampollas

(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- \int (1R, 5R, 9S)-
 -2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol 1,0 mg
 Cloruro de sodio 10,0 mg
 25 Agua bidestilada c.s. hasta 1,0 ml

Preparación

30 La sustancia activa y el cloruro de sodio son disueltos en agua bidestilada y la solución es cargada de modo estéril en ampollas.

Ejemplo E: Gotas

	(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 β- -dimetil-6,7-benzomorfanó (diastereoisómero racémico I)	0,70 g
5	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,07 g
	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,03 g
	Agua desmineralizada c. s. hasta	100,00 ml

Preparación

10 La sustancia activa y los agentes de conservación son disueltos en agua desmineralizada y la solución es filtrada y cargada en frascos, cada uno de 100 ml.

15

REIVINDICACIONES

20

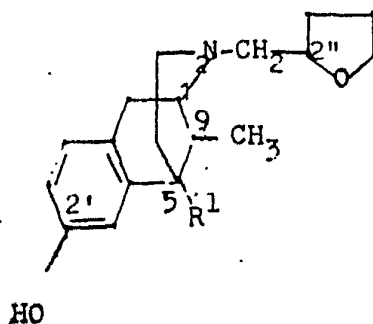
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos disustituídos en 5,9-β, de la fórmula general

30

5

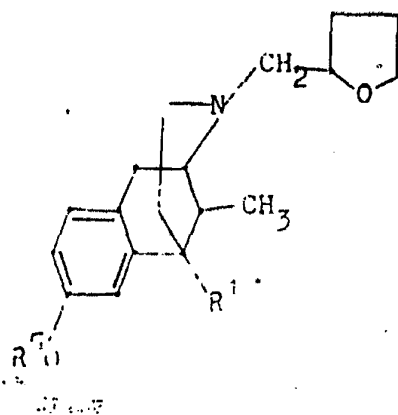


I

10

en donde R^1 significa metilo o fenilo, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se somete a desdoblamiento de éter, mediante álcalis cáusticos o ácidos o por hidrogenación catalítica, a un compuesto de la fórmula

15



20

III

25

en donde R^1 es como arriba se ha definido y R^5 significa un grupo alcohol o aralcohol; y eventualmente los compuestos de la fórmula general I se transforman en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utilizan racematos o mezclas racémicas o

formas ópticamente activas de los compuestos de partida de la fórmula III.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y/o 2ª, caracterizado porque se emplean compuestos con radicales tetrahydrofurfurilo racémicos u ópticamente activos.

4ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un disolvente orgánico o de una mezcla de disolventes orgánicos.

5ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-TETRAHIDROFURFURIL-6,7-BENZOMORFANOS DISUSTITUIDOS EN 5,9- β ".

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

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

Madrid, 27.Oct.1976

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

