



ESPAÑA

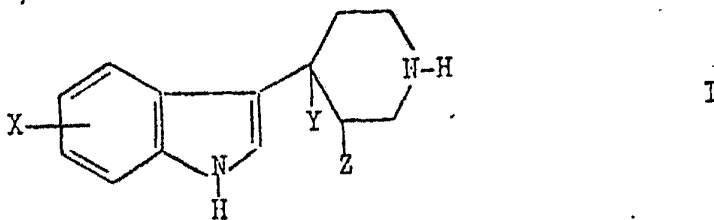
| | | | |
|-------|----------|----------------------------------|-------|
| 10 ES | 11 21 | NUMERO 401875 | 10 A1 |
| | 22 | FECHA DE PRESENTACION 25-8-77 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | | |
|---|--|--------------------------------------|--------------------|
| 30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 76-25798 | | 32 FECHA 26-8-76 | 33 PAIS Francia |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA | |
| 54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL PIPERIDIL-INDOL" | | | |
| 71 SOLICITANTE (S) ROUSSEL-UCLAF 1756 E | | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE 35 Boulevard des Invalides, 75007 Paris, Francia | | | |
| 72 INVENTOR (ES) Claude Dumont, Jacques Guillaume y Lucien Nedelec | | | |
| 73 TITULAR (ES) | | | |
| 74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.425) | | | |

MCG.

La presente invención tiene por objeto la preparación de nuevos derivados del piperidil-indol y de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a la fórmula general I:



en la cual X representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo, cuando Y y Z representan un átomo de hidrógeno o forman juntos un doble enlace, o X representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, cuando Y y Z forman juntos un doble enlace.

En la fórmula I y en lo que sigue, el sustituyente X puede estar, por ejemplo, en posición 4, 5 o en posición 6 del indol, y el radical alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono designa, por ejemplo, un radical metoxi, etoxi o propoxi.

Las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzóico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcanoxulfónicos, tales como el ácido metanosulfónico, y arilsulfónicos, tales como el ácido bencenosulfónico.

Entre los nuevos derivados del piperidilindol obtenidos por el procedimiento objeto de la presente invención, se puede citar, especialmente, los que responden a

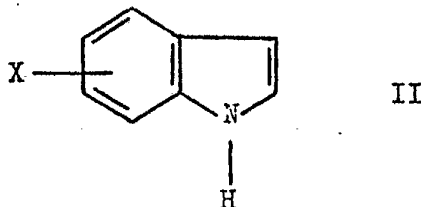
la fórmula general I siguiente, así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, fórmula I en la cual X representa un átomo de cloro, cuando Y y Z representan un átomo de hidrógeno, o forman juntos un doble enlace, o X representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi, cuando Y y Z forman juntos un doble enlace.

Entre estos últimos derivados se retienen más en particular los derivados del piperidil-indol que responden a la fórmula general I, así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, fórmula I en la cual X representa un átomo de cloro e Y y Z representan un átomo de hidrógeno o forman juntos un doble enlace.

Entre los productos preferidos obtenidos por el procedimiento de la invención, se retienen de modo totalmente particular los productos descritos en los ejemplos.

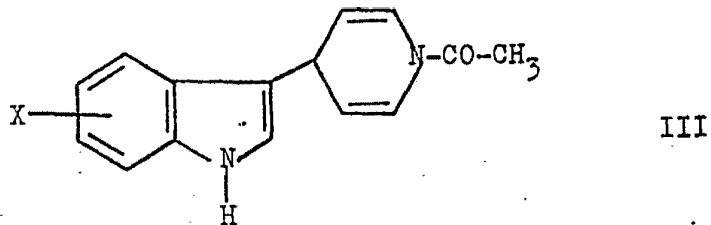
El procedimiento de preparación de los derivados del piperidil-indol de la fórmula I y de sus sales, tales como se han definido en lo que antecede, se caracteriza porque:

a) para preparar los derivados de fórmula I, en la cual X representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo e Y y Z representan un átomo de hidrógeno, así como sus sales, se hace reaccionar un productos de la fórmula II:

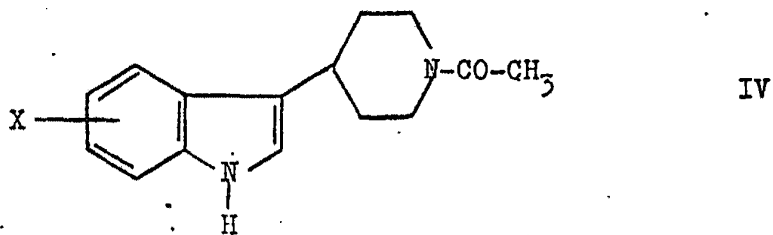


en la cual X representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo, con piridina y cloruro de acetilo, para obtener un

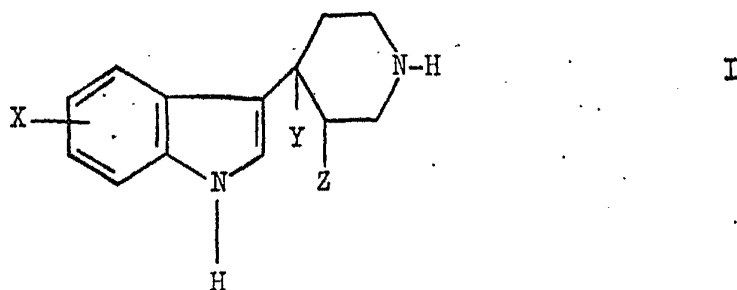
producto de fórmula III:



en la cual X tiene el significado ya indicado, se reduce dicho producto de fórmula III para obtener un producto de fórmula IV:

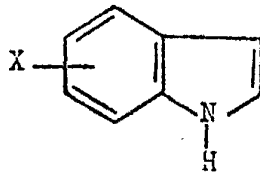


en la cual X tiene el significado ya indicado, se saponifica después este último para obtener un producto de la fórmula I:



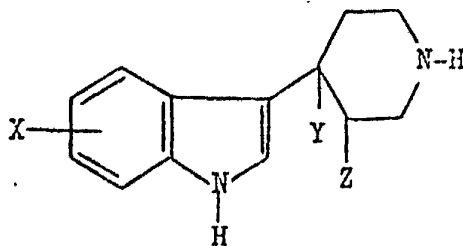
en la cual X representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo, e Y y Z representan un átomo de hidrógeno, el cual se aísla y, llegado el caso, se trata con un ácido para formar su sal, b) para preparar los derivados de fórmula

I, en la cual X representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un átomo de flúor, de cloro o de bromo, e Y y Z forman juntos un doble enlace, así como sus sales, se hace reaccionar un producto de la fórmula II':



II'

en la cual X representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un átomo de flúor, de cloro o de bromo, con el clorhidrato de 4-piperidina, en ácido acético, en presencia o no de un ácido fuerte, para obtener la sal correspondiente de un producto de la fórmula:



I

en la cual X representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un átomo de flúor, de cloro o de bromo, Y y Z forman juntas un doble enlace, el cual se aísla en forma de sal o en forma de base correspondiente, después de tratamiento con un agente básico y, llegado el caso, se salifica este último.

En las condiciones preferentes de puesta en práctica de la invención, el procedimiento de preparación descrito anteriormente, se caracteriza porque:

- a) la reducción del producto de fórmula III se efectúa por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como óxido de platino o hidróxido de paladio.
- b) La saponificación del producto de fórmula IV se efectúa por medio de hidróxido potásico, en el seno de un alcohol, tal como propanol, a reflujo de la mezcla de reacción.
- c) El ácido fuerte en presencia del cual se hace reaccionar el producto de la fórmula II' con el clorhidrato de 4-piperidona, está constituido por un ácido tal como el ácido fosfórico, y la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Los derivados de la fórmula I presentan un carácter básico. Se pueden preparar ventajosamente las sales de adición de estos derivados, haciendo reaccionar, en proporciones sensiblemente estequiométricas, un ácido mineral u orgánico con dichos derivados.

Los productos, obtenidos por el procedimiento objeto de la presente solicitud, poseen propiedades farmacológicas muy interesantes; están dotados especialmente de notables propiedades antidepressivas, antiparkinsonianas y antieméticas.

Estas propiedades justifican la utilización de los nuevos derivados del piperidin-indol de la fórmula I y de sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, a título de medicamentos.

Entre estos medicamentos, se retienen especialmente aquellos que están constituidos por los nuevos derivados del piperidin-indol que responden a la fórmula I, en la cual X representa un átomo de cloro, cuando Y y Z

representan un átomo de hidrógeno, o forman juntos un doble enlace, o X representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi, cuando Y y Z forman juntos un doble enlace, así como las sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos derivados.

Entre estos últimos, se conservan de un modo totalmente particular, aquellos que responden a la fórmula I, en la cual X representa un átomo de cloro e Y y Z representan un átomo de hidrógeno o forman juntos un doble enlace, así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables.

Entre los medicamentos preferidos se retiene de un modo totalmente particular, aquellos que están constituidos por los productos descritos en los ejemplos.

Estos medicamentos encuentran empleo, por ejemplo, en el tratamiento de los trastornos psíquicos, de los trastornos del comportamiento, de los trastornos del carácter, en el tratamiento de los estados acinéticos y discinéticos, así como en el tratamiento de los vómitos y náuseas de todos los orígenes.

La dosis usual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección de que se trate, puede ser, por ejemplo, de 5 mg a 500 mg por día, por vía oral, en el ser humano.

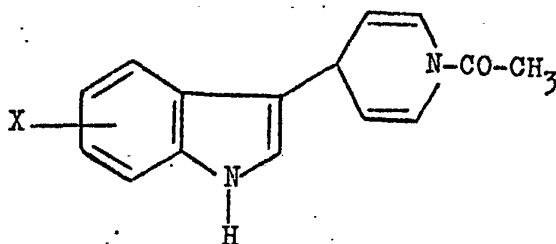
Los nuevos derivados del piperidil-indol de la fórmula I, así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, a título del principio activo, uno de dichos derivados por lo menos, o una de dichas sales por lo menos.

Así, a título de medicamentos, los derivados responden a la fórmula I y sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, pueden ser incorporadas a las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración por vía digestiva o parenteral.

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas, y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos, simples o grageados, cápsulas de gelatina, cápsulas, granulados, supositorios, preparaciones inyectables; éstas se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos pueden ser incorporados a los excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, agentes de conservación.

El procedimiento de la invención permite obtener a título de productos industriales nuevos, útiles especialmente para la preparación de derivados que responden a la fórmula general I, los productos siguientes:

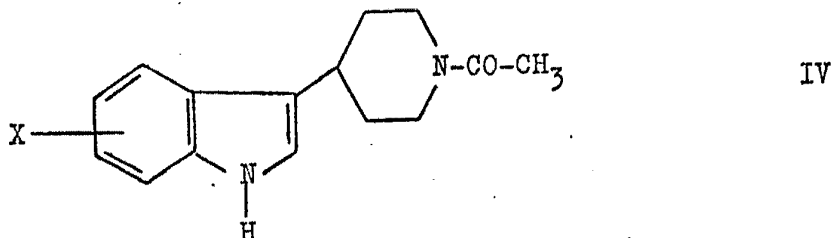
Los productos de fórmula:



III

en la cual X representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo.

Los productos de fórmula



en la cual X representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo.

Ahora se van a dar a título no limitativo, ejemplos de puesta en práctica de la invención.

Ejemplo 1: clorhidrato de 5-cloro-3-(4-piperidil)-1H-indol

Etapas A: 3-(1-acetil-1,4-dihidro-4-piridil)5-cloro-1H-indol

A 120 cm³ de dioxano y 11,2 cm³ de cloruro de acetilo, enfriados en un baño de agua helada, se añaden 27 cm³ de piridina redestilada, manteniendo la temperatura interior entre 8 y 15°C.

Se añaden a la suspensión así obtenida, 22 g de 5-cloro-1H-indol en 120 cm³ de dioxano, mantenido la temperatura entre 10 y 15°C y, después, se agita durante 7 horas a la temperatura ambiente y al abrigo de la luz.

La suspensión obtenida se vierte en 500 cm³ de agua, se agita durante 5 minutos, y se añaden de nuevo 500 cm³ de agua.

Se filtra, se empasta con 40 cm³ de acetonitrilo se filtra, se lava con acetonitrilo y una vez con éter.

Se obtienen 13,5 g de 3-(1-acetil-1,4-dihidro-4-

-piridil)5-cloro-1H-indol, en forma de un sólido de color amarillo pálido (punto de fusión 209°C).

Análisis $C_{15}H_{13}Cl N_2O = 272,747$

Calculado: C % 66,06 H % 4,80 Cl % 13,0 N % 10,27

Encontrado: 66,0 4,9 13,1 10,4

Etapa B : 3-(1-acetil-4-piperidil)-5-cloro-1H-indol

En 420 cm³ de etanol se introducen 8,49 g de 3-(1-acetil-1,4-dihidro-4-piridil)5-cloro-1H-indol y 850 mg de óxido de platino y se somete a absorción de hidrógeno hasta saturación, se filtra, se lava con etanol y se evapora hasta sequedad.

Se obtienen 9 g de producto bruto, que se recogen con 10 cm³ de acetonitrilo. Al cabo de 20 minutos de agitación a la temperatura ambiente, se filtra y se lava con acetonitrilo. Se obtienen 6,99 g de 3-(1-acetil-4-piperidil)-5-cloro-1H-indol, que se purifican en caliente y en frío en etanol.

Después de secar, se recogen 4,78 g de 3-(1-acetil-4-piperidil)-5-cloro-1H-indol, en forma de un sólido incoloro que funde a 201°C.

Análisis: $C_{15}H_{17}Cl N_2O = 276,779$

Calculado: C % 65,1 H % 6,19 Cl % 12,81 N % 10,12

Encontrado: 65,2 6,3 12,6 10,1

Etapa C: 5-cloro-3-(4-piperidil)-1H-indol y su clorhidrato

Se introducen 6,02 g de 3-(1-acetil-4-piperidil)5-cloro-1H-indol y 6 g de hidróxido potásico, en 50 cm³ de propanol. Se ponen a reflujo y se mantiene éste durante 4 horas. Después de enfriamiento, se vierte la solución obtenida en 500 cm³ de agua helada, se agita durante 45 minu-

tos a la temperatura ambiente, se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 50°C. Se obtienen 5,02 g de 5-cloro-3-(4-piperidil)-1H-indol (punto de fusión 208°C).

Preparación del clorhidrato.

Se ponen en suspensión en 120 cm³ de acetato de etilo, 5,5 g de 5-cloro-3-(4-piperidil)1H-indol preparados como se ha indicado en lo que antecede. Se hiela, se agita y se añaden 10 cm³ de acetato de etilo saturado de ácido clorhídrico. Se agita durante 15 minutos en baño de hielo, se filtra; se lava con acetato de etilo y, después, con éter. Se obtienen 5,89 g de clorhidrato bruto, que se purifican en caliente y en frío en etanol. Se lava con etanol, con éter y se seca a vacío a la temperatura ambiente.

Se recogen 2,86 g de clorhidrato del 5-cloro-3-(4-piperidil)-1H-indol, en forma de un sólido incoloro (punto de fusión 260 a 262°C).

Análisis: C₁₃H₁₅Cl₂N₂ = 271,198

Calculado: C % 57,57 H % 5,95 Cl % 26,15 N % 10,33

Encontrado: 57,3 6,0 25,8 10,2

Ejemplo 2: succinato neutro de 3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piperidil)1H-indol

Se disuelven 10 g de indol en 200 cm³ de ácido acético, se calienta a 95-100°C, agitando y bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 50 cm³ de ácido fosfórico acuoso N y 39,3 g de clorhidrato de 4-piperidona monohidratado. Se calienta a 100°C durante una hora, se deja enfriar, se vierte sobre hielo al que se han añadido 350 cm³ de amoníaco concentrado, y se extrae con acetato de etilo: Se lava con agua, con agua salada, se seca sobre sulfato magnésico,

y se evapora a sequedad. Se obtienen 14,7 g de producto bruto, que se empasta, bajo nitrógeno, con 75 cm³ de metanol. Se filtra a vacío, se lava con metanol y con éter. Se obtienen 1,42 g de 3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol (punto de fusión 185 a 186°C).

Se evaporan las aguas madres y el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo-metanol-trietilamina (6-3-1). Se recogen 4,55 g de producto de Rf igual a 0,15 que se empastan con éter. Se obtienen finalmente 4,295 g de 3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol, es decir, en total, junto con la primera tanda, 5,715 g. El producto obtenido se purifica, en caliente y en frío, en isopropanol, y se obtienen 3,56 g de 3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1H-indol (punto de fusión 190 a 191°C).

Preparación del succinato neutro

Se disuelven 3,8 g de 3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol en 200 cm³ de metanol y se añaden 2,26 g de ácido succínico. Se recoge el succinato y se disuelve luego a reflujo en metanol. Se filtra en caliente, se concentra y se deja cristalizar. Después de haber efectuado una segunda purificación en las mismas condiciones, se recogen 2,65 g de succinato neutro de 3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol (punto de fusión 238-240°C).

Análisis: C₃₀H₃₄N₄O₄ = 514,60

Calculado: C % 70,02 H % 6,66 N % 10,89

Encontrado: 69,7 6,6 10,9.

Ejemplo 3 : succinato neutro de 5-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol

Se disuelven a 100°C 12,6 g de 5-metoxi-1H-indol en 240 cm³ de ácido acético, se añaden 44 g de clorhidrato de 4-piperidona monohidratada, y se mantiene el calentamiento durante 30 minutos a 100°C.

Después de enfriamiento, se vierte sobre agua helada a la que se han añadido 400 cm³ de amoníaco concentrado, se extrae con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con agua salada. Se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. Se obtienen 20 g de producto bruto, que se purifican por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo-metanol-trietilamina (7-2-1).

Se obtienen 5,26 g de 5-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1H-indol, en forma de una resina.

Preparación del succinato neutro

Se disuelven 5,26 g de 5-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol en 100 cm³ de metanol, se añaden 1,22 g de ácido succínico disueltos en 10 cm³ de metanol, se deja cristalizar, se filtra, se lava con metanol y, después, con etanol.

Se recogen 4,4 g de succinato neutro de 5-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol, en forma de cristales (punto de fusión 255 a 258°C).

Análisis : C₃₂H₃₈N₄O₆ = 574,683

Calculado : C % 66,88 H % 6,66 N % 9,74

Encontrado: 66,6 6,8 9,6

Ejemplo 4: succinato neutro de 5-cloro-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol

Se disuelven 9,05 g de 5-cloro-1H-indol en 180 cm³ de ácido acético, se calienta a 90°C aproximadamente,

y se introducen 47,5 g de clorhidrato de 4-piperidona mono hidratada. Se mantiene el calentamiento a 90-100°C durante una hora, se deja enfriar y, después, se vierte sobre agua helada, a la que se han añadido 300 cm³ de amoníaco concentrado. Se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, con agua salada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. Se obtienen 12,816 g de producto bruto, que se recogen con una mezcla de cloroformo-metanol-trietilamina (6-3-1). Se filtra bajo vacío, se recoge el filtrado y se cromatografía este último sobre sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo-metanol-trietilamina (6-3-1).

Después de evaporar el eluyente, se obtienen 5,973 g de 5-cloro-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol, en forma de una resina amarilla.

Preparación del succinato neutro

Se disuelven 5,973 g de 5-cloro-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol en 50 cm³ de metanol, se añaden 3 g de ácido succínico, se deja cristalizar y se hiela durante 30 minutos. Se filtra bajo vacío, se lava con metanol, se seca y se obtienen 5,466 g de succinato neutro de 5-cloro-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol, en forma de cristales amarillos (punto de fusión 253 a 254°C).

Análisis : $C_{30}H_{32}Cl_2N_4O_4 = 583,52$

Calculado : C % 61,75 H % 5,52 Cl % 12,15 N % 9,60

Encontrado : 61,5 5,6 12,2 9,4

Ejemplo 5 : Succinato neutro de 4-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)1H-indol.

Operando como en el Ejemplo 3, pero partiendo de

4-metoxi-1H-indol, se obtiene el succinato neutro de 4-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-piridil)-1H-indol, en forma de cristales (punto de fusión 160°C y, después, 194-196°C).

Ejemplo 6:

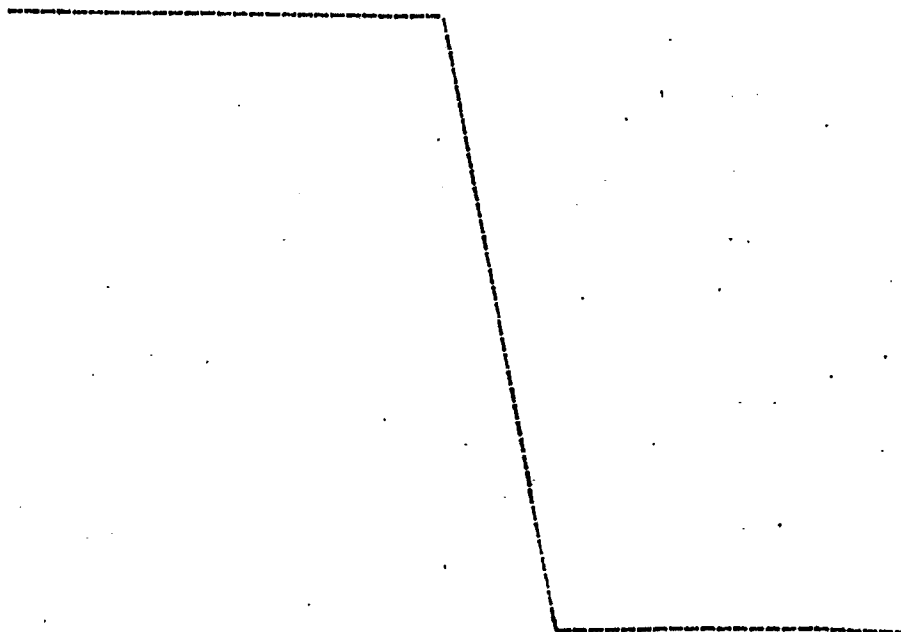
Se han preparado comprimidos que responden a la formulación:

- Clorhidrato de 5-cloro-3-(4-piperidil)1H-indol 25 mg
- Excipiente, cantidad suficiente para un comprimido acabado de 200 mg

Ejemplo 7:

Se ha preparado una solución inyectable, que responde a la formulación:

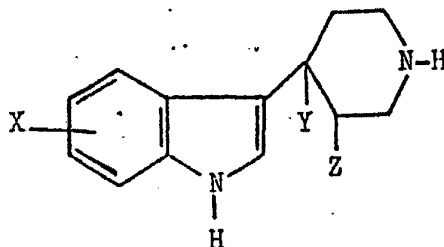
- Succinato neutro de 5-metoxi-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-piridil)-1H-indol 25 mg
- Excipiente acuoso estéril, cantidad suficiente para : 2 ml



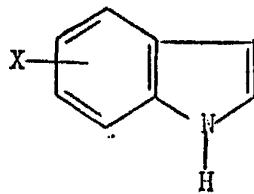
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del piperidil-indol, y de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a la fórmula general I :

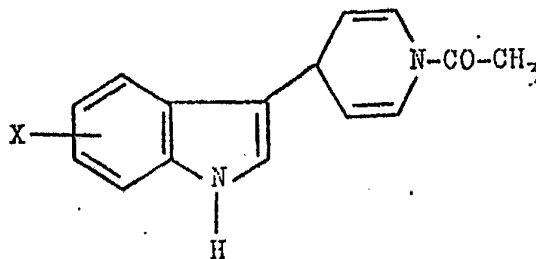


en la cual X representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo, cuando Y y Z representan un átomo de hidrógeno o forman juntos un doble enlace, o X representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, cuando Y y Z forman juntos un doble enlace, caracterizado porque a) para preparar los derivados de fórmula I, en la cual X representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo, e Y y Z representan un átomo de hidrógeno, así como sus sales, se hace reaccionar un producto de fórmula II



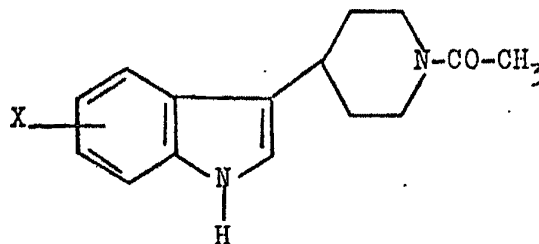
II

en la cual X representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo, con piridina y cloruro de acetilo, para obtener un producto de la fórmula III :



III

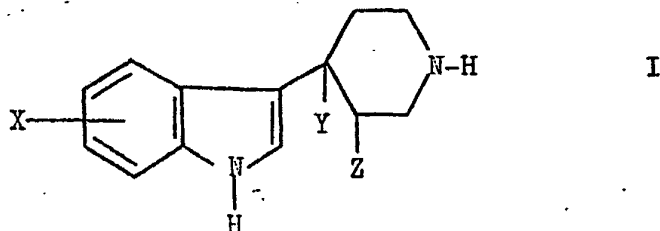
en la cual X tiene el significado ya indicado, se reduce dicho producto de la fórmula III, para obtener un producto de la fórmula IV :



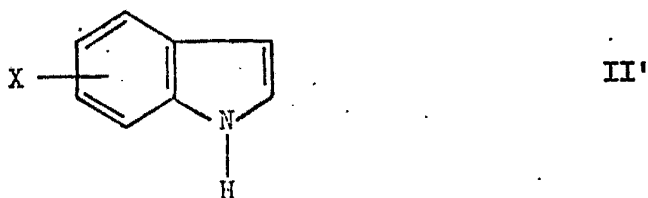
IV

en la cual X tiene el significado ya indicado y, después, se saponifica este último para obtener un producto de la fórmula I :

Handwritten signature or mark.

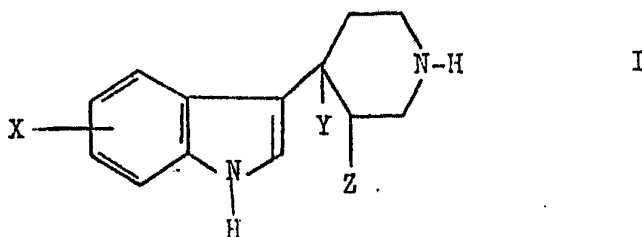


en la cual Y representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo, e Y y Z representan un átomo de hidrógeno, el cual se aísla y, llegado el caso, se trata con un ácido para formar su sal, b) para preparar los derivados de la fórmula I, en la cual X representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un átomo de flúor, de cloro o de bromo, e Y y Z forman juntos un doble enlace, así como sus sales, se hace reaccionar un producto de la fórmula II' :



en la cual X representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un átomo de flúor, de cloro o de bromo, con el clorhidrato de 4-piperidona, en ácido acético, en presencia o no de un ácido fuerte, para obtener la sal correspondiente de un producto de la fórmula I :

76



en la cual X representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un átomo de flúor, de cloro o de bromo, Y y Z forman juntos un doble enlace, el cual se aísla en forma de sal, o en forma de la base correspondiente después de tratamiento con un agente básico y, llegado el caso, se salifica esta última.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan derivados de piperidil-indol que responden a la fórmula general I de la reivindicación 1ª, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, fórmula I en la cual X representa un átomo de cloro, cuando Y y Z representan un átomo de hidrógeno, o forman juntos un doble enlace, o X representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi cuando Y y Z forman juntos un doble enlace.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan derivados del piperidil-indol que responden a la fórmula general I de la reivindicación 1ª, así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, fórmula I en la cual X representa un átomo de cloro e Y y Z representan un átomo de hidrógeno o forman juntos un doble enlace.

4ª.- Procedimiento de preparación de nuevos de

rivados del piperidil-indol.

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,

25.02.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

