

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los artículos 1.º y 2.º de la Ley de Patentes y con el contenido de la memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO	471.993
FECHA DE PRESENTACION	24-7-78

A1

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
77-22747	25-7-77	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	81 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D ; A61K	

84 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ALCALCIDES PENTACICLICOS"

71 SOLICITANTE (S)

ROUSSEL-UCLAF 1807 E

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35 Bd des Invalides, 75007 París, Francia

72 INVENTOR (ES)

Julien Warnant, André Farcilli e Italo Medici

73 TITULAR (ES)

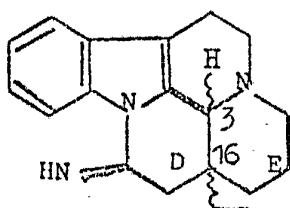
74 REPRESENTANTE

D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 69.341)

MCG.

POOR QUALITY

El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de productos de fórmula I:



(I)

estando dichos productos de fórmula I en sus formas racémicas u ópticamente activas, así como sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de dichos productos de fórmula I.

En los productos de fórmula I, el átomo de hidrógeno en la posición 3 y el radical etilo en la posición 16, pueden ocupar cada uno una u otra de las orientaciones α y β , lo que determina la existencia de diastereoisómeros cis y trans.

Esto quiere decir que en los productos de fórmula I, la unión de los ciclos D/E puede ser cis o trans.

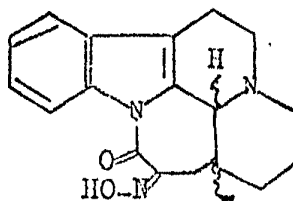
Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula I, pueden ser por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glicoxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcoholmonosulfónicos tales como el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido propano sulfónico, los ácidos alcohol-di-sulfónicos tales como el ácido metanodisulfónico, el ácido α , β -etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos, tal como el ácido benceno sulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

Entre los productos obtenidos por el procedimiento objeto del invento, se prefieren más particularmente los productos tales como los definidos por la fórmula I anterior, caracterizados porque en la fórmula I, el átomo de hidrógeno en la posición 3 y el radical etilo en la posición 16 son cis, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos.

En dichos productos de fórmula I preferidos el átomo de hidrógeno en la posición 3 y el radical etilo en la posición 16 son cis el uno con relación al otro, lo que quiere decir, que, en estos productos, la unión de los ciclos D y E es cis.

El invento tiene más especialmente por objeto un procedimiento de preparación del (+) (3 α , 16 α)-14-imino-(15 H)-eburnamenina.

Según el invento, los productos tales como los definidos por la fórmula I anterior, en sus formas racémicas u ópticamente activas, así como las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de dichos productos de fórmula I, pueden prepararse por un procedimiento caracterizado porque se trata un producto de fórmula II.



(II)

o una de sus sales, con un agente básico para obtener un producto de fórmula I correspondiente que, si se desea, se trata con un ácido mineral u orgánico para formar la sal.

La transformación de los productos de fórmula II en productos de fórmula I no afecta a la conformación de la molécula. Es decir, que si se parte de un producto de fórmula II de configuración cis (unión de los ciclos D y E) se obtiene un producto I de configuración cis.

El producto de fórmula II utilizado puede presentarse en forma racémica u ópticamente activa. Debe quedar claro que el producto de fórmula I obtenido a partir de dicho producto de fórmula II se presenta en la forma estereoquímica correspondiente.

Según el invento, en particular, la (+) (3 α , 16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenina y sus sales, pueden prepararse por un procedimiento tal como el que se ha descrito antes, caracterizado porque se utiliza como producto de fórmula II, la (+) (3 α , 16 α)-14'-15-dihidro-15-hidroxiimino D-homo-eburnamenina-14-ona o una de sus sales.

En las condiciones preferidas de puesta en práctica del invento, el procedimiento antes descrito se realiza de la forma siguiente:

- Las sales de los productos de fórmula II utilizadas eventualmente como partida del procedimiento pueden ser por ejemplo el clorhidrato, el fosfato, el sulfato.

- Cuando se utiliza una sal del producto de fórmula II, se emplea un exceso de agente básico: el agente básico debe estar presente en cantidad suficiente para neutralizar el medio y actuar sobre el producto de fórmula II.

El agente básico utilizado puede ser un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, de potasio o hidróxido de litio, o incluso hidróxido de

bario.

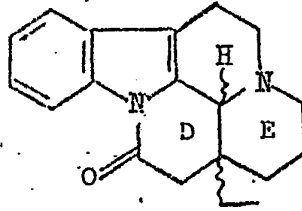
La reacción del producto de fórmula II con el agente básico se realiza en caliente y preferiblemente a una temperatura comprendida entre 100 y 150°C.

5 La reacción del producto de fórmula II con el agente básico puede realizarse en el seno de un disolvente orgánico, tal como un alcohol, y preferiblemente un alcohol cuyo punto de ebullición es superior a 100°C como el etoxietanol, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, o en el seno de un disolvente aprótico como el di
10 metilsulfóxido, el disolvente orgánico elegido puede utilizarse mezclado con agua. Se trabaja preferiblemente a la temperatura de reflujo del medio de reacción.

15 La reacción del producto de fórmula II con el agente básico se puede realizar usualmente en agua, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 100 y 150°C; en tal caso se trabaja bajo presión.

20 Cuando se prepara un producto de fórmula I en medio acuoso, se utiliza preferiblemente un pequeño volumen de agua, por falta del cual se produce una hidrólisis simultánea, más o menos importante según el volumen de agua utilizada, del producto de fórmula I, lo que disminuye el rendimiento de la reacción en el producto de fórmula I.

25 La hidrólisis simultánea del producto de fórmula I, por el contrario, puede ser aprovechada cuando se quiere preparar el producto de hidrólisis del producto de fórmula I, producto de fórmula III.



(III)

5

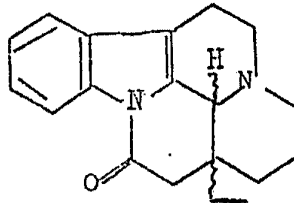
como se verá más adelante.

10

Las formas ópticamente activas de los productos de fórmula I tales como las definidas antes pueden además, prepararse por desdoblamiento de los racémicos, según los métodos usuales en la materia.

15

El invento tiene igualmente por objeto una aplicación de los productos de fórmula I tal como los definidos antes, y sus sales de adición con ácidos minerales y orgánicos, en la preparación de los productos del grupo de la eburnamenina, de fórmula III



(III)

20

25

en sus formas racémicas u ópticamente activas, caracterizado porque se sometió un producto de fórmula I, o una de sus sales, a la acción de un agente de hidrólisis, para obtener un producto de fórmula III en forma salificada o no, y que, en el caso en el que se obtiene una sal del producto de fórmula III, se trata si viene al caso por una base para obtener el producto de fórmula III correspondiente.

30

La transformación de los productos de fórmula I en productos de fórmula III no afecta la conforma-

ción de la molécula. Por lo que si se parte de un producto de fórmula I de configuración cis (unión de los ciclos D y E) se obtiene un producto III de configuración cis.

Igualmente, si se parte de un producto I ópticamente activo, se obtiene un producto de fórmula III ópticamente activo.

El invento tiene por objeto, en particular, una aplicación tal como la definida anteriormente, caracterizada porque el producto de fórmula I de partida se prepara según el procedimiento descrito anteriormente, y especialmente, una aplicación tal como se ha definido antes, en la preparación de la (+) (3 α , 16 α)-eburnamine nin-14-(15H)-ona, caracterizado porque se utiliza como producto de fórmula I, la (+) (3 α , 16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenina.

En la aplicación del invento, la hidrólisis del producto de fórmula I se realiza en medio ácido o en medio básico.

Se realiza más fácilmente en medio ácido.

El ácido utilizado puede ser por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico.

La hidrólisis en medio ácido puede realizarse a temperatura ambiente.

La hidrólisis en medio ácido puede realizarse en agua, o en presencia de un disolvente orgánico tal como un alcohol como metanol, etanol; o en el seno de una mezcla de estos disolventes.

Igualmente se puede realizar la hidrólisis en medio básico.

El agente básico puede ser por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. Igualmente puede ser por ejemplo, amoníaco o hidróxido de bario.

5 Cuando se trabaja en medio básico, la hidrólisis se realiza entonces preferiblemente a una temperatura comprendida entre 100 y 150°C. En ese caso se trabaja bajo presión.

10 El invento tiene por objeto, más particularmente, la preparación de los productos de fórmula III tal como se ha definido anteriormente, que consiste en preparar un producto de fórmula I, y que está caracterizado porque sin aislarse, el producto de fórmula I se transforma en el producto de fórmula III.

15 Se prepara entonces un producto de fórmula I principalmente a partir de un producto II por acción de un agente básico, y luego se somete el producto de fórmula I obtenido por ejemplo a una hidrólisis ácida.

20 El invento tiene por objeto, también más particularmente la preparación de los productos de fórmula III, tal como se ha definido antes, caracterizado porque el producto de fórmula I se prepara en medio acuoso según el procedimiento descrito anteriormente, y porque la hidrólisis de dicho producto de fórmula I se realiza en el momento de su preparación.

25 La preparación del producto de fórmula I y su hidrólisis se realizan en las condiciones antes descritas para la preparación de los productos de fórmula I en medio acuoso y la hidrólisis de los productos de fórmula I en medio básico.

El conjunto de los productos de fórmula I, tales como los definidos anteriormente así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, presenta interesante propiedades farmacológicas: son principalmente oxigenadores y vasoreguladores cerebrales de gran valor; origina, en particular, un aumento del flujo cerebral al nivel de la microcirculación cerebral.

Estas propiedades justifican la aplicación en terapéutica, como medicamentos, de los productos tales como los definidos por la fórmula I anterior, en sus formas racémicas u ópticamente activas, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula I.

Entre este medicamentos, se prefieren principalmente los productos tales como los definidos por la fórmula I anterior, caracterizados porque en la fórmula I, el átomo de hidrógeno en la posición 3 y el radical etilo en la posición 16 son cis, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos y más particularmente la (+) (3 α , 16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenina.

El conjunto de los productos tales como los definidos anteriormente constituyen medicamentos muy útiles en terapéutica humana, en el tratamiento de vasculopatías cerebrales y de todos los síndromes provocados por una alteración de la circulación cerebral; permiten prevenir o disminuir los efectos de la arteriosclerosis cerebral, trastornos circulatorios cerebrales, hemorragias meningeas o cerebrales. Pueden utilizarse en particular en el tratamiento de insuficiencias cerebrales, en accidentes cerebro-vasculares y traumatismo craneanos.

Los productos tales como los definidos por la fórmula I anterior, en sus formas racémicas ópticamente activas, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse así para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno al menos de dichos productos de fórmula I o sus sales.

Estas composiciones se realizan, de forma que puede administrarse por vía digestiva o parenteral. Pueden ser sólidas o líquidas y se presentan en formas farmacéuticas utilizadas corrientemente en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos, simples o en grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparaciones inyectables; se preparan según los métodos usuales.

El o los principios activos pueden incorporarse en 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, cuerpos grasos de origen animal o vegetal derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, conservadores.

La posología usual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección que hay que tratar, puede ser, por ejemplo de 10 a 200 mg por día, en el adulto, por vía oral.

Los productos de fórmula II utilizados como partida del procedimiento de preparación de los productos de fórmula I, descritos antes, han sido descritos por la Sociedad solicitante en las patentes francesas 2.081.593

y 2.104.959.

Las sales de los productos de fórmula II utilizadas eventualmente como partida del procedimiento pueden prepararse según los métodos usuales a partir de fórmula II.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento aunque sin limitarlo.

Ejemplo 1: (+) (3 α , 16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenina

Se mezclan 100 g de clorhidrato de (+) (3 α , 16 α)-14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-ona, 250 cm³ de etoxietanol, 32,1 g de hidróxido de sodio en pastillas, se conserva con agitación durante 1 hora, a continuación se calienta hasta reflujo y se mantiene a reflujo durante 24 horas. Después se enfría ligeramente el medio de reacción y se vierte lentamente sobre 1200 g de hielo, conservando sin embargo una hora con agitación, se filtra con succión, se lava con agua, se seca a 60°C en estufa los cristales obtenidos y se obtienen 69,2 g del producto esperado bruto.

Se purifican 20 g de este producto por recristalización en 60 cm³ de metanol, se tratan durante 10 minutos con 0,4 g de carbono activo, se filtra, se enjuagan dos veces con 5 cm³ de metanol hirviendo, se enfría hasta una temperatura del orden de 0 a + 5°C y se mantienen una hora a esta temperatura los cristales obtenidos, se filtran con succión, se lavan dos veces 10 cm³ de metanol helado y se obtienen 12,2 g del producto esperado.

P. de F. = 161°C

(α)_D²⁰ (c = 0,5% CHCl₃) = -92° ± 1°5

- Análisis = (C₁₉ H₂₃ N₃)
 calculado : C% 77,77; H% 7,90; N% 14,32
 encontrado: 78,1 7,9 14,0

Espectro ultra-violeta en etanol

5 max : 242 nm E₁¹ = 647 ε = 18 900
 max : 274 nm E₁¹ = 349 ε = 10 200
 max : 292 nm E₁¹ = 256 ε = 7 500
 max : 302 nm E₁¹ = 245 ε = 7 200

10 El clorhidrato de (+) (3α, 16α)-14,15-di-
 hidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-ona utilizado
 como partida del ejemplo 1 ha sido preparado como sigue:

A una solución de 208,8 g de (+) (3α, 16α)-
 -14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-ona
 en 500 cm³ de tolueno, se añaden 2 litros de acetona, y
 15 luego se introduce con agitación bajo argón de 10 a 15 mi-
 nutos y a una temperatura de 20-21°C, 58 cm³ de ácido
 clorhídrico de 22° Bé (es decir 42,8 g de ácido clorhídrico
 por 100 cm³), lo que equivale a introducir 24,8 g de ácido
 puro.

20 Desde el comienzo, cristaliza el clorhidrato.
 Al final de la adición se tiene una suspensión amarilla.
 Se agita 1 hora a 20°C, se filtra con succión, se lava por
 empastado dos veces seguidamente con 150 cm³ de acetona
 cada vez. Se seca a 40° en estufa bajo vacío durante 16
 25 horas.

Se obtienen 219,8 g del clorhidrato esperado,
 es decir un rendimiento del 95%.

²⁰
 (α)_D (c = 1% en piridina) = + 77° ± 2°

30 Ejemplo 2 : (+) (3α, 16α)-eburnamenin-14-(15H)-ona

Se mezclan 20 g de (+) (3 α , 16 α)-14-imino-15H)-eburnamenina, obtenida en el Ejemplo 1, 100 cm³ de metanol, 20 cm³ de ácido acético, 10 cm³ de agua desmineralizada, se conserva la solución obtenida a 21-22°C durante 48 horas, se vierte a continuación la solución en 1000 cm³ de agua fría. Se añaden 40 cm³ de hidróxido de amonio concentrado, se agita 30 minutos y luego se filtra con succión, se lava con agua y se seca a 60°C en estufa, y se obtienen 19,85 g de producto esperado bruto.

Se purifican 20 g de este producto bruto de la forma siguiente: Se disuelven los 20 g del producto en 50 cm³ de cloruro de metileno, se filtran, se enjuagan con cloruro de metileno, a continuación se destila a presión normal y se termina la destilación bajo vacío, el residuo obtenido se recoge con 20 cm³ de metanol a 20-22°C, se filtra con succión y se lava dos veces con 100 cm³ de metanol y se obtienen 19,1 g del producto esperado puro.

P. de F. = 174,5°C.

(α)_D²⁰ (c = 1% CHCl₃) = - 90° ± 2°

Ejemplo 3: (+) (3 α , 16 α)-eburnamenin-14-(15H)ona

Se mezclan 800 cm³ de etoxietanol, 64,2 g de hidróxido de sodio en pastillas y 200 g de clorhidrato de (+) (3 α , 16 α)-14,15-dihidro 15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-ona, se agita la suspensión obtenida durante 1 hora, y luego se lleva a reflujo durante 24 horas. Luego se destila el etoxietanol bajo una presión de 10 mm/Hg y se mantiene a una temperatura máxima de 70°C.

El residuo obtenido se recoge con 800 cm³ de agua, a continuación se añaden lentamente 200 cm³ de

ácido clorhídrico, se obtiene una solución que se calienta a 90-95°C durante 30 minutos, se vierte sobre 1 kg de hielo y se alcaliniza por adición lenta de 250 cm³ de hidróxido de sodio concentrado; se extrae una vez con 500 cm³ y cuatro veces con 200 cm³ de cloruro de metileno, se reúnen los extractos, se secan y se llevan hasta sequedad, el residuo se recoge con 100 cm³ de metanol y se lleva hasta sequedad, se recoge con 200 cm³ de metanol y se mantiene a reflujo durante 15 minutos, se vuelve a llevar a 20°C, se conserva 30 minutos a esta temperatura, se filtra con succión, se lava tres veces con 50 cm³ de metanol, se seca a 60°C y se obtienen 138,4 g del producto esperado.

P. de F. = 175°C.

$$(\alpha)_D^{20} (c = 1\% \text{ CHCl}_3) = -92^\circ \pm 2^\circ$$

El producto obtenido es de estructura idéntica al obtenido en el Ejemplo 2.

Se recuperan más del 4,8 g del mismo producto esperado de las aguas madres de cristalización.

Ejemplo 4 : (+) (3 α , 16 α)-eburnamenin-14-(15H)-ona

Se introducen en un autoclave 45 g del clorhidrato de (+) (3 α , 16 α)-14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-ona, 246,7 cm³ de hidróxido de sodio normal, 1103 cm³ de agua desmineralizada, se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se calienta de forma que la temperatura alcance 130-135°C en el interior del autoclave. La presión en el interior del autoclave se estabiliza en 2,5 kg \pm 0,1. Se conserva en estas condiciones durante 24 horas, se enfría a 25°C. Entonces se extraen tres veces con 150 cm³ de cloruro de metileno,

se seca y se lleva hasta sequedad, se recoge el producto obtenido con 45 cm³ de metanol, se lleva hasta sequedad, se recoge con 45 cm³ de metanol se agita durante 30 minutos a 20-25°C, se filtra con succión y se enjuaga tres veces con 15 cm³ de metanol.

Se obtienen 29,15 g del producto esperado.

P. de F. = 175°C.

$(\alpha)_D^{20}$ (c = 0,5% CHCl₃) = - 93° ± 2°

El producto obtenido es de estructura idéntica al obtenido en los ejemplos 2 y 3.

Ejemplo 5: (+) (3 α , 16 α)-eburnamenin-14-(15H)-ona

Se mezclan en un autoclave 1,5 g de (+) (3 α , 16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenina, 10,48 cm³ de una solución normal de hidróxido de sodio, 26,2 cm³ de agua desmineralizada. Se calienta con ayuda de un baño de aceite a 150°C durante 24 horas, manteniendo en agitación, (la temperatura en el interior del autoclave es de 135°C y la presión de 2,5 kg). A continuación se enfría el aparato a 20°C, y se abre el autoclave. Se recoge el producto por extracción con cloruro de metileno, se lava el extracto con agua, se seca, se filtra y se lleva hasta sequedad, se recoge el residuo con 1,5 cm³ de metanol, se enfría durante 1 hora a 18-20°C, se filtra con succión, se enjuaga, se seca y se obtiene 1,31 g de producto esperado.

P. de F. = 175°C.

$(\alpha)_D^{20}$ (c = 1% de cloroformo) = - 91,5° ± 2°.

Este producto es de estructura idéntica al obtenido en los Ejemplos 2, 3 y 4.

Ejemplo 6: Formas farmacéuticas

a) Comprimidos = Se han preparado comprimidos que responden

a la fórmula siguiente:

- (+) (3 α , 16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenina. . . 30 mg

- excipiente c.s. para un comprimido (detalle del excipiente: lactosa, almidón de trigo, almidón tratado, almidón de arroz, estearato de magnesio, talco).

5

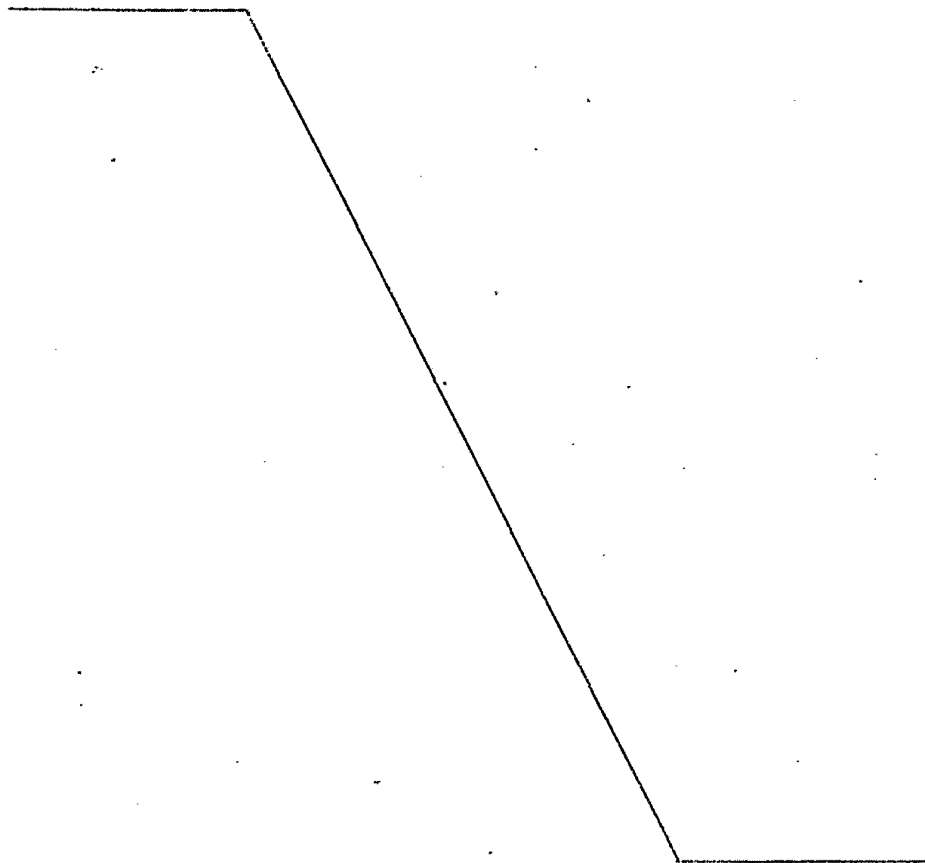
b) Cápsulas de gelatina = Se han preparado cápsulas de gelatina de la fórmula siguiente:

- (+) (3 α , 16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenina. . . 30 mg

- excipiente c.s. para una cápsula de gelatina terminada a 150 mg

10

(Detalle del excipiente: talco, estearato de magnesio, aerosil).



REIVINDICACIONES

5

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:

10

1ª. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de alcaloides pentacíclicos de fórmula I:

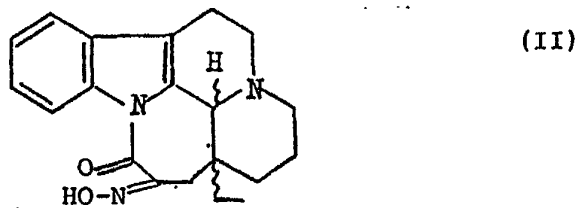
15



20

estando dichos productos de fórmula I en sus formas racémicas u ópticamente activas, así como las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de dichos productos de fórmula I, caracterizado porque se trata un producto de fórmula II:

25

30
22039

o una de sus sales, por un agente básico, para obtener un producto de fórmula I correspondiente, que, si se desea, se

-trata con un ácido mineral u orgánico para formar la sal.

5 2ª. Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se preparan productos de fórmula I en la que el átomo de hidrógeno en la posición 3 y el radical etilo en la posición 16 son cis, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, caracterizado porque se utiliza como material de partida de este procedimiento un producto de fórmula II o una de sus sales, que poseen la misma configuración.

10 3ª. Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, en el que se prepara la (+) (3 α , 16 α)-14-imino-(15H)-eburnamenina y sus sales, caracterizado porque se utiliza como producto de fórmula II la (+) (3 α , 16 α)-14,15-dihidro-15-hidroxiimino-D-homo-eburnamenin-14-ona o una de sus sales.

15 4ª. Procedimiento según la reivindicación 1ª, 2ª o 3ª, caracterizado porque el agente básico es un hidróxido de metal alcalino.

20 5ª. Procedimiento según la reivindicación 1ª, 2ª o 3ª, caracterizado porque la reacción del producto de fórmula II y del agente básico se realiza a una temperatura comprendida entre 100 y 150°C.

25 6ª. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de alcaloides pentacíclicos.

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

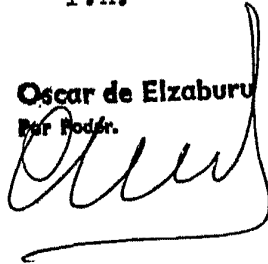
Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas

a máquina por una sola cara.

Madrid, 27.MAR 1979

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



5

10

15

20

25