



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

(10) ES	(11) NUMERO	(12) A1
	470210	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	1-3-79	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
8595/78	3-3-78	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D311/86 / A61K31/35	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA XANTONA"

(71) SOLICITANTE (S)

ROUSSEL-UCLAF (RL 19/E)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35 Bd des Invalides, 75007 Paris, Francia

(72) INVENTOR (ES)

Peter John Ramm y Alan Charles Barnes

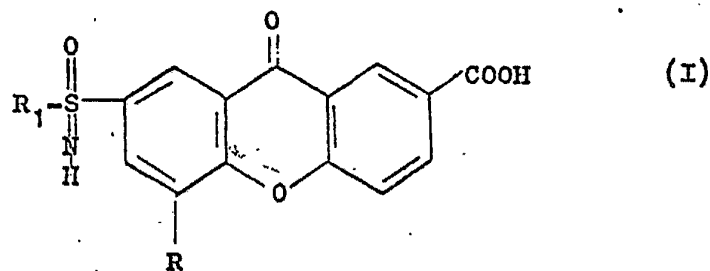
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

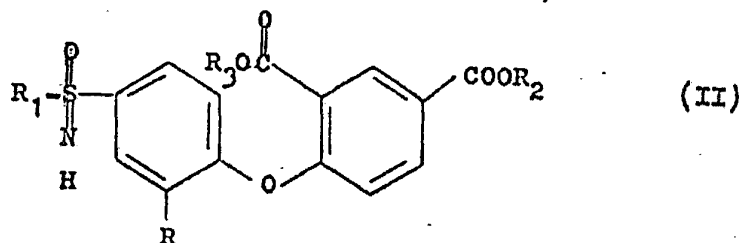
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 71.100)

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de derivados de la xantona.

La invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I:



10 en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 9 átomos de carbono y R<sub>1</sub> representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, procedimiento caracterizado por el hecho de que se cicliza un compuesto de fórmula II:



20 en la cual R y R<sub>1</sub> se definen como anteriormente y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes, representan un grupo esterificante, y luego, si viene al caso, se hidroliza el compuesto resultante para obtener el compuesto de fórmula I deseado.

25 Los compuestos de fórmula general I, así como sus preparaciones, se describen en la solicitud de patente francesa publicada nº 2.277.576.

30 Como se indica en esta patente, los compuestos de fórmula general I poseen una interesante actividad antialérgica y son útiles, en particular, en el tratamiento del asma y de las bronquitis asmáticas de origen alérgico.

El procedimiento de la invención permite preparar los compuestos de la fórmula I con buenos rendimientos y en un número de etapas inferior al de los procedimientos anteriormente descritos.

5 En la fórmula general I, R representa con preferencia un radical n-hexilo y  $R_1$  un radical metilo.

En los compuestos de fórmula general II,  $R_2$  y  $R_3$  pueden representar, por ejemplo, un radical alcoholo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralcoholo o un radical dialcoholaminoalcoholo.

10 Por radical arilo, se entiende particularmente un radical nitrofenilo, por radical aralcoholo, un radical nitrobencilo, y por radical dialcoholaminoalcoholo, un radical dimetilaminoetilo.

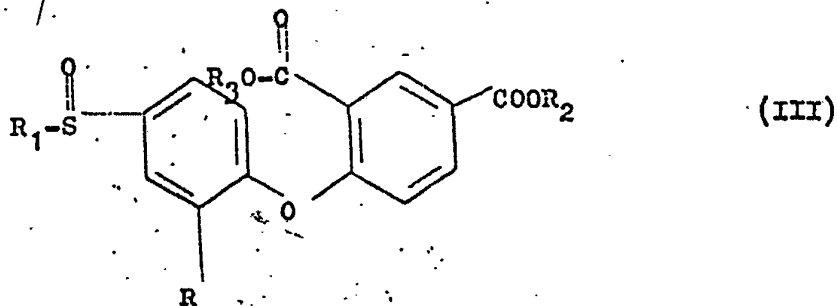
15 Según un modo de ejecución preferido del procedimiento de la invención, los grupos esterificantes que representan  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan de tal manera que el compuesto de fórmula II se obtenga en forma cristalizada, lo que facilita su purificación.

20 La ciclización del compuesto de fórmula II se efectúa ventajosamente por medio de un ácido fuerte. Este ácido puede ser, por ejemplo, el poli(ácido fosfórico) o el ácido sulfúrico concentrado, y la hidrólisis del compuesto obtenido se realiza entonces, en general, simultáneamente o además, por ejemplo, por adición de agua. Sin embargo, si el compuesto ciclizado se obtiene en forma esterificada, la hidrólisis puede efectuarse de manera independiente según los métodos conocidos.

25 La ciclización se efectúa con preferencia a una temperatura del orden de 150°C.

30

El compuesto de fórmula II puede obtenerse, por ejemplo, si se desea, in situ, por acción de un compuesto de fórmula III:



10 en la cual R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se definen como anteriormente, con un nitruro de metal alcalino o con una sulfonil-hidro-xilamina hidrocarburada en O.

15 Como sulfonil-hidro-xilamina hidrocarburada en O, se considerarán con preferencia compuestos aromáticos y, por ejemplo, la O-mesitilen-sulfonil-hidro-xilamina. La reac-ción se efectúa ventajosamente a la temperatura ambiente y con preferencia, en presencia de un disolvente orgánico clo-rado, por ejemplo en presencia de diclorometano.

20 Cuando se utiliza un nitruro de metal alcalino, se trata con preferencia del nitruro de sodio. La reacción se efectúa entonces con preferencia en medio ácido anhidro, por ejemplo en presencia de ácido polifosfórico y a una tem-peratura que va desde la temperatura ambiente hasta +50°C.

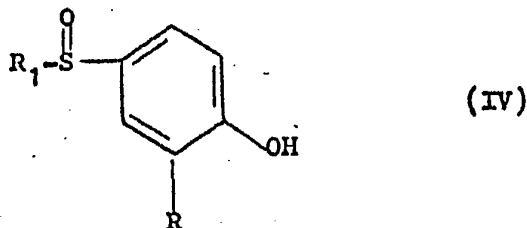
25 Cuando la reacción se efectúa en medio ácido, el compuesto de fórmula II se obtiene con preferencia en solu-ción ácida. En este caso, y con la condición de que el me-dio ácido sea un medio ácido fuerte, la ciclización y la hidrólisis subsiguiente, que permiten obtener el compuesto de fórmula general I, pueden efectuarse simplemente por ca-lentamiento de la mezcla de reacción seguido por una adición

30

de agua.

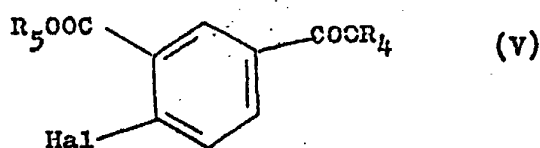
El compuesto de fórmula III puede, por ejemplo, prepararse por reacción de un compuesto de fórmula IV:

5



en la cual R y R<sub>1</sub> se definen como arriba, con un compuesto de fórmula V:

10



15

en la cual R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, representan un grupo esterificante y Hal representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo, en presencia de una base débil y de cobre metálico o de óxido de cobre, con preferencia en forma de polvo.

20

La base débil puede ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino y especialmente el carbonato de sodio o de potasio.

Los grupos esterificantes que pueden representar R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, por ejemplo, los ya citados para R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>.

25

El sustituyente Hal es, con preferencia, un átomo de bromo.

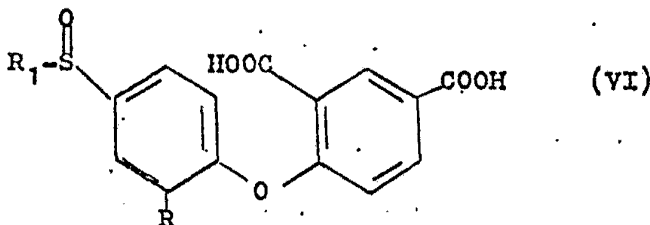
30

En el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa n.º 2.277.576, el núcleo fenol lleva un grupo R<sub>1</sub>S- en lugar del grupo R<sub>1</sub>SO-, y la oxidación se efectúa después de la reacción de condensación. Sin embargo, en esta reacción ya descrita, una temperatura superior a

150°C disminuye el rendimiento debido a reacciones secundarias, aun cuando la reacción de condensación se verifica mejor a una temperatura elevada.

5 Una de las ventajas del procedimiento de la invención, es que la reacción de condensación puede efectuarse a una temperatura elevada, por ejemplo, del orden de 160 a 180°C y con preferencia a 170°C.

10 El producto de fórmula III es a menudo difícil de purificar, dado que el mismo se encuentra en forma de un aceite. Puede ser ventajoso saponificarlo, por ejemplo, con un hidróxido de metal alcalino y especialmente el hidróxido de sodio o de potasio, para obtener un compuesto de fórmula VI:



20 en la cual R y R<sub>1</sub> se definen como anteriormente, compuesto de fórmula VI que, después de purificación por cristalización, puede esterificarse con un alcohol apropiado para obtener el compuesto de fórmula III buscado.

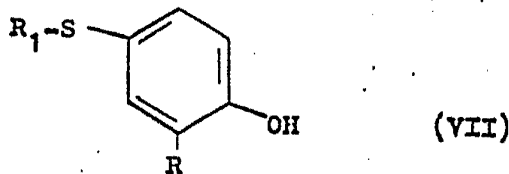
25 Un tal procedimiento puede utilizarse igualmente para modificar los grupos esterificantes, por ejemplo, con el fin de preparar ésteres cristalizados fácilmente purificables o con el fin de preparar ésteres que son sensibles a las reacciones utilizadas durante la preparación del compuesto de fórmula V y que por tanto no han podido prepararse en una etapa anterior.

30 Cuando se efectúa la reesterificación, el diácido

o uno de sus derivados funcionales puede someterse a la acción de un alcohol apropiado. Cuando se utiliza el diácido propiamente dicho, la reacción se efectúa con preferencia en presencia de un ácido o de una carbodiimida, por ejemplo, el carbonildiimidazol o la dicitclohexilcarbodiimida.

Si se preparan ésteres de estructuras relativamente complejas, puede ser ventajoso convertir el diácido en uno de sus derivados funcionales tal como un halogenuro, por ejemplo, por reacción de dicho diácido con un agente tal como el cloruro de oxalilo, el bromuro o el cloruro de tionilo, derivado funcional sobre el que se hace reaccionar a continuación el alcohol apropiado.

El compuesto de fórmula IV puede prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula VII:



en la cual R<sub>1</sub> y R tienen el significado indicado arriba.

20 El agente de oxidación utilizado puede ser particularmente un peryodato tal como el metaperyodato de sodio o un peróxido.

La reacción puede efectuarse, por ejemplo, en presencia de un alcohol inferior y, con preferencia, a reflujo de la mezcla de reacción.

25 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin, no obstante, limitarla.

Ejemplo 1: Acido (S-metilsulfonimidoil)-5-(n-hexil)-xantona-2-carboxílico.

30 Etapa A: 2-(n-hexil)-4-(metilsulfinil)-fenol

Se calienta a reflujo una solución de 2,24 g de 2-(n-hexil)-4-(metiltio)-fenol en 50 ml de etanol, se añade luego gota a gota una solución de 3,2 g de metaperyodato de sodio en 20 ml de agua. Se pone la mezcla obtenida en agitación a reflujo durante 30 minutos, se enfría luego, se filtra, se añade agua y se extrae con éter. Se evapora el éter y se obtienen 2,72 g del producto deseado en forma de un aceite. Después de purificación por cromatografía y posterior cristalización, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco. Punto de fusión: 45,5° - 47°C.

Espectro IR

Absorción a 1020  $\text{cm}^{-1}$  (SO de sulfóxido)

Absorción a 3150  $\text{cm}^{-1}$  (OH de fenol)

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )

Pico a 2,58 p.p.m. (doblete J: 2,5 Hz), característico del hidrógeno en posición 3.

Pico a 2,64 p.p.m. (cuadrupletes J: 2,5 y 8,0 Hz), característico del hidrógeno en posición 5.

Pico a 3,04 p.p.m. (doblete J: 8,0 Hz), característico del hidrógeno en posición 6.

Pico a 7,27 p.p.m. (singulete), característico de los hidrógenos del grupo  $-\text{SO}-\text{CH}_3$ .

Pico a 7,36 p.p.m. (triplete J: 7,5 Hz), característico de los hidrógenos del grupo  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$

Picos de 8,1 a 9,3 p.p.m. característicos de los hidrógenos del grupo  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$

Pico a 9,13 p.p.m. (triplete J: 5,5, Hz) característico de los hidrógenos del grupo  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$

Etapa B: Acido 4-[4'-metilsulfinil]-2'-(n-hexil)-fenoxi] -isoftálico.



A una solución de 2,4 g de 2-(n-hexil)-4-(metilsulfinil)-fenol y 2,73 g de 4-bromoisoftalato de dimetilo en 20 ml de nitrobenceno, se añaden 0,2 g de cobre en polvo y 2,8 g de carbonato de potasio, se agita la mezcla obtenida durante 6 horas a 170-180°C en corriente de nitrógeno. Se enfría el medio de reacción, se añade una solución de 1,6 g de hidróxido de sodio en 22 ml de etanol y 8 ml de agua y se calienta a reflujo durante 1 hora. Se enfría la mezcla de reacción, se añade agua y se extrae con diclorometano. Se lava la fase acuosa restante con diclorometano, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se lleva a sequedad a presión reducida y se obtienen 2,84 g del producto esperado.

15

Espectro RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]

Pico a 1,58 p.p.m. (doblete J: 2,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 2.

Pico a 1,93 p.p.m. (cuadrupletes J: 2,5 y 8,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 6.

20

Pico a 2,34 p.p.m. (doblete J: 2,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 3'.

Pico a 2,44 p.p.m. (cuadrupletes J: 2,5 y 8,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 5'.

25

Picos a 2,98 p.p.m. y a 3,05 p.p.m. (dobletes J: 8,5 Hz) característicos de los hidrógenos en posición 5 y en posición 6'.

Pico a 7,26 p.p.m. (singulete) característico de los hidrógenos del grupo -SOCH<sub>3</sub>

30

Pico a 7,37 p.p.m. (triplete J: 7,0 Hz) característico de los hidrógenos del grupo -Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

Picos de 8,1 a 9,4 p.p.m. característicos de los hidrógenos del grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

Pico a 9,20 p.p.m. (triplete J: 5,5 Hz) característico de los hidrógenos del grupo  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$

5                    Etapa C: 4-[4'-metilsulfinil-2'-(n-hexil)fenoxi]isoftalato de dietilo.

10                    A una solución de 0,1 g de ácido 4-[4'-metilsulfinil-2'-(n-hexil)fenoxi]isoftálico en 10 ml de etanol, se añaden 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado, se calienta la solución obtenida a reflujo durante 4 horas, y luego se enfría y se vierte en agua. Se introduce carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se evapora a sequedad a presión reducida y se obtienen 0,1 g del producto esperado.

15

Se purifica el producto por cromatografía sobre sílice eluyendo con cloroformo.

#### Espectro IR

20                    Absorción a  $1725\text{ cm}^{-1}$  (CO del éster)

Absorción a  $1050\text{ cm}^{-1}$  (SO del sulfóxido)

#### Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )

Pico a 1,39 p.p.m. (doblete J: 2,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 2.

25                    Pico a 1,88 p.p.m. (cuadrupeles J: 2,5 y 8,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 6.

Pico a 2,38 p.p.m. (doblete J: 2,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 3'.

Pico a 2,57 p.p.m. (cuadrupeles J: 2,5 y 8,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 5'.

30                    Picos a 3,10 p.p.m. y 3,14 p.p.m. (dobletes J: 8,5 Hz) ca-

racterísticos de los hidrógenos en posiciones 5 y 6'.

Picos a 5,62 p.p.m. y a 5,69 p.p.m. (cuadrupeles J: 7,0 Hz) característicos de los hidrógenos del grupo  $-O-\underline{CH_2}-CH_3$ .  
Pico a 7,29 p.p.m. (singulete) característico de los hidrógenos del grupo:  $-SOCH_3$

pico a 7,30 p.p.m. (triplete J: 7,5 Hz) característico de los hidrógenos del grupo:  $-Ar-\underline{CH_2}-CH_2-$

Picos de 8,1 a 9,4 p.p.m. característicos de los hidrógenos del grupo:  $-CH_2-(\underline{CH_2})_4-CH_3$

10 Picos a 8,62 p.p.m. y 8,73 p.p.m. (tripletes J: 7,0 Hz) característicos de los hidrógenos del grupo:  $-O-\underline{CH_2}-CH_3$

Pico a 9,15 p.p.m. (triplete J: 5,5 Hz) característico del grupo.  $\underline{CH_3}-CH_2-$

Etapa D: 4-√4'-(S-metilsulfonimidoil)-2'-(n-hexil)

15 -fenoxi 7-isoftalato de dietilo.

Se pone en agitación a la temperatura ambiente, una solución de 0,62 g de 4-√4'-metilsulfinil-2'-(n-hexil) fenoxi 7-isoftalato de dietilo en 50 ml de ácido polifosfórico y se añaden, gota a gota, 0,1 g de nitruro de sodio.

20 Se mantiene la agitación durante 1 hora, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución de bicarbonato de sodio, y a continuación con agua. Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 0,58 g del producto esperado, en forma de un aceite.

25 Espectro IR

Absorción a  $3290\text{ cm}^{-1}$  (NH de sulfoximina)

Absorción a  $1730\text{ cm}^{-1}$  (CO de éster)

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>)

30 Pico a 1,48 p.p.m. (doblete J: 2,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 2.

Pico a 1,95 p.p.m. (cuadrupeles J: 2,5 y 8,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 6.

Pico a 2,17 p.p.m. (doblete J: 2,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 3'.

5 Pico a 2,31 p.p.m. (cuadrupeles J: 2,5 y 8,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 5'.

Picos a 3,15 p.p.m. y 3,30 p.p.m. (dobletes J: 8,5 Hz) característicos de los hidrógenos en las posiciones 5 y 6'.

10 Picos a 5,66 p.p.m. y 5,77 p.p.m. (cuadrupeles J: 7,0 Hz) característicos de los hidrógenos del grupo:  $-O-\underline{CH_2}-CH_3$ .

Pico a 6,96 p.p.m. (singulete) característico de los hidrógenos del grupo  $-SO-(NH)-\underline{CH_3}$

Pico a 7,32 p.p.m. (triplete J: 7,0 Hz) característico de los hidrógenos del grupo:  $-\underline{Ar-CH_2-CH_3}-$

15 Picos de 8,1 a 9,4 p.p.m. característicos de los hidrógenos del grupo  $-\underline{CH_2-(CH_2)_4-CH_3}$ .

Picos a 8,63 p.p.m. y 8,78 p.p.m. (triplete J: 7,0 Hz) característicos de los hidrógenos del grupo:  $-\underline{OCH_2-CH_3}$

20 Pico a 9,16 p.p.m. (triplete J: 5,5 Hz) característico de los hidrógenos del grupo:  $\underline{CH_3-CH_2-}$

Etapa E: Acido 7-(S-metilsulfonimidoil)-5-(n-hexil)-xantona-2-carboxílico

25 Se agita a 100-110°C durante 1 hora, una solución de 0,5 g de 4-[4'-(S-metilsulfonimidoil)-2'-(n-hexil)-fenoxi]-isofthalato de dietilo en 30 ml de poli(ácido fosfórico), se eleva gradualmente la temperatura a 150°C y se mantiene en agitación todavía durante 1 hora. La mezcla de reacción así obtenida se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se lleva a sequedad y se obtienen 0,35 g del producto esperado que se

30

recristaliza en etanol. P.F. = 194-196°C.

Espectro IR

Absorción a 3270  $\text{cm}^{-1}$  (NH de sulfoximina)

Absorción a 1725  $\text{cm}^{-1}$  (COOH)

5 Absorción a 1685  $\text{cm}^{-1}$  (CO de xantona)

Espectro RMN  $\text{[(CD}_3\text{)}_2\text{SO}]$

Pico a 1,28 p.p.m. (doblete J: 2,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 1.

10 Pico a 1,42 p.p.m. (doblete J: 2,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 8.

Pico a 1,61 p.p.m. (cuadrupeles J: 2,5 y 8,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 3.

Pico a 1,74 p.p.m. (doblete J: 2,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 6.

15 Pico a 2,20 p.p.m. (doblete J: 8,5 Hz) característico del hidrógeno en posición 4.

Pico a 6,84 p.p.m. (singulete) característico de los hidrógenos del grupo:  $-\text{SO}(\text{NH})-\text{CH}_3$

20 Pico a 7,01 p.p.m. (triplete J: 7,5 Hz) característico de los hidrógenos del grupo:  $-\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

Picos de 8,0 a 9,4 p.p.m. característicos de los hidrógenos del grupo  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$

Pico a 9,13 p.p.m. (triplete J: 5,5 Hz) característico de los hidrógenos del grupo:  $-\text{CH}_3-\text{CH}_2$

25 Ejemplo 2: Acido 7-(S-metilsulfonimidoil)-5-(n-hexil)-xantona-2-carboxílico a partir del 4- $\sqrt{4}$ '-metilsulfinil-2'-(n-hexil)-fenoxi  $\sqrt{7}$ -isofталato de dietilo.

30 Se disuelven 1,0 g de 4- $\sqrt{4}$ '-metilsulfinil-2'-(n-hexil)-fenoxi  $\sqrt{7}$ -isofталato de dietilo en 100 ml de ácido polifosfórico, y se agita en atmósfera de nitrógeno mante-

niendo la temperatura a aproximadamente 40°C, y se añaden luego 0,16 g de nitruro de sodio en pequeñas cantidades. Se mantiene la agitación durante una hora y 30 minutos a la temperatura ambiente, se calienta después a 150°C y se agita todavía durante 1 hora a esta temperatura. Se diluye la mezcla de reacción con una mezcla agua-hielo y se calienta durante 15 minutos a aproximadamente 100°C. Después de haber enfriado la mezcla de reacción se extrae la misma dos veces con 100 ml de cloroformo cada vez, se lavan los extractos clorofórmicos con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a presión reducida. Se purifica el residuo por recristalización en etanol y se obtienen 0,64 g del producto esperado en forma de un sólido; p.f. = 193-195°C.

15

20

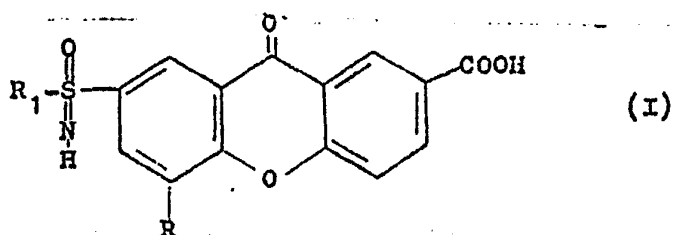
25

30

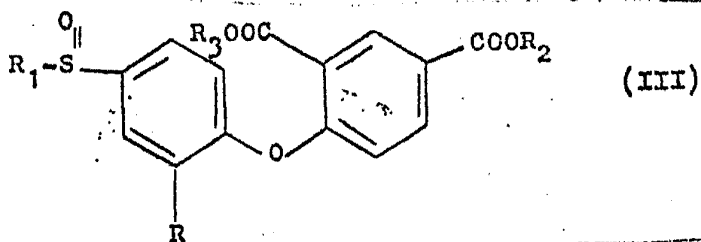
REIVINDICACIONES

5 Los puntos de Invención propia y nueva que se  
 presentan para que sean objeto de la presente solicitud de  
 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los  
 siguientes:

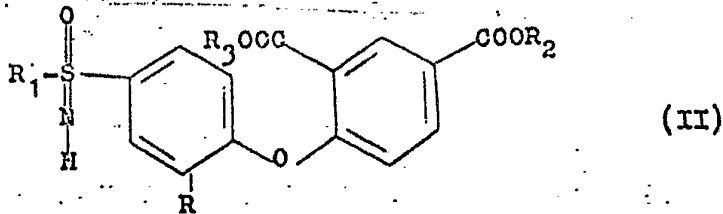
10 1a.- Un procedimiento de preparación de deriva-  
 dos de la xantona de fórmula general I:



15 en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical  
 alcoholilo que contiene de 1 a 9 átomos de carbono y R<sub>1</sub> repre-  
 senta un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de  
 carbono, caracterizado por el hecho de que se hace reaccio-  
 20 nar un compuesto de fórmula III:



25 en la cual R y R<sub>1</sub> se definen como anteriormente y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>,  
 idénticos o diferentes, representan un grupo esterificante,  
 con un nitruro de metal alcalino o con una sulfonilhidroxil-  
 amina hidrocarburada en O, con lo cual se obtiene un compues-  
 30 to de fórmula II:



5 en la cual R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se definen como anteriormente, compuesto de fórmula II que se cicliza y luego, si viene al caso, se hidroliza el compuesto resultante para obtener el compuesto de fórmula general I deseado.

10 2a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que se utiliza al principio un compuesto de fórmula general III, en la cual R representa un radical n-hexilo y R<sub>1</sub> representa un radical metilo.

15 3a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a ó 2a, caracterizado por el hecho de que la ciclización se efectúa por medio de un ácido fuerte.

20 4a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3a, caracterizado por el hecho de que el ácido fuerte se elige de entre el grupo constituido por el ácido polifosfórico y el ácido sulfúrico concentrado.

25 5a.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA XANTONA.

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



Esta memoria consta de dieciseis hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 JUN 1979

P.A.

Alberto de Ezoburu  
Por Poder