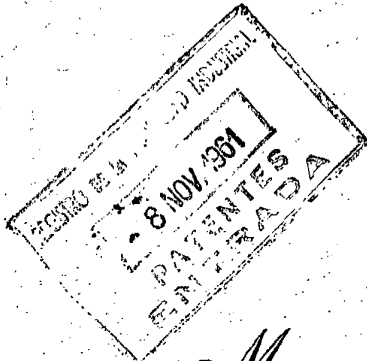


71833

PATENTE DE INVENCION

Case 1448



271833



## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de producción de nuevos derivados  
del dibenzocicloheptano".

=====

*Solicitante:*

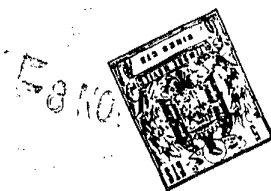
SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en  
BASILEA, Suiza.

=====

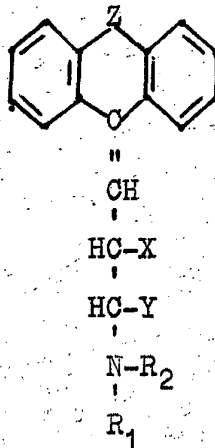
La presente invención se relaciona con  
nuevos derivados del dibenzocicloheptano y con un  
proceso para su producción.

Proporciona esta invención compuestos

5. de la fórmula general I,



271033



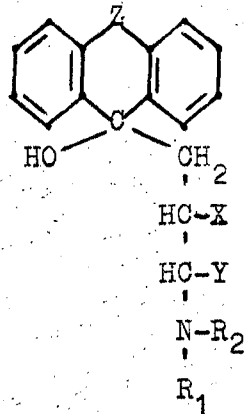
5. en la que  $R_1$  significa un radical alkilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y uno de los símbolos X e Y significa un átomo de hidrógeno, mientras que el otro símbolo, junto con  $R_2$ , significa un radical alkileno que contiene de 2 á 4 átomos de carbono inclusive, a condición de que el resultante núcleo heterocíclico ha de ser el de piperidina o piperidina; y Z significa el radical  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ó  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; sus sales de adición ácida,

10. compuestos cuaternarios y composiciones farmacéuticas que contengan, además de un vehículo inerte, un compuesto I y/o una sal de adición ácida y/o un compuesto cuaternario del mismo.

15. La presente invención proporciona también un proceso para la producción de los compuestos I, sus sales de adición ácida y compuestos cuaternarios, caracterizado porque se separa agua de un derivado 5-hidróxido de fórmula general IV,



271833

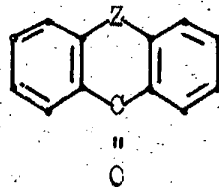


IV

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , X, Y y Z tienen los respectivos significados anteriores, y cuando se desee un compuesto cuaternario o una sal de adición ácida, se efectúa la cuaternización o salificación.

5.

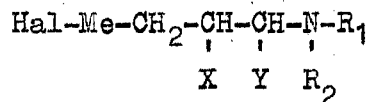
El compuesto IV puede producirse hidrolizando un compuesto complejo resultante de la reacción de una dibenzocicloheptano-5-ona de fórmula general II,



II

en la que Z tiene el significado anterior, con un compuesto metal-orgánico de fórmula general III,

10.



III

271833



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , X e Y tienen respectivamente los significados anteriores. Me significa magnesio o una aleación de este metal y cobre según Gilman, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo.

5. Los compuestos I pueden producirse como sigue.
- Se añade un compuesto II, por ejemplo dibenzo  $\overline{[a,d]}$ ciclohepta $\overline{[1,4]}$ -dieno-5-ona o dibenzo  $\overline{[a,e]}$ cicloheptatrieno-5-ona, a una solución del
10. compuesto III y se calienta la mezcla hasta completarse la reacción. Luego se hidroliza la mezcla de reacción en frío con una solución acuosa de cloruro amónico y se extracta con un disolvente orgánico inmezclable con agua, preferiblemente cloroformo.
15. El compuesto IV obtenido como producto intermedio puede purificarse, si se desea, mediante cristalización, pudiéndose efectuar la salificación con un ácido orgánico o inorgánico. Sin embargo, el compuesto IV puede usarse directamente como tal.
20. La separación del agua puede efectuarse por ejemplo, calentando compuesto IV disuelto en ácido acético glacial, con ácido clorhídrico concentrado. Puede efectuarse también, sin embargo, con otros agentes, por ejemplo oxiclорuro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de zinc. Se aísla
25. el producto final de acuerdo con métodos conocidos y se purifica, formándose, si se desea, sales de adición ácida y compuestos cuaternarios.
- A la temperatura ambiente, los compues-
30. tos I son oleosos o cristalinos. Son compuestos bá-



5. sicos que, a la temperatura ambiente, forman sales estables y cristalinas con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, acético, benzoico, hexahidrobenczoico, metano-sulfónico, fumárico, gálico y iohídrico.

10. Como agentes para la producción de los compuestos cuaternarios pueden usarse haluros alquílicos alifáticos inferiores o sulfatos alquílicos, por ejemplo ioduro de metilo, bromuro de etilo o sulfato de dimetilo.

15. Los compuestos I pueden usarse como artículos farmacéuticos o en la producción de los mismos. Por lo menos algunos de ellos poseen propiedades inhibitoras de la histamina, reforzadoras de narcosis, adrenolíticas, anticolinérgicas, sedativas, antipiréticas, antieméticas, inhibitoras de la serotonina e hipotérmicas; el efecto específico de cualquier compuesto I depende de la naturaleza de los símbolos X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Z. Los compuestos I pueden usarse terapéuticamente como neuroplégicos y antialérgicos (antihistamínicos). El 5-(2'-[1"-metil-piperidil-(2"']-etilideno}-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4]dieno es un inhibidor de la histamina particularmente bueno y puede usarse en el tratamiento de alergias.

30. En los siguientes Ejemplos no limitativos, todas las temperaturas se expresan en grados centígrados y los puntos de fusión y ebullición son sin corregir.



EJEMPLO 1:

5-[2'-/1"-metil-piperidil-(2")7-etilide-  
no]-dibenzo/a,d/ciclohepta/1,4/dieno.

- a)
5. Se cubren 2,8 g de una aleación activa-  
da de cobre-magnesio (según Gilman) con una capa  
de 15 cc de tetrahidrofurano y se añaden 0,4 cc de  
bromuro de etileno. Tras el comienzo de la reac-  
ción se añade a gotas una solución de 16,2 g de  
cloruro de 1-metil-piperidil-(2)-etilo en 20 cc de  
10. tetrahidrofurano, en un tiempo de 20 minutos. Des-  
pués de calentar hasta la ebullición al reflujo du-  
rante 2 horas, se añade una solución de 10,4 g de  
dibenzo /a,d/ciclohepta/1,4/dieno-5-ona (punto de  
fusión 34-35º) en 10 cc de tetrahidrofurano, a 50º.  
15. Luego se calienta la mezcla hasta la ebullición  
durante otra hora. Seguidamente se vierte la solu-  
ción enfriada en 300 cc de una solución de cloruro  
amónico al 10%. Se filtran los residuos metálicos,  
se agita el filtrado tres veces con cloroformo y  
20. se secan los combinados extractos clorofórmicos  
sobre carbonato potásico, evaporándose seguidamen-  
te la solución. Se absorbe el residuo oleoso en 200  
cc de éter de petróleo, se filtran las escamas re-  
sinosas, se concentra el filtrado y se enfría a  
25. -20º. Después de reposar durante algún tiempo, el  
5-hidroxi-5-{2'-/1"-metil-piperidil-(2")7-etil}-  
dibenzo/a,d/ciclohepta/1,4/dieno, de un punto de  
fusión de 116 a 118º, cristaliza de la solución  
concentrada.
30. b) Se disuelve el compuesto resultante en



271433

- 100 cc de ácido acético glacial y 40 cc de ácido clorhídrico concentrado, calentándose luego a la temperatura de ebullición al reflujo durante una hora. Luego se concentra la solución en un vacío, se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución acuosa con hidróxido potásico y se extracta con éter. El extracto etéreo secado sobre carbonato potásico es separado del disolvente por destilación y el aceite restante destilado a una presión de 0,01 mm de Hg, destilando el 5-{2'-[1"-metil-piperidil-(2")]-etilideno}-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4]dieno a una temperatura de baño de aire de 180 a 200°.

15. Hidrobromuro: Se añade una cantidad tal de ácido bromhídrico a la solución de la base en metanol que la solución resulte ácida al indicador rojo Congo. Después de la evaporación de la solución, se recoge el residuo en acetona y se añade éter lentamente a la solución, cristalizando el hidrobromuro de 5-{2'-[1"-metil-piperidil-(2")]-etilideno}-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4]dieno. Después de su recristalización de etanol/éter, el compuesto funde a 189-190°, (descomposición).

25. El metilato de iodo se produce reaccionando la solución de la base en etanol absoluto con la cantidad calculada de ioduro metílico. Punto de fusión, 228-230° (descomposición) de metanol.

EJEMPLO 2:

30. 5-{[1"-metil-piperidil-(3')]-metileno}-



1833

dibenzo/a,d/ciclohepta/1,4/dieno.

- a)
5. Se cubren 2,8 g de una aleación activa-  
da de cobre-magnesio (según Gilman) con una capa  
de 15 cc de tetrahidrofurano y se añade 0,5 cc de  
bromuro de etileno. Tan pronto como ha empezado una  
reacción vigorosa, se añade a gotas una solución  
de 14,8 g de cloruro de 1-metil-piperidil-(3)-metilo  
en 20 cc de tetrahidrofurano. Después de calentar  
al reflujo durante hora y media, se añade a gotas  
a 60° una solución de 10,4 g de dibenzo/a,d/ciclo-  
hepta/1,4/dieno-5-ona (punto de fusión, 34-35°) en  
10 cc de tetrahidrofurano, calentándose seguidamen-  
te la mezcla al reflujo durante otras dos horas.  
Luego se vierte la solución enfriada en 300 cc de  
una solución de cloruro amónico al 10%, se remueve  
con cloroformo, se filtran los residuos metálicos  
y se agita el filtrado con cloroformo. Después de  
secar el extracto clorofórmico sobre sulfato magné-  
sico y evaporarse el disolvente, se recristaliza de  
etanol 5-hidroxi-5-{/1'-metil-piperidil-(3')/metil}  
-dibenzo/a,d/ciclohepta/1,4/dieno crudo. Punto de  
fusión, 160-161°.
- b)
15. Se calienta al reflujo el compuesto re-  
sultante en 125 cc de ácido acético glacial conte-  
niendo 50 cc de ácido clorhídrico concentrado, du-  
rante 90 minutos. Luego se evapora esta solución  
en un vacío y se disuelve el residuo en agua. Tras  
enfriarse, cristaliza el hidrato de hidrocioruro  
de 5-/1'-metil-piperidil-(3')/metileno-dibenzo  
/a,d/ciclohepta/1,4/dieno, Se recristaliza de agua
- 20.
- 25.
- 30.

211033

y acetona. Punto de fusión, 140-145°, acompañado de separación del agua de cristalización.

EJEMPLO 3:

5. 5-{2'-/1"-metil-piperidil-(2")7-etilideno}-dibenzo/a,e/cicloheptatrieno.

10. Se cubren 2,8 g de una aleación activada de cobre-magnesio (de acuerdo con Gilman) con una capa de 15 cc de tetrahidrofurano y se añade 0,4 cc de bromuro de etileno. Una vez comenzada la reacción, se añade a gotas durante 20 minutos una solución de 16,2 g de cloruro de 1-metil-piperidil-(2)-etilo, en 20 cc de tetrahidrofurano. Después de calentar durante dos horas al reflujo, se añaden a gotas 10,3 g de dibenzo/a,e/cicloheptatrieno-5-ona
15. (punto de fusión, 89-90°) a 30° y se calienta la mezcla al reflujo durante otra hora. Luego se vierte la solución enfriada en 300 cc de una solución de cloruro amónico al 10%, se remueve con cloroformo, se filtran los residuos metálicos y se extrae el filtrado tres veces con cloroformo. Después de secar los extractos clorofórmicos combinados sobre carbonato potásico y de evaporarse el cloroformo, se fricciona el residuo con hexano. Se filtran escamas pardas no disueltas sobre carbón animal y se evapora el filtrado. El aceite viscoso que queda
20. es calentado al reflujo con 125 cc de ácido acético glacial y 50 cc de ácido clorhídrico concentrado, durante una hora, luego se evapora la resultante solución en un vacío, se disuelve el residuo en
25. agua, se alcaliniza la solución acuosa con hidró-
- 30.



xido sódico y se recoge la sustancia separada en éter. El extracto etéreo secado sobre carbonato potásico es separado del disolvente por destilación, disolviéndose el aceite que queda en etanol y añadiéndose la cantidad calculada de ácido fumárico a la solución etanólica.

5.

El fumarato ácido del 5-{2'-[7"-metil-piperidil-(2")]-etilideno}-dibenzo[a,e]/cicloheptatrieno cristaliza tras la adición de éter. Después de su cristalización de metanol, funde a 188-190° (descomposición).

10.

Tras su cristalización de metanol, el hidrobromuro funde a 187-190° (descomposición).

EJEMPLO 4:

15.

5-{[7"-metil-piperidil-(3')]-metileno}-dibenzo[a,e]/cicloheptatrieno.

a) En forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, se produce el compuesto Grignard con 2,8 g de una aleación de cobre-magnesio y 14,8 g de cloruro de 1-metil-piperidil-(3)-metilo en 15 cc de tetrahidrofurano. Luego se añaden a porciones 10,3 g de dibenzo[a,e]/cicloheptatrieno (punto de fusión 89-90°) al compuesto Grignard a 30° y se calienta la mezcla al reflujo durante una hora.

20.

Luego se vierte la mezcla de la reacción en 300 cc de una solución de cloruro amónico al 10%, se remueve con cloroformo, se filtran los residuos metálicos y se agita la solución tres veces con cloroformo. Después de secar los extractos clorofórmicos purificados sobre carbonato potásico y evaporar el

25.

30.



27733

cloroformo, se cristaliza el residuo de acetona. El 5-hidroxi-5-{[1'-metil-piperidil-(3')]7-metil}-dibenzo[a,e]cicloheptatrieno-5-ona funde a 144-145°.

5. b) Se calientan 13 g de este compuesto al reflujo en 125 cc de ácido acético glacial conteniendo 50 cc de ácido clorhídrico concentrado, durante una hora. Luego se evapora la solución en un vacío y se recristaliza el residuo a partir de acetona/éter. Después de otra recristalización de acetona o etanol/éter, el hidrocloruro de 5-{[1'-metil-piperidil-(3')]7-metileno}-dibenzo[a,e]cicloheptatrieno funde a 237-239° (descomposición). El hidrocloruro cristaliza de agua con agua de cristalización.
- 10.
15. La base preparada a partir del hidrocloruro mediante agitación con cloroformo e hidróxido sódico cristaliza de hexano o acetona en prismas que tienen un punto de fusión de 117-119°.
20. EJEMPLO 5:  
5-{2'-[1]-metil-pirrolidil-(2')]7-etilideno}-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4]dieno.  
a) Se cubren 1,3 g de raspaduras de magnesio activado con iodo con una capa de 5 cc de tetrahidrofurano absoluto y se añade 0,2 cc de bromuro de etileno. Tan pronto como ha empezado una reacción vigorosa, se añade a gotas una solución de 8,9 g de cloruro de 1-metil-pirrolidil-(2)-etilo en 10 cc tetrahidrofurano. Después de calentar durante hora y media al reflujo, se añade a
- 25.
- 30.

271833



- gotas una solución de 10,4 g de dibenzo[*a,d*]ciclohepta[*a,4*]dieno-5-ona (punto de fusión 34-35°) en 10 cc de tetrahidrofurano, a 50-60°. Se calienta la mezcla al reflujo durante hora y media más. Se vierte luego la solución enfriada en 150 cc de una solución de cloruro amónico al 10% y se agita con cloroformo. Después de secar el extracto clorofórmico sobre sulfato magnésico y evaporar el disolvente, se recristaliza el residuo de acetona, obteniéndose el 5-hidroxi-5-{2'-[1"-metil-pirrolidil-(2'')]7-etil}-dibenzo[*a,d*]ciclohepta[*1,4*]dieno en forma de agujas finas de un punto de fusión de 115-117°.
- 5.
- 10.
- b) Se calientan 9,4 g de este compuesto al reflujo en 100 cc de ácido acético glacial y 40 cc de ácido clorhídrico concentrado, durante una hora. Luego se evapora la solución en un vacío, se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución y se recoge el producto separado en éter. Después de secar la solución etérea sobre carbonato potásico y evaporar el éter, el aceite restante se disuelve en metanol, se añade la cantidad calculada de ácido bromhídrico a la solución y se evapora ésta al vacío. El residuo, hidrobromuro de 5-{2'-[1"-metil-pirrolidil-(2'')]7-etilideno}-dibenzo[*a,d*]ciclohepta[*1,4*]dieno, se recristaliza de acetona. Punto de fusión, 151-153° (descomposición).
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 6:

30.

5-{2'-[1"-metil-pirrolidil-(2'')]7-etili-

271833



deno}-dibenzo/a,e/cicloheptatrieno.

5. a) Se obtiene 5-hidroxi-5-{2'-/T"-metil-pirrolidil-(2")/}-etil}-dibenzo/a,e/cicloheptatrieno a partir de 8,9 g de cloruro de 1-metil-pirrolidil-(2)-etilo y 10,3 g de dibenzo/a,e/cicloheptatrieno-5-ona (punto de fusión 89-90°) en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5. Después de su recristalización de acetona, el compuesto funde a 129-131°.
10. b) Se efectúa la separación de agua del derivado 5-hidróxido en forma también análoga a la descrita en el Ejemplo 5. El hidrobromuro de 5-{2'-/T"-metil-pirrolidil-(2")/}-etilideno}-dibenzo/a,e/cicloheptatrieno funde a 164-166° (descomposición) después de su recristalización de isopropanol/acetona.
- 15.

EJEMPLO 7:

5-{/T'-metil-pirrolidil-(3')/}-metileno}-  
dibenzo/a,d/ciclohepta/T,4/dieno.

20. a) Se cubren 1,7 g de raspaduras de magnesio activado con iodo con una capa de 5 cc de tetrahidrofurano absoluto y se añade 0,2 cc de bromuro de etileno. Una vez comenzada la reacción, se añade a gotas una solución de 10,7 g de cloruro de 1-metil-pirrolidil-(3)-metilo en 15 cc de tetrahidrofurano. Después de calentar al reflujo durante una hora, se añade a gotas la solución de 13,5 g de dibenzo/a,d/ciclohepta/T,4/dieno-5-ona en 15 cc de tetrahidrofurano. Se calienta luego hasta su ebullición la solución durante otras dos horas. Luego
- 25.
- 30.

271833



- se vierte la mezcla enfriada de la reacción en 150 cc de una solución de cloruro amónico al 10%. Se agita la mezcla una serie de veces con éter, se secan los extractos etéreos combinados sobre sulfato sódico y se evapora la solución. Se recristaliza de acetona el residuo, resultando 5-hidroxi-5-{[1'-metil-pirrolidil-(3')]7-metil}-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4]dieno, de un punto de fusión de 134-135°.
- 5.
10. b) Se calientan 12 g del compuesto obtenido en a) hasta su ebullición al reflujo con 100 cc de ácido acético glacial conteniendo 40 cc de ácido clorhídrico concentrado, durante una hora. Luego se evapora la solución en un vacío, se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución acuosa y se recoge la sustancia separada en éter. Después de secarse el aceite resultante sobre carbonato potásico y evaporarse el disolvente, se disuelve aquél en 30 cc de etanol y se añade 2,2
- 15.
20. g de ácido fumárico a la solución. Se disuelve la mezcla calentando durante un corto tiempo y luego se enfría, cristalizando el fumarato neutro de 5-{[1'-metil-pirrolidil-(3')]7-metileno}-dibenzo[a,d]ciclohepta[1,4]dieno. Se recristaliza dos veces de metanol/etanol. Punto de fusión, 194-196° (descomposición).
- 25.

EJEMPLO 8:

5-{[1'-metil-pirrolidil-(3')]7-metileno}-  
dibenzo[a,e]cicloheptatrieno.

Se añaden a porciones 13,4 g de dibenzo



5.  $\alpha, \epsilon$ -cicloheptatrieno-5-ona, a 30°, a una solución Grignard preparada en forma análoga a la descrita en el ejemplo anterior, partiendo de 1,7 g de raspaduras de magnesio, 10,7 g de cloruro de 1-metilpirrolidil-(3)-metilo y 20 cc de tetrahidrofurano. Luego se añaden 10 cc de tetrahidrofurano y se calienta la mezcla al reflujo durante 2 horas. Después se vierte la enfriada mezcla de la reacción en 150 cc de una solución de cloruro amónico al 10%. Se agita la mezcla una serie de veces con éter, se secan los extractos etéreos combinados sobre sulfato sódico y se evapora la solución. El restante residuo oleoso es calentado hasta su ebullición al reflujo con 200 cc de ácido acético glacial que contiene 80 cc de ácido clorhídrico concentrado, durante una hora, Seguidamente se evapora la solución en un vacío, se disuelve el residuo viscoso en agua y se agita con éter. Se alcaliniza la fase acuosa y se recoge el aceite separado en éter. Se seca el extracto etéreo sobre carbonato potásico, se evapora el disolvente y se destila el aceite viscoso en un gran vacío. El aceite viscoso y amarillo que destila a una temperatura de baño de 150-180° y a una presión de 0,05 mm de Hg, se disuelve en 40 cc de etanol y se agregan 2,36 g de ácido fumárico a la solución. Se disuelve la mezcla calentando durante un corto período de tiempo y, después de enfriarse, cristaliza el fumarato neutro de 5-{1'-metil-pirrolidil-(3')-metileno}-dibenzo $\alpha, \epsilon$ -cicloheptatrieno. Se recr-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



taliza dos veces de metanol/etanol. Punto de fusión, 202-204° (descomposición) 271533

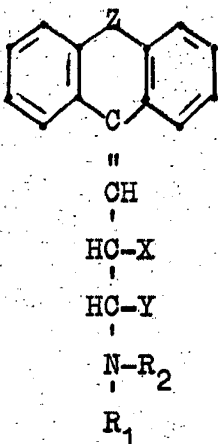
N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que
10. el invento se refiere a tres solicitudes de patente, presentadas en Suiza, con fechas 9 de noviembre de 1.960; 13 de diciembre de 1.960 y 31 de enero de 1.961; números respectivos 12.546; 13.905 y 1.122; acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que
15. conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: " PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL DIBENZOCICLOHEPTANO "; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.

1ª.- Procedimiento de producción de nuevos derivados del dibenzocicloheptano, de la fórmula general I,



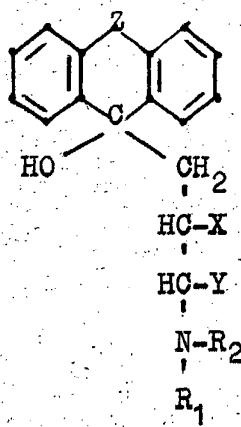
271833



5. en la que R<sub>1</sub> significa un radical alquílico que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y uno de los símbolos X e Y significa un átomo de hidrógeno, mientras que el otro símbolo, junto con R<sub>2</sub>, significa un radical alquilénico que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, a condición de que el resultante núcleo heterocíclico ha de ser el de piperidina o piperidina, y Z significa el radical -CH=CH- ó -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; sus sales de adición ácida y
10. compuestos cuaternarios, caracterizándose dicho proceso porque se separa agua de un derivado 5-hidróxido de fórmula general IV,



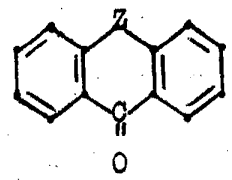
271833



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , X, Y y Z tienen los respectivos significados anteriores, y, cuando se desee un compuesto cuaternario o una sal de adición ácida, se efectúa la cuaternización o salificación.

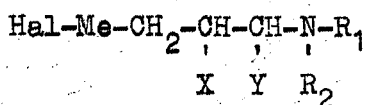
5.

2ª.- Precedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se produce el compuesto IV hidrolizando un compuesto complejo resultante de la reacción de una dibenzocicloheptano-5-ona de fórmula general II,



10.

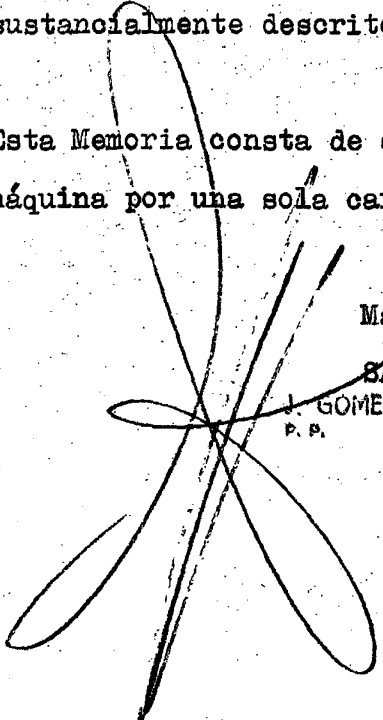
en la que Z tiene el significado expuesto en la reivindicación 1ª, con un compuesto metal-orgánico de fórmula general III,



III

271833

5. En la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> X e Y tienen los respectivos significados anteriormente expuestos en la reivindicación 1ª, Me significa magnesio una aleación de cobre y magnesio de acuerdo con Gilman, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o iodo.
10. 3ª.- Procedimiento de producción de nuevos derivados del dibenzocicloheptano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.
15. Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.



Madrid, 8 JUN 1954

SANDOZ A.G.  
J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
P. S.