



288028

288028

PATENTE DE INVENCION

CASE 467 MAY & BAKER

Memoria Descriptiva

sobre:

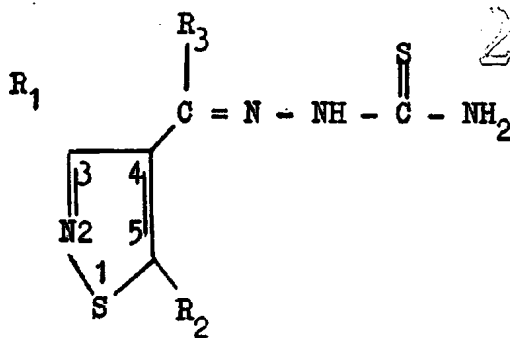
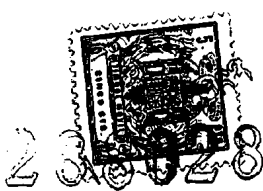
"Procedimiento para la obtención de nuevos
derivados de isotiazol"

Solicitante:

MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente
en Dagenham, Essex, Inglaterra.

La presente invención se refiere a un
procedimiento para la obtención de nuevos deriva
dos de isotiazol con propiedad antiviral.

Los nuevos derivados según el invento,
5. responden a la fórmula general.



I

en la que:

R₁ y R₂ idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene todo lo más 6 átomos de carbono,

- 5. R₃ representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo.

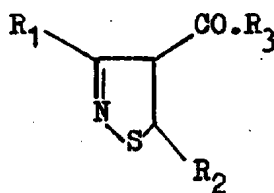
Los nuevos derivados del isotiazol poseen interesantes propiedades antiviruses muy especialmente contra los virus del grupo de la viruela, tales como la viruela mayor y "vaccinia".

10.

Los compuestos preferentes son aquellos para los cuales R₁ y R₂ representan átomos de hidrógeno, por ejemplo, la tiosemicarbazona del formil-4 isotiazol y la del metil-3 formil-4 isotiazol son particularmente activos contra la "neurovacina".

15.

Los productos de la fórmula I pueden prepararse por reacción según métodos conocidos de un compuesto de fórmula:



II



o de uno de sus derivados tales como acetal, dia-
 cetato, oxima, semicarbazona (definiéndose R₁, -
 R₂, R₃ como anteriormente), con la tiosemicarba-
 cida o una de sus sales, (por ejemplo, clorhidra-
 to).

5.

La reacción puede efectuarse por ejem-
 plo, en medio acuoso, en presencia de un ácido -
 mineral tal como ácido clorhídrico, a la tempera-
 tura ambiente o con un ligero calentamiento, de
 preferencia entre 10 y 40°.

10.

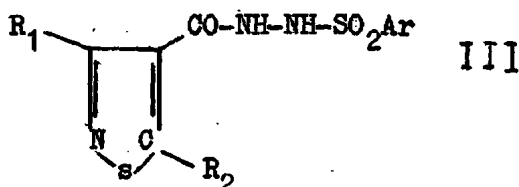
La expresión "de modo conocido" emplea-
 da en el presente texto significa: según los mé-
 todos empleados habitualmente a este efecto o -
 descritos en la literatura.

15.

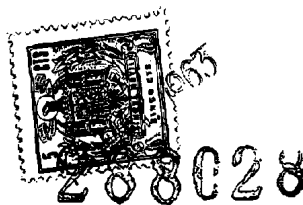
Pueden emplearse, como es natural, va-
 riantes en el caso de ciertas significaciones -
 particulares de los diversos símbolos de la fór-
 mula; así pues:

20.

en el caso en que los productos de la fórmula (I)
 R₃ represente un átomo de hidrógeno, en lugar del
 derivado formil-4 isotiazol se puede emplear un
 derivado arilsulfonil-2' hidracino carbonil-4 -
 isotiazol de la fórmula:



(representando Ar un radical arilo tal como fenilo
 o tolilo).

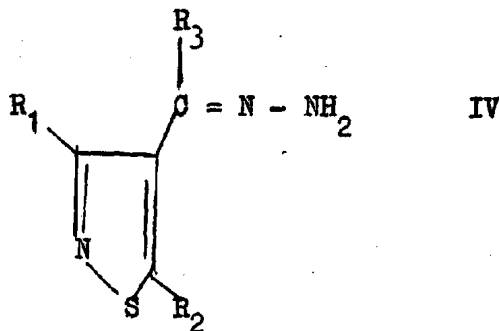


teniendo R_1 y R_2 las significaciones antes expresadas.

5. La reacción se efectúa de preferencia - en medio disolvente polar, tal como glicerina o glicol etilénico, en presencia de un agente alcalino, tal como carbonato alcalino, en caliente, - de preferencia a 130-170°.

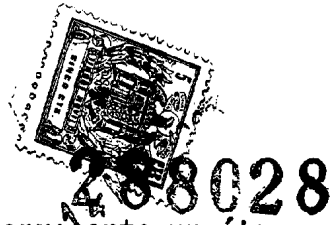
10. La reacción se efectúa mejor y los rendimientos son mejores si se opera en presencia de un material inerte de gran superficie tal como - polvo de vidrio o lana de vidrio.

15. También se puede formar la hidrazona - del compuesto de fórmula II, según los métodos - habituales - por ejemplo, por reacción con hidracina, y luego haciendo reaccionar el compuesto - obtenido

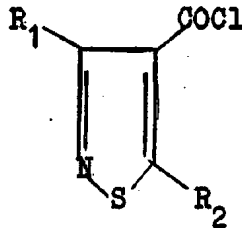


20. definiéndose R_1 , R_2 , R_3 como anteriormente, con un tiocianato alcalino de preferencia tiocianato de potasio, en presencia de un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico o sulfúrico.

Los intermedios de fórmulas II, III y IV son a su vez productos nuevos. Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse por aplicación de los métodos generales, por ejemplo:

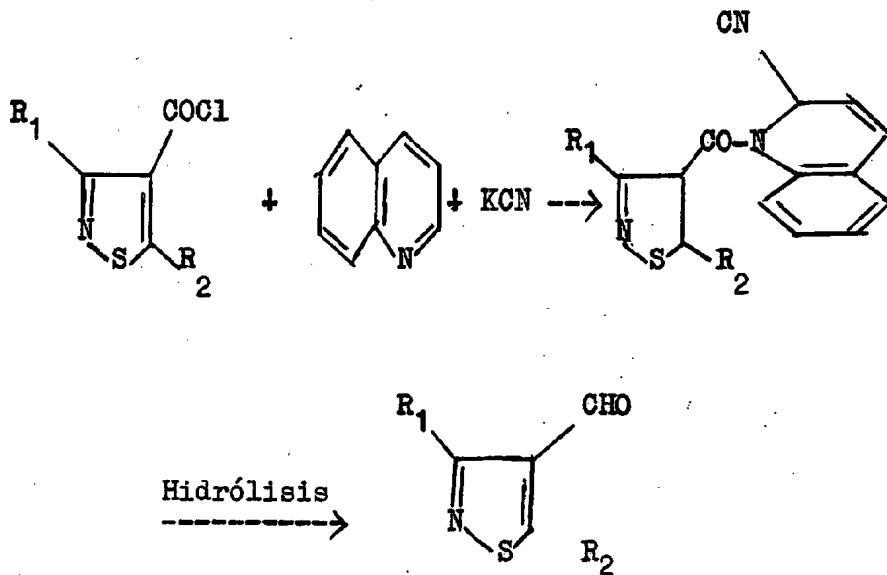


En el caso en que R_3 represente un átomo de hidrógeno, aplicación de la reacción de Reissert a un compuesto de la fórmula:



V

5. definiéndose R_1 y R_2 como anteriormente con la quinoleina y el cianuro de potasio según el esquema reaccional siguiente:

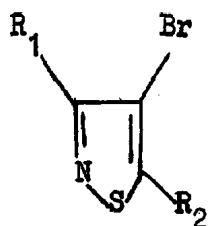


10. La reacción del cloruro de ácido V con la quinoleina y el cianuro de potasio según los métodos conocidos da un compuesto de Reissert. - que por hidrólisis da el aldehído requerido.

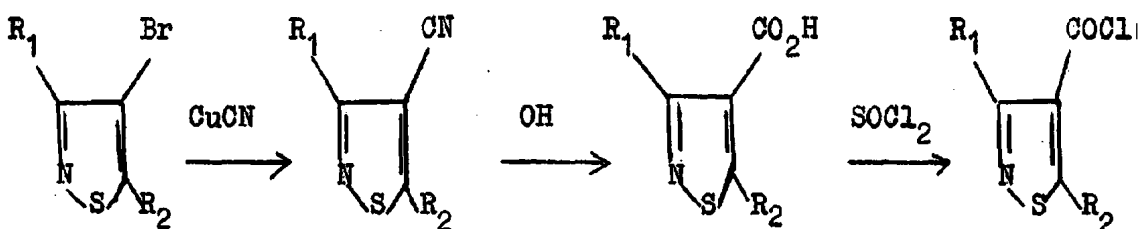
Los compuestos de la fórmula V pueden a su vez prepararse a partir de los compuestos de la fórmula:



288028



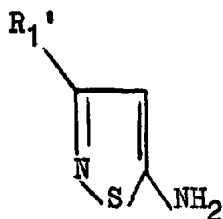
en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente se gún la secuencia reaccional siguiente:



La reacción del bromo-4 isotiazol VI con el cianuro cuproso según los métodos conocidos da el nitrilo correspondiente, el cual, por hidrólisis alcalina da un ácido, el cual por tratamiento al - cloruro de tionilo da el cloruro de ácido buscado.

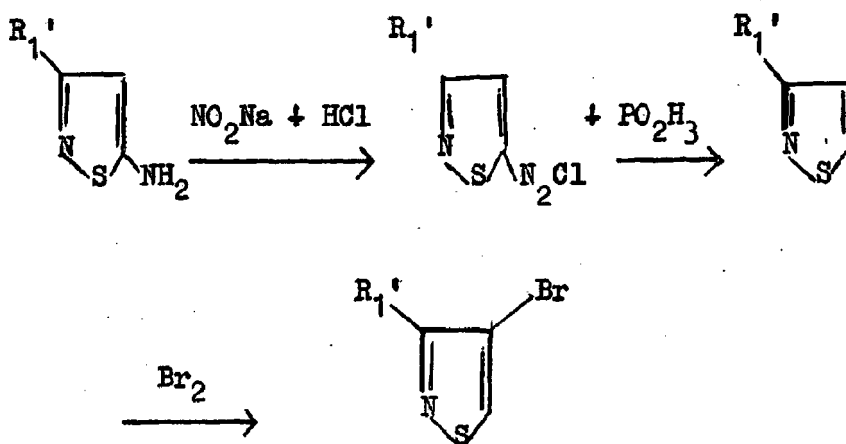
Los compuestos de la fórmula VI en los - que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo y R_2 representa un átomo de hidrógeno se han descrito en la literatura [Adams et Slack Jour. Chem. Soc. 3061, 3072 (1959).]

Los compuestos de la fórmula VI, en los - que R_1 representa un radical alcohilo y R_2 un átomo de hidrógeno pueden prepararse a partir de los com- puestos:





en los que R_1 , representa un grupo alcoholo inferior según la secuencia reaccional siguiente:



5. La reacción de un amino-5 isotiazol con el nitrito de sodio y el ácido clorhídrico da la sal de diazonio que, por tratamiento con el ácido hipofosforoso, da un isotiazol que por bromuración da el bromo-4 isotiazol requerido.

10. Los compuestos de la fórmula VI en los que R_2 representa un radical alcoholo pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula VI en los que R_2 representa un átomo de hidrógeno por tratamiento del derivado no sustituido en 5 con un alcohol- o arilitio tal como butilo o fenilitio en un éter tal como el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -30 y -70° y reacción del derivado litiado en 5 correspondiente (de preferencia in situ) con un halogenuro de alcoholo.

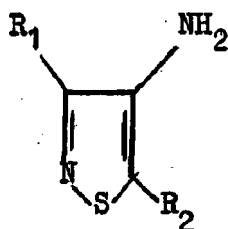
15. Los compuestos de la fórmula II pueden también prepararse mediante reducción de un compuesto de la fórmula V con hidruro de tributoxi aluminio litio.

20.



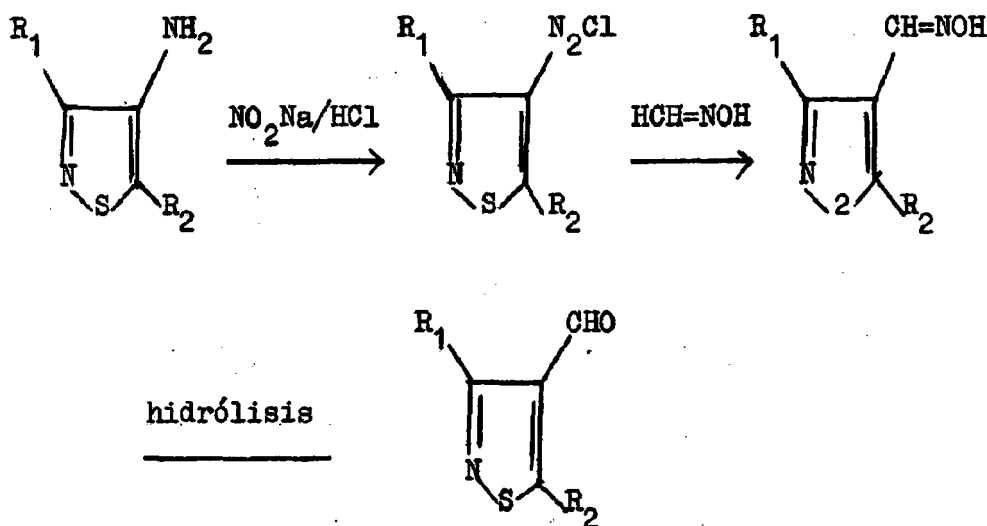
288(28)

También se pueden preparar los compuestos de la fórmula II por la reacción de Beech, partiendo de un compuesto:



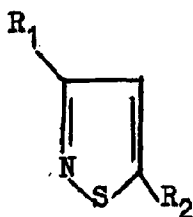
VIII

según el esquema reaccional siguiente:



5. La amina de la fórmula VIII se diazota por el nitrito de sodio y el ácido clorhídrico, y luego se trata con formaldoxima. Se obtiene la oxima que se hidroliza y que da así aldehído.

10. Los compuestos de la fórmula VIII en los que R_2 es un átomo de hidrógeno se han descrito en la literatura (Adams et Slack loc. cit), los otros pueden prepararse por nitración del compuesto:



IX



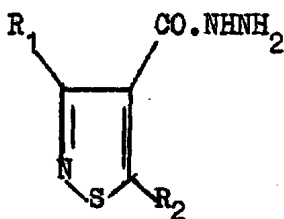
288628

seguida de una reacción según los métodos conocidos de reducción en grupo amino primario.

5. Los compuestos de la fórmula IX en los que R_2 representa un radical alcohilo pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula IX en los que R_2 representa un átomo de hidrógeno por formación del derivado litio-5 seguido por tratamiento con un halogenuro de alcohilo.

10. Los compuestos de la fórmula II en los que R_3 representa un radical metil pueden prepararse por reacción de un cloruro de ácido de la fórmula V con el dimetil cadmio o un halogenuro de metilmagnesio en presencia de cloruro férrico a baja temperatura, de preferencia a unos -40° .

15. Los productos intermedios de la fórmula III pueden prepararse por reacción del compuesto de la fórmula:

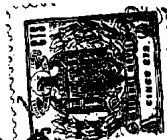


X

20. definiéndose R_1 y R_2 como anteriormente con un halogenuro de arilsulfonilo de la fórmula $Hal SO_2 Ar$, en la que Hal representa un átomo de halógeno. La reacción se efectúa de preferencia a baja temperatura tal como -5 a 0° , en presencia de una base reducida tal como la piridina.

Los compuestos de fórmula X pueden a su vez prepararse a partir de halogenuros de isotiazol carbonilo de la fórmula V por reacción con el

288028



metanol de modo que forme el (isotiazol-4) carboxilato de metilo que se hace reaccionar con la hidrazina.

5. También se pueden preparar los intermedios de fórmula III por reacción de un halogenuro de un ácido de la fórmula V con un arilsulfonilhidracida de la fórmula $H_2N-NH-SO_2Ar$; siendo definido Ar como anteriormente.

10. Los intermedios de la fórmula IV pueden prepararse de modo conocido a partir de los compuestos de la fórmula II, por ejemplo, por reacción con la hidracina.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento:

15. EJEMPLO 1

20. Se añade por porciones en 5 minutos a una mezcla agitada y puesta a 165° de 120 cm³. de glicerina y 10 g. de polvo de vidrio, una mezcla de 20 g. de metil-3 (bencenosulfonil-2'hidracinocarbonil)-4 isotiazol, 6 g. de carbonato de sodio anhidro y de 6,2 g. de tiosemicarbacida. Se agita durante 5 minutos más a 165° , se enfría y se filtra. Se diluye el filtrado con 200 cm³. de agua, se filtra y se deja reposar 24 horas a 0° . Se recoge el sólido que se
25. separa y se le hace cristalizar en etanol. Se obtiene 1,0 g. de la tiosemicarbazona del metil-3 formil-4 isotiazol, primas incoloros de punto de fusión $198-201^\circ$.

EJEMPLO 2

30. Se añade una solución de 1,0 g. de metil-3

288028



5. formil-4 isotiazol en 5 cm³. de etanol a una solución de 1,0 g. de tiosemicarbacida en 1 cm³. de ácido clorhídrico concentrado y 5 cm³. de agua. Se recoge por filtración el sólido que se separa y se le hace recrystalizar el etexi-2 etanol acuoso. Se obtiene 1,0 g. de tiosemicarbazona de metil-3 formil-4 isotiazol, prismas incoloros de punto de fusión 202-204°.

EJEMPLO 3

10. Operando como en el ejemplo 2 se añade una solución de 1 g. de metil-3 acetyl-4 isotiazol en 5 cm³. de metanol a una solución de 1 g. de tiosemicarbacida en 1 cm³. de ácido clorhídrico concentrado y 5 cm³. de agua. Se obtiene 0,75 g. de tiosemicarbazona de metil-3 acetyl-4 isotiazol. Después de recrystalización en metanol acuoso, se presenta el producto en forma de prismas amarillo pálido de punto de fusión 232-234° (des).
- 15.

EJEMPLO 4

20. Operando como en el ejemplo 2, por reacción del formil-4 isotiazol y de la tiosemicarbacida, se obtiene la tiosemicarbazona de formil-4 isotiazol que funde a 205-206° con descomposición.

EJEMPLO 5

25. Se preparan como sigue, cuatro soluciones A, B, C, D.
- Solución A: Se añade gota a gota una solución de 7,7 g. de nitrito de sodio en 20 cm³. de agua a una solución agitada de 12,5 g. de amino-4 metil-3 isotiazol en 40 cm³. de ácido sulfúrico 12 N a 0°.
- 30.



288028

- Solución B: Se disuelven 5,1 g. de paraformaldehido y 10,8 g. de clorhidrato de hidroxilamina en 40 cm³. de agua caliente y se añaden 22,5 g. de acetato de sodio. Se mantiene a reflujo durante 15 minutos y se hace enfriar.
- 5.
- Solución C: Se disuelven 5,3 g. de sulfato de cobre en 17 cm³. de agua.
- Solución D: Se disuelven 72,5 g. de acetato de sodio y 0,45 g. de sulfato de sodio en 40 cm³. de agua. Se mezclan las soluciones C y D y se las añade gota a gota a la solución B, manteniéndose la temperatura a 10°. Se añade por debajo de la superficie la solución, A, de la sal de diamonio manteniendo la temperatura a 10°. Se agita durante 1 hora más y se acidifica a pH 1 con ácido sulfúrico 2 N. Se arrastra al vapor hasta que se recoge un volumen de destilado de 500 cm³. Se añade al destilado una solución de 10 g. de clorhidrato de tiosemicarbácida en 50 cm³. de agua. Se obtienen 3,5 g (16%)
- 10.
- 15.
- 20.
- de tiosemicarbazona de formil-4 isotiazol que se aísla por filtración. Punto de fusión 200-202° (des.).

EJEMPLO 6

- Operando como en el ejemplo 3 con acetil-4 isotiazol y tiosemicarbácida se obtiene la tiosemicarbazona de acetil-4 isotiazol de punto de fusión 203-206° (des.).
- 25.

EJEMPLO 7

- Operando como en el ejemplo 2 con el dimetil-3,5 formil-4 isotiazol y la tiosemicarbácida,
- 30.



se obtiene la tiosemicarbazona de dimetil-3,5 for-
mil-4 isotiazol de punto de fusión 237-238° (des.).

La mayor parte de los derivados de isotia-
zol utilizados como productos de partida son nuevos
5. y como tales forman parte de la invención.

Los ejemplos siguientes ilustran su proce-
dimiento de preparación.

EJEMPLO 8

Preparación del metil-3 (bencenosulfonil-
10. -2' hidracinocarbonil)-4 isotiazol (producto de par-
tida del ejemplo 1.)

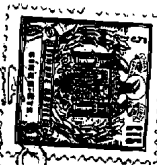
Se mantienen a reflujo durante 4 horas, -
46 g. de (metil-3 isotiazol-4) carboxilato de meti-
lo, 21 g. de hidrato de hidracina, 90 cm³. de etanol
15. y 20 cm³. de agua. Por enfriamiento se aislan 28 g.
de metil-3 hidracino carbonil-4 isotiazol de punto
de fusión 149-152°.

Por cristalización en agua se le obtiene -
en forma de agujas incoloras de punto de fusión 154-
20. 157°.

Se ponen en suspensión 28 g. de metil-3 -
hidracinocarbonil-4 isotiazol en 200 cm³. de piridi-
na a -5° y se añaden en 30 minutos 33,5 g. de cloru-
ro de benceno-sulfonilo, manteniendo la mezcla reac-
25. cional a -5°. Se deja volver a la temperatura ambien-
te y se vierte sobre una mezcla de hielo y de ácido
clorhídrico concentrado (200 cm³.). Se obtienen 49 -
g. de metil-3, (bencenosulfonil-2'hidracinocarbonil)
-4 isotiazol de punto de fusión 191-193°.

30. El (metil-3 isotiazol-4) carboxilato de -

288020



metilo utilizado como intermedio se ha preparado -
del modo siguiente:

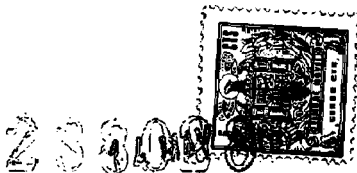
5. Se hacen calentar a 100°, a 98 g. de metil-3 isotiazol [(Adams et Slack, Jpurn. Chem. Soc. - 613 3061-3072 (1959)] en 700 cm³. de ácido acético y se añaden en 2 horas 320 g. de bromo.

10. Se calienta la mezcla a 100° durante 6 horas más y luego se enfría y se vierte sobre hielo. Se extrae la mezcla con éter, se seca el extracto - etéreo sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se - evapora el filtrado en seco y se destila el aceite residual a presión reducida. Se obtienen 214 g. - (60%) de bromo-4 metil-3 isotiazol de punto de ebullición 84-85° a 22 mm. de mercurio.

15. Se calienta al baño de aceite a 200° una mezcla de 184 g. de bromo-4 metil-3 isotiazol y 130 g. de cianuro cuproso. Se produce una reacción enérgica y la temperatura se eleva a 230°. Después de - 30 minutos, se destila la mezcla reaccional a pre-- 20. sión reducida y se obtienen 116 g. (90%) de ciano-4 metil-3 isotiazol de punto de ebullición 81-83° a - 10 mm.

25. Se calientan 116 g. de ciano-4 metil-3 - isotiazol y 700 cm³. de sosa 2N a reflujo durante - 30 minutos. Se enfría la mezcla, se la acidifica y se obtiene 122 g. (91%) de ácido (metil-3 isocia-- tol-4) carboxílico de punto de fusión 230-234°.

30. Se calientan a reflujo durante 1 hora, 22 g. de ácido (metil-3 isotiazol-4) carboxílico y 50 cm³. de cloruro de tionilo. Se evapora el exceso de



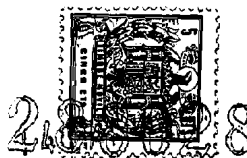
cloruro de tionilo y se rectifica el líquido residual. Se obtienen 19 g. (77%) de cloruro de (metil-3 isotiazol-4) carbonilo de punto de ebullición 94-95° a 11 mm. de mercurio.

5. Se añaden 55 g. de cloruro de (metil-3 - isotiazol-4) carbonilo disueltos en éter a 100 cm³. de metanol caliente. Por destilación fraccionada se obtienen 44,5 g. (79 %) de (metil-3 isotiazol-4) carboxilato de metilo de punto de ebullición 101-102° a 10. 12 mm.

EJEMPLO 9

Preparación del metil-3 formil-4 isotiazol (Producto de partida del ejemplo 2).

15. Se introduce una solución de 8,0 g. de cloruro de (metil-3 isotiazol-4) carbonilo (preparado como se ha descrito en el ejemplo 8) en 30 cm³. de dietilenoglicol dimetiléter en un recipiente de 500 cm³. de provisto de un condensador, de un termómetro para bajas temperaturas, de un agitador y de una ampolla de vertido. Se hace circular por el recipiente una corriente de nitrógeno seco y se enfría el recipiente a -70° por un baño de nieve carbónico-acetona. Se añaden entonces, en 45 minutos, una solución filtrada de hidruro de tri t.butoxialuminiolitio - 20. (preparada a partir de 11,1 g. de t.butanol y de 2,0 g. de hidruro de litio-aluminio en 150 cm³. de dietilenoglicol dimetiléter. Se vierte la mezcla obtenida en alrededor de 600 g. de hielo y se extrae con 3 ve 25. ces 200 cm³. de éter. Los extractos etéreos se reu- 30. nen y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Se



elimina el disolvente y se destila el residuo. Se obtienen 4,0 g. de metil-3 formil-4 isotiazol de punto de ebullición 52° a 0,05 mm. de mercurio.

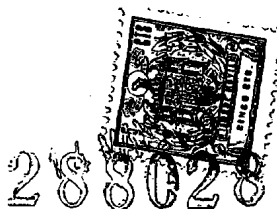
EJEMPLO 10

5. Preparación del acetil-4 metil-3 isotiazol (producto de partida del ejemplo 3).

Para este producto se puede emplear uno de los métodos siguientes:

- a) - Se añaden a la temperatura ambiente en 10 minutos, 12 g. de cloruro de (metil-3 isotiazol-4) carbonilo a una solución de dimetilcadmio - (preparada según los métodos conocidos a partir de 7,2 g. de cloruro de cadmio) en 300 cm³. de benceno. Se calienta a reflujo durante 2 horas y luego se enfía y se va vertiendo sobre una mezcla de hielo y de ácido sulfúrico 2 N (300 cm³.). Se separa una capa orgánica que se aísla, se seca en sulfato de magnesio anhidro y se evapora. Se obtiene un residuo aceitoso que se fracciona. Se obtienen 2,5 g. de acetil-4 metil-3 isotiazol de punto de ebullición 106-108° a 19 mm. de mercurio.

- b) - Se prepara una solución etérea de yoduro de metilmagnesio en éter a partir de 4,38 g. de magnesio, 25,4 g. de yoduro de metilo y 100 cm³. de éter y se la añade en 45 minutos a una mezcla de cloruro de (metil-3 isotiazol-4) carbonilo, 0,5 g. de cloruro férrico anhidro, 75 cm³. de tolueno y 75 cm³. de éter a -20° en una atmósfera de nitrógeno. Se agita 1 hora y se deja elevar la temperatura a 0°. Se añaden 50 cm³. de agua y se acidifica la -



- mezcla con ácido clorhídrico 2 N. Se separa la capa orgánica formada y se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio, de agua, de tiosulfato de sodio N y de agua. Se seca en sulfato de magnesio y se fracciona. Se obtienen 11,0 g. (59%) de acetil-4 metil-3 isotiazol de punto de ebullición 56-57° a 0,25 mm.
- 5.

EJEMPLO 11

- Preparación del formil-4 isotiazol (producto de partida del ejemplo 4).
- 10.

- Se añaden gota a gota 16,85 g. de cloruro de (isotiazol-4) carbonilo en 3 horas a una mezcla agitada de 14,8 g. de quinoleina, 13,0 g. de cianuro de potasio, 125 cm³. de cloruro de metileno y 60 cm³. de agua. Se agita la mezcla durante 12 horas más a la temperatura ordinaria. Se separa la capa orgánica, se la lava sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico, 2 N, con agua, con soda 2 N y con agua y luego se la seca en sulfato de magnesio. Se evapora y se obtiene el compuesto de Réissert en forma de un aceite marrón oscuro que no cristaliza. Se calienta este aceite al baño de vapor con 80 cm³. de ácido sulfúrico 9 N y se le arrastra simultáneamente con vapor. Por extracción con 4 veces 100 cm³. de éter del líquido arrastrado se obtienen 2,3 g. (18 %) de formil-4 isotiazol.
- 15.
- 20.
- 25.

- El cloruro de (isotiazol-4) carbonilo de punto de ebullición 76-77° a 11 mm. de mercurio se prepara según Adams y Slack (loc. cit.) a partir del ácido (isotiazol-4) carboxílico según el método
- 30.



del ejemplo 8.

288028

EJEMPLO 12

Preparación del acetyl-4 isotiazol (producto de partida del ejemplo 6).

5. Este producto se prepara (punto de ebullición 96° a 12 mm. de mercurio) partiendo de cloruro de (isotiazol-4) carbonilo según el método descrito en el ejemplo 10b).

EJEMPLO 13

10. Preparación del dimetil-3,5 formil-4 isotiazol (producto de partida del ejemplo 7).

Este producto de punto de fusión 77-79° se prepara partiendo del cloruro de (dimetil-3,5 isotiazol-4) carbonilo según el método descrito en el ejemplo 11.

15. El cloruro de (dimetil-3,5 isotiazol-4) carbonilo se prepara como sigue a partir del bromo-4 dimetil-3,5 isotiazol: Se opera como en el ejemplo 8. La acción del cianuro cuproso sobre el bromo-4 dimetil-3,5 isotiazol da el ciano-4 dimetil-3,5 isotiazol de punto de fusión 50-54° que se hidroliza con sosa 2 N. Se obtiene el ácido (dimetil-3,5 isotiazol-4) carboxílico de punto de fusión 184-189°.

20. Por reacción del cloruro de titionilo, se obtiene el cloruro de (dimetil-3,5 isotiazol-4) carbonilo de punto de ebullición 75° a 0,3 mm. de mercurio.

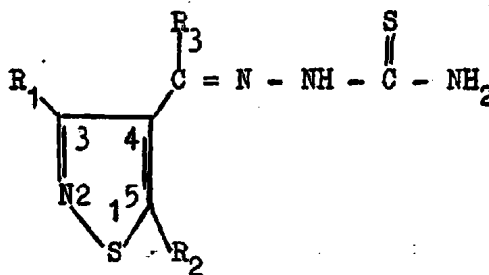
N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza

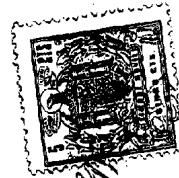
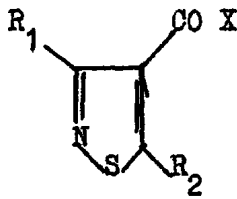


- del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente británica, presentada con fecha 16 de Mayo de 1.962, nº 18.872/62, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que 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 PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE ISOTIAZOL"; caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
- 10.
- 15.

1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de isotiazol, de la fórmula general:



- en la que R_1 y R_2 idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que comprende todo lo más seis átomos de carbono, R_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto
- 20.



14 MAY 1963

288028

con la tiosemi-carbácida o una de sus sales de adición con los ácidos definiéndose R_1 y R_2 como anteriormente y X representa el grupo R_3 definido como anteriormente o el grupo - NH - NH - SO₂Ar.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque cuando X representa el grupo R_3 se utiliza el producto en forma de uno de sus derivados acetal, diaceto, oxima o semicarbazona.

10. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque cuando X representa el grupo R_3 , se reemplaza la acción de la tiosemi-carbácida por la acción de la hidracina o su hidrato seguido de un tiocianato alcalino en medio ácido.

15. 4ª.- "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de isotiazol"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola hoja.

Madrid,

MAY AND BAKER LIMITED.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER

14 MAY 1963