

329304

P.- 32.589

A. 91082 Case 4878/4905
LH (SDG) Spain II



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de PFIZER CORPORATION, entidad panameña, establecida en Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colón, República de Panamá, con establecimiento comercial en 102 Rue León Theodor, Jette, Bruselas, Bélgica.

por:

" PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TICIMIDATOS CICLICOS "

La presente invención se refiere a una serie de nuevos tioimidatos cíclicos, y a sus sales no tóxicas de adición de ácido, que son especialmente útiles como agentes antihelmínticos.

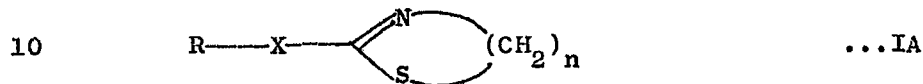
5 La helmintiasis, infestación del cuerpo de los animales, y particularmente del conducto gastrointestinal, por diversas especies de gusanos parásitos, es quizá la enfermedad más corriente, más importante y más extendida en el mundo hoy día. Aunque la significación económica de la enfermedad ha llevado a una investigación ex

10

20 JUL 1954

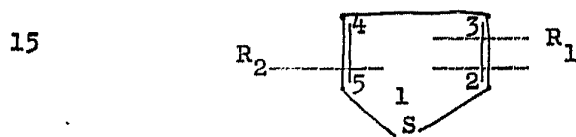
tensa para obtener antihelmínticos nuevos y más eficaces, las contramedidas desarrolladas hasta la fecha no han sido enteramente satisfactorias, por una o más razones; por ejemplo, índice terapéutico malo, especificidad de acción, 5 coste elevado, poca actividad, espectro antihelmíntico limitado.

Los nuevos compuestos de la invención son tioimidatos cíclicos de fórmula general:



donde R se define de la siguiente forma:

(1) Un resto de tiofeno, de fórmula:



donde R₁ es un átomo de hidrógeno o de cloro, o un grupo metilo, y R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, n es 20 2 o 3, X está unida a la posición 2 o 3 del núcleo de tiofeno, y es vinileno, y R₁ está unida a la posición 2, y R₂ a la posición 5, cuando X está unida a la posición 3, o R₁ está unida a la posición 5 y R₂ a la posición 3 cuando X está unida a la posición 2; y

25 (2) 2-furilo, 3-metil-2-furilo, 5-isotiazolilo, 4-metil-5-isotiazolilo, 4-tiazolilo, 5-metil-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-metil-5-tiazolilo, 1-metil-5-pirazolilo, 1,4-dimetil-5-pirazolilo, 1-metil-2-pirrolilo, 1,3-dimetil-2-pirrolilo, 2-tiazolilo, fenilo, y fenilo 2-sustituído, en el que 30 el sustituyente es cloro, bromo, yodo, fluor, nitro, hidro-



xi, metilo o etilo, fenilo 3-sustituído, en el que el sustituyente es cloro, fluor, yodo, bromo e hidroxí, fenilo 4-sustituído, en el que el sustituyente es cloro, bromo, yodo, fluor, hidroxí, metilo o etilo; y donde X es etileno o vinileno, y n es 3;

5 o vinileno, y n es 3;

y las sales no tóxicas de adición de ácido de los anteriores.

Estos compuestos de fórmula IA se preparan condensando un carboxaldehído de fórmula:



donde R es tal como se ha definido antes, con un compuesto que tiene un grupo metilo activo, elegido del grupo que consta de 2-metiltiazolina y 2-metildihidrotiazina.

Por sales "no tóxicas" de adición de ácido se quiere decir aquellas sales que no son tóxicas a las dosis en que se administran. Las sales no tóxicas de adición de ácido, de las bases antes mencionadas, que se pueden emplear, son las sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como el clorhidrato, bromhidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, hexafluorofosfato, citrato, gluconato, benzoato, propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, oxalato, tartrato, amsonato (4,4'-diaminoestilbena-2,2'-disulfonato), pamoato (1,1'-metilén-bis-2-hidroxí-3-naftoato), estearato, 2-hidroxí-3-naftoato, p-toluénsulfonato, sal de suramina, metyoduro, metbromuro, metcloruro, y adsorbatos de resina.

15 se quiere decir aquellas sales que no son tóxicas a las dosis en que se administran. Las sales no tóxicas de adición de ácido, de las bases antes mencionadas, que se pueden emplear, son las sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como el clorhidrato, bromhidrato, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, hexafluorofosfato, citrato, gluconato, benzoato, propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, oxalato, tartrato, amsonato (4,4'-diaminoestilbena-2,2'-disulfonato), pamoato (1,1'-metilén-bis-2-hidroxí-3-naftoato), estearato, 2-hidroxí-3-naftoato, p-toluénsulfonato, sal de suramina, metyoduro, metbromuro, metcloruro, y adsorbatos de resina.

20 Las sales hexafluorofosfato son especialmente valiosas como medio para aislar los nuevos productos de la invención, de las mezclas acuosas de las bases libres o de sales de adición solubles en agua. Precipitan rápida y cuantitativa-

25

30

20 JUL



vamente o casi cuantitativamente, en forma de productos cristalinos, y se purifican fácilmente tal como por lavado con agua. Así sirven como medio para recuperar y purificar estas nuevas tioamidas cíclicas. A su vez, las bases libres se recuperan fácilmente de las sales hexafluorofosfato, por neutralización. Desde luego, la solubilidad de las bases aquí descritas, en un sistema disolvente dado, se puede aumentar o disminuir por elección juiciosa de la sal apropiada.

Los adsorbatos de resina de los tioimidatos cíclicos de la invención se preparan convenientemente formando una suspensión de una solución acuosa de una sal soluble en agua de la tioamida cíclica elegida, con una suspensión de la forma sódica de una resina intercambiadora de cationes, durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la adsorción del compuesto por la resina. Son resinas adecuadas las resinas catiónicas del tipo de ácido sulfónico fuerte, tales como Dowex 50, Amberlite CG-120, Amberlite IR-120, Zeo-karb 225 (comercializadas por Dow Chemical Co., Rohm & Haas, y Permutit Co. Ltd., respectivamente), todas las cuales son polímeros de estireno-divinilbenceno sulfonados, reticulados en grado variable.

Aquellos compuestos de la invención en los que X es vinileno (trans), son sensibles a la luz, particularmente en solución, y experimentan una conversión a varios productos, incluyendo el isómero cis. Por tanto, se han de proteger de la luz por medios adecuados, por ejemplo mediante almacenamiento en la oscuridad, en botellas oscuras, cápsulas oscuras, etc.

Estos agentes son activos contra las formas



de helmintos, tanto maduras como no maduras, de las familias Ancylostomidae, Oxyuroidae, Ascaridoidae, Taenioidae, Strongyloidae y Trichostrongylidae. Son especialmente eficaces contra los parásitos gastrointestinales de los ruminantes (por ejemplo, ovejas, ganado vacuno, cabras) y los no ruminantes tales como perros, gatos, cerdos y caballos.

Los métodos para estudiar la sensibilidad de este grupo de parásitos a los agentes quemoterapéuticos incluyen la elección de una infestación parasitaria inducida en laboratorio, de un animal de laboratorio que presente una relación paciente-parásito similar a la que se halla entre tales parásitos y los animales domésticos. Tal relación existe entre el Nematospiroides dubius y los ratones de laboratorio. En ensayo de N. dubius en ratones de laboratorio se efectúa recogiendo el material fecal de un ratón infectado, y suspendiéndolo en carbón orgánico húmedo. Se preparan tortas que se incuban a temperatura ambiente durante 4 a 5 días, hasta que se abren los huevos y se producen las larvas. Luego se recogen las larvas, y se usan para inocular ratones sanos. Se ha hallado que una inoculación de 40 larvas por ratón produce una infestación floreciente consistente en aproximadamente 30 gusanos adultos, al cabo de un periodo de desarrollo de 14 días. Se ha hallado que los antihelmínticos establecidos son ineficaces contra una inoculación de esta magnitud.

Como se ha indicado antes, estos productos son eficaces en grado significativo para controlar o reprimir, es decir, eliminar y prevenir, la helmintiasis en los

20



animales, incluyendo al hombre. En los términos "controlar" y "control", tal como aquí se usan, se pretende incluir el tratamiento de la helmintiasis en los animales que la padecen, y la prevención (profilaxis) de la helmintiasis en los animales. Las inyecciones subcutáneas e intramusculares son los métodos favorecidos de inyección parenteral, por varias razones: sencillez, conveniencia, y porque el compuesto parece ser menos tóxico que cuando se administra por vía intravenosa. Según este método de la presente invención, los agentes antihelmínticos aquí descritos, o sus sales no tóxicas de adición de ácido, se administran por vía parenteral, por ejemplo por inyección subcutánea o intramuscular, a los animales, distintos del hombre, que padecen helmintiasis de diversos tipos, con dosis equivalente a de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 mg de la base libre por kg de peso del cuerpo. Generalmente es suficiente con una sola inyección, pero en el caso de que se empleen dosis múltiples, la inyección se puede repetir a intervalos regulares, por ejemplo mensuales, o con más frecuencia, si se desea. Los vehículos adecuados para inyección parenteral pueden ser acuosos, como el agua, soluciones salinas isotónicas, dextrosa isotónica, solución de Ringer, o no acuosos, tal como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuate, maíz, sésamo) y otros vehículos no acuosos que no interfieran con la eficacia terapéutica de la preparación, y que no sean tóxicos en el volumen o proporción usados (glicerina, propilénglicol, sorbita). Además, se pueden preparar ventajosamente composiciones adecuadas para la preparación extemporánea de soluciones, antes de la admi-

20 JUN 1952

nistración. En tales composiciones se pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo propilénglicol, carbonato de dietilo, glicerina, sorbita, etc; agentes tampón, así como productos de anestesia local y sales inorgánicas, para comunicar propiedades farmacológicas deseables.

La administración de estos agentes antihelmínticos, en combinación con hialuronidasa evita la irritación local, aumenta la velocidad de absorción de la droga, y reduce, si no elimina completamente, el dolor debido al hinchamiento y distensión. En este respecto, son muy eficaces los niveles de hialuronidasa de al menos aproximadamente 150 unidades (USP). Desde luego, se pueden usar niveles mayores o menores, pero 150 unidades por dosis parecen dar resultados consistentemente buenos, como lo pone en evidencia la ausencia de edema y el comportamiento general del animal durante la inyección de la preparación de la droga.

Cuando se administran por vía oral, la vía preferida para administrar los nuevos productos de la invención, los compuestos se dan en dosis equivalentes a de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg de base libre por kg de peso del cuerpo. Esto se puede conseguir por un cierto número de métodos, incluyendo el mezclado con el alimento, formulaciones de dosis unitarias, tales como cápsulas, tabletas, mezclas líquidas y soluciones, incluyendo soluciones de purga, o se pueden administrar en mezcla con minerales, tal como cloruro sódico, que se dan frecuentemente a los animales como suplemento. Aunque la dosis especificada se basa en el ingrediente activo, concretamente en la forma de base de la tioamida cíclica, en el uso prác



20 MAR 1950

tico se puede usar de forma intercambiable las sales no tóxicas de adición de ácido que se han especificado, y la base libre; salvo en lo que más adelante se dice en contra. Las sales no tóxicas de adición de ácido, especialmente

5 las sales de adición de ácido insolubles en agua, representan formas preferidas de estos nuevos productos, para el control de la helmintiasis, en vista de su mayor índice terapéutico, en relación con el de las bases libres y sales solubles en agua.

10 Para uso terapéutico se recomienda una dosis equivalente a de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg de base libre por kg de peso del cuerpo. Generalmente es suficiente con una sola dosis, pero en el caso de que se empleen dosis múltiples, esta dosis se repite en 2

15 ó 3 días consecutivos. Dado que el presente método es eficaz no solo contra los gusanos maduros, sino también contra las etapas de larva, no es necesario repetir la uosificación después de un periodo de 2 a 3 semanas, como se hace corrientemente con los agentes antihelmínticos anteriores. Para la administración a ovejas, cabras, ganado

20 vacuno, caballos y cerdos, sobre una base terapéutica, es conveniente una solución o suspensión de purga, que se hace chorrear por la garganta del animal mediante una jeringa de purga. Para este fin se prefiere una suspensión acuosa de una sal no tóxica insoluble en agua, debido al

25 mayor índice terapéutico de tales sales, en relación con el de las sales no tóxicas solubles en agua y el de las bases libres. Son formas de dosis convenientes las suspensiones que tienen 10% de una sal insoluble en agua. Desde

30 luego, se pueden usar, si se desea, suspensiones de concen

20 JUN 1962

tración menor o mayor. Las soluciones que tienen concen-
traciones comprendidas entre aproximadamente 3% y hasta el
límite de solubilidad de la sal en agua, son satisfacto-
rias como soluciones de purga. Sin embargo, se pueden su-
5 ministrar soluciones más diluídas, con fines de bebida. Es
útil una solución al 0,1%.

Para uso profiláctico, se administran diaria-
mente de 5 a 50 mg (calculado como base libre) por kg de
peso del cuerpo. Este es el intervalo preferido. Desde
10 luego, se pueden usar dosis mayores, pero no son deseables
desde el punto de vista económico. Los anteriores métodos
de administración son adecuados, aunque es más conveniente
la administración en el pienso, en el agua o en la mezcla
mineral.

15 Para su uso por el hombre, se prefiere la via
oral de administración. Cuando se usa terapéuticamente, se
recomiendan dosis equivalentes a de aproximadamente 2 mg a
aproximadamente 50 mg (calculado como base libre) por kg
de peso del cuerpo. Para uso profiláctico por el hombre,
20 se administra de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10
mg (calculado como base libre) por kg de peso del cuerpo.

También se usan píldoras grandes y cápsulas
para el tratamiento terapéutico de los animales. Para los
animales que pesan de 14 a 454 kg, la dosis usual, calcula-
25 do como base libre, está comprendida entre 0,5 y 45 g.
Las píldoras grandes de tamaños adecuados, que contienen
estos materiales, se pueden preparar por métodos usuales.

Se preparan mezclas minerales secas que con-
tienen los productos de la invención, conteniendo de 0,01
30 a aproximadamente 10% del ingrediente activo, mezclado con

sal (cloruro sódico) y otros minerales con los que se desee
tratar al animal. Esta mezcla se puede suministrar a vo-
luntad, ajustando la proporción de ingrediente activo de
la mezcla al consumo diario medio por animal, de forma que
5 se proporcione la dosis diaria adecuada, como se ha espe-
cificado antes. Si se emplean suplementos alimenticios
preparados, el material se puede administrar en mezcla con
el alimento. De nuevo, se emplea un intervalo de concentra-
ción de aproximadamente 0,01 a 10% de la droga en el alimen-
10 to. Sin embargo, se pueden emplear de forma satisfactoria
proporciones mayores, según el gusto del producto al pala-
dar del animal. Esto se puede determinar fácilmente por
simple experimentación. Generalmente es aconsejable mez-
clar la dosis diaria con solo una parte de la ración dia-
15 ria media del animal, para asegurar el consumo total de la
dosis. Luego se puede dar el resto del suplemento alimen-
ticio diario, una vez consumida de la forma usual la parte
que tiene la medicina. Estos métodos son particularmente
útiles para tratamiento profiláctico, pero se pueden emplear
20 composiciones similares para uso terapéutico. A veces son
útiles las concentraciones de droga en el alimento, o mez-
cla mineral, de hasta 0,01 a 5%, según, otra vez, el gusto
del material al paladar. Además, estos compuestos se pue-
den usar en forma micronizada, especialmente cuando se usan
25 en emulsiones o suspensiones, por vía de administración tan-
to oral como parenteral.

Además de su extraordinaria eficacia como agen-
tes antihelmínticos, los compuestos de la invención, y sus
sales de adición de ácido tienen también efecto de destruc-
30 ción de larvas de los helmintos antes mencionados. Las lar-



vas de estas familias, cultivadas a partir del material fecal de ovejas infectadas, cuando se exponen a soluciones acuosas de los compuestos aquí descritos, o de sus sales, quedan pronto inmobilizadas y mueren. Cuanto mayor es la concentración de ingredientes activos, menor es el tiempo requerido para la inmobilización y muerte. Por tanto, los compuestos aquí descritos son valiosos para evitar la infección y reinfección, pulverizándolos sobre las áreas, por ejemplo pastos y corrales, usados por los animales. Por pulverización sobre las áreas usadas, o que han de ser usadas, por los animales, se consigue una profilaxis, y por administración de las drogas a los animales antes de llevarlos a tales áreas se evita el desarrollo de la enfermedad clínica.

Los compuestos de la invención en los que X es vinileno se preparan fácil y convenientemente por condensación directa del carboxaldehído deseado ($RCH = O$, donde R se define como en la fórmula IA) con 2-metiltiazolina o 2-metildihidrotiazina. En general, la reacción se efectúa a alta temperatura, es decir, a una temperatura lo suficientemente alta para separar el agua formada como producto secundario. Se pueden usar temperaturas de aproximadamente $80^{\circ}C$ hasta aproximadamente el punto de descomposición de los reaccionantes y productos. Es ventajoso usar un disolvente inerte para la reacción, convenientemente uno que forme un aceotropo con el agua, y temperaturas de aproximadamente $80^{\circ}C$ a la temperatura de reflujo del disolvente. Los compuestos así producidos tienen la configuración trans. Los isómeros cis se pueden obtener por irradiación de los isómeros trans, como aquí se describe.



Las sales clorhidrato preparadas como aquí se describe se pueden convertir fácilmente en la base libre, simplemente por neutralización de la parte ácida de la sal con hidróxido sódico o potásico acuosos, y la base libre, insoluble en agua, se recupera por medios mecánicos o por extracción con disolvente, con un disolvente inmiscible adecuado, tal como acetato de etilo. La base libre, aislada por separación del disolvente, se puede purificar, si se desea, por recristalización con un sistema disolvente adecuado, o por destilación a vacío. Como alternativa, las bases libres se obtienen por neutralización de una sal ácida con metóxido sódico en metanol, y recuperación de la base por métodos conocidos. Se pueden preparar fácilmente otras sales de adición de ácido, simplemente disolviendo la base libre en un disolvente adecuado, por ejemplo acetona, agua, un alcohol alifático inferior (etanol, isopropanol), que contenga el ácido deseado, o al que se añade luego el ácido deseado. Las sales se recuperan por filtración, precipitación con un no disolvente, evaporación del disolvente, o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización. De esta forma se pueden preparar el sulfato, nitrato, fosfato, acetato, propionato, butirato, citrato, gluconato, benzoato, pamoato, amsonato, 2-hidroxi-3-naftoato y sulfosalicilato, y otras sales.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar con más detalle la forma de llevar a la práctica la presente invención. Sin embargo, no se han de considerar como limitativos del ámbito de la misma, en forma alguna. (Las dosis usadas en los siguientes ejemplos se calculan como base libre).



EJEMPLO 1

Trans-5,6-dihidro-2- $\bar{2}$ -(2-tienil)-vinil $\bar{7}$ -4H-
-1,3-tiazina

Una solución de 115,2 g (1,00 moles) de
5 5,6-dihidro-2-metil-4H-1,3-tiazina, 112,2 g (1,00 moles)
de 2-tiofenocarboxaldehido, y 400 ml de tolueno, se calien
ta a reflujo en un aparato en el que se incluye un colec
tor Dean Stark para la humedad, hasta que se recogen 17 ml
de agua. Luego se deja enfriar la solución, y los compo
10 nentes más volátiles se evaporan a presión reducida. El
aceite residual se recoge en 150 ml de etanol, y la solu
ción resultante se divide en dos porciones iguales.

Una porción se vierte en una mezcla de 125 g
(0,55 moles) de ácido hexafluorofosfórico al 65%, y 375 g
15 de hielo, dando un precipitado gomoso amarillo que crista
liza gradualmente cuando se agita continuamente la mezcla.
La mezcla se filtra, se recristaliza el residuo sólido dos
veces con metanol, suministrando hexafluorofosfato de trans
-5,6-dihidro-2- $\bar{2}$ -(2-tienil)-vinil $\bar{7}$ -4H-1,3-tiazina, en for
20 ma de cristales amarillos brillantes; rendimiento, 73 g
(41%); p.f., 190 - 192°C.

Analisis:

Calc. para $C_{10}H_{12}F_6NPS_2$: C, 33,80; H, 3,41; N, 3,94%

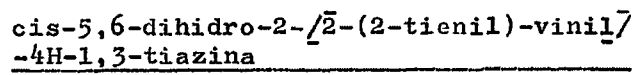
Hallado: C, 33,82; H 3,43; N, 3,81%

25 La otra porción de la base cruda en etanol
se añade, gota a gota, a una solución caliente de 58,0 g
(0,5 moles) de ácido fumérico en metanol, dando un precipi
tado amarillo. La mezcla se enfría a temperatura ambiente,
se filtra y recristaliza la sal con metanol, dando fumarato
30 to de trans-5,6-dihidro-2- $\bar{2}$ -(2-tienil)-vinil $\bar{7}$ -4H-1,3-tia-

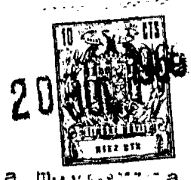


5,6-dihidro-2- $\overline{2}$ -(2-cloro-3-tienil)-vinil $\overline{7}$ -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\overline{2}$ -(5-metil-3-tienil)-vinil $\overline{7}$ -4H-1,3-tiazina, 2- $\overline{2}$ -(2-tienil)-vinil $\overline{7}$ -2-tiazolina, 2- $\overline{2}$ -(5-metil-2-tienil)-vinil $\overline{7}$ -2-tiazolina, 2- $\overline{2}$ -(5-cloro-2-tienil)-vinil $\overline{7}$ -2-tiazolina, 2- $\overline{2}$ -(3-metil-2-tienil)-vinil $\overline{7}$ -2-tiazolina, 2- $\overline{2}$ -(3-tienil)-vinil $\overline{7}$ -2-tiazolina, 2- $\overline{2}$ -(2,5-dimetil-3-tienil)-vinil $\overline{7}$ -2-tiazolina, 2- $\overline{2}$ -(5-metil-3-tienil)-vinil $\overline{7}$ -2-tiazolina, 5,6-dihidro-2- $\overline{2}$ -(5-metil-2-tienil)-vinil $\overline{7}$ -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\overline{2}$ -(5-cloro-2-tienil)-vinil $\overline{7}$ -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\overline{2}$ -(3-metil-2-tienil)-vinil $\overline{7}$ -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\overline{2}$ -(3-tienil)-vinil $\overline{7}$ -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\overline{2}$ -(2,5-dimetil-3-tienil)-vinil $\overline{7}$ -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\overline{2}$ -(2-metil-3-tienil)-vinil $\overline{7}$ -4H-1,3-tiazina.

15 EJEMPLO 3



Una solución agitada de trans-5,6-dihidro-2- $\overline{2}$ -(2-tienil)-vinil $\overline{7}$ -4H-1,3-tiazina (3,0 g) en 300 ml de benceno, es irradiada bajo atmósfera de nitrógeno con una lámpara de cuarzo de alta presión, Hanovia, de 550 vatios, durante 15 horas. El benceno se evapora a presión reducida, y el residuo se extrae con 30 ml de hexano. La porción insoluble en hexano es el isómero trans no convertido. El extracto en hexano se evapora, produciendo un residuo que se recoge en 25 ml de ácido clorhídrico 2N; el material insoluble se filtra. La solución ácida acuosa se filtra y luego se trata con 3 ml de ácido hexafluorofosfórico al 65%, dando el isómero cis en forma de su sal cristalina de ácido hexafluorofosfórico. El cis se caracte



teriza por su espectro de resonancia magnética nuclear, tomado en dimetilsulfóxido- d_6 ; el isómero cis presenta un doblete en la región del hidrógeno olefínico, con una constante de acoplamiento de aproximadamente 12 cps; el isómero trans tiene un doblete con una constante de acoplamiento de aproximadamente 16 cps.

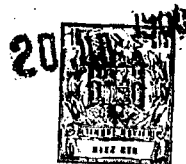
Los restantes productos del Ejemplo 1 se convierten en sus respectivos isómeros cis por éste método.

10 EJEMPLO 4

5-metil-3-tiofenocarboxaldehido

Una solución de 5-metil-3-tiofenocarboxilato de metilo (15,6 g, 0,1 moles) y 75 ml de éter dietílico anhidro, se enfría a -70°C mediante un baño de hielo seco/acetona. Con agitación eficaz, se añaden gota a gota, durante un periodo de 30 min, 71 g (0,1 moles) de una solución comercial al 20% de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H, Texas Alkyls Inc.), en tolueno. La mezcla de reacción se mantiene a -70°C durante otros 60 min, y luego se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade gota a gota agua (18 g, 1,0 mol) a la mezcla de reacción, con agitación, para transformar las sales complejas de aluminio en óxidos de aluminio que se pueden filtrar. Luego se filtra la mezcla, y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se somete a destilación fraccionada, en una columna eficaz, proporcionando el aldehido puro.

De forma análoga el 2-cloro-5-metil-3-tiofenocarboxilato de metilo y 5-cloro-3-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo se convierten en 2-cloro-5-metil-3-tiofenocarboxaldehido y 5-cloro-3-metil-2-tiofenocarboxaldehido,



respectivamente.

EJEMPLO 5

Las formas de base libre de los productos de los ejemplos 1,2,3 y 4 se convierten en sales de adición de ácido, por tratamiento con una proporción equimolar del ácido apropiado, en metanol como disolvente. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente, por ejemplo éter, hexano, o, como alternativa, si se desea, por evaporación del disolvente. Así se preparan las siguientes sales de adición de ácido:

p-toluénsulfonato, hexafluorofosfato, amsonato, 2-hidroxi-3-naftoato, estearato, citrato, gluconato, benzoato, acetato, propionato, butirato, sulfato, nitrato, fosfato, bromhidrato, terc-butilacetato, trimetilacetato, oxalato, succinato, malato y tartrato.

Las formas de base de los ejemplos 1 a 4 proporcionan las sales metyoduro metbromuro y metcloruro.

EJEMPLO 6

Hexafluorofosfato de trans-5,6-dihidro-2-estiril-4H-1,3-tiazina

Una solución de 10,6 g (0,1 moles) de benzaldehido, 11,5 g (0,1 moles) de 5,6-dihidro-2-metil-4H-1,3-tiazina, y 40 ml de tolueno, se calienta a reflujo en un aparato en el que se incluye un colector Dean Stark para la humedad. Después de haberse recogido 1,3 ml de agua en el colector Dean Stark, la mezcla de reacción se deja enfriar y se evaporan los componentes más volátiles, a presión reducida. El residuo se recoge en 20 ml de etanol absoluto, y la solución se añade rápidamente, con agitación, a una mezcla de 25 g de ácido hexafluorofosfórico al 65%, y 75 g

20 JUL 1950



de hielo. Cuando se funde el hielo, se filtra la mezcla para recuperar el producto cristalino insoluble en agua. La sal se recristaliza dos veces con isopropanol, produciendo una muestra analítica; p.f., 153 - 155°C.

5 Análisis.-

Calc. para $C_{12}H_{14}F_6NPS$: C, 41,26; H, 4,04;
N, 4,01%.
Hallado : C, 41,26; H, 4,12;
N, 3,99%.

10 La base libre se obtiene por neutralización del ácido con hidróxido sódico en agua, seguido por extracción de la base libre con éter. La base se recupera por evaporación del éter.

EJEMPLO 7

15 Clorhidrato de trans-5,6-dihidro-2-(2-cloroestiril)-4H-1,3-tiazina

De la forma descrita en el Ejemplo 6, se condensan 14,1 g de 2-clorobenzaldehido y 11,5 g (0,1 moles) de 5,6-dihidro-2-metil-4H-1,3-tiazina, proporcionando 5,6-dihidro-(2-cloroestiril)-4H-1,3-tiazina cruda. La base cruda se recoge en éter, y se separa por filtración algo de material insoluble. El éter se separa por evaporación; el residuo se trata con 200 ml de metanol y 5,5 ml de ácido clorhídrico concentrado; luego se evapora la solución a presión reducida. El residuo cristalino se tritura bajo isopropanol, y luego se filtra. Después se recristaliza dos veces el producto cristalino, con etanol absoluto, proporcionando una muestra analíticamente pura; p.f., 218-220°C.

25 Análisis.- Calc. para $C_{12}H_{13}Cl_2NS$: C, 52,55; H, 4,78;
N, 5,11%.
30 Hallado : C, 52,92; H, 4,79
N, 5,30%.

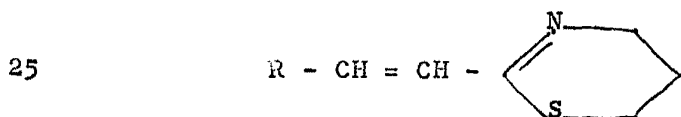


De forma análoga se preparan los compuestos relacionados a continuación, en forma de sus sales clorhidrato.

- 5,6-dihidro-2- $\frac{1}{2}$ -(5-isotiazolil)-vinil $\frac{1}{2}$ -4H-
 5 1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\frac{1}{2}$ -(1-metil-5-pirazolil)-vinil $\frac{1}{2}$ -
 -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\frac{1}{2}$ -(2-tiazolil)-vinil $\frac{1}{2}$ -4H-
 1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\frac{1}{2}$ -(4-tiazolil)-vinil $\frac{1}{2}$ -4H-1,3-
 tiazina, 5,6-dihidro-2- $\frac{1}{2}$ -(5-tiazolil)-vinil $\frac{1}{2}$ -4H-1,3-tia-
 zina, 5,6-dihidro-2- $\frac{1}{2}$ -(3-metil-2-furil)-vinil $\frac{1}{2}$ -4H-1,3-tia
 10 zina, 5,6-dihidro-2- $\frac{1}{2}$ -(4metil-5-isotiazolil)-vinil $\frac{1}{2}$ -4H-
 1,3 tiazina, 5,6-dihidro-2- $\frac{1}{2}$ -(4-metil-5-tiazolil)-vinil $\frac{1}{2}$ -
 -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\frac{1}{2}$ -(1,4-dimetil-5-pirazolil)
 -vinil $\frac{1}{2}$ -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2- $\frac{1}{2}$ -(1,3-dimetil-2-pi
 rrolil)-vinil $\frac{1}{2}$ -4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-(2-hidroxies-
 15 tiril)-4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-(3-hidroxiestiril)-4H
 -1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-(4-hidroxiestiril)-4H-1,3-tia-
 zina, 5,6-dihidro-2-(2-yodoestiril)-4H-1,3-tiazina, 5,6-di
 hidro-2-(3-yodoestiril)-4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-(4-
 yodoestiril)-4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-2-(4-etilestiril)
 20 -4H-1,3-tiazina.

EJEMPLO 8

Siguiendo los métodos de los Ejemplos 6 y 7, se preparan los siguientes compuestos de fórmula:



a partir de los carboxaldehidos (R-CHO) apropiados (véase Tabla I).

20 JUL 1966



R	Hidrogeno		Nitrogeno	
	Calc.	Hallado	Calc.	Hallado
2-bromofenilo	4,11		4,40	
3-bromofenilo	4,11		4,40	
4-bromofenilo	4,11	4,18	4,40	4,13
3-clorofenilo	4,78	4,82	5,11	5,07
4-clorofenilo	3,41	3,39	3,65	3,54
2-etilfenilo	6,77	6,89	5,23	5,03
2-fluorofenilo	3,59	3,75	3,82	3,80
3-fluorofenilo	5,08	5,13	5,44	5,34
4-fluorofenilo	5,08	5,08	5,44	5,18
2-furilo	3,57	3,68	4,13	4,00
2-metilfenilo	6,36	6,44	5,52	5,59
4-metilfenilo	6,36	6,36	5,52	5,36
4-metil-2-pirrolilo [⊙]	6,84	6,74	13,58	13,37
2-nitrofenilo	3,32	3,31	7,11	7,02

[⊙] Aislado como base

20 JUL



EJEMPLO 9

5,6-dihidro-2-metil-4H-1,3-tiazina

Se siguió esencialmente al método de F.M. Hamer y R.J. Rathbone (J. Chem. Soc., 243-9, 1943). Una
5 mezcla de 65 g (1,14 moles) de ácido acético y 77 g (1,03 moles) de 3-amino-1-propanol se calienta con precauciones hasta 200°C, formando N-(3-hidroxi-propil)-acetamida cruda, y separando el agua como producto secundario. La amida
10 cruda (39 g, 0,5 moles) se pone en un aparato de destilación Claisen, se calienta a aproximadamente 150°C, y luego se trata con 24 g (0,11 moles) de pentasulfuro de fósforo, en pequeñas porciones. Cuando la adición es total, los productos volátiles se destilan de la mezcla a una presión de 5 a 15 mm Hg. El destilado que hierve hasta 140°C
15 se recoge, y luego se vuelve a destilar con fraccionamiento. El producto deseado, 5,6-dihidro-2-metil-4H-1,3-tiazina, se recoge en la fracción; punto de ebullición 62°C/13 mm Hg; rendimiento, 24 g (42%); $n_D^{24} = 1,5295$.

La sal clorhidrato se prepara disolviendo
20 11,5 g (0,1 moles) de la base en 100 ml de benceno, y tratando la solución resultante con 37 ml (0,11 moles) de cloruro de hidrógeno anhidro 3 N, en metanol anhidro. Los volátiles se separan a presión reducida, y el residuo sólido blanco se recristaliza con acetona caliente más el metanol
25 justamente necesario para efectuar la disolución; rendimiento, 8 g (53%); p.f., 183 - 185°C.

Análisis.-

Calc. para $C_5H_{10}ClNS$: C, 39,59; H, 6,64;
N, 9,23%.

30 Hallado: C, 39,82; H, 6,59;
N, 9,14%.

PREPARACION A1-metil-5-pirazolcarboxaldehido

Una mezcla de 135 g (1,0 mol) de N-metilfor
5 manilida y 153 g (1,0 mol) de oxiclورو de fósforo se po
ne en un matraz de 500 ml, de fondo redondo, de tres bocas,
provisto de termómetro, agitador mecánico, embudo de adi-
ción, y tubo de secado para proteger de la humedad a la mez
cla de reacción. Después de reposar durante 30 min se ini
10 cia la agitación, y se añaden 90 g (1,1 moles) de 1-metil-
pirazol, a tal velocidad que la temperatura interior se man
tiene entre 25 y 35°C. Una vez completada la adición, la
mezcla de reacción se agita durante 2 horas, y luego se de
ja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La so
15 lución viscosa oscura se vierte en una mezcla, enérgicamen
te agitada, de 400 g de hielo machacado y 250 ml de agua.
La capa acuosa se separa y se extrae varias veces con éter.
Los extractos combinados se lavan dos veces con ácido clor
hídrico diluído, dos veces con solución de bicarbonato só
20 lido, una vez con agua, y luego se secan sobre sulfato só
dico anhidro. El residuo obtenido después de filtrar y eva
porar la solución en éter se destila con fraccionamiento,
en una columna eficaz, proporcionando 1-metil-5-pirazolcar-
boxaldehido puro.

25 Usando un método similar se prepara 1,3-dime
tilpirrol-2-carboxaldehido. El producto se separa del isó
mero, 1,4-dimetilpirrol-2-carboxaldehido, mediante una co-
lumna de fraccionamiento eficaz, o por cromatografía de ga
ses preparativa.

30



PREPARACION B

5-metil-4-tiazolcarboxaldehido

Una solución de 0,5 moles de 3-bromo-2-oxo-
butirato de etilo en 250 ml de éter dietílico se calienta
5 a reflujo. Se añade gota a gota, durante un período de
15 min, una solución de 0,7 moles de tioformamida en 350.
ml de éter dietílico, y se continúa el calentamiento duran
te 30 min, una vez completada la adición. Se evapora el
éter, y el residuo se vierte en 500 ml de agua. La mezcla
10 acuosa se extrae con éter, y el extracto se lava con solu
ción saturada de bicarbonato sódico, hasta que el último
lavado es neutro. Después, el extracto se seca, filtra y
evapora, proporcionando un aceite oscuro que se destila
con fraccionamiento a través de una columna eficaz, dando
15 5-metil-4-tiazolcarboxilato de etilo puro.

Una solución de 1 mol de 5-metil-4-tiazolcar
boxilato de etilo, en tolueno, se enfría a -70°C en un ba
ño de hielo seco/acetona. Con agitación eficaz, se añade
1 mol de hidruro de diisobutilaluminio, a tal velocidad que
20 la temperatura interior no se eleve por encima de -55°C .
Se continúan la agitación y enfriamiento durante 1 hora, y
la mezcla de reacción se deja calentar a 5°C . Se añaden
con cuidado a la mezcla 10 moles (180 g) de agua, y el pre
cipitado resultante, de óxidos de aluminio hidratados, se
25 separa por filtración. El filtrado se evapora a presión
reducida, y el residuo se destila con fraccionamiento en
una columna eficaz, produciendo 5-metil-4-tiazol-carboxal-
dehido.

EJEMPLO 11Hexafluorofosfato de cis-5,6-dihidro-2-estiril-4H-1,3-tiazina

Una solución agitada de trans-5,6-dihidro-
5 estiril-4H-1,3-tiazina (3,0 g) en 300 ml de benceno es irradiada, bajo atmósfera de nitrógeno, con una lámpara de cuarzo de alta presión, Hanovia, de 550 vatios, durante 15 horas. El benceno se evapora bajo presión reducida, y el residuo se somete a extracción con 30 ml de hexano.
10 La porción insoluble en hexano es el isómero trans no convertido. El extracto en hexano se evapora, dando un residuo que se recoge en 25 ml de ácido clorhídrico 2N; se filtró el material insoluble. La solución ácida acuosa se filtra, y luego se trata con 3 ml de ácido hexafluorofosfórico al 65%, dando el isómero cis en forma de sal cristalina de ácido hexafluorofosfórico. El isómero cis se ca
15 racteriza por su espectro de resonancia magnética nuclear, tomado en dimetilsulfóxido-d₆: el isómero cis muestra un doblete en la región del hidrógeno olefínico, con una cons
20 tante de acoplamiento de aproximadamente 12 cps; el isómero trans tiene un doblete con constante de acoplamiento de aproximadamente 16 cps.

Los productos de los ejemplos 7 y 8 se convierten en sus respectivos isómeros cis, por este método.

25 EJEMPLO 12Tabletas y píldoras grandes

Un tamaño conveniente de tableta es aquel
que contiene 250 mg de la droga, calculado como base li-
30 bre. Tales tabletas se pueden preparar mezclando concien



zudamente 250 g, calculado como base libre, de los compues-
tos dentro del ámbito de la invención -por ejemplo citra-
to de 2-(2-fenetil)-tiazina- y 50 g de almidón, en un mez-
clador de tambores gemelos. Los polvos mezclados se mez-
5 clan después con el etanol suficiente para hacer una pas-
ta que se manipule fácilmente, la cual se extruye a través
de un tamiz de 2 mm de abertura, proporcionando gránulos
que se secan a vacío, hasta que se separa todo el disol-
vente. Los gránulos son revestidos con estearato de mag-
10 nesio, mezclándolos brevemente con 2% de tal sustancia,
sobre el peso total de los gránulos. Luego se introduce
esta mezcla en una prensa de formación de tabletas, para
producir tabletas que contienen 250 mg de agente antihel-
míntico, además de cantidades proporcionales de los vehí-
15 culos y excipientes antes relacionados. Para los anima-
les, la dosis diaria varía entre 0,5 y 45 g por día, según
el peso del cuerpo de los animales. Se pueden preparar de
la misma forma píldoras grandes, de diversos tamaños, sim-
plemente eligiendo un troquel de tamaño adecuado.

20 EJEMPLO 13

C A P S U L A S

Los productos de la invención, y sus sales
de adición de ácido, se pueden encapsular convenientemen-
te en cápsulas de gelatina dura. Para fines terapéuticos
25 y profilácticos, una sola cápsula puede contener aproxima-
damente de 250 mg a 1 g de estos agentes (calculado como
base libre). Es conveniente mezclar el ingrediente acti-
vo con un diluyente sólido, por ejemplo fosfato cálcico.
Se emplea aproximadamente de 15 a 50% en peso de fosfato
30 tricálcico, sobre la droga. Así se puede preparar una cáp

20 JUL



5 sula de gelatina dura, mezclando íntimamente 2 partes en peso de pamoato de 5,6-dihidro-2-(2-metilestiril)-4H-1,3-tiazina y fosfato cálcico, en un mezclador de tambores gemelos. Después se subdivide el polvo y se carga en cápsulas de gelatina dura, de tal forma que cada cápsula contenga el equivalente de 250 mg de ingrediente activo, como base libre.

EJEMPLO 14

MEZCLA MINERAL

10 Tal mezcla se puede preparar convenientemente mezclando, por ejemplo, fumarato de 2-(2-tienil)-vinil-7-2-tiazolina, equivalente a 1 parte en peso de base libre, con 19 partes en peso del material granular usual de sal (cloruro sódico). La mezcla se mezcla íntimamente, y se suministra a los animales en cantidades tales que proporcionen la dosis diaria recomendada. Tales mezclas de sal se pueden incorporar también en forma de bloque, pero no se prefiere, debido a la falta de control del tamaño de la dosis recibida por los animales.

20 De forma análoga se pueden preparar mezclas minerales de los otros productos dentro del ámbito de la invención.

EJEMPLO 15

MEZCLA DE ALIMENTO

25 El uso profiláctico de estos productos se puede efectuar de forma adecuada añadiendo el agente a una mezcla de alimento. La dosis profiláctica usual es aproximadamente de 2,5 a 25 g (calculado como base libre) diarios para ganado vacuno de 454 kg. Suponiendo que tal animal consuma 4,5 kg de suplemento alimenticio diarios, se incorporarían al menos 4,5 kg del agente elegido por tonelada. Según



el consumo de alimento por el animal y la dosis empleada, la proporción de agente en el alimento varía entre 0,005% y 0,10% en peso.

EJEMPLO 16

5 Los corderos que padecen una infección natural de helmintos gastrointestinales se pueden liberar en grado significativo, por ejemplo, por administración subcutánea de los compuestos de la invención, a niveles de aproximadamente 20 mg/kg hasta aproximadamente 150 mg/kg. 10 El edema local que acompaña frecuentemente a la inyección se puede evitar, o al menos hacer mínimo, por administración simultánea de aproximadamente 150 unidades (USP) de hialuronidasa.

Análogamente, los otros productos de la invención se pueden usar para el control de la infección helmíntica. 15

EJEMPLO 17

La actividad de destrucción de larvas de los compuestos de la invención, contra larvas de Haemonchus, 20 Trichostrongylus y Strongyloides, cultivados a partir del material fecal de ovejas, se determina como sigue.

Se cultiva el material fecal a 23°C, se separan las larvas filariformes, se ponen en una solución salina, y se cuentan por el método de dilución. Luego se 25 ponen aproximadamente 1000 larvas en vidrios de reloj, a los que se añaden diversas concentraciones de agente antihelmíntico (0,1 a 20%). El volumen final de la solución es 10 ml, en todos los casos. El mezclado de las larvas y agente antihelmíntico se efectúa bajo un microscopio de 30 disección, y se anota el tiempo de inmovilización y el



tiempo de muerte real.

Las larvas filariformes tienen un movimiento ondulante bastante rápido. Al añadir la solución que contiene antihelmíntico, las larvas pierden su movimiento ondulante progresivo, pero continúan presentando ondula-
5 ciones locales lentas. Las larvas así inmovilizadas mueren pronto. Como era de esperar, las concentraciones mayores son excepcionalmente rápidas en su acción de destruc-
10 ción de larvas. Los restantes productos de la invención presentan una acción de destrucción de larvas similar.

EJEMPLO 18

En un corral, previamente ocupado durante 2 semanas por 2 ovejas con infestación natural de Strongyles digestivo, se pulverizan los compuestos de la invención,
15 en cantidad de 0,019 litros/m², después de sacar a las ovejas infectadas. Al día siguiente se ponen en el corral dos ovejas exentas de nematodos. La comprobación diaria de sus heces fecales, durante 2 semanas, seguida por examen post-mortem, no muestran infestación por nematodos.

20 EJEMPLO 19

El efecto de los compuestos de la invención contra las fases migratorias de Ascaris suum se determina de la forma siguiente:

Se dividen en tres grupos de cinco 15 cerdos de aproximadamente 5 semanas de edad.

Grupo 1.- No infectados, no tratados con la medicina.

Grupo 2.- Infectados en laboratorio con Asca-
ris suum, no tratados con la medicina.

30 Grupo 3.- Infectados en laboratorio con Asca-



ris suum, tratados con la medicina; empezando con la droga anterior 2 días antes de la infección, y continuando durante 5 días después de la infección. La droga se administra por vía oral, a 50 mg/kg de peso del cuerpo.

5 Los animales de ensayo son infectados con 4×10^5 huevos embrionados de Ascaris suum, usando un tubo estomacal. Todos los animales son sacrificados 8 días después de la infección, y se inspeccionan los hígados y pulmones, para determinar las lesiones características y el
10 número de larvas presentes.

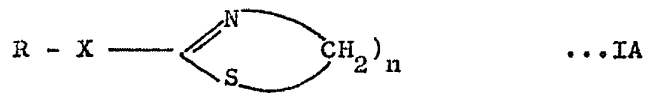
 Así se halla que la droga es muy eficaz para proteger a los cerdos contra la infección por Ascaris suum. Los animales infectados, pero no tratados con la medicina, desarrollaron latidos cardíacos fuertes, y sus hígados y
15 pulmones están cubiertos por innumerables lesiones moteadas y hemorragias petequiales. Los animales infectados, pero tratados con la medicina, no mostraron signos clínicos anormales durante el experimento. Sus hígados muestran
20 algunas lesiones moteadas. Sin embargo, aparecieron lesiones similares en los animales no infectados, no tratados con la medicina, lo que indica que contenían algo de infección natural por Ascaris suum.

 Los restantes compuestos de la invención proporcionan una protección similar.

25 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 28 de Julio de 1965, bajo el nº 475.555 y 14 de Octubre de 1965, nº 496.138, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

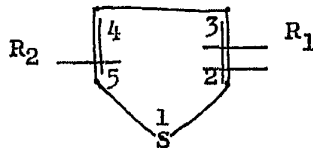
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 5 1.- Procedimiento para preparar tioimidatos cíclicos de fórmula general:



10 donde R se define de la siguiente forma:

- (1) un resto de tiofeno, de fórmula:

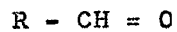


15 donde R_1 es un átomo de hidrógeno o de cloro, o un grupo metilo, y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, n es 2 o 3, X está unida a la posición 2 o 3 del núcleo de tiofeno, y es un grupo vinileno, y R_1 está unida a la posición 2, y R_2 a la posición 5, cuando X está unida a la posición 3, y R_1 está unida a la posición 5, y R_2 a la posición 3, cuando X está unida a la posición 2; y

- 20 (2) 2-furilo, 3-metil-2-furilo, 5-isotiazolilo, 4-metil-5-isotiazolilo, 4-tiazolilo, 5-metil-4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-metil-5-tiazolilo, 1-metil-5-pirazolilo, 1,4-dimetil-5-pirazolilo, 1-metil-2-pirrolilo, 1,3-dimetil-2-pirrolilo, 2-tiazolilo, fenilo, y fenilo 2-sustituido, en el que el sustituyente es cloro, bromo, yodo fluor, nitro, hidroxí, metilo o etilo, fenilo 3-sustituido en el que el
- 25
- 30 sustituyente es cloro, fluor, yodo, bromo o hidroxí, fenilo



4-sustituido en el que el sustituyente es cloro, bromo, yo
do, fluor, hidrox*i*, metilo o etilo; y donde X es etileno
o vinileno, y n es 3;
y las sales no tóxicas de adición de ácido de los anterio
5 res, caracterizado por condensar un tiofenocarboxaldehido,
de fórmula:



donde R es tal como se define en el punto 1, con 2-metil
tiazolina o 2-metil-dihidrotiazina.

10 2.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TIOIMIDA-
TOS CICLICOS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede, y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de treinta y dos hojas
escritas por una sola de sus caras.

Madrid,

P. A.

20 JUN 1966
Alberto de Elzaburu
Alta