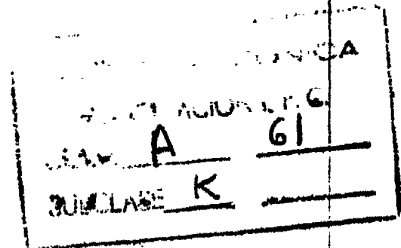


360300

P.- 39.637

Case 5/371 und
Case 5/398



Memoria descriptiva



15 NOV 1961

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

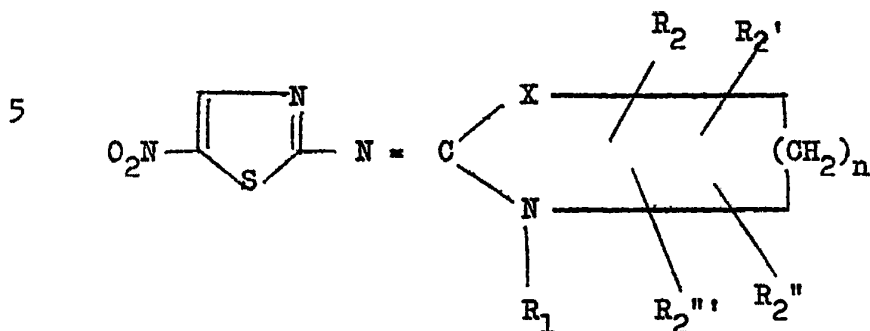
entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-AMINO-
5-NITRO-TIAZOLES SUSTITUIDOS EN EL GRUPO AMINO"



El invento concierne a nuevos 2-amino-5-nitro-tiazoles sustituidos en el grupo amino, de la fórmula general I



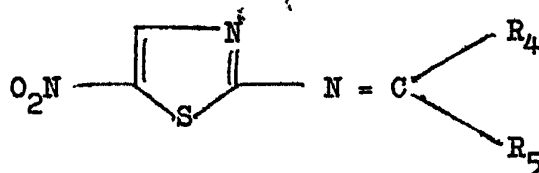
10 en la que el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo dialcoholaminoalcoholo o hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, los radicales R_2 , R'_2 , R''_2 , R'''_2 , que pueden ser iguales o distintos entre ellos, significan átomos de hidrógeno, grupos alcoholo o hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de

15 carbono, y en que el símbolo X representa un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo imino y el símbolo n representa los números 2 ó 3, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, y a un procedimiento para su preparación.

20 Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el invento según el siguiente procedimiento:

Reacción de 2-metilenamino-5-nitro-tiazoles sustituidos de la fórmula general II

25

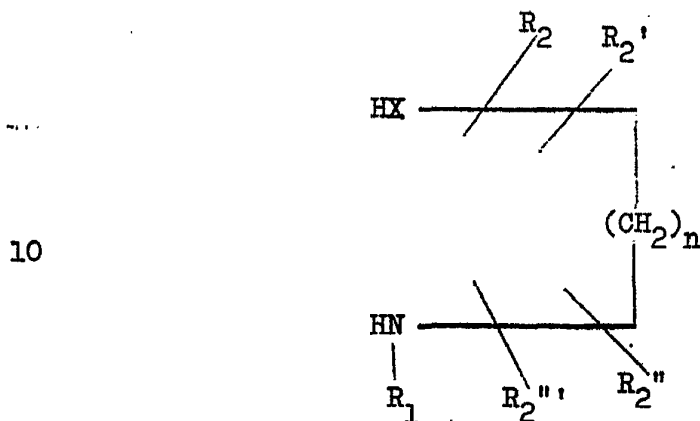


en la que los radicales R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o distintos entre ellos, significan átomos de halógeno o radicales

30

8.11.68.

de la fórmula $-S-R_6$, en la que R_6 representa un grupo alcohilo, aralcohilo o alquenido, pudiendo ser los radicales R_4 y R_5 también conjuntamente un grupo bismercaptoalcohileno con un radical alcohileno de 1, 2 ó 3 átomos de carbono, con compuestos nucleófilos bifuncionales, de la fórmula general III



15 en la que $R_1, R_2, R_2', R_2'', R_2''', X$ y n están definidos tal como se ha indicado al comienzo, eventualmente en presencia de un óxido de metal pesado, que forma con mercaptanos complejos difícilmente solubles, por ejemplo en presencia de óxido de plomo (PbO).

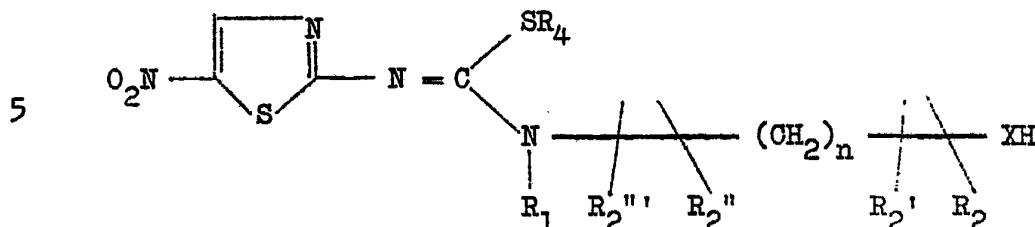
20 La reacción tiene lugar a temperaturas elevadas convenientemente en presencia de un disolvente, pero también puede realizarse en la masa fundida. En calidad de disolvente son apropiados, por ejemplo, alcoholes alifáticos o cetonas inferiores, acuosos o anhidros. Los compuestos de la fórmula general II, en que uno de los radicales o ambos radicales R_4 y R_5 representan átomos de halógeno, son hechos reaccionar 25 preferiblemente en éteres anhidros, por ejemplo en dioxano. La temperatura necesaria depende de la reactividad del compuesto bifuncional de la fórmula III, y se encuentra preferiblemente entre 60 y 200°C.

30
23.10.68.

La reacción transcurre pasando por un producto in



termedio de la fórmula IV



10 en la que los radicales R_1 a R_4 y X y n están definidos como anteriormente. Este compuesto no es aislado la mayor parte de las veces, ya que se convierte con mucha facilidad por cierre de ciclo en un compuesto de la fórmula I. Solo en la reacción de compuestos de la fórmula III con menor reactividad, espe-

15 cialmente aquellos en los que X significa un átomo de oxígeno, a temperaturas por debajo de 100°C , se pueden aislar también los compuestos de la fórmula IV, los cuales a continuación son cerrados de anillo por caldeo hasta temperaturas preferiblemen-

20 te superiores a 100°C , o a la temperatura ambiente en presencia de una base. En calidad de base se pueden utilizar en este caso por ejemplo alcoholatos alcalinos o aminas terciarias.

La adición de óxidos de metales pesados, que forman con mercaptanos complejos difícilmente solubles, por ejemplo de óxido de plomo, se aconseja cuando se han de reaccionar compuestos de la fórmula III en la que el radical X es un gru-

25 po imino o un átomo de oxígeno, pero muy especialmente cuando en los compuestos de la fórmula II que han de ser hechos reaccionar los radicales R_4 y/o R_5 representan radicales de mercaptanos difícilmente volátiles.

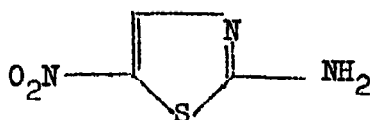
Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados en caso deseado, de manera de por sí conocida, en sus sa-

30 23.10.68.



les por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos se consideran por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, o ácido acético.

5 Los compuestos de la fórmula II utilizados en calidad de materiales de partida, en los que los radicales R_4 y R_5 significan grupos mercapto sustituidos, pueden ser preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente alemana (solicitud de patente alemana P. 16.95.911.8). Este procedimiento está caracterizado porque se
10 hace reaccionar un 2-amino-5-nitro-tiazol de la fórmula V



15 con sulfuro de carbono en presencia de una base en un disolvente polar, y la sal, formada en este caso, de un 2-(bismercapto-metilenamino)-5-nitro-tiazol es hecha reaccionar para formar un compuesto de la fórmula general II según métodos conocidos, por ejemplo con halogenuros de alcoholo, aralcoholo
20 o alquenilo, eventualmente de manera escalonada.

Los compuestos de la fórmula II, en la que uno de los radicales R_4 ó R_5 representa un átomo de halógeno, son nuevos y pueden ser preparados por ejemplo a partir de 2-[(bisalcoholilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro-tiazoles por acción
25 de un halógeno bajo calentamiento y en presencia de un disolvente halogenado, tal como por ejemplo tetracloruro de carbono. Después de terminar la reacción, el disolvente es eliminado y el residuo, la mayor parte de las veces oleoso, es hecho cristalizar preferiblemente con éter.

30
23.10.68.

Si en el compuesto de la fórmula II así obtenido



1050

también el segundo radical R₄ ó R₅ debe ser reemplazado por un átomo de halógeno, esto se realiza bajo acción de un agente de halogenación más fuerte, por ejemplo de un pentahalogenuro de fósforo a temperaturas elevadas. Según estos métodos se prepararon por ejemplo los siguientes compuestos de partida de la fórmula II:

2-[cloro-metilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro-tiazol, cristales amarillos, p. de f. 87-90°C;

2-[diclorometilen)-amino]-5-nitro-tiazol, p. de eb. a 0,4 mm = 65-80°C, p. de f. 95-100°C.

Los compuestos de la fórmula III son conocidos en la bibliografía, o pueden ser preparados análogamente a métodos conocidos en la bibliografía.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Son activos como antibacterianos y actúan especialmente bien contra Tricomonadas y Esquistosomas.

La acción contra tricomonadas fue ensayada en ratones NMRI machos, los cuales fueron infectados previamente con Trichomonas foetus. En calidad de medio nutriente para Trichomonas foetus sirvió un caldo de cultivo de tioglicolato con 10% de suero de caballo y adición de antibiótico (500 U. I. de penicilina/ml y 0,2 mg de estreptomycin/ml) a un valor de pH de 7,0. El tiempo de incubación de Trichomonas foetus en este medio nutriente fue de 24 horas a 37°C.

De esta solución, que fue diluída de manera que con un aumento de 320 veces, se podían distinguir aproximadamente 8 a 10 gérmenes en el campo visual del microscopio, se aplicaron en cada caso 0,5 ml intraperitonealmente a grupos de 6 ratones cada uno por sustancia de ensayo. Los animales infectados quedaron administrados peroralmente durante 3 días, 23.10.68.



2 veces por día, con 100 mg/kg o 50 mg/kg de sustancia activa, la primera vez 2 horas después de la infección. Después de un tiempo de observación de 28 días, se determinó el número de los animales supervivientes. Los animales testigo no tratados murieron después de 4 a 5 días.

La toxicidad aguda de las diversas sustancias fue determinada en grupos de 10 ratones NMRI machos por dosis. Los ratones tenían un peso corporal medio de 18 a 20 g. La DL_{50} , es decir la dosis después de cuya administración murió el 50% de los animales en el espacio de 7 días, fue calculada de acuerdo con el método de Lichtfield y Wilcoxon.

Los compuestos de la fórmula I están caracterizados generalmente por una buena acción contra tricomonadas; así, por ejemplo, los siguientes compuestos muestran una muy buena acción contra *Trichomonas foetus* con pequeña toxicidad:



Sustancia	Dosis mg/kg	Animales supervivientes después de 28 días con aplicación oral a grupos de 6 animales cada uno	DL ₅₀ en mg/kg de ratón per-oral
2-[(5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol	50	6	~ 1200
2-[1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol	100	6	1940
2-[(N-beta-hidroxi-propil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol	100	6	
2-[(N-beta-hidroxi-propil-5-metil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol	100	6	1134
	50	3	
2-[(N-3-hidroxi-propil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol	100	3	
2-[(4-etil-5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol	100	6	~ 1000
2-[(4-etil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol	100	6	~ 1200
2-[(5-etil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol	100	6	~ 800
2-[(4,5-dimetil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol	75	6	~ 700

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

2-[1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro-tiazol

10 g (0,04 moles) de 2-[(bismetilmercapto-meti-

23.10.68.



len)-amino-5-nitrotiazol son disueltos en 200 ml de n-butanol, se añaden 2,4 g (0,04 moles) de etanolamina, y se pone a ebullición bajo reflujo durante 2 horas. Después de concentrar por evaporación en vacío queda como residuo una masa negra untuosa. Esta masa es disuelta en éster de ácido acético y en este caso quedan como residuo cristales amarillos. Punto de fusión: 215°C (con descomposición); Rendimiento: 1 g (12% de la teoría).

Ejemplo 2.

10 a) 2-(etanolamino-metilmercapto-metilen)-amino-5-nitrotiazol
10 g (0,04 moles) de 2-(bismetilmercapto-metilen)-amino-5-nitrotiazol son disueltos en 300 ml de etanol, se añaden 2,42 g (0,04 moles) de etanolamina y la solución es calentada bajo reflujo durante 2 horas. Después de concentrar por evaporación queda un residuo untuoso y oscuro. El residuo es extraído con éster de ácido acético, la solución es tratada con carbón, es filtrada y es concentrada. Precipitan cristales amarillos. Los cristales son recristalizados tres veces a partir de éster de ácido acético. Punto de fusión: 156-158°C; rendimiento: 5,8 g (55% de la teoría).

15 b) 2-[1,3-oxazolidiniliden-(2)-amino-5-nitrotiazol.

5,3 g (0,02 moles) de 2-(etanolamino-metilmercapto-metilen)-amino-5-nitrotiazol (Ejemplo 2 a) son disueltos en 150 ml de etanol, y se añade una solución de 0,46 g de sodio en 50 ml de etanol. La solución es dejada reposar durante la noche a la temperatura ambiente. La solución es concentrada por evaporación hasta sequedad, el residuo es disuelto de nuevo en agua y es neutralizado con ácido acético bajo enfriamiento.

25 Precipitan cristales amarillos de 2-[1,3-oxazolidiniliden-(2)-amino-5-nitro-tiazol, los cuales son filtrados con suc-



ción, secados y lavados con éster de ácido acético. Punto de fusión: 215°C (con descomposición); rendimiento: 4,2 g (97% de la teoría).

Ejemplo 3.

5 2-[(N-beta-hidroxiopropil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro-tiazol.

10 10 g (0,04 moles) de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro-tiazol y 4,76 g de etanol-isopropanolamina son disueltos en 300 ml de butanol y son puestos a ebullición bajo reflujo durante 2 horas. Después de separar el butanol por destilación en vacío queda un residuo negro muy viscoso. Triturando con un poco de propanol y enfriando con hielo se obtienen cristales de color amarillo oscuro. Los cristales son recristalizados tres veces a partir de propanol. Punto de fusión: 148-150°C. Rendimiento: 2,4 g (22% de la teoría).

Ejemplo 4.

2-[(N-3-hidroxiopropil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro tiazol.

20 10 g (0,04 moles) de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro tiazol y 4,8 g (0,04 moles) de etanol-n-propanolamina son disueltos en 350 ml de n-propanol y son puestos a ebullición bajo reflujo durante 2 horas. Después de concentrar queda como residuo un aceite negro. Después de triturar con éster de ácido acético y después de un largo reposo cristaliza el aceite parcialmente. Los cristales son recristalizados dos veces a partir de propanol. Punto de fusión: 151-153°C; rendimiento: 3,2 g (29% de la teoría).

Ejemplo 5.

30 2-[(N-beta-hidroxiopropil-5-metil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro tiazol.

8.11.68.



10 g (0,04 moles) de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-5-nitrotiazol son puestos a ebullición bajo reflujo durante 2 horas con 5,32 g (0,04 moles) de diisopropanolamina en 200 ml de butanol. Al concentrar por evaporación se obtiene un aceite de color pardo rojo muy viscoso. El producto crudo fue cromatografiado sobre una columna de gel de sílice, con metanol en calidad de eluyente. Después de concentrar el metanol por evaporación quedó como residuo un aceite el cual cristalizó al triturar con un poco de éster de ácido acético. El preparado fue recristalizado tres veces a partir de éster de ácido acético. Punto de fusión: 139°C; rendimiento: 1,5 g (13% de la teoría).

Ejemplo 6.

15 2-[(N-beta-hidroxi-etil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol.

2,5 g (0,01 moles) de 2-(bismetilmercapto-metilen-amino)-5-nitrotiazol y 1,1 g (0,01 moles) de dietanolamina son calentados bajo reflujo durante 2 horas en 50 ml de propanol. La solución resultante es concentrada y es filtrada con succión del producto precipitado, y es recristalizada a partir de agua después de añadir carbón activo. Rendimiento: 1,8 g (64% de la teoría). Sinteriza a partir de 160°C y se descompone a partir de 260°C.

Ejemplo 7.

25 2-[(N-2-hidroxi-etil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-4-metil-5-nitro-tiazol. A partir de dietanolamina y de 2-(bismetilmercapto-metilen-amino)-4-metil-5-nitro-tiazol, de acuerdo con el Ejemplo 7. Punto de fusión: 192°C (con descomposición).

Ejemplo 8.

30 2-[(N-(2-hidroxi-etil)-1,3-tiazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro-tiazol.
8.11.68.



tro-tiazol. 14,95 g (0,06 moles) de 2-(bismetilmercapto-metilenamino)-5-nitrotiazol son dispuestos previamente en 100 ml de metanol y, a la temperatura de reflujo, se añaden gota a gota 7,27 g (0,06 moles) de 2-(etanolamino)-etano-tiol y se pone a ebullición bajo reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar se separan por cristalización 13,6 g (83% de la teoría) de un producto amarillo. Punto de fusión: 179-180°C a partir de etanol.

Ejemplo 9

10 2-(1,3-tiazolidiniliden-(2)-amino)-5-nitro-tiazol. a partir de 2-mercaptoetilamina y 2-(bismetilmercapto-metilenamino)-5-nitrotiazol, análogamente al Ejemplo 12. Rendimiento: 91% de la teoría; punto de fusión: 261°C.

Ejemplo 10.

2-(1,3-imidazolidiniliden-(2)-amino)-5-nitro-tiazol

15 2,5 g (0,01 moles) de 2-(bismetilmercapto-metilenamino)-5-nitrotiazol y 1 g de etilendiamina son calentados bajo reflujo en 30 cm³ de etanol durante 10 minutos, y los cristales resultantes son filtrados con succión después de enfriar. Rendimiento: 2 g (94% de la teoría); punto de fusión 273°C (con descomposición) ó

20 a) 4 g (0,01 moles) de 2-(bisbencilmercapto-metilenamino)-5-nitrotiazol y 0,6 g (0,01 moles) de etilendiamina son puestos a ebullición bajo reflujo durante 1 hora en 50 cm³ de metanol. Después de enfriar se filtra con succión y se
25 recristaliza a partir de dimetilformamida. Rendimiento: 1,2 g (56% de la teoría), ó

b) 2,5 g (0,01 moles) de 2-(1,3-ditiaciclo-pentiliden-(2))-amino-5-nitro tiazol y 0,6 g (0,01 moles) de etilendiamina son calentados bajo reflujo durante 30 minutos
30 30 cm³ de butanol. Después de enfriar se lava con metanol y

8.11.68.

15 NOV



después con éter. Rendimiento: 1,7 g (80% de la teoría).

Ejemplo 11.

2-[(N-(2-hidroxiethyl)-1,3-imidazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol. Análogamente al Ejemplo 15 pero con monoetanol-
5 etilenodiamina. Rendimiento: 76% de la teoría; punto de fu-
sión: 152-153°C.

Ejemplo 12.

2-[(hexahidro-pirimidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol.
2,5 g (0,01 moles) de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-
5-nitro tiazol son dejados reposar a la temperatura ambiente
10 durante la noche con 1 g de propilendiamina en 30 ml de aceto-
na. La acetona es separada por destilación, el residuo es tri-
turado con un poco de etanol y es filtrado con succión. Punto
de fusión: 264-266°C (con descomposición); rendimiento: 1,5
g (67% de la teoría).

Ejemplo 13.

2-[(5-hidroximetil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro
tiazol. 2,5 g (0,01 moles) de 2-(bismetilmercapto-metilena-
20 mino)-5-nitro tiazol y 0,9 g (0,01 moles) de 3-amino-1,2-pro-
panodiol son calentados bajo reflujo durante 3 horas en meta-
nol. El producto precipitado es filtrado con succión y es re-
cristalizado a partir de butanol. Rendimiento: 58% de la teo-
ría; punto de fusión: 209°C.

Ejemplo 14.

Clorhidrato de 2-[(N-beta-hidroxiethyl-1,3-oxazolidiniliden-
(2))-amino]-5-nitro tiazol. 25,8 g de 2-[(N-beta-hidroxi-
25 til-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro-tiazol son disuel-
tos en caliente en la menor cantidad posible de metanol y se
añade ácido clorhídrico metanólico en exceso. El clorhidrato
resultante es precipitado a continuación con mucho éter. Cris-
30 tales amarillos, rendimiento: 23 g (78% de la teoría). Punto

8.11.68.



de fusión: 132-133°C.

Ejemplo 15.

2-[(N-(2-hidroxietyl)-1,3-imidazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro tiazol. 2,4 g de 2-[(cloro-metilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro tiazol son añadidos en porciones bajo agitación a una solución de 2,6 g de N-(2-hidroxietyl)-etilenodiamina en 50 ml de etanol absoluto y subsiguientemente son agitados durante 30 minutos adicionales. Bajo enfriamiento con hielo precipitan cristales amarillos, que son recristalizados a partir de etanol. Punto de fusión: 152-153°C.

Ejemplo 16.

2-[(N-(2-hidroxietyl)-1,3-tiazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro tiazol. preparado a partir de 2-[(clorometilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro tiazol y 2-(2-etanol amino)-etanotiol de acuerdo con el Ejemplo 20. Punto de fusión: 178-179°C.

Ejemplo 17.

2-[(N-beta-hidroxietyl-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro-tiazol. preparado a partir de 2-[(cloro-metilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro tiazol y dietanolamina a 60-70°C. Los cristales sinterizan a partir de 160°C y se descomponen a partir de 260°C.

Ejemplo 18.

2-(1,3-imidazolidiniliden-(2)-amino)-5-nitro-tiazol ...

Preparado:

a) A partir de 2-[(clorometilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro-tiazol y etilenodiamina de acuerdo con el ejemplo 20. Punto de fusión: 273°C. (con descomposición).

b) 1,9 g (0,01 moles) de 2-[(diclorometilen)-amino]-5-nitro-tiazol son añadidos gota a gota en porciones, bajo agitación y enfriamiento con hielo, a una solución de 1,2

8.11.68.

15 NOV



g (0,02 moles) de etilenodiamina en dioxano absoluto. Después de verter en agua los cristales precipitados son filtrados con succión, son secados y son recristalizados a partir de dimetilformamida. Punto de fusión: 273°C.

5 Ejemplo 19.

2- \sphericalangle 1,3-tiazolidiniliden-(2)-amino \sphericalangle -5-nitro tiazol.

A partir de 2-mercaptoetilamina y 2- \sphericalangle (diclorometilen)-amino \sphericalangle -5-nitro tiazol en dioxano absoluto de acuerdo con el Ejemplo 23 b. Punto de fusión: 261°C.

10 Ejemplo 20

2- \sphericalangle 1,3-imidazolidiniliden-(2)-amino \sphericalangle -5-nitro-tiazol.

2,6 g (0,01 moles) de \sphericalangle (1,3-ditiaciclohexiliden-(2))-amino \sphericalangle -5-nitro tiazol son calentados conjuntamente con 0,6 g de etilenodiamina y 3 g de óxido de plomo en 50 ml de metanol. Después de 30 minutos el disolvente es eliminado y el residuo es recristalizado a partir de dimetilformamida. Punto de fusión: 273°C (con descomposición).

Ejemplo 21.

20 2- \sphericalangle N-(2-hidroxietil)-1,3-oxazolidiniliden-(2)-amino \sphericalangle -5-nitro tiazol. 908 g de 2- \sphericalangle (1,3-ditiaciclohexiliden-(2))-amino \sphericalangle -

5-nitro tiazol son suspendidos conjuntamente con 1 kg de óxido de plomo en 4,5 litros de etanol, a esto se añade gota a gota a la temperatura de reflujo una solución de 420 g de dietanolamina en 0,5 l de etanol, durante 3 horas. Subsiguientemente se filtra con succión en caliente del complejo de plomo precipitado, el residuo es lavado con un poco de etanol y los filtrados reunidos son enfriados, se forman cristales amarillos, que sinterizan a 160°C y funden con descomposición a partir de 260°C.

8.11.68.



Ejemplo 22.

2-[(N-3-dimetilamino-propil)-imidazolidiniliden-(2)-amino]-5-nitro tiazol. 2,5 g (0,01 mol) de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro tiazol son suspendidos en 30 cm³ de n-propanol a la temperatura de ebullición, y se añade gota a gota lentamente una solución de 1,5 g (0,01 moles) de N-(3-dimetilaminopropil)-etilenodiamina en 10 cm³ de etanol. Después de 30 minutos, se concentra por evaporación en el evaporador rotativo y se recristaliza el residuo a partir de benceno. Resultan cristales amarillos, que funden a partir de 95°C.

La N-(3-dimetilaminopropil)-etilenodiamina que sirve como producto de partida es obtenida a partir de etilenodiamina y clorhidrato de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en etanol a la temperatura de reflujo. Después de evaporar el alcohol se diluye con agua, la solución es llevada a pH 11 con lejía de sosa, es saturada con cloruro de sodio y es extraída por agitación con cloroformo. A partir del cloroformo se puede aislar un líquido incoloro de p. de eb. a 0,2-0,4 mm de 80-85°C.

20 Ejemplo 23

2-[(N-(2-dimetilaminoetil)-imidazolidiniliden-(2)-amino)-5-nitro tiazol. preparado a partir de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro tiazol y N-(2-dimetilaminoetil)-etilenodiamina de acuerdo con el Ejemplo 27. Recristalizados a partir de n-propanol se obtienen cristales amarillos de punto de fusión 163°C.

La 2-dimetilaminoetil-etilenodiamina es preparada de la siguiente manera:

300 g de etilenodiamina son calentados hasta ebullición bajo agitación en 1,2 litros de alcohol absoluto. A 8.11.68.

15 NOV. 1960



esta mezcla se añade gota a gota durante 3 horas una solución
caliente de 160 g de clorhidrato de cloruro de dimetilaminoeti
lo en 1,2 litros de etanol absoluto y se calienta bajo refluj
o durante dos horas adicionales. Después de eliminar el al
cohol por medio de un evaporador rotativo se diluye con 300
ml de agua, se alcaliniza (a pH 11) con lejía de sosa, se sa
tura con cloruro de sodio, y se extrae por agitación varias
veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato de sodio,
de filtrar y de evaporar el disolvente se separa por destila
ción en bomba de vacío de aceite; líquido incoloro de p. de
eb. a 0,2-0,5 mm 72-80°C. Rendimiento: 95 g.

Ejemplo 24.

2-[(5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro-tiazol.

10 g (0,04 moles) de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-5-
nitro tiazol son disueltos en 500 ml de n-propanol, se añaden
3 g (0,04 moles) de 1-amino-2-propanol y la solución es calen
tada bajo reflujo durante 2,5 horas. Después de concentrar
por evaporación en vacío queda un residuo pardo oscuro muy
viscoso. El residuo es triturado con un poco de etanol y es
filtrado con succión. El producto crudo es recristalizado
tres veces a partir de etanol. Punto de fusión: 176-177°C;
rendimiento: 4,6 g (50% de la teoría).

El mismo compuesto se obtuvo también por reacción
de 2-(bisbencil-mercaptometilenamino)-5-nitro tiazol (p. de
f. 141-142°C) y de 2-[(alilmercapto-metilmercapto-metilen)-
amino]-5-nitro tiazol (p. de f. 85-87°C).

P. de f. 176-177°C.

Ejemplo 25.

a) N-(5-nitro-2-tiazolil)-N'-(2-hidroxiopropil)-S-metil-isotio-
urea. 10 g (0,04 moles) de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-
8.11.68.



amino-5-nitro tiazol son disueltos en 500 ml de etanol, se añaden 3 g (0,04 moles) de 1-amino-2-propanol, y la solución es calentada bajo reflujo durante 2 horas. Después de concentrar por evaporación en vacío el residuo es triturado con un poco de etanol y es filtrado con succión. El producto crudo es recristalizado una vez a partir de etanol. Punto de fusión: 127-128°C. Rendimiento: 9,1 g (82%).

5

b) 2-[(5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitrotiazol.

10

9,1 g (0,033 moles) de N-(5-nitro-2-tiazolil)-N'-(2-hidroxi-propil-S-metil-isotiourea (ejemplo 30 a) son disueltos en 200 ml de etanol y se añade una solución de 0,76 g de sodio en 50 ml de etanol. La solución es dejada reposar a la temperatura ambiente durante la noche. La solución es concentrada por evaporación hasta sequedad, el residuo es disuelto en agua y es neutralizado con ácido acético bajo enfriamiento. Precipitan cristales amarillos, que son filtrados con succión y son recristalizados dos veces a partir de etanol. Punto de fusión: 176-177°C; rendimiento: 5,6 g (74% de la teoría).

15

Ejemplo 26

20

2-[(5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitrotiazol. Se procedió como en el Ejemplo 29, pero se utilizó n-butanol en lugar de n-propanol. Punto de fusión: 176-177°C. Rendimiento: 5,5 g (60% de la teoría).

Ejemplo 27.

25

2-[(5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitrotiazol. 9,9 g (0,04 moles) de 2-(5-nitro-2-tiazolilimino)-1,3-ditiazolopentano y 13,5 g (0,06 moles) de óxido de plomo (PbO) son suspendidos en 500 ml de etanol, se añaden 3 g de 1-amino-2-propanol y se pone a ebullición durante 3 horas bajo

30

buena agitación y reflujo. La carga es filtrada con succión,

8.11.68.

15 NOV. 1968



5 todavía caliente, de la sal de plomo resultante del 1,2-etilenoditiol, el filtrado es tratado con carbón, es filtrado y es concentrado por evaporación en vacío. El producto crudo es recristalizado a partir de etanol. Punto de fusión: 176 - 177°C. Rendimiento: 4,2 g (46% de la teoría).

Ejemplo 28.

2-[(5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol.
6,15 g (0,03 moles) de 2-[(cloro-metilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro-tiazol son disueltos en 30 ml de dioxano anhidro, y se añaden gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, 4,56 g (0,03 moles) de 1-amino-2-propanol. La solución roja parda es dejada reposar durante la noche a la temperatura ambiente y es calentada durante 20 minutos adicionales sobre baño de agua hirviente. Después de concentrar por evaporación en vacío se obtiene una pasta roja parda, que cristaliza parcialmente al triturar con un poco de éster de ácido acético. Los cristales son filtrados con succión y son recristalizados tres veces a partir de etanol. Punto de fusión: 175°C.

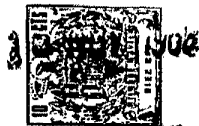
Ejemplo 29.

20 2-[(5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol. El 2-[(diclorometilen)-amino]-5-nitro-tiazol es disuelto en un disolvente inerte, por ejemplo dioxano, y se añade gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, 1-amino-2-propanol, disuelto en dioxano. Se deja que la carga se ponga a la temperatura ambiente y se calienta a continuación durante 20 minutos adicionales a 50-60°C. Al concentrar la solución por evaporación se obtiene un producto crudo, que es recristalizado otras tres veces. Punto de fusión: 175°C.

Ejemplo 30.

30 2-[(5-etil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro-tiazol.

8.11.68.



10 g (0,04 moles) de 2- \sphericalangle (bismetilmercapto-metilen)-amino \sphericalangle -5-nitro-tiazol son suspendidos en 300 ml de n-butanol y se añaden 3,6 g (0,04 moles) de 1-amino-2-butanol. La mezcla es calentada bajo reflujo, resultando una solución de color pardo oscuro después de 0,5 horas, desprendiéndose metilmercaptano. La solución es calentada bajo reflujo durante 2,5 horas adicionales. Después de concentrar la solución por evaporación en vacío, el residuo es recristalizado tres veces a partir de éster de ácido acético y una vez a partir de etanol. Punto de fusión: 183-185°C. Rendimiento: 3,9 g (40% de la teoría).

Ejemplo 31.

2- \sphericalangle (4-etil-oxazolidiniliden-(2))-amino \sphericalangle -5-nitrotiazol.

10 g (0,04 moles) de 2- \sphericalangle (bismetilmercapto-metilen)-amino \sphericalangle -5-nitrotiazol son suspendidos en 300 ml de n-butanol y se añaden 3,6 g (0,04 moles) de 2-amino-1-butanol. La mezcla es calentada bajo reflujo durante 2,5 horas. Al enfriar precipitan cristales desde la solución pardo oscura. Por concentración de las aguas madres se obtiene todavía un producto crudo adicional. El producto crudo es recristalizado dos veces a partir de etanol. Punto de fusión: 185-186°C. Rendimiento: 5,8 g (60% de la teoría).

Ejemplo 32.

2- \sphericalangle (4,4-dimetil-oxazolidiniliden-(2))-amino \sphericalangle -5-nitro tiazol.

10 g (0,04 moles) de 2- \sphericalangle (bismetilmercapto-metilen)-amino \sphericalangle -5-nitrotiazol son suspendidos en 300 ml de n-butanol y se añaden 3,6 g (0,04 moles) de 2-amino-2-metil-1-propanol. La mezcla es puesta a ebullición bajo reflujo durante 2,5 horas. La solución obtenida es concentrada por evaporación en vacío y el residuo es recristalizado dos veces a partir de éster de ácido acético. Punto de fusión: 246-247°C; rendimiento: 4,2 g

8.11.68.



(43,5% de la teoría).

De la misma manera que se describe en los ejemplos 29 a 31 y 35 a 37, se prepararon los siguientes compuestos:

5 Ejemplo 33.

2-[5-n-propil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-7-5-nitrotiazol.

Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen]-amino-7-5-nitrotiazol y 1-amino-2-pentanol. Punto de fusión: 175°C;

Rendimiento: 42%.

10 Ejemplo 34.

2-[5-isopropil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-7-5-nitrotiazol.

Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen]-amino-7-5-nitrotiazol y 1-amino-3-metil-butan-2-ol. Punto de fusión: 232°C (con descomposición).

15 Rendimiento: 59%.

Ejemplo 35.

2-[5-n-pentil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-7-5-nitrotiazol.

Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen]-amino-7-5-nitrotiazol y 1-amino-heptan-2-ol. Punto de fusión: 144 -

20 146°C. Rendimiento: 22%.

Ejemplo 36.

2-[4-metil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-7-5-nitrotiazol.

Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen]-amino-7-5-nitrotiazol y 2-aminopropan-1-ol. Punto de fusión: 212 -

25 214°C (con descomposición). Rendimiento: 46%.

Ejemplo 37

2-[5,5-dimetil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-7-5-nitrotiazol.

Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen]-amino-7-5-nitrotiazol y 1-amino-2-metil-propan-2-ol. Punto de fu-

30 sión: 144-146°C.

8.11.68.

Ejemplo 38.

2-[5-etil-5-metil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-5-nitrotiazol. Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen)-amino-5-nitrotiazol y 1-amino-2-metil-butan-2-ol. Punto de

5 fusión: 186-188°C. Rendimiento: 50%.

Ejemplo 39

2-[5-n-hexil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-5-nitrotiazol.

Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen)-amino-5-nitro-tiazol y 1-amino-octan-2-ol. Punto de fusión: 148 -

10 150°C. Rendimiento: 35%.

Ejemplo 40.

2-[4,5-dimetil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-5-nitrotiazol.

Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen)-amino-5-nitro-tiazol y 3-amino-butan-2-ol. Punto de fusión: 180 -

15 182°C. Rendimiento: 33%.

Ejemplo 41.

2-[4-etil-5-metil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-5-nitrotia-

zol. Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen)-amino-5-nitrotiazol y 3-amino-pentan-2-ol. Punto de fusión:

20 159°C. Rendimiento: 49%.

Ejemplo 42.

2-[5-etil-4-metil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-5-nitrotia-

zol. Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen)-amino-5-nitrotiazol y 2-amino-pentan-3-ol.

25 Punto de fusión: 185°C. Rendimiento: 30%.

Ejemplo 43.

2-[4-metil-5-pentil-oxazolidiniliden-(2)]-amino-5-nitro-

tiazol. Preparado a partir de 2-[bismetilmercapto-metilen)-amino-5-nitrotiazol y 2-amino-octan-3-ol. Punto de fusión:

30
8.11.68. 156-157°C. Rendimiento: 27%.



15 NO

Ejemplo 44.

2-[(4,4,5,5-tetrametil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol. Preparado a partir de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-5-nitrotiazol y 3-amino-2,3-dimetil-butan-2-ol.

5 Punto de fusión: 206-209°C. Rendimiento: 26%.

Ejemplo 45.

2-[(4-hidroximetil-4-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol. Preparado a partir de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-5-nitrotiazol y 2-amino-2-metil-propan-1,3-diol.

10 Punto de fusión: 230°C; rendimiento: 46%.

Ejemplo 46.

2-[(4-metil-5-isopropil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol. Preparado a partir de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-5-nitrotiazol y 2-amino-4-metil-pentan-3-ol. Punto de fusión: 197-199°C.

15

Ejemplo 47

2-[(4-metil-5-n-propil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol. Preparado a partir de 2-[(bismetilmercapto-metilen)-amino]-5-nitrotiazol y 2-amino-hexan-3-ol. Punto de fusión: 198-199°C.

20

Los compuestos de la fórmula I según el invento pueden ser transformados para la aplicación farmacéutica, eventualmente en combinación con otros compuestos que actúan como antibacterianos, antiprotozoos y/o antihelmínticos, en los preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es para adultos de 20 a 400 mg, preferiblemente de 50 a 250 mg. Los siguientes ejemplos describen la preparación de algunas formas de preparados farmacéuticos.

25

Ejemplo I.

30

Tabletas con 100 mg 2-[(N-beta-hidroxi-etil-

8.11.68.



1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitro-tiazol o 2-(5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitrotiazol.

Composición: Una tableta contiene:

5	2-(N-beta-hidroxietil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitro-tiazol o 2-(5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitrotiazol	100,0 mg
	Lactosa	50,0 mg
	Fécula de patata	42,0 mg
	Polivinilpirrolidona	6,0 mg
10	Celulosa microcristalina	20,0 mg
	Estearato de magnesio	2,0 mg
		<hr/>
		220,0 mg

Procedimiento de preparación

La sustancia activa es mezclada con lactosa y con fécula de patata y es granulada con una solución etanólica al 12,5% de la polivinilpirrolidona a través de un tamiz de anchura de malla de 1,5 mm, es secada a 40°C y es triturada nuevamente a través de un tamiz de anchura de malla de 1,0 mm. El granulado así obtenido es mezclado con celulosa y estearato de magnesio y es moldeado por compresión para formar tabletas. Peso de las tabletas: 220,0 mg; Molde macho: 9 mm.

Ejemplo II

Grageas de 100 mg de 2-(N-beta-hidroxietil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitrotiazol o 2-(5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitrotiazol.

Las tabletas preparadas de acuerdo con el Ejemplo I son revestidas según un procedimiento conocido con una envoltente, que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las grageas acabadas son pulidas con ayuda de cera de abejas. Peso de las grageas: 300,0 mg.

8.11.68.



Ejemplo III

5 Cápsulas de oblea o sellos con 200 mg de 2-[N-(2-hidroxi-
etil)-1,3-tiazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotia-
zol o 2-[5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro tia-
zol.

Una cápsula de oblea contiene:

	2-[N-(2-hidroxi- etil)-1,3-tiazolidiniliden-(2))- amino]-5-nitrotiazol ó 2-[5-metil-oxazolidinili- den-(2))-amino]-5-nitro tiazol	200,0 mg
10	Fécula de maiz	50,0 mg
		<hr/>
		250,0 mg

Procedimiento de preparación:

15 La sustancia activa es mezclada intensamente con
la fécula de maiz y es llenada en cápsulas obleas de tamaño
apropiado. Carga de la cápsula: 250,0 mg.

Ejemplo IV.

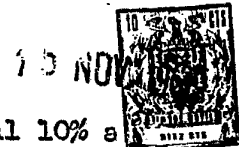
20 Grageas con 150 mg de 2-[N-(2-hidroxi-
etil)-1,3-tiazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitro-tiazol o 2-[5-metil-
oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol.

Un núcleo de gragea contiene:

	2-[N-(2-hidroxi- etil)-1,3-tiazolidiniliden-(2))-amino]-5-ni- trotiazol o 2-[5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]- 5-nitrotiazol	150,0 mg
	Fécula de maiz	60,0 mg
25	Gelatina	4,0 mg
	Carboximetilcelulosa muy viscosa	4,0 mg
	Estearato de magnesio	2,0 mg
		<hr/>
		220,0 mg

Procedimiento de preparación

30 La mezcla de sustancia activa y de fécula de maiz.
8.11.68.



es granulada con una solución de gelatina acuosa al 10% a través de un tamiz de anchura de malla de 1,5 mm, es secada a 45°C y es triturada de nuevo a través de un tamiz de anchura de malla de 1,0 mm. Se mezcla el granulado con carboximetilcelulosa así como con estearato de magnesio y se moldea la mezcla por compresión para formar núcleos de gragea. Peso del núcleo: 220,0 mg. Molde macho: 9 mm, abovedado.

Los núcleos de gragea así preparados son revestidos según un procedimiento conocido con una envolvente, que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las grageas acabadas son pulidas con ayuda de cera de abejas. Peso de la gragea: 300,0 mg.

Ejemplo V.

Cápsulas de gelatina de 100 mg de 2-[N-(2-hidroxietil)-1,3-imidazolidiniliden-(2)-amino]-5-nitrotiazol o 2-[5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol.

Composición: Una cápsula de gelatina contiene:

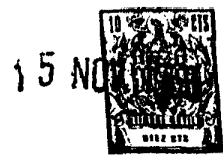
2-[N-(2-hidroxietil)-1,3-imidazolidiniliden-(2)-amino]-5-nitrotiazol o 2-[5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol	100,0 mg
Aerosil R 972 (R)	1,0 mg
	101,0 mg

Procedimiento de preparación:

La sustancia activa es mezclada intensamente con Aerosil y es llenada en cápsulas de gelatina que constan de dos partes enchufadas de tamaño apropiado. Carga de la cápsula: 101,0 mg.

Ejemplo VI.

Tabletas con 200 mg de 2-[N-(2-hidroxietil)-1,3-imidazolidiniliden-(2)-amino]-5-nitrotiazol o 2-[5-metil-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol.



til-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitrotiazol.

Composición: Una tableta contiene:

	2-[N-(2-hidroxietil)-1,3-imidazolidiniliden-(2)-	
	amino-5-nitrotiazol o 2-(5-metil-oxazolidiniliden)	
5	(2))-amino-5-nitrotiazol	200,0 mg
	Lactosa	110,0 mg
	Fécula de patata	70,0 mg
	Polivinilpirrolidona	10,0 mg
	Aerosil [®]	5,0 mg
10	Estearato de magnesio	5,0 mg
		<hr/>
		400,0 mg

Procedimiento de preparación:

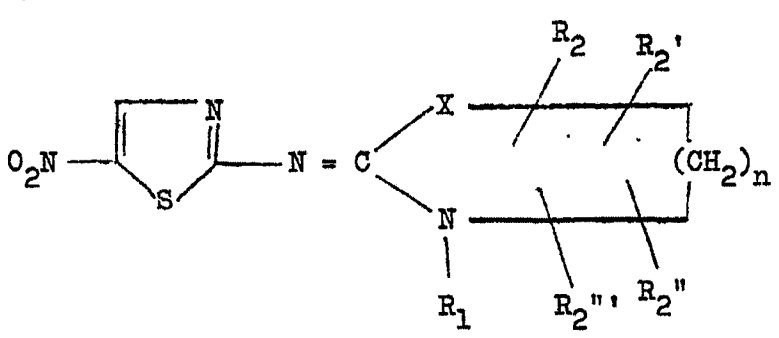
La sustancia activa mezclada con lactosa y fécula de patata es granulada con una solución etanólica al 10% de la polivinilpirrolidona a través de un tamiz de anchura de malla de 1,5 mm, es secada a 45°C y es triturada de nuevo a través del anterior tamiz. El granulado así obtenido es mezclado con Aerosil y estearato de magnesio. La mezcla es moldeada por compresión para formar tabletas. Peso de las tabletas: 400,0 mg. Molde macho: 11 mm, plano.

8.11.68.

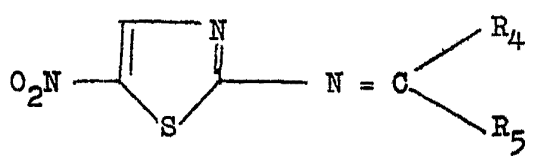


N O T A

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-amino-5-nitro-tiazoles sustituidos en el grupo amino de la fórmula general I



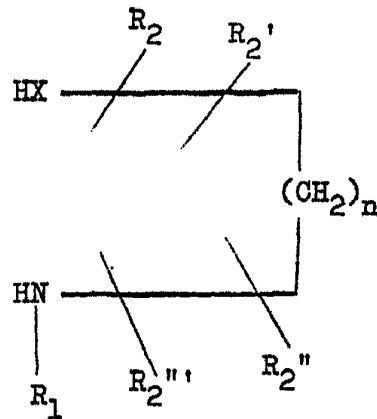
5 en la que el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo dialcoholaminoalcoholo o hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, lo. radicales R_2 , R'_2 , R''_2 , R'''_2 , que pueden ser iguales o distintos entre ellos, significan átomos de hidrógeno, grupos alcoholo o hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, y el símbolo X significa un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo imino, y el símbolo n significa el número 10 2 ó 3, así como sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque un 2-metilenamino-5-nitro-tiazol sustituido de la fórmula general II



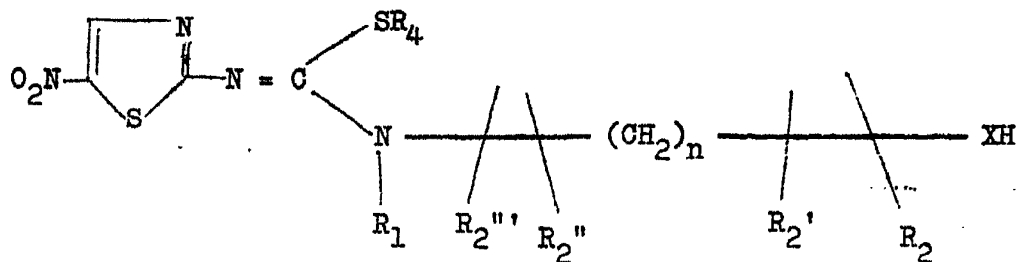
15 en la que los radicales R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o distintos entre ellos, significan átomos de halógeno o radicales 8.11.68.



de la fórmula $-S-R_6$, en la cual R_6 representa un grupo alcohol, aralcoholo o alqueniolo o en la que los radicales R_4 y R_5 pueden ser conjuntamente un grupo bismercaptoalcoholeno, con un radical alcoholeno con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, es hecho reaccionar con un compuesto nucleófilo bifuncional de la fórmula general III



en la que R_1 , R_2 , R'_2 , R''_2 , R'''_2 , X y n están definidos tal como se indica anteriormente, y el producto intermedio eventualmente formado de la fórmula general IV



10 en la que los radicales R_1 a R_4 y X y n están definidos tal como se indica anteriormente, preferiblemente sin aislamiento, es sometido a cierre de ciclo por calentamiento adicional o por adición de una base, y en caso deseado se transforma a

14 continuación al compuesto de la fórmula I así obtenido en su

8.11.68.



15 NOV.

sal por adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 60 y 120°C.

5 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en la masa fundida.

10 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

15 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4 caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula III en la que X significa un átomo de oxígeno y los restantes radicales tienen los significados antes indicados, a temperaturas por debajo de 100°C, se aísla el producto intermedio obtenido de la fórmula IV anterior, y subsiguientemente se cierra ciclo por calentamiento a temperaturas por encima de 100°C, o por adición de una base a la temperatura ambiente.

20 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5 caracterizado porque a la mezcla de reacción se añade un óxido de metal pesado que forma con mercaptanos complejos difícilmente solubles.

25 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por la adición de óxido de plomo.

15 NOV 1968



8.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-amino-5-nitro-tiazoles sustituidos en el grupo amino.

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

La presente Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

15 NOV. 1968

Madrid.

P.A.

Alfonso 14 Elizabete
M. P. 1968