370977

SECCION TECNICA
CLASIFICACION C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D 12

9 AGO. 1969

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

por VEINTE años

en España, a favor de la firma ASTA-WERKE Aktiengesellschaft, Chemische Fabrik, entidad alemana,- establecida en 4812 Brackwede, Westfalen, Alemania; la cual se refiere a:

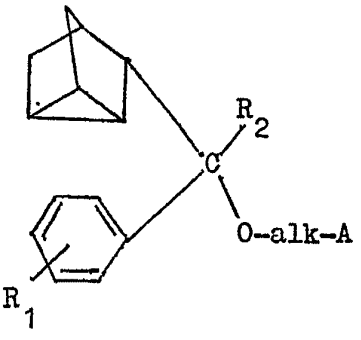
"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE - ETERES BASICOS ∝-NORTRICICLIL-(3)-BENCILICO, SUS SALES CUATERNARIAS Y OXIDOS -N".

...oOo...

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

El presente invento se refiere a un procedimiento para la fabricación de Eteres básicos ∝-nortriciclil-(3)-bencílico, sus sales cuaternarias y óxidos -N-.

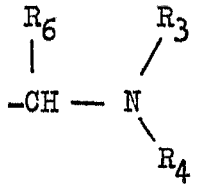
Se encontró que combinaciones de la Fórmula general I



I

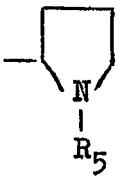
370977 29 AGO

donde R_1 es hidrógeno, un átomo de halógeno, un resíduo alquílico bajo con 1 a 4 átomos de carbono, el grupo de trifluorometílico o un resíduo alcóxico molecularmente bajo con 1 a 4 átomos de carbono, R_2 hidrógeno, un resíduo recto o ramificado de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o el grupo etinílico, -alk- el grupo $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$ y A el resto de la fórmula.

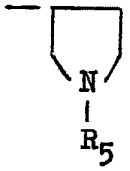


donde R_3 y R_4 grupos alquílicos bajos con 1 a 4 átomos de carbono o conjuntamente con el átomo de nitrógeno con que van unidos, resultan ser el resto de piperidina, morfolina o pirrolidina, y R_6 un átomo de hidrógeno o un grupo metílico o etílico, o A

el resto



o el resto



donde R_5 es un resto alquílico bajo con 1 a 4 átomos de carbono, y sus sales ácidas de aditamento, sales cuaternarias de amonio y óxidos-N, poseyendo valiosas propiedades, especialmente con aplicación terapéutica eficaz.

Como sales de adición para ácidos se consideran especialmente aquéllas que tienen ácidos farmacológicamente inofensivos.

Como sales cuaternarias se consideran especialmente aquéllas que se derivan de halogenuros de alquilo, principalmente cloruros y bromuros, y sulfatos de alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono.

A causa de sus extraordinarias propiedades, se prefieren combinaciones de la Fórmula I donde se pone R_1 para un átomo de hidrógeno, el átomo de fluoruro, cloruro o bromuro, o el grupo metílico, metoxílico o trifluoruro-metílico, R_2 para hidrógeno, al grupo metílico o etinílico, -alk- para el grupo metilénico o etilénico, R_3 y R_4 para el grupo metílico o etílico, y R_5 para el grupo metílico o etílico, respectivamente.

Como sales de adición se consideran en primer lugar aquéllas del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido maléico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido β-oxi-naftóico así como ácido embónico, respectivamente. Gozan de particular preferencia los hidrocloruros.

Las combinaciones de la Fórmula general I actúan espasmolíticamente y - siempre que se trate de aminos terciarios- con efecto antialérgico, antidepresivo y contra temblores.

Los ensayos han sido realizados en los intestinos delgados de cobayos "in situ" según N. BROCK, D. LORENZ y H. BARTLING; Archivo exp. Path. Pharmakol. 215, 512-524 (1952). Las sustancias fueron aplicadas por vía intravenosa. En concepto de "DE 75" fué determinada la dosis que redujo en un 75% los espasmos inducidos con Neostigmin o bariocloruros.

370977

a) Aminos terciarios (Tabla 1) :

En comparación con el producto análogo endo cíclico E, las sustancias A y B según el presente invento tienen un efecto triple y hasta cuadruple miotropo espasmolítico (Espasmo-$BaCl_2$) . El efecto neurotropo espasmolítico de B correspondió al efecto de E, el A tenia una eficacia cuadruple (Espasmo -neostigmina) . Las sustancias de comparación acompañantes avacan y papaverina actuaban con eficacia más débil que A, B y E.

b) Bases cuaternarias de amonio (Tabla 2) :

Las bases cuaternarias de amonio sometidas a ensayos se destacaban por una extraordinaria actividad espasmolítica.

Referente al efecto espasmolítico neurotropo, el preparado de comparación cicloniobromuro fué superado por la combinación F del presente invento en un 32% y por la combinación G del presente invento en un 93% .

En el espasmo de bariocloruro, el efecto de G era el doble, y en el F un 25% más fuerte que el bromuro de ciclonio. El bromuro de metantelino que acompañaba la confrontación, fué superado por G, tanto en el efecto musculotrópico como en el neurotrópico del espasmo. También con F se notó bastante más fuerte el efecto neurotropo espasmolítico que el del bromuro metaltelino.

370977

TABLA 1 : Efecto espasmolítico de aminos terciarios.

	Preparado.	Espasmo de neostigmina				Espasmo de $BaCl_2$			
		DE 75		Eficacia relativa, referida a 024.002 = 1,00		DE 75		Eficacia relativa, referida a 024.002 = 1,00	
		mg/kg	umol/kg	mg/kg	umol/kg	mg/kg	umol/kg	mg/kg	umol/kg
A	5212	0,74	2,48	4,73	4,03	0,72	2,40	4,86	4,17
B	5237	2,89	9,22	1,21	1,08	0,99	3,17	3,54	3,15
C	Papaverin	18,9	55,8	0,19	0,18	26	69	0,13	0,14
D	Avacan	4,1	10,4	0,85	0,96	7,3	18,6	0,48	0,54
E	024.002	3,5	10,0	1,00	1,00	3,5	10,0	1,00	1,00

† después de la inyección de todas las dosis respectivas, en parte graves - molestias de la respiración.

TABLA 2: Efecto espasmolítico de bases de amonio cuaternarias.

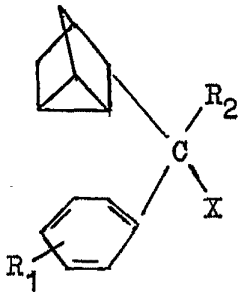
	Preparado.	Espasmo de neostigmina				Espasmo de $BaCl_2$			
		DE 75		Eficacia relativa, referida a bromuro de ciclonio=1,00		DE 75		Eficacia relativa, referida a bromuro de ciclonio=1,00	
		mg/kg	umol/kg	mg/kg	umol/kg	mg/kg	umol/kg	mg/kg	umol/kg
F	5213	0,13	0,41	1,69	1,32	0,28	0,88	1,57	1,25
G	5238	0,093	0,28	2,37	1,93	0,18	0,54	2,44	2,04
H	Bromuro de metantelin	0,26	0,62	0,85	0,87	0,37	0,88	1,19	1,25
J	Bromuro de ciclonio (024.014)	0,22	0,54	1,00	1,00	0,44	1,1	1,00	1,00

Las denominaciones abreviadas utilizadas en las Tablas 1 y 2, tienen el siguiente significado:

Símbolo	Denominación
A	Preparado 5212: Eter de β -dietilamino-etílico-[α -nortriciclil-(3)-bencílico]. hidrocloruro Sustancia según Ejemplo I .
B	Preparado 5237: Eter de α-dietilamino-etílico-[α -metil-β -nortriciclílico-(3)-bencílico]. hidrocloruro, Sustancia según Ejemplo 5
C	Papaverina
D	Avacan (R): α -(β -dietilamino-etil)-fenil-ácido acético iso-amiléster. hidrocloruro; Patente alemana Nº 842 204, Ejemplo I
E	Producto 024.002: β -dietilamino-etil-(2,5-endometileno-Δ 3-tetrahidro- α -metil-benzhidril-éter. hidrocloruro: Patente alemana Nº 1 052 982, Ejemplo 7
F	Preparado 5213: β -dietilamino-etil-[α nortriciclil-(3)-benzil] -éter-metilato de bromuro, Sustancia según Ejemplo 10
G	Preparado 5238: β -dietilamino-etil-[α -metil-β -nortriciclil-(3)-benzil]-éter-metilato de bromuro, Sustancia según Ejemplo 5
H	Bromuro de metantelin: xantén-9-ácido carbónico-3-dietilamino-etil-ester-metilato de bromuro
I	Bromuro de ciclonio: β -dietilamino-(2,5-endometileno- Δ 3-tetrahidro- α - metil-benzhidril)-éter-metilato de bromuro

370977

Las combinaciones según la fórmula se pueden elaborar en forma conocida generalmente de tal modo que se transforma una combinación de la fórmula general II

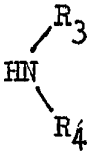


II

con una combinación de la fórmula general III

Y-alk-A_1 III

en presencia de un medio aglutinante de ácidos a una temperatura elevada, significando en las Fórmula II y III R_1, R_2 y alk lo mismo que en la Fórmula I, siendo X un átomo de halogenuro y con ello Y el grupo hidroxílico, o X el grupo hidroxílico y con ello Y un átomo de halogenuro y teniendo A_1 el mismo significado que A en la Fórmula I, o siendo el resto $-CH_2Hal$, donde Hal es un átomo de halogenuro y, caso de que A_1 sea el resto de $-CH_2Hal$, las combinaciones con un amino secundario de la Fórmula IV:



IV

donde R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en Fórmula I, efectuando la transformación en presencia de un producto que une los ácidos , a una temperatura elevada, convirtiendo las combinaciones así obtenidas de la Fórmula I, caso de deseado, en una sal de ácidos de adición o en un

370977

óxido -N o, mediante transformación con un halogenuro alquílico o sulfato alquílico, en una combinación cuaternaria.

El procedimiento que transcurre mejor y que es preferido por tanto, parte de una combinación de la Fórmula II en la que X es un grupo hidroxílico, y una combinación de la Fórmula III, en la que Y es un átomo de halogenuro, preferentemente un átomo de cloruro o de bromuro.

La transformación en los óxidos-N se realiza según métodos generalmente conocidos mediante conversión con peróxido de hidrógeno o también con per-ácidos, como perácido acético o perácido benzóico.

Como productos preferidos que unen ácidos, hay que tener en cuenta metal de sodio, hidruro de sodio, amido de sodio, óxido de sodio, hidróxido de sodio o de potasa o -alcoholato.

Preferentemente se realiza la reacción citada en un disolvente orgánico inerte adecuado, como p.e. - benzol, toluol o xilol.

Preferentemente se efectúan las transformaciones a temperaturas elevadas entre aprox. 50º C y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccionante, a presión normal. Los ejemplos siguientes sirven para explicar aún mejor el presente invento.

Ejemplo 1

β - Dietilamino-etil-[α -nortriciclin-(3)-benzil] -éter .

A una suspensión de 45 g amido sódico en 1200 ml de toluol se añaden, removiendo, 200 g α-nortriciclil-

370977

(3)-benzilalcohol. Después de 10 minutos se calienta hasta el punto de ebullición y se agregan lentamente 170 g β-dietilaminoetilcloruro. Entonces, se calienta hasta el punto de ebullición, la mezcla, durante 2 horas mediante mezclado en el refrigerador de retorno. Después del enfriamiento, se lava con agua y se destila el toluol y se fraccionan los resíduos al vacío.

$Kp_{0,01}$: 119 - 121º C .

Rendimiento 248 g = 82 % de la teoría.

Para la elaboración del hidrocloruro se diluye la base en éter absol,, mezclando removiendo con algo - menos del volumen teórico de éter absol. que contiene cloruro de hidrógeno. El hidrócloruro precipitado es aspirado y recristalizado procedente de éster acético.

Punto de fusión: 107 - 110º C .

Ejemplo 2

β - Dimetilamino-etil-[α-nortriciclil-(3)-bénzil]-éter .

Se agregan a una suspensión de 15 g hidruro sódico en 700 ml de toluol 100 g α-nortriciclil-(3)-benzilalcohol, procediendo a la transesterificación según indica el Ejemplo 1, con 67 g β-dimetilaminoetilcloruro.

$Kp_{0,02}$: 110 - 115º C .

Rendimiento : 93 g - 78,5 % de la teoría.

Hidrocloruro : Punto de fusión: 138 - 141ºC (de éster acético).

N-óxido . hidrocloruro: Punto de fusión 147 - 153º C.

Ejemplo 3

β-dimetilamino-etil-[α-nortriciclil-(3)-benzilo] -étermetilato de bromuro.

370977

31 g β-dimetilamino-etil-[α-nortriciclil-(3)-bencilo]-éter (Ejemplo 2) se disuelven en 250 ml de acetona, mezclando con 22 g de bromuro de metileno. Durante una hora se procede a calentar la mezcla hasta la ebullición, precipitando después del enfriamiento con 1500 ml de éter absol. Se disuelve la sal precipitada otra vez en un poco de acetona, precipitando con éter.

Punto de fusión : 168 - 170º C.

Rendimiento : 35 g = 83% de la teoría.

Ejemplo 4

β-dimetilamino-etil-[α-nortriciclil-(3)-bencilo]-éter.

Se procede a transformar, en forma análoga al Ejemplo 1, 100 g α-nortriciclil-(3)alcohol bencílico y 67 g β-dimetilaminoetilcloruro en 700 ml de toluol. Como producto de condensación fué utilizado 11,5 g de sodio para la dispersión.

$Kp_{0,04}$: 108 . 112º C.

Rendimiento : 90 g - 66,3% de la teoría.

Clorometilato: La elaboración se realizó en forma análoga al Ejemplo 3 .

Fp.: 184 - 187º C (de alcohol + éter) .

Yodometilato: La elaboración se efectuó en forma análoga al Ejemplo 3.

Fp.: 93 - 97ºC (de acetona + éter).

Sulfato de metileno: La elaboración se efectuó análoga al Ejemplo 3.

Fp.: 172 - 174º C (de acetona).

Ejemplo 5

β-dimetilamino-etil-[α-metil-α-nortriciclil-

370977

(3)-bencilo] -éter .

Se procede a mezclar y calentar hasta la ebullición una suspensión de 16,5g de amido de sodio en 100 ml de benzol, removiéndola con 73 g α-metil-α-notriciclil-(3)-alcohol bencílico. A la suspensión se agrega entonces, gota por gota, lentamente una solución de β-dietil amino-etilbromuro en 500 ml de benzol. (La solución de benzol fué obtenida de 112 g β-dietilamino-etilbromuro-hidrobromuro mediante aditamento de solución de hidróxido sódico, removiendo con benzol y secando a través de sulfato sódico). Se procede a calentar la mezcla durante 2 horas hasta la ebullición, siguiendo después como indica el Ejemplo 1.

$Kp_{0,005}$: 130 - 136º C .

Rendimiento : 86 g = 81,1% de la teoría.

Hidrocloruro:

Fp.: 121 - 123º C (de éster - acetato de etilo) .

Metilato de bromuro:

Fp.: 167 - 168ºC (de acetona + alcohol) :

Ejemplo 6 :

β-piperidino-etil-[α-nortriciclil-(3)-benciloI] -éter.

Se procede a mezclar y calentar hasta la ebullición una mezcla de 27 g de hidróxido potásico en polvo en 300 ml de toluol con 47,5 g de α-nortriciclil-(3)-bencilo-alcohol. Con temperatura de ebullición, se agregan entonces gota por gota 44 g de piperidino-etilcloruro, calentando otras dos horas más con ebullición. Después del enfriamiento se lava la mezcla de reacción con agua, elaborándola ácida con alcalíes y fraccionando al

370977

vacío.

$Kp_{0,01}$: 151 - 153º C.

Rendimiento : 34 g = 46 % de la teoría.

Hidrocloruro:

Fp.: 164 - 167º C (de acetato de etilo).

Metilato de bromuro:

Fp.: 173 - 185º C (de alcohol + éter) .

Análogo a los ejemplos precedentes se elaboraron también las siguientes combinaciones :

Ejemplo	Denominación	Propiedades
7	β-dimetilamino-etil [α-nortriciclil-(3) bencilo] -éter.	Base : $Kp_{0,02}$: 110-115ºC. Etosulfato: Fp.: 115-117ºC.
8	β-dimetilamino-propil-[α-nortriciclil (3)-bencilo] -éter	Base : $Kp_{0,03}$: 116-120ºC. Hidrocloruro: Fp.: 131-133ºC. Metilato de bromuro : Fp.: 142-144ºC. Metilato de yodo : Fp.: 162-165ºC.
9	β-dimetilamino-isopropil-[α-nortriciclil-(3)-bencilo] -éter.	Base : $Kp_{0,05}$: 117-120ºC. Hidrocloruro: Fp.: 136-144ºC. Metilato de bromuro: Fp.: 201-203ºC.
10	β-dietilamino-etil [α-nortriciclil-(3)-bencilo] -éter.	Base : $Kp_{0,01}$: 119-121ºC. Metilato de bromuro : Fp.: 149-152ºC. Citrato : Fp.: 90- 94ºC.
11	γ-dietilamino-etil [α-nortriciclil-(3)-p-metilo-bencilo] -éter.	Base : $Kp_{0,01}$: 130-135ºC. Hidrocloruro: Fp.: 130-132ºC. Metilato de bromuro: Fp.: 155-157ºC.
12	β-dimetilamino-etil [α-metil-α-nortriciclil-(3)-p-cloro-bencilo] -éter.	Base : $Kp_{0,1}$: 134-137ºC. Hidroclorro Fp.: 148-151ºC.

Ejemplo.	Denominación	Propiedades		
13	β-dietilamino-etil [α-nortriciclil-(3)p-metoxibencilo] -eter .	Base :	$Kp_{0,05}$:	136-142ºC.
		Hidrocloruro:	Fp.:	101-103ºC.
		Metilato de bromuro:	Fp.:	156-158ºC.
14	β-dietilamino-etil-[α-nortriciclil-(3) -o-bencilo de cloro] -éter.	Base :	$Kp_{0,1}$:	128-132ºC.
		Hidrocloruro:	Fp.:	98-100ºC.
		Metilato de bromuro:	Fp.:	128-142ºC.
15	β-dietilamino-etil [α-nortriciclil-(3)-p-bencilo de cloro] -éter	Base :	$Kp_{0,01}$:	114-118ºC.
		Hidrocloruro:	Fp.:	111-115ºC.
		Metilato de bromuro :	Fp.:	161-163ºC.
16	β-dietilamino-etil [α-nortriciclil-(3)-m-trifluoruro metil-bencilo]-éter	Base :	$Kp_{0,2}$:	114-118ºC.
		Hidrocloruro:	Fp.:	102-105ºC.
		Metilato de bromuro:	Fp.:	160-162ºC.
17	β-dietilamino-etil [α -metil-α -nortriciclil-(3)-p-fluoruro-bencilo]-éter	Base :	$Kp_{0,1}$:	126-132ºC.
		Hidrocloruro:	Fp.:	117-119ºC.
		Metilato de bromuro:	Fp.:	174-178ºC.
18	β-dietilamino-etil [α -metil α -nortriciclil-(3)-p-bromo- bencilo] -éter.	Base :	$Kp_{0,005}$:	134-137ºC
		Hidrocloruro:	Fp.:	147-150ºC.
		Metilato de bromuro :	Fp.:	189-193ºC.
19	β-dietilamino-etil α-etil-α-nortriciclil-(3)-bencilo)-éter	Base :	$Kp_{0,1}$:	130-133ºC.
		Hidrocloruro:	Fp.:	130-132ºC.
		Metilato de bromuro :	Fp.:	125-129ºC.

370977

Ejemplo.	Denominación	Propiedades
20	β-dietilamino-etil-[α-(2metil-propil)-α-nortriciclil-(3)-bencilo]-éter.	Base : $Kp_{0,03}$: 128-135ºC. Hidrocloruro: Fp.: 107-109ºC; Metilato de bromuro: Fp.: 132-135ºC.
21	γ-dietilamino-propil-[α-nortriciclil-(3)-bencilo]-éter	Base : $Kp_{0,12}$: 125-132ºC. Metilato de bromuro: Fp.: 111-117ºC.
22	β-pirolidinp-etil [α-nortriciclil-(3)-bencilo]-éter	Base : $Kp_{0,005}$ 154-159ºC. Hidrocloruro : Fp.: 123-126ºC. Metilato de bromuro : Fp.: 144-146ºC.
23	β-morfolinil-etil [α-nortriciclil-(3)-bencilo]-éter	Base : $Kp_{0,01}$: 135-145ºC. Hidrocloruro: Fp.: 173-175ºC. Metilato de bromuro: Fp.: 72- 73ºC.
24	β-dietilamino-etil [α-nortriciclil-(3)-o-metil-bencilo]-éter	Base : $Kp_{0,06}$: 116-119ºC. Hidrocloruro: Fp.: 110-114ºC. Metilato de bromuro: Fp.: 165-167ºC.
25	β-[N-metilo-pirolidil-(2)]-etil-[α nortriciclil-(3)-p-clorobencilo]-éter.	Base : $Kp_{0,01}$: 140-145ºC; Hidrocloruro: Fp.: 143-147ºC.

370977

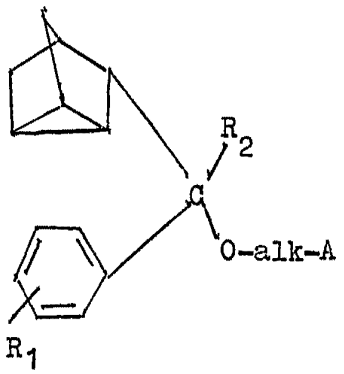
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania con fecha 6 de Septiembre de - 1968, bajo el número P 1793 364.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre - Propiedad Industrial.

N O T A

Se declara como de propiedad y novedad para todo el territorio español, el contenido de las siguientes:

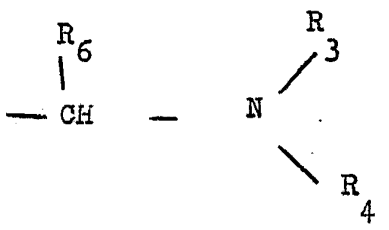
R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª.- Procedimiento para la fabricación de - éteres básicos α-nortriciclil-(3)-bencílicos, sus sales cuaternarias y óxidos -N, según la Fórmula general I

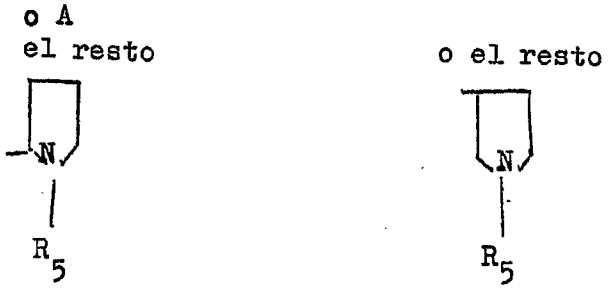


I

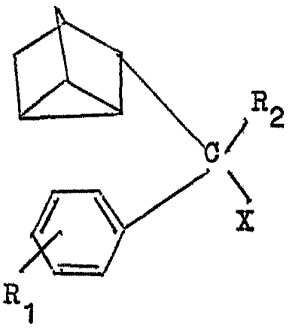
donde, R_1 es hidrógeno, un átomo de halógeno, un residuo alquílico bajo con 1 a 4 átomos de carbono, el grupo de trifluorometílico o un resto alcóxico molecularmente bajo con 1 a 4 átomos de carbono, R_2 hidrógeno, un resto recto o ramificado de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o el grupo -etinílico, -alk- el grupo CH_2-, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_{CH_3}-$ y A el resto de la fórmula.



donde R_3 y R_4 grupos alquílicos bajos con 1 a 4 átomos de carbono, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno con que van unidos, resultan ser el resto de piperidina, morfolina o pirrolidina, y R_6 un átomo de hidrógeno o un grupo metílico o etílico.



don R_5 es un resto alquílico bajo con 1 a 4 átamos de carbono, sus sales ácidas de aditamento, sales cuaternarias y óxidos N, caracterizado por hecho de que se procede a la transformación de una combinación de la Fórmula generalizada II.

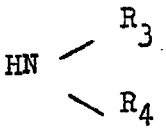


II

con una combinación de la Fórmula generalizada III

$$Y\text{-}alk\text{-}A_1 \qquad III$$

en presencia de un producto que une los ácidos a temperatura elevada, y teniendo en las Fórmulas II y III R_1, R_2 y alk el mismo significado que en la Fórmula I, siendo X un átomo de halógeno y en ello Y el grupo hidroxílico, o X el grupo hidroxílico y en ello Y un átomo de halógeno, y teniendo A_1 el mismo significado de A en Fórmula I o siendo el resto $-CH_2Hal$, las combinaciones obtenidas con un amino secundario de la Fórmula IV,



IV

don R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en Fórmula I, en presencia de un producto que une los ácidos a temperatura elevada, transformando las combinaciones así obtenidas de la Fórmula I, caso de desearlo, en una sal ácida de adición o en un óxido-N, o mediante transformación con un halógenuro alquílico o sulfato alquílico, en una combinación cuaternaria.

2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª caracterizado por el hecho de que se parte de las combinaciones de las Fórmulas II, III y IV, en las que R_1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de fluoruro, cloro o bromo o un grupo metílico, metoxílico o trifluoruro-, etílico, R_2 hidrógeno, el grupo metílico o etinílico,-alk- el grupo metilénico o etilénico, R_3 y R_4 grupos metilénicos o etilénicos, y R_5 un grupo metilénico o etilénico.

3ª.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por el hecho de que se parte de combinaciones de las Fórmulas II, III y IV en las que R_1

es hidrógeno, R_2 hidrógeno o al grupo metílico, alk el grupo metílico y A el grupo dietilaminometilénico.

4ª.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado por el hecho de que se parte de una combinación de la Fórmula II, en la que X representa un grupo hidroxílico, y de una combinación de Fórmula III, en la que Y es un átomo de halógeno.

5ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE ETERES BASICOS α-NORTRICICLIL-(3)-BENCILICO, SUS SALES CUATERNARIAS Y OXIDOS -N.

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de DIECIOCHO hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a veintinueve de agosto de mil novecientos sesenta y nueve.

E. GONZALEZ-VACAS
P. P.