



23 AGO 1977

A1 406.367

406367  
750701 C 07 D 51/304

406367

Int. Cl.:	C 07 D // A 61 K

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

a favor de SEPERIC, entidad suiza, domiciliada en Morat (Fribourg, Suiza), Rytstrasse, 50, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA TIAZOLIN-PIRIMIDINONA-5".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a una serie de compuestos químicos nuevos, dotados de propiedades terapéuticas particularmente analgésicas.

- Estos compuestos (I) son los de la fórmula general representada en la figura 1 del diseño anexo, en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son cada una hidrógeno, un grupo alcohol o un grupo arilo, uno por lo menos de entre ellos no es hidrógeno, o bien  $R_2$  y  $R_3$  forman conjuntamente un grupo  $(CH_2)_n$ , siendo  $n$  igual a 3, 4 ó 5, así como sus sales de adición con ácidos,
- 5. en particular ácidos farmacéuticamente aceptables.
  - 10.

406367

23 AGO.



Los compuestos (I) son así tiazolin-pirimidinas-5 substituídas en 2 y/o en 3. Debe notarse que estas substituciones son susceptibles de acarrear la existencia de estereoisómeros y la invención se refiere tanto a las formas racémicas como a las formas ópticamente activas.

5.

Preferentemente, los grupos alcoholilo y arilo que pueden representar  $R_1$  a  $R_4$  son respectivamente grupos alcoholilo inferior y arilo monocíclico.

La invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos (I), que se representa en la figura 2 del diseño anexo.

10.

Este procedimiento consiste en condensar una imino-2 tiazolidina (II) en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen las significaciones precitadas con un alcoxi-metilen-malonato de alcoholilo (III), en el que R es un grupo alcoholilo inferior y especialmente etilo, hidrolizar seguidamente el éster (IV) así obtenido, decarboxilar a continuación el ácido (V) y salificar luego, si se desea, el compuesto (I) obtenido.

15.

La imino-tiazolidina (II) puede ser puesta en práctica en forma libre o salificada. En este último caso, la imina es liberada "in situ" por un compuesto alcalino. La condensación entre la imino-tiazolidina (II) y el alcoxi-metilen-malonato de alcoholilo (III) se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente orgánico, tal como el etanol. La hidrólisis del éster (IV) se realiza en la forma clásica, por ejemplo a reflujo en ácido fórmico, en presencia de ácido metan-sulfónico. La descarboxilación del ácido (V) se lleva a cabo igualmente en forma conocida, por ejemplo calentando

20.

25.



en presencia de óxido de cobre.

Los compuestos intermedios IV y V son en sí unos compuestos nuevos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla, sin embargo.

E J E M P L O 1.

Síntesis de la dihidro-2,3 metil-3 tiazol (3.2.a) pirimidinona-5. (fórmula I :  $R_1 = R_2 = R_4 = H$ ;  $R_3 = CH_3$ ; n° de código : 771).

10. a) Preparación del dihidro-2,3 metil-3 oxo-5 tiazol (3.2.a) pirimidina-6-carboxilato de etilo (fórmula IV :  $R_1 = R_2 = R_4 = H$ ;  $R_3 = CH_3$ ;  $R = C_2H_5$ ).

En un balón de un litro se introducen 58 g de imino-2 metil-4 tiazolidina (fórmula II :  $R_1 = R_2 = R_4 = H$ ;  $R_3 = CH_3$ ), 108 g de etoxi-metilen-malonato de etilo (fórmula III) y 500 ml de etanol. La solución amarilla pálida obtenida es sometida a reflujo durante 4 horas. Se deja enfriar y luego se introduce en un baño de hielo. Se deja una noche en el refrigerador. El producto cristalizado en masa es escurrido  
20. lavado dos veces con éter etílico y luego secado. Se obtienen 107 g de éster, F = 140-142°C.

Análisis : Nitrógeno total : Calculado : 11,66 %

Encontrado: 11,67 %

b) Preparación del ácido dihidro-2,3 metil-3, oxo-5 tiazol (3.2.a) pirimidin-6-carboxílico (fórmula V :  $R_1 = R_2 = R_4 = H$ ;  $R_3 = CH_3$  ).

En un balón de 2 litros se introducen 100 g del éster mencionado anteriormente, 77 g de ácido metan-sulfónico

406367



y 800 ml de ácido fórmico al 90%. Esta solución es sometida a reflujo durante cuatro horas. Se deja enfriar y luego se vierte en un erlenmeyer de 5 litros en el que se añaden 3 litros de agua bajo agitación. Se mantiene la agitación durante una hora y luego se deja en el refrigerador durante 48 horas. Después de escurrido, lavado con agua destilada fría y luego secado en estufa al vacío a 50°, se obtienen 61 g de ácido, F = 159-160°C.

Análisis: Nitrógeno total: Calculado : 13,20 %

10.

Encontrado: 13,25 %

c) Preparación de la dihidro-2,3 metil-3 tiazol (3.2.a) pirimidinona-5.

En un balón de 250 ml se mezclan íntimamente 60 g del ácido antes mencionado y 11 g de óxido de cobre. Se coloca en el baño de aleación a 170°. Una vez obtenida la fusión, se lleva la temperatura del baño a 270° en 15 minutos. La reacción se termina al cabo de 5 minutos a 270°. Se mantiene todavía 10 minutos a 270-280°. Se deja enfriar, se recristaliza con 200 ml de cloroformo, tratado en caliente con carbón, filtrado sobre hyflosupercel, lavado cuatro veces en cloroformo caliente y luego se elimina el máximo de cloroformo en evaporador rotativo. El producto marrón obtenido es destilado a 245-250° y luego disuelto en etanol, tratado con carbón, filtrado, lavado con etanol, dejado en refrigerador durante 2,5 horas, escurrido, lavado con etanol y secado. Se obtienen 27 g de producto, F = 99°C.

15.

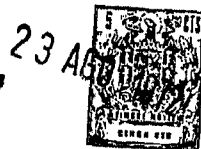
20.

25.

Análisis: Nitrógeno total: Calculado : 16,65 %

Encontrado: 16,52 %

406367



d) Preparación del d-canfosulfonato de dihidro-2,3 metil-3 tiazol (3.2.a) pirimidinona-5 (nº de código : 882).

5. En 20 ml de acetona, se disuelven, a 35-40°, 4,2 g del producto (nº 771) obtenido según el ejemplo I anterior. Se añaden enseguida, por porciones, 5,8 g de ácido d-canfosulfónico. Se obtiene al principio una solución homogénea, que luego cristaliza en masa. Se enfría durante cuatro horas en baño de hielo. Se escurre, se lava dos veces con acetona y luego se seca en un desecador sobre potasa. Se obtienen así 7,6 g de producto, F = 147°C.

Análisis : Nitrógeno total : Calculado : 6,99 %  
Encontrado: 7 %

$$[\alpha]_D^{20} = + 25,08^\circ \quad (c = 3,5 \%, \text{ etanol})$$

E J E M P L O II.

15. Síntesis de la dihidro-2,3 metil-2 tiazol (3.2.a) pirimidinona-5 (fórmula I : R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> ; nº de código: 812).

a) Preparación del dihidro-2,3 metil-2 oxo-5 (3.2.a) pirimidin-6- carboxilato de etilo (fórmula IV : R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

20. En 50 ml de etanol se disuelven, entibiando, 18 g de bromhidrato de imino-2 metil-5 tiazolidina (fórmula II : R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; HBr). Después de la disolución, se añaden 39 ml de potasa alcohólica 2,24 N, agitando durante 30 minutos. Se enfría y filtra luego el bromuro de potasio formado. La solución etanólica es concentrada hasta 70 ml. Se añaden 20 ml de etoxi-metilen-malonato de etilo y se somete a reflujo durante dos horas y media. Se enfría. Se



406367

produce cristalización. Se deja una noche en el refrigerador, se escurre, se lava con éter etílico y se seca. Se obtienen 16 g de producto, F = 129-130°C.

Análisis: Nitrógeno total: Calculado : 11,66 %

5. Encontrado: 11,64 %

b) Preparación del ácido dihidro-2,3 metil-2 oxo-5 tiazol (3.2.a) pirimidin-6-carboxílico (fórmula V :  $R_1 = R_3 = R_4 = H$ ;  $R_2 = CH_3$ ).

10. A partir de 16 g del éster indicado, 13 g de ácido metansulfónico y 130 ml de ácido fórmico, siguiendo la forma operatoria del ejemplo I b), se obtienen 12 g de ácido, F = 153-155°C.

Análisis: Nitrógeno total: Calculado : 13,20 %

Encontrado: 13,06 %

15. c) Preparación de la dihidro-2,3 metil-2 tiazol (3.2.a)pirimidinona-5.

A partir de 11 g del ácido anterior y 2,2 g de óxido de cobre, siguiendo la forma operatoria del ejemplo I c), se obtienen 4 g de producto, F = 106-107°C.

20. Análisis: Nitrógeno total: Calculado : 16,65 %

Encontrado: 16,60 %

E J E M P L O III.

25. Síntesis de la dihidro-2,3 fenil-2 tiazol (3.2.a) pirimidinona-5 (fórmula I :  $R_1 = R_3 = R_4 = H$ ;  $R_2 = C_6H_5$ ; N° de código: 815).

a) Preparación del dihidro-2,3 fenil-2 oxo-5 tiazol (3.2.a) pirimidin-6-carboxilato de etilo (fórmula IV :  $R_1 = R_3 = R_4 = H$ ;  $R_2 = C_6H_5$ ;  $R = C_2H_5$ ).

23 AGO

406367



- En 200 ml de etanol se ponen en suspensión 45 g de clorhidrato de imino-2 fenil-5 tiazolidina (fórmula II :  $R_1 = R_3 = R_4 = H$ ;  $R_2 = C_6H_5$ ; HCl). Se añaden 100 ml de potasa alcohólica 2 N y se agita durante 45 minutos. Se escurre el cloruro de potasio formado. Se lava con etanol. Al filtrado se añaden 44 g de etoxi-metilen-malonato de etilo y se somete a reflujo 2 horas. Se deja una noche en el refrigerador. Se escurre, se lava con etanol y se seca en estufa a  $45^\circ$ . Después de recristalización en etanol, se obtienen 47 g de éster,  $F = 120-122^\circ C$ .

Análisis: Nitrógeno total: Calculado : 9,26 %

Encontrado: 9,10 %

- b) Preparación del ácido dihidro-2,3 fenil-2 oxo-5 tiazol (3.2.a) pirimidin-6-carboxílico (fórmula 5 :  $R_1 = R_3 = R_4 = H$ ;  $R_2 = C_6H_5$ ).

- Se disuelven 40 g del éster indicado en 550 ml de ácido fórmico al 90 % y 26 g de ácido metan-sulfónico. Se somete a reflujo durante 4 horas. Se deja retornar a temperatura ambiente y se añaden bajo agitación 1.500 ml de agua destilada. Se produce cristalización. Se deja una noche en el refrigerador y luego se escurre, se lava con agua y con etanol y se seca en estufa a  $70^\circ$ , sobre potasa. Después de la recristalización en una mezcla de etanol/acetona, se escurre, se lava dos veces con etanol y se seca en estufa a  $70^\circ$ . Se obtienen 26 g de ácido,  $F = 166-168^\circ C$ .

Análisis: Nitrógeno total: Calculado : 10,21 %

Encontrado: 10,04 %

- c) Preparación de la dihidro-2,3 fenil-2 tiazol

406367

23 AGO



(3.2.a) pirimidinona-5.

Se mezclan íntimamente 20 g del ácido anteriormente citado y 3 g de óxido de cobre en un balón de 50 ml. Se calienta en el baño de aleación de la siguiente forma: a 130°, se coloca el balón; al cabo de 5 minutos la temperatura es de 150°; al cabo de 10 minutos: 200°; al cabo de 15 minutos: 240°; al cabo de 20 minutos, a la temperatura de 260°, se produce desprendimiento gaseoso importante; al cabo de 25 minutos, a 280°, se hace cesar la calefacción. El residuo es recristalizado con 500 ml de cloroformo, tratado con negro y filtrado. El filtrado se seca. El aceite obtenido es destilado en el baño de aleación a 250-260°. La temperatura de paso es de 210-214°. Se recogen 12 g de producto, F = 99-101°C.

15. Análisis: Nitrógeno total: Calculado : 12,16 %  
Encontrado: 12,03 %

E J E M P L O IV:

Síntesis del hexahidro-5a, 6, 7, 8, 9a oxo-4 H-4 pirimido (2.1.b) benzotiazol (fórmula I :  $R_1 = R_4 = H$ ;  $R_2 + R_3 = -(CH_2)_4^-$ ; nº de código : 846).

20. a+b) Preparación del ácido hexahidro-5a, 6, 7, 8, 9, 9a oxo-4 H-4 pirimido (2.1.b) benzotiazol -3carboxílico (fórmula V :  $R_1 = R_4 = H$ ;  $R_2 + R_3 = -(CH_2)_4^-$ ).

25. En 20 ml de etanol se disuelven 1,92 g de clorhidrato de amino-2 hexahidro-benzotiazol, preparado de forma conocida, y se añaden 19,5 ml de potasa alcohólica 0,5 N. El cloruro de potasio precipita. Se filtra y lava con alcohol. Al filtrado se añaden 2,16 g de etoxi-metilen malonato de etilo y se somete a reflujo durante 2 horas. Se hace secar al vacío.



406367

Al aceite obtenido se añaden 25 ml de ácido fórmico al 90% y 2,175 g de ácido metan-sulfónico. Se calienta a reflujo durante dos horas. Se hace secar al vacío y luego se añaden 40 ml de una solución acuosa al 2,5% de acetato de sodio. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtienen 1,98 g de producto, F = 181-182°C.

Análisis: Nitrógeno total: Calculado: 11,10 %

Encontrado: 11,02%

10. c) Preparación del hexahidro-5a, 6, 7, 8, 9, 9a, oxo-4 H-4 Pirimido (2.1.b) benzotiazol.

Se introduce en un balón una mezcla de 8,9 g del ácido carboxílico mencionado anteriormente y de 1,4 g de óxido cúprico. Se sumerge el balón en un baño de aleación a 160-180°. Se eleva la temperatura a 240° en 5 a 7 minutos. La decarboxilación comienza hacia 240-250° y se mantiene 5 minutos entre 260 y 290°. Se enfría. El residuo es recristalizado en 50 ml de cloroformo, se filtra sobre clarcel y se lava con cloroformo. Se destila al vacío en el baño de aleación a 210-250°. El destilado recristaliza en masa de color claro, que se disuelve en 45 ml de etanol hirviendo. Se filtra en caliente sobre Clarcel y se lava con etanol caliente. Se concentra al vacío el producto cristalizado. Después de una noche en el refrigerador, se escurre, se lava con etanol frío, y luego se seca al vacío sobre potasa. Se obtienen 5,3 g de producto, F = 135°C.

Análisis: Nitrógeno total: Calculado : 13,45%

Encontrado: 13,25%

406367

23 AGO



E J E M P L O V.

Preparación de la (-) dihidro-2,3 metil-3 tiazol (3.2.a) pirimidinona-5, nº de código 855.

5. En 135 ml de etanol tibio, se disuelven 19,9 g del producto racémico nº 771 obtenido según el ejemplo I. Se añaden despacio 16,9 g de ácido L (+) tartárico puro cristalizado. Se filtra la solución obtenida y se lava con etanol. Se enfría y deja en reposo 71 horas a  $-25^{\circ}\text{C}$ . Se seca al vacío a temperatura ambiente. Se obtienen así 9 g de producto, F =  $102-104^{\circ}\text{C}$ .

Análisis: Nitrógeno total: Calculado : 16,65%

Encontrado: 16,61%

$$[\alpha]_D^{25} = -2,2^{\circ} \text{ (C = 4,3 \%, metanol)}$$

15. La tabla siguiente resume la constitución y las propiedades físicas de los compuestos (I) obtenidos de acuerdo con los ejemplos precitados y de otros compuestos (I) preparados de manera similar. En esta tabla se ha hecho figurar igualmente la actividad analgésica de los compuestos (I), tal como ha sido determinada por una de las técnicas clásicas de este estudio, el "writhing test".

20. Unas ratas reciben una inyección intraperitoneal única de 0,2 ml de ácido acético al 6 p. 1000. El compuesto (I), como testigo, es administrado por vía bucal, a una dosis de 1 a 20 mg/kg una media hora antes de la inyección de ácido acético. El número de movimientos característicos de estiramientos en que se traduce el dolor es contado durante los 15 minutos que siguen a la inyección de ácido acético.

La intensidad de acción de cada uno de los compuestos

406367

descritos queda expresada por una a cuatro cruces, representando cuatro cruces la actividad máxima.

Nº código	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	F (tubo) <sup>o</sup> C	Actividad
771	H	H	CH <sub>3</sub>	H	99 <sup>o</sup>	++++
786	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	60 - 62 <sup>o</sup>	+++
812	H	CH <sub>3</sub>	H	H	106-107 <sup>o</sup>	++++
815	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	99 - 101 <sup>o</sup>	++
820	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	98 - 100 <sup>o</sup>	+
834	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	116 - 118 <sup>o</sup>	++
846	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	135 <sup>o</sup>	+++
855	H	H	CH <sub>3</sub>	H	102 - 104 <sup>o</sup>	++++
enantiómero (-) del derivado nº 771						
882	H	H	CH <sub>3</sub>	H	147 <sup>o</sup>	++++
sal d- canfosulfónica del derivado nº 771						

La actividad analgésica de los compuestos (I) permite su aplicación en medicina humana, pudiendo ser administrados dichos compuestos por vía oral, parenteral o rectal, con una posología diaria comprendida generalmente entre 100 y 900 mg.

5. Para esta administración, los compuestos (I) son formulados en composiciones terapéuticas con los vehículos o excipientes propios para estas diversas vías de administración.

10.

Las composiciones formuladas en dosis unitarias, tales como los comprimidos, supositorios o ampollas, contienen preferentemente de 100 a 300 mg de compuesto (I).

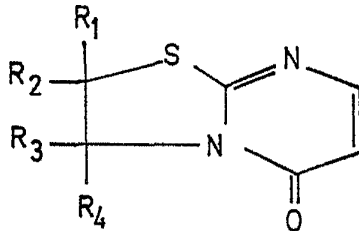
23 AGO 1972

406367

NOTA

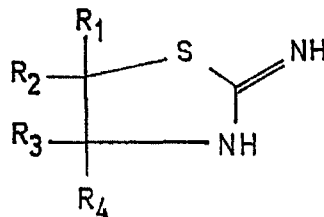
Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, de fórmula general:

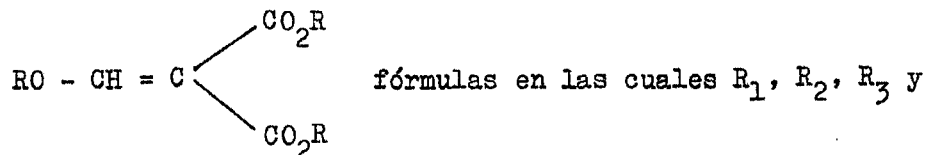


5. en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, cada uno, hidrógeno, un grupo alcoholo o un grupo arilo, uno por lo menos de entre ellos no es hidrógeno, o bien R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman conjuntamente un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, siendo n igual a 3, 4 ó 5, así como sus sales de adición con ácidos, caracterizado por el hecho de que consis-

10. te en condensar una imino-2-tiazolidina de fórmula:



con un alcoxi-metilen-malonato de alcoholo de fórmula:



y R<sub>4</sub> tienen las significaciones precitadas y R es un grupo alcoholo inferior, hidrolizar el éster así obtenido para convertirlo en ácido, decarboxilar este ácido y salificar, si se desea, el compuesto así obtenido.

15. *Rey*

23 AGO



406367

2. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que los grupos alcohol y arilo representados por  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son, respectivamente, grupos alcohol inferior y arilo monocíclico.
- 5.
3. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la imino-2-tiazolidina es elaborada en forma libre o salificada, siendo liberada in situ en este caso la imina por un compuesto alcalino.
- 10.
4. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la condensación se lleva a cabo en un disolvente orgánico.
- 15.
5. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la hidrólisis del éster es realizada por calentamiento a reflujo en ácido fórmico, en presencia de ácido metan-sulfónico.
- 20.
6. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la decarboxilación del ácido se lleva a cabo por calentamiento del mismo en presencia de óxido de cobre.
- 25.
7. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara la dihidro-2,3-metil-3-tiazol(3.2.a)-pirimidinona-5 y sus sales de adición

Ag

406367

23 AGO



con ácidos.

5. 8. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara la (-) dihidro-2,3-metil-3-tiazol(3.2.a)-pirimidinona-5 y sus sales de adición con ácidos.
10. 9. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara el d-canfolsulfonato de dihidro-2,3-metil-3-tiazol(3.2.a)-pirimidinona-5.
15. 10. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara la dihidro-2,3-metil-2-tiazol(3.2.a)-pirimidinona-5 y sus sales de adición con ácidos.
20. 11. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara la dihidro-2,3-etil-3-tiazol(3.2.a)-pirimidinona-5 y sus sales de adición con ácidos.
25. 12. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara la dihidro-2,3-fenil-2-tiazol(3.2.a)-pirimidinona-5 y sus sales de adición con ácidos.
13. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara la dihidro-2,3-

12

406367<sup>23</sup> AGO



-fenil-2 metil-3 tiazol(3.2.a)-pirimidinona-5 y sus sales de adición con ácidos.

5. 14. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara la dihidro-2,3-dimetil-2,2-tiazol(3.2.a)-pirimidinona-5 y sus sales de adición con ácidos.

10. 15. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara el hexahidro-5a, 6,7,8,9,9a-oxo-rH-4-pirimido(2.1.b)-benzotiazol y sus sales de adición con ácidos.

16. Procedimiento para la obtención de derivados de la tiazolin-pirimidinona-5.

La presente memoria descriptiva consta de quince hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 23 de agosto de 1972

SEPERIC  
p.a.

406367 23 AGO 1972



FIG. 1

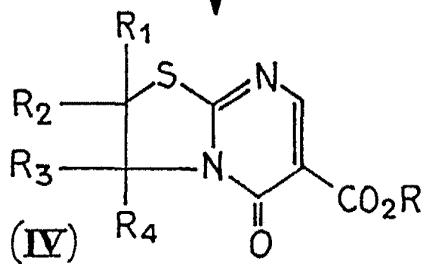
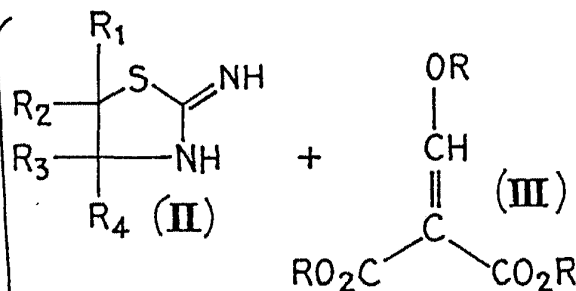
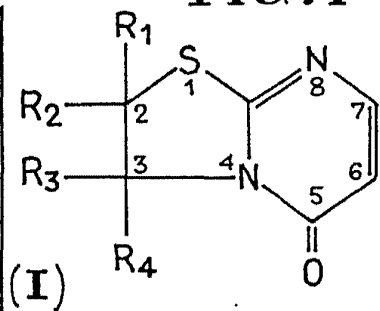
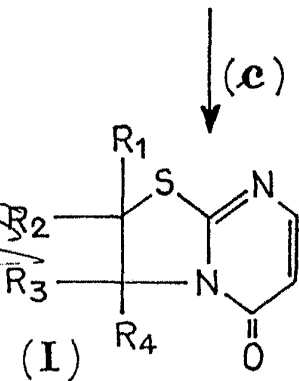
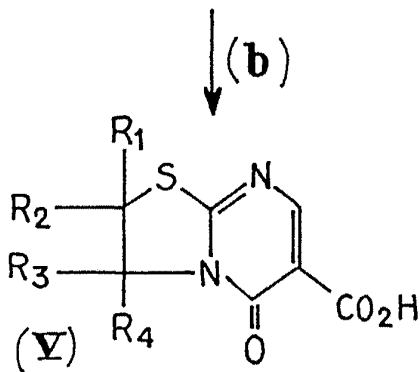


FIG. 2



Barcelona, 23 de agosto de 1.972  
p.a.

22.502/1