



414956

P-54,079

F.C. 19-I-76

Case 5/520  
(Verf. e)

CO7C/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

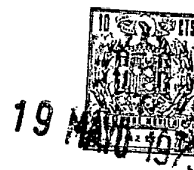
entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach an der Riss, República  
Federal Alemana

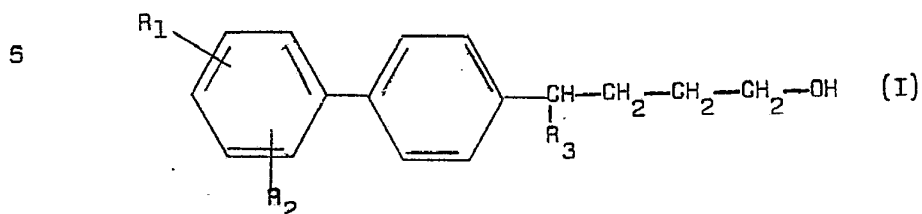
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(4-BIFENILIL)  
-BUTANOLES"

(Clase Internacional CO7c)

414956



El invento concierne a nuevos 4-(4-bifenil-  
111)-butanoles de la fórmula general I,



10

a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgáni-  
cos o inorgánicos, si  $R_1$  adopta el significado de un grupo  
amino, y a un procedimiento para su preparación.

15

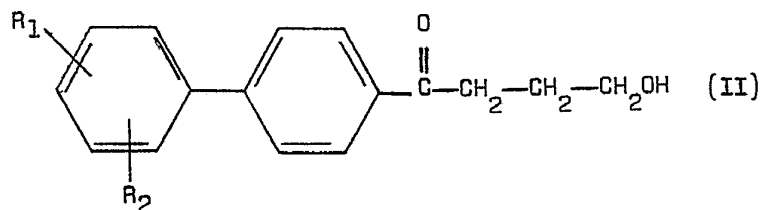
En la fórmula general I anterior  
el radical  $R_1$  significa un átomo de halógeno o el grupo amino,  
el radical  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno y  
el radical  $R_3$  significa el grupo hidroxilo.

20

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

Reducción de 4-(4-bifenilil)-4-oxo-1butano-  
les de la fórmula general II

25



11.5.73



414956

en la que los radicales  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, con hidruros metálicos complejos.

Esta reducción se efectúa preferiblemente en un disolvente, y en calidad de hidruro metálico complejo entra en consideración por ejemplo borohidruro de sodio. La reacción tiene lugar a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, pero preferiblemente a la temperatura ambiente. En calidad de disolventes sirven, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol o propanol.

Los compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  significa un grupo amino, pueden ser transformados en caso deseado a continuación, con ayuda de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético, en sus sales por adición de ácido.

Los compuestos de partida de la fórmula general II resultan en la reducción de 5-(4-bifenilil)-2(3H)-furanonas por ejemplo mediante hidruro de litio y aluminio. Estas furanonas pueden obtenerse por acción de anhídrido de ácido acético sobre ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, poseen un buen efecto antiflogístico.

Los siguientes compuestos fueron seleccionados e investigados tomando en consideración su actividad anti

414956



flogística absoluta y su compatibilidad:

- 5
- A = 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.
  - B = 1-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.
  - C = 1-(3'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

10 Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al edema del caolín y al edema de la carragenina de la pata posterior de la rata, así como en cuanto a su ulcerogénesis y su toxicidad aguda después de administración por vía oral a la rata.

a) Edema del caolín de la pata posterior de la rata.

15 La provocación del edema se efectuó de acuerdo con las indicaciones de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85% de NaCl.

20 La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

25 Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación del edema por sonda de garganta. 5 horas después

414956



de la provocación del edema se compararon los valores de umbral promediados de los animales testigo tratados con sustancia de ensayo. Mediante extrapolación gráfica se determinó a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis, la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hinchazón ( $DE_{35}$ ).

b) Edema de la carragenina de la pata posterior de la rata.

Para la provocación del edema sirvió, de acuerdo con los datos de WINTER y otros, (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección subplantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema. Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas después de la provocación del edema. Los restantes detalles correspondían a los indicados para el caso del edema del caolín.

c) Efecto ulcerógeno

El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se efectuó con ratas FW 49 de ambos sexos (1:1) con un peso entre 130 y 150 g.

Los animales recibieron las sustancias a ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días sucesivos una vez por día en forma de trituración en tilosa, administradas

414956

19



por sonda de garganta.

4 horas después de la última administración los animales fueron muertos. La mucosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlceras.

5 A partir del porcentaje de los animales que después de las diferentes dosis tenían al menos una úlcera, se calcularon las  $DE_{50}$  de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)).

d) Toxicidad aguda.

10 La  $DL_{50}$  fue determinada después de administración por vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (por partes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración en tilosa. El cálculo de la  $DL_{50}$  se efectuó, siempre que fue posible, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje  
15 de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

e) Indices terapéuticos.

20 Los índices terapéuticos como medida de la amplitud terapéutica fueron calculados por formación del cociente de la  $DE_{50}$  para la ulcerogénesis o la  $DL_{50}$  oral en la rata y la  $DE_{35}$  determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (ensayo del edema del cao-  
lín y del edema de la carragenina).

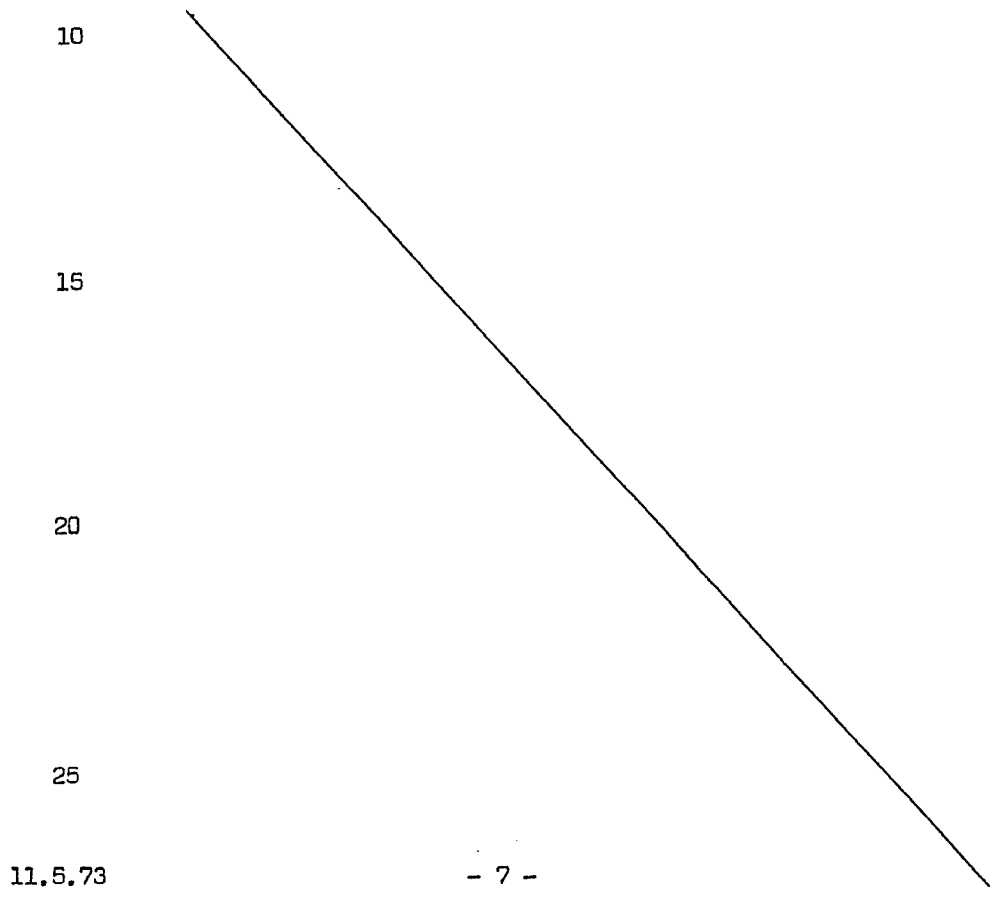
25 Los resultados encontrados en este ensayo se indican en las Tablas 1 y 2.



414956

Los compuestos citados superan a la fenilbutazona en cuanto a su deseado efecto antiflogístico.

La toxicidad y ulcerogénesis de estas sustancias no es acrecentada en el grado en que se hubiera podido esperar del aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello permiten hacer esperar para los compuestos citados una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.





414956

TABLA 1

Sustancia	Edema del caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema de la carregenina DE <sub>35</sub> pororal mg/kg	Toxicidad agua en la rata Dt-50 peroral		Ulcerogénesis de la rata Dt-50 peroral	
			mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
A	54	60	2100	1992 - 2331	200	143 - 280
B	31	56	2840	2309 - 3493	400*)	
C	50	46	1680	1235 - 2285	165	111 - 246

\*) Después de 200 mg/kg, úlceras con 3 de 20 animales; después de 400 mg/kg, úlceras con 6 a 20 animales.

TABLA 1

Sustancia	Edema del caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Toxicidad agua en la rata peroral	
			mg/kg	Límites de conf 95% de probab
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942
A	54	60	2100	1992 -2331
B	31	56	2840	2309 -3492
C	50	46	1680	1235 -2286

\* ) Después de 200 mg/kg, úlceras con 3 de 20 animales; después de 400 mg/kg, úlcer



414956

Edema de la carragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Toxicidad agua en la rata DL <sub>50</sub> peroral		Ulcerogénesis de la rata DL <sub>50</sub> peroral	
	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad
69	864	793 - 942	106	82 - 138
60	2100	1992 - 2331	200	143 - 280
56	2840	2309 - 3493	400*)	
46	1680	1235 - 2285	165	111 - 246

on 3 de 20 animales; después de 400 mg/kg, úlceras con 6 a 20 animales.



19 M

414956

TABLA 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE <sub>35</sub> mg/kg (*)	Toxicidad aguda DL <sub>50</sub> mg/kg	Efecto ulcerógeno DE <sub>50</sub> mg/kg	Indice terapéutico	
				Proporción entre el efecto tóxico y el efecto anti- exsudativo DL <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>	Proporción entre el efecto ulcerógeno y el efecto anti- exsudativo DE <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
A	57	2100	200	36,8	3,5
B	43,5	2840	400	65,3	9,2
C	48	1680	165	35,0	3,4

(\*) Media aritmética de la DE<sub>35</sub> para el edema del caolín y de la DE<sub>35</sub> para el edema de la carragenina.

TABLA 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE <sub>35</sub> mg/kg (✱)	Toxicidad aguda DL <sub>50</sub> mg/kg	Efecto ulcerógeno DE <sub>50</sub> mg/kg
Fenilbutazona	63,5	864	106
A	57	2100	200
B	43,5	2840	400
C	48	1680	165

(✱) Media aritmética de la DE<sub>35</sub> para el edema del caolín y de la DE<sub>35</sub> para el ede

19 MAY 1971  
 10  
 11  
 12  
 13  
 14  
 15  
 16  
 17  
 18  
 19  
 20  
 21  
 22  
 23  
 24  
 25  
 26  
 27  
 28  
 29  
 30  
 31  
 32  
 33  
 34  
 35  
 36  
 37  
 38  
 39  
 40  
 41  
 42  
 43  
 44  
 45  
 46  
 47  
 48  
 49  
 50  
 51  
 52  
 53  
 54  
 55  
 56  
 57  
 58  
 59  
 60  
 61  
 62  
 63  
 64  
 65  
 66  
 67  
 68  
 69  
 70  
 71  
 72  
 73  
 74  
 75  
 76  
 77  
 78  
 79  
 80  
 81  
 82  
 83  
 84  
 85  
 86  
 87  
 88  
 89  
 90  
 91  
 92  
 93  
 94  
 95  
 96  
 97  
 98  
 99  
 100  
 101  
 102  
 103  
 104  
 105  
 106  
 107  
 108  
 109  
 110  
 111  
 112  
 113  
 114  
 115  
 116  
 117  
 118  
 119  
 120  
 121  
 122  
 123  
 124  
 125  
 126  
 127  
 128  
 129  
 130  
 131  
 132  
 133  
 134  
 135  
 136  
 137  
 138  
 139  
 140  
 141  
 142  
 143  
 144  
 145  
 146  
 147  
 148  
 149  
 150  
 151  
 152  
 153  
 154  
 155  
 156  
 157  
 158  
 159  
 160  
 161  
 162  
 163  
 164  
 165  
 166  
 167  
 168  
 169  
 170  
 171  
 172  
 173  
 174  
 175  
 176  
 177  
 178  
 179  
 180  
 181  
 182  
 183  
 184  
 185  
 186  
 187  
 188  
 189  
 190  
 191  
 192  
 193  
 194  
 195  
 196  
 197  
 198  
 199  
 200  
 201  
 202  
 203  
 204  
 205  
 206  
 207  
 208  
 209  
 210  
 211  
 212  
 213  
 214  
 215  
 216  
 217  
 218  
 219  
 220  
 221  
 222  
 223  
 224  
 225  
 226  
 227  
 228  
 229  
 230  
 231  
 232  
 233  
 234  
 235  
 236  
 237  
 238  
 239  
 240  
 241  
 242  
 243  
 244  
 245  
 246  
 247  
 248  
 249  
 250  
 251  
 252  
 253  
 254  
 255  
 256  
 257  
 258  
 259  
 260  
 261  
 262  
 263  
 264  
 265  
 266  
 267  
 268  
 269  
 270  
 271  
 272  
 273  
 274  
 275  
 276  
 277  
 278  
 279  
 280  
 281  
 282  
 283  
 284  
 285  
 286  
 287  
 288  
 289  
 290  
 291  
 292  
 293  
 294  
 295  
 296  
 297  
 298  
 299  
 300  
 301  
 302  
 303  
 304  
 305  
 306  
 307  
 308  
 309  
 310  
 311  
 312  
 313  
 314  
 315  
 316  
 317  
 318  
 319  
 320  
 321  
 322  
 323  
 324  
 325  
 326  
 327  
 328  
 329  
 330  
 331  
 332  
 333  
 334  
 335  
 336  
 337  
 338  
 339  
 340  
 341  
 342  
 343  
 344  
 345  
 346  
 347  
 348  
 349  
 350  
 351  
 352  
 353  
 354  
 355  
 356  
 357  
 358  
 359  
 360  
 361  
 362  
 363  
 364  
 365  
 366  
 367  
 368  
 369  
 370  
 371  
 372  
 373  
 374  
 375  
 376  
 377  
 378  
 379  
 380  
 381  
 382  
 383  
 384  
 385  
 386  
 387  
 388  
 389  
 390  
 391  
 392  
 393  
 394  
 395  
 396  
 397  
 398  
 399  
 400  
 401  
 402  
 403  
 404  
 405  
 406  
 407  
 408  
 409  
 410  
 411  
 412  
 413  
 414  
 415  
 416  
 417  
 418  
 419  
 420  
 421  
 422  
 423  
 424  
 425  
 426  
 427  
 428  
 429  
 430  
 431  
 432  
 433  
 434  
 435  
 436  
 437  
 438  
 439  
 440  
 441  
 442  
 443  
 444  
 445  
 446  
 447  
 448  
 449  
 450  
 451  
 452  
 453  
 454  
 455  
 456  
 457  
 458  
 459  
 460  
 461  
 462  
 463  
 464  
 465  
 466  
 467  
 468  
 469  
 470  
 471  
 472  
 473  
 474  
 475  
 476  
 477  
 478  
 479  
 480  
 481  
 482  
 483  
 484  
 485  
 486  
 487  
 488  
 489  
 490  
 491  
 492  
 493  
 494  
 495  
 496  
 497  
 498  
 499  
 500  
 501  
 502  
 503  
 504  
 505  
 506  
 507  
 508  
 509  
 510  
 511  
 512  
 513  
 514  
 515  
 516  
 517  
 518  
 519  
 520  
 521  
 522  
 523  
 524  
 525  
 526  
 527  
 528  
 529  
 530  
 531  
 532  
 533  
 534  
 535  
 536  
 537  
 538  
 539  
 540  
 541  
 542  
 543  
 544  
 545  
 546  
 547  
 548  
 549  
 550  
 551  
 552  
 553  
 554  
 555  
 556  
 557  
 558  
 559  
 560  
 561  
 562  
 563  
 564  
 565  
 566  
 567  
 568  
 569  
 570  
 571  
 572  
 573  
 574  
 575  
 576  
 577  
 578  
 579  
 580  
 581  
 582  
 583  
 584  
 585  
 586  
 587  
 588  
 589  
 590  
 591  
 592  
 593  
 594  
 595  
 596  
 597  
 598  
 599  
 600  
 601  
 602  
 603  
 604  
 605  
 606  
 607  
 608  
 609  
 610  
 611  
 612  
 613  
 614  
 615  
 616  
 617  
 618  
 619  
 620  
 621  
 622  
 623  
 624  
 625  
 626  
 627  
 628  
 629  
 630  
 631  
 632  
 633  
 634  
 635  
 636  
 637  
 638  
 639  
 640  
 641  
 642  
 643  
 644  
 645  
 646  
 647  
 648  
 649  
 650  
 651  
 652  
 653  
 654  
 655  
 656  
 657  
 658  
 659  
 660  
 661  
 662  
 663  
 664  
 665  
 666  
 667  
 668  
 669  
 670  
 671  
 672  
 673  
 674  
 675  
 676  
 677  
 678  
 679  
 680  
 681  
 682  
 683  
 684  
 685  
 686  
 687  
 688  
 689  
 690  
 691  
 692  
 693  
 694  
 695  
 696  
 697  
 698  
 699  
 700  
 701  
 702  
 703  
 704  
 705  
 706  
 707  
 708  
 709  
 710  
 711  
 712  
 713  
 714  
 715  
 716  
 717  
 718  
 719  
 720  
 721  
 722  
 723  
 724  
 725  
 726  
 727  
 728  
 729  
 730  
 731  
 732  
 733  
 734  
 735  
 736  
 737  
 738  
 739  
 740  
 741  
 742  
 743  
 744  
 745  
 746  
 747  
 748  
 749  
 750  
 751  
 752  
 753  
 754  
 755  
 756  
 757  
 758  
 759  
 760  
 761  
 762  
 763  
 764  
 765  
 766  
 767  
 768  
 769  
 770  
 771  
 772  
 773  
 774  
 775  
 776  
 777  
 778  
 779  
 780  
 781  
 782  
 783  
 784  
 785  
 786  
 787  
 788  
 789  
 790  
 791  
 792  
 793  
 794  
 795  
 796  
 797  
 798  
 799  
 800  
 801  
 802  
 803  
 804  
 805  
 806  
 807  
 808  
 809  
 810  
 811  
 812  
 813  
 814  
 815  
 816  
 817  
 818  
 819  
 820  
 821  
 822  
 823  
 824  
 825  
 826  
 827  
 828  
 829  
 830  
 831  
 832  
 833  
 834  
 835  
 836  
 837  
 838  
 839  
 840  
 841  
 842  
 843  
 844  
 845  
 846  
 847  
 848  
 849  
 850  
 851  
 852  
 853  
 854  
 855  
 856  
 857  
 858  
 859  
 860  
 861  
 862  
 863  
 864  
 865  
 866  
 867  
 868  
 869  
 870  
 871  
 872  
 873  
 874  
 875  
 876  
 877  
 878  
 879  
 880  
 881  
 882  
 883  
 884  
 885  
 886  
 887  
 888  
 889  
 890  
 891  
 892  
 893  
 894  
 895  
 896  
 897  
 898  
 899  
 900  
 901  
 902  
 903  
 904  
 905  
 906  
 907  
 908  
 909  
 910  
 911  
 912  
 913  
 914  
 915  
 916  
 917  
 918  
 919  
 920  
 921  
 922  
 923  
 924  
 925  
 926  
 927  
 928  
 929  
 930  
 931  
 932  
 933  
 934  
 935  
 936  
 937  
 938  
 939  
 940  
 941  
 942  
 943  
 944  
 945  
 946  
 947  
 948  
 949  
 950  
 951  
 952  
 953  
 954  
 955  
 956  
 957  
 958  
 959  
 960  
 961  
 962  
 963  
 964  
 965  
 966  
 967  
 968  
 969  
 970  
 971  
 972  
 973  
 974  
 975  
 976  
 977  
 978  
 979  
 980  
 981  
 982  
 983  
 984  
 985  
 986  
 987  
 988  
 989  
 990  
 991  
 992  
 993  
 994  
 995  
 996  
 997  
 998  
 999  
 1000

414956

Efecto tóxico	Toxicidad aguda DL <sub>50</sub> mg/kg	Efecto ulcerógeno DE <sub>50</sub> mg/kg	Indice terapéutico	
			Proporción entre el efecto tóxico y el efecto anti-exsudativo DL <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>	Proporción entre el efecto ulcerógeno y el efecto anti-exsudativo DE <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>
	864	106	13,6	1,7
	2100	200	36,8	3,5
	2840	400	65,3	9,2
	1680	165	35,0	3,4

para el edema del caolín y de la DE<sub>35</sub> para el edema de la carragenina.



414956

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

5 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

3,1 g (0,012 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-1-butanol (p. de f. 72-74°C) son disueltos en 80 ml de metanol y, con adición de 1,2 g de Pd (al 10%)/C en calidad de catalizador, son hidrogenados a 60°C y 5 atmósferas de presión. El catalizador, después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación. El residuo sólido remanente es destilado en alto vacío (p. de eb. 0,12 162-165°C). En ciclohexano/éter de petróleo se obtiene el 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol de p. de f. 32-34°C con un rendimiento de 2,15 g (73% de la teoría).

10

15

Ejemplo 2

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

20 A 1,29 g (0,005 moles) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-1-butanol en 50 ml de metanol se agregan 0,378 g (0,01 moles) de borohidruro de sodio, en porciones, con agitación. Después de 90 minutos, el metanol es separado por destilación, el residuo remanente es mezclado con

25 agua y es recogido en acetato de etilo. A partir de la so-



414956

lución en acetato de etilo se separa por destilación el disolvente y se recristaliza en ciclohexano/acetato de etilo el residuo remanente.

5 Se obtienen 1,05 g (80% de la teoría) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol de p. de f. 90-91°C.

10 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 15 de Octubre de 1971, bajo el nº P 21 Sl 311.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-

11.6.73

- 11 -



19

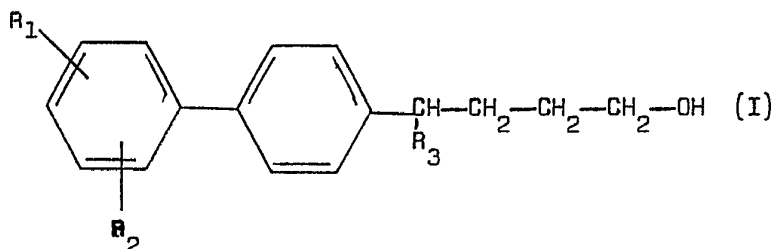


414956

tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-Bifenilil)-butanoles de la fórmula general I

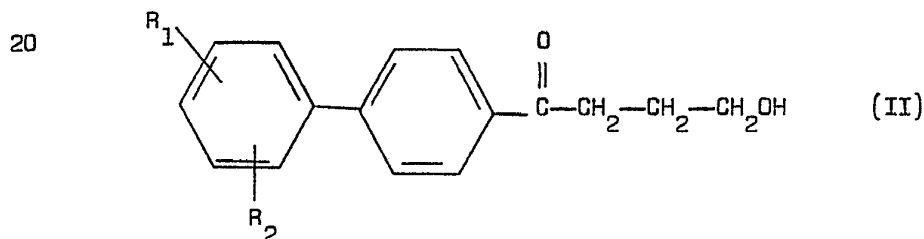
5



10

en la que el radical  $R_1$  significa un átomo de halógeno o el grupo amino, el radical  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno y el radical  $R_3$  significa el grupo hidroxilo, y de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que  $R_1$  represente un grupo amino, caracterizado porque se reduce con hidruros metálicos complejos un compuesto de la fórmula general II

15



20

25

11.5.73

- 12 -

19 MAYO 1973

414956

5 en la que los radicales  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, y en caso deseado se transforma a continuación un compuesto de la fórmula I obtenido, en que el radical  $R_1$  significa un grupo amino, mediante ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general II son tratados con hidruros metálicos complejos, preferiblemente con borohidruro de sodio, en un disolvente.

3ª.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-bifenilil)-butanoles.

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

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid,

19 MAYO 1973

P.A.

25

Alberto de Elzaburu  
Per Pedem

11.5.73  
TM