

415199

25



415199

nº 415.199

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

ROHM AND HAAS COMPANY

entidad norteamericana, domiciliada en
Independence Mall West, Filadelfia, Pen-
silvania 19105, U.S.A., relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN
COMPUESTO ANTIHELMINTICO DE ARILENO"

=====

Inventores: Charles M. Schneider, Ronald Parris
Owen, George Allen Miller, William
David Weir y Edward Essex Kilbourn

Prioridades: Solicitudes de patente en U.S.A. nos.
259.423 y 263.378, ambas de fecha 5
Junio 1972.

715499

25 MAY 1958



Int. Cl. A61K; C07F

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación y uso de compuestos y composiciones antihelmínticos, para el tratamiento de parásitos intestinales en la mayor parte de animales, incluyendo mamíferos y aves. - - - - -

5.

La helmintiasis es una enfermedad que afecta al hombre y a los animales y que se manifiesta por la infección del anfitrión con parásitos conocidos como helmintos. Se trata de una enfermedad muy extendida provocada por una serie de helmintos que se hallan en los rumiantes, tales como la oveja, la ternera, el ganado bovino y las cabras, en animales équidos, tales como los caballos y las mulas, en pequeños animales domésticos, tales como perros y gatos, en aves de corral y en el hombre. Por ejemplo, las lombrices planas

10.

de la oveja y del ganado vacuno vienen representadas por los géneros Moniezia y Thysanosoma; las lombrices planas de los caballos son comunmente de los géneros Anoplocephala y Paranoplocephala; las lombrices planas importantes de los perros y de los gatos incluyen los géneros Dipylidium y

15.

Taenia así como Echinococcus en los perros; y las lombrices planas de las aves de corral incluyen Davainea y Raillietina. En el hombre, son infecciones importantes por lombrices planas la cirilobotriasis, la himenolepiasis, la dipiladiasis, la teniasis, la equinocosis y la cisticercosis. - - -

20.

415199



Las lombrices redondas que se hallan en las ovejas y en el ganado vacuno son de los géneros Strongyloides, Oesopnagostomum, Bunostomum, Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Nematodirus y Chabertia. De manera similar, los géneros nematodo que afectan usualmente a los caballos son Strongylus, Strongyloides, Trichonema, Parascaris y Oxyuris. Las lombrices redondas comunes en los perros y gatos son Toxocara y Toxascaris; los Ancylostoma y los Trichuris también afligen a los perros. Algunos de los nematodos intestinales del hombre provocan triquinosis, tricuriasis, estrombiloidiasis, ancilostomiasis, oxiuriasis y ascariasis. El gusano más importante económicamente del ganado ovino y vacuno doméstico es Fasciola Hepatica; este parásito tiene algún parecido con el organismo que provoca la esquistosomiasis en el hombre. - - - - -

Actualmente el tratamiento antihelmíntico general implica usualmente tratar el anfitrión enfermo con agentes antihelmínticos específicos que tienen propiedades antihelmínticas selectivas. Es más deseable proporcionar una composición antihelmíntica que tenga un amplio espectro de actividad, y que libre, por ejemplo, simultáneamente al animal anfitrión de lombrices planas y redondas y similares. - - - - -

Los compuestos preparados y utilizados según esta invención tienen una amplia actividad antihelmíntica. - - - -

En esta memoria y en las reivindicaciones la expresión "urado" se utiliza en un sentido genérico y comprende los grupos "ureído" y "tioureído". Además, la expresión "inferior",

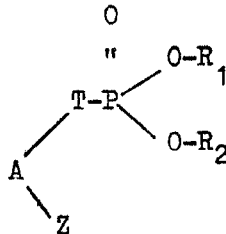
415199

415199



cuando se usa con respecto a alquilo, alcoxi u otros compuestos, grupos o substituyentes que contienen carbono, significa "C₁ a C₆". - - - - -

5. Los compuestos antihelmínticos preparados y utilizados según la invención son compuestos de arileno cuyas valencias libres son satisfechas por (1) un grupo fosfonourado fijado al núcleo de arileno por medio de una valencia libre del grupo urado y (2) un substituyente que contiene nitrógeno y que es un grupo amino o un grupo acilurado fijado al núcleo de arileno por medio de una valencia libre del grupo urado. Los compuestos pueden ser representados por la fórmula - -
- 10.



- en la cual A es un grupo de arileno, por ejemplo fenileno, benzofenileno, naftofenileno, dibenzofenileno, metileno vecinal, dioxifenileno, tetrametilfenileno, metilfenileno, octadecilfenileno, clorofenileno, metoxifenileno; T es un grupo urado; Z es un grupo amino ($-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_3 \\ \diagdown \text{R}_4 \end{array}$) o un grupo acilurado; cuando Z es un grupo amino, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o grupos alifáticos monovalentes de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo metilo, isopropilo, octadecilo, alilo, oleilo; cuando Z es un grupo acilurado, el grupo acilo contiene de 1 a 18 átomos de carbono, y puede ser por ejemplo metilsulfonilo, octadecilsul-
- 15.
- 20.

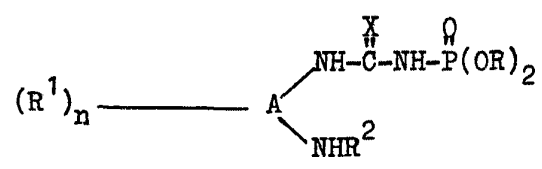
415199 415199



fonilo, bencensulfonilo, p-octilbencensulfonilo, acetilo, propionilo, benzóilo, toluilo, nartóilo, octanoilo u oleóilo; R₁ y R₂ son iguales o diferentes y son grupos alifáticos monovalentes de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo grupos metilo, estearilo, alilo, etoxietilo, cloroetilo o trifluometilo o aromáticos monovalentes, tales como bencilo, fenilo, p-octilfenilo, naftilo y p-clorofenilo. - - - - -

Los compuestos antihelmínticos preferidos tienen el grupo fosfonourado y el mencionado segundo grupo que contiene nitrógeno (grupo amino o acilurado) en átomos de carbono vecinos del anillo arileno, es decir los grupos son orto entre sí. Los compuestos ortoarileno resultan ser según las observaciones de los inventores, notoriamente más potentes que los correspondientes derivados meta-arileno y para-arileno. Los compuestos ortorenileno (incluyendo el ortorenileno substituído) y ortobenzofenileno son particularmente preferidos. - - - - -

Estos compuestos han demostrado ser altamente eficaces, tanto terapéutica como profilácticamente, contra ciertos géneros de lombrices cuando se administran oralmente a los animales. Los compuestos particularmente preferidos pueden representarse de manera general por medio de la fórmula -



415199

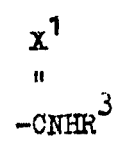


415199

5. en la cual A es un grupo ortofenileno u ortobenzofenileno; X es O ó S; cada R es independientemente alquilo inferior (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, n-butilo); alcoxi-alquilo inferior (por ejemplo metoxietilo), haloalquilo inferior (por ejemplo 2-cloroetilo, trifluometilo) alqueno (por ejemplo alilo), fenilo o fenilo sustituido, - - - - -

10. n es 0 ó un entero de 1 a 4 cuando A es fenileno y 0 ó un entero de 1 a 6 cuando A es benzofenileno y cada R¹ es independientemente un sustituyente alquilo inferior (por ejemplo metilo, etilo) alcoxi inferior (por ejemplo etoxi), alqueno inferior (por ejemplo alilo o vinilo), halógeno (por ejemplo cloro) o nitro preferentemente en la posición 3, 4, 5 y/o 6 del anillo fenileno o en la posición 3, 4, 5, 6, 7 y/o 8 del grupo benzofenileno o dos grupos R comprenden un grupo dioximetileno; y - - - - -

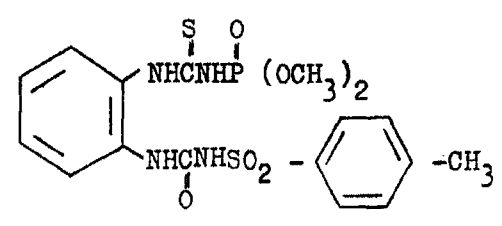
R² es hidrógeno, alquilo inferior o - - - - -



20. en la cual X¹ es O ó S y en la cual R³ es alquilsulfonilo inferior (por ejemplo metansulfonilo, etansulfonilo), alilsulfonilo, bencensulfonilo, bencensulfonilo sustituido (por ejemplo 3,4-trimetilbencensulfonilo ó 4-dimetilamino-bencensulfonilo), alcanilo inferior (por ejemplo acetilo, propionilo), benzilo o benzilo sustituido. Los compuestos más preferidos incluyen aquéllos en los que X es O, R² es $\begin{matrix} S \\ | \\ -CNHR^3 \end{matrix}$ y R³ es alquilsulfonilo inferior o en los que X es S,

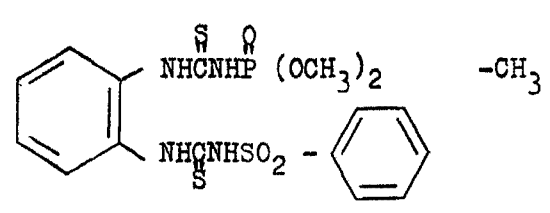
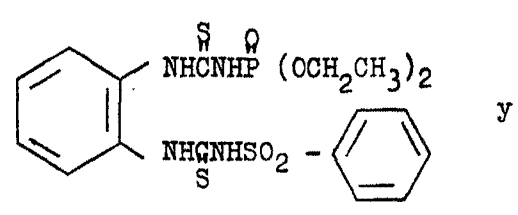
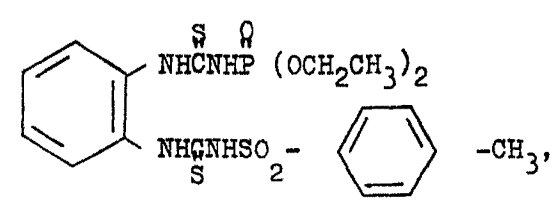


R^2 es $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHR}^3$ y R^3 es bencensulfonilo o bencensulfonilo sustituido. Un ejemplo es el compuesto



5.

Otras clases preferidas de compuestos son los compuestos en que (a) X es O, R^2 es $\overset{\text{S}}{\parallel}\text{CNHR}^3$ y R^3 es alcancilo inferior, (b) X es S, R^2 es $\overset{\text{S}}{\parallel}\text{CNHR}^3$ y R^3 es alquilsulfonilo inferior, (c) R^2 es $\overset{\text{S}}{\parallel}\text{CNHR}^3$ y R^3 es bencensulfonilo o p-toluensulfonilo, (d) X es S, R^2 es $\overset{\text{S}}{\parallel}\text{CNHR}^3$ y R^3 es alcancilo inferior y (e) es $\overset{\text{S}}{\parallel}\text{CNHR}^3$ y R^3 es benzofilo o benzofilo sustituido. Los ejemplos incluyen los siguientes compuestos: - - - - -



415199

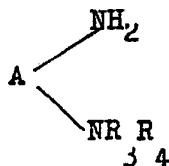
25



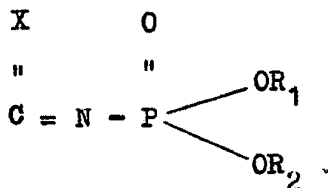
Otros ejemplos se hallarán en los Ejemplos específicos que se darán posteriormente. - - - - -

- Las expresiones "fenilo sustituido", "bencensulfonilo sustituido" y "benzoilo sustituido" se refieren a
5. estructuras que contienen un anillo benceno sustituido meta y/o para en el punto de fijación al resto de la molécula, en que el sustituyente o sustituyentes pueden ser grupo(s) o átomo(s) no reactivo(s) tales como alquilo inferior, nitro, halógeno, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o dialquilamino. Adicionalmente puede haber pequeños
10. sustituyentes orto en el punto de fijación o enlace. - - -

- Los compuestos antihelmínticos pueden prepararse, I, haciendo reaccionar una diamina de arileno (o el producto de reacción II que utiliza una diamina de arileno), preferentemente de la fórmula - - - - -
- 15.



preferentemente en un disolvente aprótico, con un fosfonoisocianato o isotiocianato, preferentemente de la fórmula - - - -



para substituir el grupo $-\text{NH}_2$ con un grupo de la fórmula

415199

25



de oxalilo en cloropenceno y calentando para proporcionar el producto. Los alquilsulfonilisocianatos pueden prepararse según el proceso descrito en la memoria de la patente norteamericana 3.185.677. Los alcanoil- y aroilisisocianatos pueden prepararse por reacción de un cloruro de ácido con tiocianato de plomo en acetona o penceno. - - - - -

5.

Los alcanoil- y aroilisisocianatos pueden prepararse haciendo reaccionar la amida apropiada con cloruro de oxalilo en dicloroetano y calentando para producir el producto. - - - - -

10.

La preparación de realizaciones preferidas de la invención y de algunos de sus precursores se describirá ahora sólo con fines de ilustración, en los procesos siguientes en los cuales la expresión "glyme" se refiere a dimetil-éter de etilenglicol y todas las temperaturas son en grados Celsio. - - - - -

15.

Proceso 1 - Síntesis de precursores de dialquil- ó diaril-fosfonoisotiocianato

Se adquirieron dietil- y difenilclorofosfatos de Adrich Chemical Co. Los otros clorofosfatos de alquilo se sintetizaron según el proceso de Roas y Toet, Rec. trav. chim., 77, 946-55 (1058). - - - - -

20.

Se añadió el apropiado dialquil- o diarilclorofosfato (1 mol), gota a gota, a una disolución, enfriada con hielo, de tiocianato potásico (1,1 mol) en 500 ml de acetona


25.



5. seca. La suspensión que se formó se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 300 ml de benceno y se lavó con agua fría hasta que los lavados registraron un pH de 5. La disolución en benceno se secó con sulfato magnésico y entonces se concentró al vacío dando un líquido amarillo-naranja. El espectro de infrarrojos de estos materiales presentó una fuerte banda de isotiocianato a 4,6-5,1 micras. - - - - -

10. La Tabla 1 presenta los resultados para cuatro de tales síntesis. - - - - -

Tabla 1

<u>Dialquil- o diarilfosfonisotiocianatos</u>	<u>R</u>	<u>Rendimiento</u>
$\begin{array}{c} \text{RO}_2 \text{ P} \text{N}=\text{C}=\text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	CH_3CH_2-	65%
	CH_3-	18,5%
	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	15%
		36%

15. Proceso 2 - Síntesis de precursores de dialquifosfonisotiocianato^a

20. Una disolución, enfriada con hielo, de dietilclorofosfato (20 g, 0,116 mol) en 250 ml de éter se saturó con amoníaco, produciendo una suspensión blanca que se filtró al vacío. Se secó la primera cosecha, proporcionando

415199



un rendimiento de 16,3 g (0,114 mol) de dietilfosforamida, con un punto de fusión de 50-51°. - - - - -

5. A una disolución de dietilfosforamida (16,3 g, 0,114 mol) en 50 ml de 1,2-dicloroetano, se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (18,4 g, 0,145 mol). La disolución que se formó se refluyó y se agitó durante 24 horas y se concentró al vacío. El aceite residual se destiló al vacío proporcionando 10 g (rendimiento 56%) de producto puro, con un punto de ebullición de 102°/15 mm. - - - - -

10. Proceso 3 - Síntesis de precursores de aril- o alquilsulfonilisotiocianato

15. A una disolución de la aril- o alquilsulfonamida (1 mol) y disulfuro de carbono (1 mol) en 500 ml de dimetilformamida seca, se le añadió hidróxido potásico en forma de grageas. La suspensión que se formó se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se añadió más hidróxido potásico (1 mol). La temperatura de la reacción exotérmica se mantuvo a 35° con refrigeración con hielo. Se formó una suspensión espesa que se agitó 24 horas a temperatura ambiente y luego se filtró al vacío. La primera cosecha de material era de alta pureza. La Tabla 2 presenta los resultados de dos de tales síntesis. - - - - -

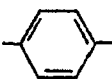
25. A la sal dipotásica (0,48 mol) se le añadió fosgeno (0,5 mol) en una disolución de benceno al 12,5% con refrigeración por hielo y agitación. La suspensión resultante

415199 25



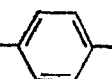
se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo condiciones anhidras y entonces se filtró. El residuo de cloruro potásico se lavó con éter (3 x 100 ml) y el filtrado y los lavados se concentraron al vacío. El aceite amarillo-naranja obtenido era de alta pureza. El espectro de infrarrojos presentó una banda de isotiocianato a 4,9-5,4 micras. La Tabla 3 presenta los resultados de dos de tales síntesis. - -

Tabla 2

10.	<u>Alquil- o arilsulfoniliminoditiocarbonatos dipotásicos</u>	<u>R</u>	<u>Rendimiento</u>	<u>Punto de fusión (°C)</u>
	$\text{R-SO}_2\text{N} = \text{C} \begin{array}{l} \text{SK} \\ \text{SK} \end{array}$	CH ₃	95%	281° (descompuesto)
		CH ₃ CH ₂ -	80%	225-229° (descompuesto)
		CH ₃ - 	70%	242-248° (descompuesto)

15.

Tabla 3

	<u>R</u>	<u>Rendimiento</u>
15.	$\text{R-SO}_2\text{N} = \text{C} = \text{S}$	
	CH ₃ -	95%
	CH ₃ CH ₂ -	91%
20.	CH ₃ - 	89%

Proceso 4 - Síntesis de precursores de arilsulfonilisocianato

Se añadió cloruro de oxalilo (16,5 g, 0,13 mol) en una porción a una suspensión enfriada por hielo de la

415199



5. arilsulfonamida (0,1 mol) en 100 ml de clorobenceno anhidro. La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y entonces se reflujo y se agitó durante 24 horas. La suspensión se enfrió y se filtró al vacío por medio de tierra de diatomeas. El filtrado se liberó de su contenido de disolvente al vacío y el residuo se destiló al vacío para proporcionar el producto. El producto se identificó por la banda de infrarrojos a 4,5 micras, característica del isocianato.

10. La Tabla 4 presenta los resultados de cuatro de tales síntesis. - - - - -

Tabla 4

<u>Arilsulfonil isocianato</u>	<u>R</u>	<u>Rendimiento</u>	<u>Punto de ebullición</u>
15. R-SO ₂ N=C=O		25% véase nota 1	101°/1,75 mm
		5,25%	131-135°/0,3 mm
		85%	véase nota 2
20.		18,5%	130-135°/0,1 mm

Nota 1 - La reacción se inició en disolvente de dicloruro de etileno que luego se substituyó por clorobenceno para efectuar la descomposición térmica del intermedio a unos 148°.

415199

25 MAY



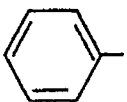
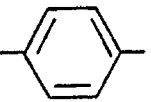
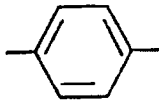
Nota 2 - Reacción realizada con 0,0475 mol de sulfonamida y 0,06 mol de cloruro de oxalilo. El producto se descompone rápidamente a alta temperatura.

Proceso 3 - Síntesis de precursores de alcanoil- o aroiliso-
tiocianato

Se añadió el apropiado cloruro de alcanoil o aroilo (0,25 mol) a una suspensión en benceno de tiocianato de plomo (97 g, 0,3 mol) y la mezcla se refluyó y se agitó durante 24 horas y luego se filtró al vacío a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y se destiló al vacío. El espectro de infrarrojos de estos materiales presentó fuertes bandas de isotiocianato a 4,8-5,2 micras y bandas de R-C=O a 5,8-5,9 micras. - - - - -

La Tabla 5 presenta los resultados de seis de tales síntesis. - - - - -

Tabla 5

<u>Alcanoil- o aroil</u> <u>isotiocianatos</u>	<u>R</u>	<u>Rendi-</u> <u>miento</u>	<u>Punto de ebu-</u> <u>llición</u>
O " RCN = C = S	CH ₃ -	40%	57°/32 mm
	CH ₃ CH ₂ -		81°/60 mm
	C1CH ₂ -	35%	98°/50 mm
		40%	90°/1,3 mm
	CH ₃ 	60%	88°/0,4 mm
	CCl ₃ 	60%	125°/0,2 mm (también, punto de fusión: 61-65°)

41519925 MAYO 1973



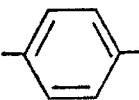
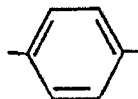
Proceso 6 - Síntesis de precursores de alcanoil- o arciliso-
cianato

5. A una disolución de la amida apropiada en dicloruro de etileno se le añadió, gota a gota, cloruro de oxalilo. La disolución formada se reflujo y se agitó durante 24 horas y se concentró al vacío. El aceite residual se destiló al vacío. - - - - -

La Tabla 6 presenta los resultados de dos de tales síntesis. - - - - -

10.

Tabla 6

<u>Arcilisocianato</u>	<u>R</u>	<u>Rendimiento</u>	<u>Punto de ebullición</u>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{N} = \text{C} = \text{O} \end{array}$	(a) CH_3 	52,5%	94-95°/4,5 mm
	(b) O N 	86%	Véase nota 3

15.

	<u>amida</u> <u>mol</u>	<u>cloruro de oxalilo</u> <u>(mol)</u>	<u>Disolvente</u>
(a)	0,1	0,12	200 ml
(b)	0,1	0,13	350 ml

20.

Nota 3 - Sólido que presentó ligera descomposición a 90°; el producto de descomposición permaneció sólido a 225°. Otra muestra presentó una descomposición total cuando se colocó en un baño precalentado a 130°.

415199 25



Proceso 7 - Preparación de mono(dialquilfosfono)tioureídos

A una disolución de la deseada diamina o-fenileno (1 mol) en glyme seco (300 ml) se le añadió gota a gota, con refrigeración por hielo, el fosfonoisotiocianato (1 mol). Después de agitar la suspensión durante 24 horas, el producto se aisló por filtración. La cosecha inicial proporcionó producto puro. La Tabla 7 presenta los resultados de dos de tales síntesis. -----

Tabla 7

10.	<u>Mono(dialquilfosfono)tioureídos</u>	<u>R</u>	<u>Rendimiento</u>	<u>Punto de fusión</u>
		(a) CH ₃ CH ₂ -	68%	135-138º (descompuesto)
15.		(b) (CH ₃) ₂ CH-	59%	116-117,5º

Análisis elemental de los compuestos de la Tabla 7

	<u>Carbono</u>		<u>Hidrógeno</u>		<u>Nitrógeno</u>	
	<u>Calculado</u>	<u>Hallado</u>	<u>Calculado</u>	<u>Hallado</u>	<u>Calculado</u>	<u>Hallado</u>
	(a) 43,6	43,10	5,99	6,12	13,85	13,71
20.	(b) 47,11	47,25	6,70	6,45	12,78	12,78

Proceso 8 - Preparación de compuestos de 1-(3-dialquilfosfono)tioureído)-2-(3-arilsulfonilureído)benzeno

A una suspensión en glyme u otro disolvente, según lo indicado, del apropiado mono(dialquilfosfono)tioureído

415199

25



(DAPT) preparado de manera general según el Proceso 7, se le añadió gota a gota y rápidamente el arilsulfonilisocianato (AIC). Durante una reacción ligeramente exotérmica la mezcla se convirtió en una disolución; excepto en cuanto se indica lo contrario, se mantuvo a temperatura ambiente durante el período indicado de reacción y se formó un precipitado. El producto se aisló por filtración al vacío y se identificó por análisis elemental y espectro de infrarrojos. - -

La Tabla 8 presenta los resultados de seis de tales síntesis de las cuales la (b) y (b') son resultados alternativos del mismo compuesto. - - - - -

Tabla 8

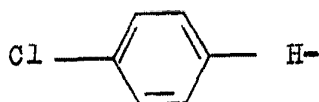
Compuesto	R	R'	Rendimiento	Punto de fusión	
<p>15.</p>	(a)	H-	100%	174-175º (descompuesto)	
	(b)	CH ₃ -	H-	77%	162-164º (descompuesto)
	(b')	CH ₃ -	H-	94%	168-169º (descompuesto)
20.	(c)	CH ₃ -	Cl-	18,7%	96-106º (descompuesto)
25.					

25 MAY



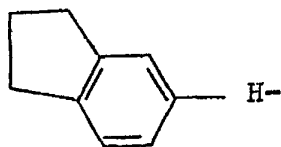
415199

(d)



86,5% 162-165g
(descom-
puesto)

(e)



56% 167-169g
(descom-
puesto)

		<u>DAPT</u> (mol)	<u>AIC</u> (mol)	<u>Disolvente</u>	<u>Tiempo</u> <u>reac-</u> <u>ción</u>	<u>Otras condiciones</u>
10.	(a)	0,0123	0,0123	15 ml glyme	24 h	Calentado a 50g durante 2 min al final de la reacción, con lo que se formó ppt.
15.	(b)	0,00595	0,00595	60 ml benceno	2,5 h	Reacción conducida a reflujo
	(b')	1,0	1,0	150 ml glyme	1 h	
	(c)	0,01	0,01	15 ml glyme	4 h	Se utilizó agua para producir ppt.
20.	(d)	0,02	0,02	15 ml glyme	15 min	
	(e)	0,0092	0,0092	15 ml glyme	24 h	

Proceso 9 - Preparación de compuestos de 2-(3-dialquillos-
fonotioureído)-2-(3-aroilureído)benceno

25. El mono(dialquillosfono)tioureído (DAPT) preparado de manera general según el proceso 7 y el aroilisocianato (AIC) se dejaron reaccionar a temperatura ambiente de la manera indicada. El producto se aisló por filtración al vacío y se identificó por análisis elemental y espectro de infrarrojos. - - - - -

415199



La Tabla 9 presenta los resultados de dos de tales preparaciones. - - - - -

Tabla 9

5.	<u>Compuesto</u>	<u>R</u>	<u>Rendi- miento</u>	<u>Punto de fu- sión (°C)</u>	
			<p>91%</p> <p>91%</p>	<p>Véase nota 4</p> <p>240-240° (des- compuesto)</p>	
10.	<u>DAPT</u> (mol)	<u>AlC</u> (mol)	<u>Disolvente</u>	<u>Tiempo reacción</u>	<u>Otras condiciones</u>
	(a) 0,01	0,01	10 ml glyme	10 min	Producto formado inmediatamente
15.	(b) 0,01	0,01	100 ml aceto nitrilo	30 min	Reaccionantes aña- didos simultánea- mente al disolven- te. La suspensión del producto se formó inmediata- mente
20.					

Nota 4 - A 177° el compuesto se convierte en una substancia que se descompone a 235-240° en un líquido amarillo.

Proceso 10 - Preparación de mono(dialquiltosfono)ureidos

25. Se añadió gota a gota dietiltosfonoisocianato (10 g, 0,05575 mol) en 5 ml de glyme a una disolución enfriada por hielo de o-fenilendiamina (6,03 g, 0,05575 mol) en 25 ml de glyme. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y entonces se filtró al vacío, propor-

415199

25



cionando 12,5 g de producto (rendimiento 76%), punto de fusión 137-140° (ligera descomposición). El compuesto se identificó por espectro de infrarrojos y análisis elemental. -

Proceso 11 - Preparación de compuestos de 1-(3-dialquilfosfonoureido)-2-(3-alcanoil- o aroil- o alquilsulfonil- o arilsulfonilureido o -tioureido)benzeno

5.

El mono(dialquilfosfono)ureido (DAPU) preparado de manera general según el Proceso 10 se suspendió en glyme y entonces se añadió el apropiado alcanoil-, aroil-, alquilsulfonil- o arilsulfonilisocianato o isotiocianato (AIC). Se formó una disolución con ligera exotermia y entonces resultó una suspensión que se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado. La suspensión se filtró al vacío y el producto se identificó por análisis elemental y espectro de infrarrojos. Cada uno de los compuestos poseía la banda de carbonilo de la fosfonourea a 5,9-6 micras. - - - - -

10.

15.

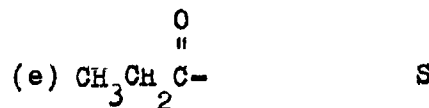
La Tabla 10 presenta los resultados de cinco de tales preparaciones. - - - - -

Tabla 10

Compuesto	R	X
	(a) CH ₃ SO ₂ -	S
	(b) CH ₃ CH ₂ SO ₂ -	S
	(c) CH ₃ --SO ₂ -	O

20.

- 22 -
415199



	DAPU (mol)	AIC (mol)	Glyme (ml)	Tiempo reacción	Rendi- miento	Punto de fusión (°C)
5.	(a) 0,01	0,03	20	30 min	78%	169-171° (descompues- to)
	(b) 0,01	0,02	20	30 min	71%	169-170° " "
10.	(c) 0,00523	0,00523	10 (véase no ta 5)	30 min	86%	136-140° " "
	(d) 0,01	0,025	20	30 min	59%	183-184° " "
	(e) 0,01	0,03	20	18 h	37%	183,5-185° " "

15. Nota 5 - La suspensión se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche antes de separar el producto.

Proceso 12 - Preparación de compuestos de 1-(3-dialquilsulfonotioureído)-2-(3-alquilsulfoniltioureído)benzeno

20. A una suspensión fina del apropiado mono(dialquilsulfono)tioureído (0,2 mol) en glyme seco (400 ml) se le añadió, gota a gota y a temperatura ambiente, el deseado alquilsulfonilisotiocianato (0,3 mol). No se dejó que la temperatura sobrepasara los 35° mientras la disolución se agitaba durante el tiempo indicado en la Tabla 11. El producto se aisló por filtración de la mezcla de reacción y se

25. halló que era puro. La Tabla 11 presenta los resultados de cuatro de tales síntesis. - - - - -

415199



Tabla 11

Compuestos	R	R [≠]	X
5.	(a) CH ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	H-
	(b) CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	H-
	(c) CH ₃ -	(CH ₃) ₂ CH-	H-
	(d) CH ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	Cl-

Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Tiempo reacción
(a) 162-163° (descompuesto)	91%	30 min
(b) 148-151° (descompuesto)	27%	18 n
(c) 165-165,5° (descompuesto)	72%	15 min
(d) 168° (descompuesto)	84%	30 min

Proceso 13 - Preparación de compuestos de 1-(3-dialquiltios-
fotiocureído)-2-(3-alcanoil- y aroiltiocureído)benzeno

15. A una suspensión fina del apropiado mono(dialquil-
fosfono)tiocureído (DAPT en la Tabla 12) en glyme seco se le
añadió, gota a gota y a temperatura ambiente, el deseado
alcanoil- o aroiltiocureído (AITC en la Tabla 12). Se formó
inmediatamente una disolución, con ligera exotermia, a la
que siguió la formación de un precipitado. La reacción se
20. dejó proseguir a temperatura ambiente durante el tiempo in-
dicado. El producto se aisló por filtración al vacío de la
suspensión. La Tabla 12 presenta los resultados de siete de
tales síntesis. - - - - -



415199

Tabla 12

5.	<u>Compuestos</u>	<u>R</u>	<u>R[≠]</u>			
		$ \begin{array}{c} \text{S} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{NHCNHP}(\text{OR}^{\neq})_2 \\ \text{NHCNHC} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array} $	(a) CH_3- (b) CH_3CH_2- (c) CH_3 (d) ClCH_2- (e) (f) CH_3 - (g) CCl_3 -	CH_3CH_2- CH_3CH_2- $\text{ClCH}_2\text{CH}_2-$ CH_3CH_2- CH_3CH_2- CH_3CH_2-		
10.	<u>Punto de fusión (°C)</u>	<u>Rendi-</u>	<u>Tiempo</u>	<u>DAPT</u>	<u>AIC</u>	<u>Glyme</u>
	(a) 157,5-159°	74%	30 min	0,01	0,03	30 ml
	(b) 155-156,5°	84%	15 min	0,02	0,04	30 ml
	(c) 162-164° (desc.)	91%	3 h	0,01	0,03	20 ml
	(d) 129-130° (desc.)	17,8%	24 h	0,02	0,02	25 ml
15.	(e) 175-176° (desc.)	81%	25 h	0,02	0,04	20 ml
	(f) 160-162,5° (desc.)	77%	5 min	0,01	0,01	10 ml
	(g) 130,5-132,5° (desc.)	31%	5 h	0,01	0,01	10 ml

20. Todos los procesos mencionados se han descrito con referencia a diaminas de ortofenileno. Se emplearon las mismas técnicas de preparación con otras diaminas aromáticas, tales como 1,2-naftalendiaminas, 3,4-naftalendiaminas, 1,2- ó 2,3-antracendiaminas, 1,2-, 2,3- ó 9,10-renantrendiaminas. Por ejemplo, el derivado de 2,3-naftaleno correspondiente

415199

25



al compuesto descrito en el método 8(b) de preparación se produjo de la misma manera que el compuesto 8(d) utilizando 2,3-naftalendiamina en vez de ortofenilendiamina. El compuesto resultante de esta síntesis tenía una temperatura de descomposición de 175º a 178ºC. Tenía una estructura teórica de $C_{23}H_{27}N_4O_6PS_2$. Teóricamente, este compuesto contiene 50,17% de carbono, 4,94% de hidrógeno y 10,18% de nitrógeno. El compuesto producido tenía 50,61% de carbono, 5,03% de hidrógeno y 10,3% de nitrógeno. Este compuesto tenía substancialmente la misma actividad antihelmíntica que el correspondiente compuesto 8(b) que tenía un núcleo de renileno en vez del núcleo de naftaleno. - - - - -

El derivado de 2,3-naftaleno correspondiente al compuesto descrito en el método 7 de preparación (Tabla 7 (a)) se produjo de la misma manera que el compuesto 7 (a) utilizando 2,3-naftalendiamina en vez de ortofenilendiamina. El compuesto resultante de esta síntesis tenía una temperatura de descomposición de 148 a 151ºC y la estructura teórica $C_{15}H_{20}N_3O_3PS$. Teóricamente, este compuesto contiene 50,98% de carbono, 5,71% de hidrógeno y 11,89% de nitrógeno. El compuesto producido tenía 50,79% de carbono, 5,78% de hidrógeno y 11,79% de nitrógeno. Este compuesto tenía una efectiva actividad antihelmíntica, pero era algo menos eficaz que el correspondiente compuesto 7 (a) que tenía un núcleo de renileno en vez del núcleo de naftaleno. - - - - -

El derivado de 9,10-fenantreno correspondiente al compuesto 7 (a) se produjo también utilizando 9,10-fenantrendiamina en vez de ortofenilendiamina. El compuesto resultan-

415199

25 MAYO



te de esta síntesis tenía una temperatura de descomposición de 175 a 177°C y la estructura teórica $C_{19}H_{22}N_3O_3PS$. Teóricamente, este compuesto contiene 56,56% de carbono, 5,50% de hidrógeno, 10,42% de nitrógeno y 7,68% de fósforo. El

5. compuesto producido tenía 56,55% de carbono, 5,41% de hidrógeno, 10,13% de nitrógeno y 7,40% de fósforo. Este compuesto tenía una eficaz actividad antihelmíntica pero era algo menos eficaz que el correspondiente compuesto 7(a), que tenía un núcleo de fenileno en vez del núcleo de fenaritreno,

10. por lo que se refiere a sus propiedades profilácticas. - -

Todos los compuestos descritos en esta solicitud pueden utilizarse como antihelmínticos para combatir infecciones en, por ejemplo, gatos, perros, ovejas, ganado porcino, ganado bovino, ganado equino, aves y en el ser humano.

15. Estos compuestos pueden administrarse en forma líquida o, preferentemente, en tabletas. - - - - -

Los compuestos preparados y utilizados según esta invención pueden combinarse ventajosamente con otros antihelmínticos, tales como tiabendazol, fenotiacina, piperacina, petramisol, pirantel, niclosamida, bunamidina y las combinaciones de los nuevos antihelmínticos preparados según esta invención con conocidos antihelmínticos poseen utilidad clínica. Por ello la presente invención preve las formas de dosificación apropiada que contienen una pluralidad

20. de compuestos antihelmínticamente activos. - - - - -

25.

Así, las composiciones antihelmínticas preparadas y utilizadas según la invención comprenden uno o más de los

415199



28 1973

- compuestos antihelmínticos preparados según esta invención en una composición sólida con un diluyente, agente de recubrimiento, vehículo, aglomerante, carga, agente de suspensión, agente de desintegración, lubricante, pienso, suplemento dietético, agente espesante, conservante, odorante, farmacéuticamente aceptables y/u otros compuestos farmacéuticamente activos o en forma de una disolución o dispersión de tal composición sólida en un diluyente líquido. - - - - -
- 5.
10. Las composiciones sólidas pueden proveerse adecuadamente en forma de una cápsula, píldora, tableta o disolución que se preparan adecuadamente por mezclado íntimo y uniforme del ingrediente activo con diluyentes, cargas, agentes de recubrimiento, agentes de desintegración, agentes lubricantes, aglomerantes, agentes espesantes y/o conservantes adecuados finamente divididos. Los aglomerantes adecuados incluyen lactosa, cloruro sódico, caolín, sulfato cálcico, pasta de almidón, carbonato cálcico, gelatina, metilcelulosa y etilcelulosa. El almidón de patata y el maíz seco son desintegradores adecuados. Los lubricantes incluyen estearato cálcico, estearato magnésico, talco, aceites vegetales hidrogenados y manteca de cacao. Los agentes de recubrimiento incluyen caolín acacia, goma laca, sucrosa, almidón en polvo, acetato de celulosa, ftalato, cera de abejas, polivinilpirrolidona y carbonato cálcico. Son ejemplos de
- 15.
- 20.
25. otros vehículos o diluyentes los vehículos sólidos ingeribles, tales como granos secos de destilería, harina de maíz, harina de cítrico, residuos de fermentación, cáscaras, con-

415199

25 MAYO



- 5. chas molidas, arcilla de atapulgus, desechos de trigo, solubles de melazas, harina de mazorca de maiz, sustancias vegetales comestibles, harina de soja tostada y descascarillada, soja, micelas antibióticas, residuos del molido de soja y cal triturada. Otros vehículos o diluyentes incluyen el alcohol, la glicerina y el ácido cítrico, los agentes espesantes incluyen el tragacanto, la carrageenina y la pectina; los agentes tensioactivos incluyen el laurilsulfato sódico y el cloruro de benzalconio; los conservantes incluyen el ácido benzoico y el sórbico. - - - - -
- 10.

El mezclado del agente antihelmíntico con los otros ingredientes sólidos puede efectuarse por molido, agitación, trituración o tratamiento conjunto en tambor. - - -

- 15. Para las cápsulas, el ingrediente activo se mezcla usualmente con los otros componentes, tales como el diluyente, y entonces la mezcla se introduce en la cápsula. Las píldoras contienen usualmente el ingrediente activo, un aglomerante y un lubricante mezclados conjuntamente. - -

- 20. Una formulación típica de tabletas incluiría un agente aglomerante, desintegrante, lubricante, odorante y de recubrimiento. - - - - -

Pueden ser preferibles las tabletas aromatizadas masticables. - - - - -

- 25. Los ingredientes para cápsulas son agitados en general lo suficiente para obtener un producto uniformemente en polvo que entonces se utiliza para el relleno de cápsulas de gelatina, tanto de los tipos de envoltente dura como

415199

25M



de envoltente blanda y elástica. Las cápsulas deben elegirse de forma que sean de un tamaño tal que pueda alojar una cantidad suficiente de material para proporcionar una cantidad eficaz de antihelmíntico por unidad. Desde luego, pueden emplearse con facilidad, según se desee o necesite, cápsulas mayores o menores para diferentes concentraciones de agente activo. - - - - -

5.

Cuando un animal está enfermo de helmintiasis, su tratamiento comprende la administración oral en una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos uno de los antihelmínticos preparados y utilizados según la invención. La dosis real a administrar de una vez o en un período prolongado variará, desde luego, con el animal particular que se esté tratando. - - - - -

10.

El ingrediente activo puede administrarse en forma de una disolución líquida o en emulsión. En la primera aplicación el ingrediente activo sólido se mezcla usualmente con un agente de suspensión, tal como Dentonite, y el producto sólido se añade al agua inmediatamente antes de la administración. - - - - -

15.

Se prefieren los líquidos aromatizados. - - - - -

20.

El ingrediente activo puede administrarse en formulaciones de alimento de animales. El ingrediente activo mezclado con un vehículo y/o con otro ingrediente mencionado anteriormente puede ser en forma de grageas para la mezcla, por ejemplo, con alimento de ovejas en forma de grageas. Además, cuando el diluyente es cloruro sódico el agente

25.

415199 25 MAYO 1951



te antihelmíntico puede administrarse en forma de una barra de sal o de un bloque de sal. - - - - -

5. Según ello, la invención proporciona también un método de combatir las infecciones por helmintos en un animal anfitrión distinto del hombre, el cual método comprende administrar un compuesto preparado según la invención, sólo o en una composición, como se describe en la presente, al animal, en una dosis antihelmíntica eficaz. - - - - -

10. En el caso del hombre, deben considerarse, al determinar la dosis a emplear en cualquier situación dada, factores tales como la edad, el peso, el grado de helmintiasis y la salud general del paciente. Desde luego, la dosis adecuada puede administrarse como una sola dosis diaria o, más preferentemente, extendida en varias dosis para dos, 15. tres o cuatro veces diarias. - - - - -

20. Para el uso contra las especies de lombrices planas y redondas, los compuestos preparados se administran más deseablemente a una dosis de 12 a 100 mg/kg de peso corporal; en cambio para el uso contra solamente lombrices planas, la dosis eficaz puede ser algo inferior, por ejemplo de 3 a 50 mg/kg de peso corporal. La gama general de dosis es de 3 a 500 mg/kg de peso corporal. - - - - -

25. Se dan ahora en los siguientes ejemplos realizaciones preferidas de composiciones preparadas según la invención, ejemplos que presentan formulaciones para tabletas y tabletas masticables. - - - - -

415199

25



EJEMPLO I

Se formula una tableta de la siguiente composición: - - - -

	Compuesto activo	220	mg
	Lactosa	53,23	mg
5.	Gel de silicato magnésico alumínico	2,24	mg
	Almidón	13,13	mg
	Estearato cálcico.....	0,65	mg
	Celulosa microcristalina	35,75	mg
		TOTAL	325 mg

10. Una granulación que contiene agua por el uso del silicato magnésico alumínico y almidón en forma de pastas, se dispone en tabletas para formar tabletas no recubiertas, planas, con un hendido en dos o cuatro partes, de una dureza S.C.A. de 6 a 9. Se administra el número (y la fracción) apropiado de tabletas al anfitrión, por ejemplo una tableta por cada 20 libras (aprox., 9 kg) de peso corporal. - - - -
- 15.

EJEMPLO II

20. Una formulación alternativa es en forma de una tableta masticable y de buen sabor. Cada tableta masticable contiene: - - - - -

	Compuesto activo	110	mg
	Harina seca de pescado	1027	mg
	Polvo seco de hígado de bovino	1027	mg
	Harina de aceite de soja	97	mg
25.	Azúcar de caña	239	mg
		TOTAL	2500 mg

415199

25.11.11



N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - -

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

5. 1.- Procedimiento para la producción de un compuesto antihelmíntico de arileno, cuyas valencias libres son satisfechas por: (1) un grupo fosfonourado fijado al núcleo arileno a través de una valencia libre del grupo urado y (2) uno de los siguientes substituyentes que contienen nitrógeno: grupos amino y grupos acilurado, fijados al núcleo arileno a través de una valencia libre del grupo urado, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una diamina de arileno con - - - - -

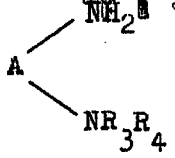
15. (a) una cantidad substancialmente equimolar de un fosfonoisotiocianato o fosfonoisocianato, y cuando el compuesto deseado contiene un grupo acilurado, con - - - - -

20. (b) una cantidad substancialmente equimolar de un acilisocianato o acilisotiocianato, realizándose las reacciones con (a) y (b) en cualquier orden y comprendiéndose, en la expresión "urado", los grupos "ureído" y "tioureído". - - - -

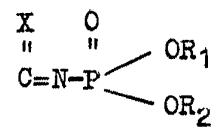
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una diamina de arileno de la fórmula - - - - -



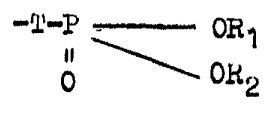
415199



en un disolvente aprótico con un fosfonisocianato o isotiocianato de la fórmula - - - - -



5. para substituir el grupo -NH₂ con un grupo de la fórmula - -



y, opcionalmente, hacer reaccionar este compuesto o la diamina de arileno antes de la anterior reacción con un acilisocianato o isotiocianato para substituir el grupo -NR₃R₄

10. con un grupo acilurado, siendo A un grupo arileno; T es un grupo urado; R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o grupos alifáticos monovalentes en C₁ a C₁₈, con la condición de que cuando debe realizarse la reacción con el acilisocianato o isotiocianato R₃ y R₄

15. sean ambos hidrógeno; y R₁ y R₂ son grupos alifáticos monovalentes en C₁ a C₁₈ iguales o diferentes, o grupos aromáticos monovalentes. - - - - -

20. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por actuar de tal forma que el grupo fosfonourado y el segundo substituyente que contiene nitrógeno se hallen en átomos de carbono vicinales del anillo de arileno. - - -

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, carac-



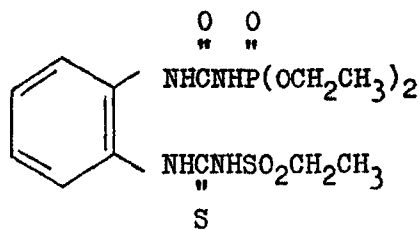
415199²⁵ MAY 1953



- fenilo o fenilo sustituido; cada R¹ es independientemente alquilo "inferior", alcoxi "inferior", alqueno "inferior", halógeno o nitro o dos grupos R¹ comprenden un grupo metilendioxi; n es 0 ó un entero de uno a cuatro cuando A es fenileno ó 0 ó un entero de uno a seis cuando A es benzofenileno y R² es hidrógeno, alquilo "inferior" ó $\overset{X^1}{\underset{\text{CNHR}^3}{\text{N}}}$ en que X¹ es O ó S, y en que R³ es alquilsulfonilo inferior, alilsulfonilo, bencensulfonilo, bencensulfonilo sustituido, alcanofilo "inferior", benzofilo o benzofilo sustituido, significando la expresión "inferior" "C₁ a C₆". - - - - -
- 5.
- 10.

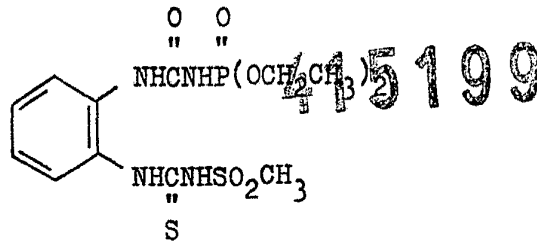
7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque X es O, R² es $\overset{S}{\underset{\text{CNHR}^3}{\text{N}}}$ y R³ es alquilsulfonilo "inferior". - - - - -

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de la fórmula: - - - - -



9.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de la fórmula: - - - - -

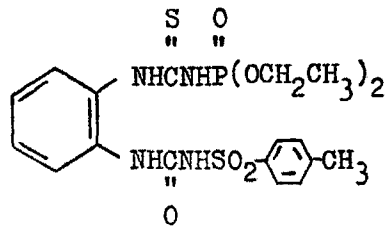




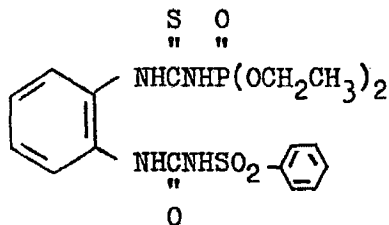
25

10.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque X es S, R² es $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^3$ y R³ es bencensulfonilo o bencensulfonilo sustituido. - - - - -

5. 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de la fórmula: - - - - -

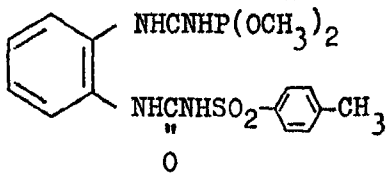


10. 12.- procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de la fórmula: - - - - -



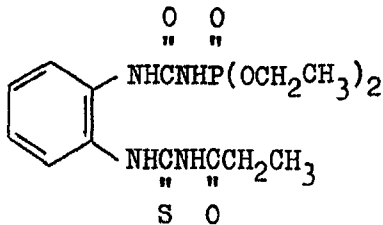
15. 13.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de la fórmula: - - - - -





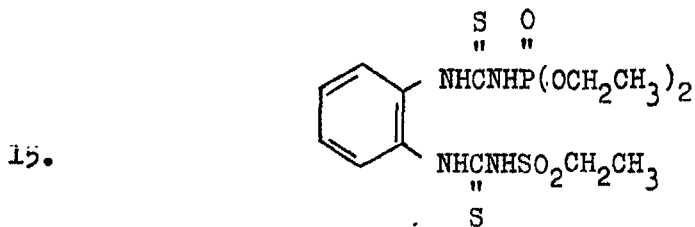
14.- Procedimiento según la reivindicación 6, ca-
 racterizado porque S es O, R² es $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CNHR}^3 \end{array}$ y R³ es alcianoilo
 "inferior". - - - - -

5. 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, ca-
 racterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de
 la fórmula: - - - - -



10. 16.- Procedimiento según la reivindicación 6, ca-
 racterizada porque X es S, R² es $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CNHR}^3 \end{array}$ y R³ es alquilsul-
 fonilo inferior. - - - - -

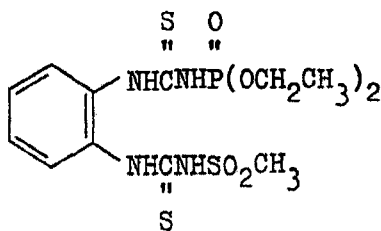
17.- Procedimiento según la reivindicación 16, ca-
 racterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea
 de la fórmula: - - - - -



415199



18.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de la fórmula: - - - - -

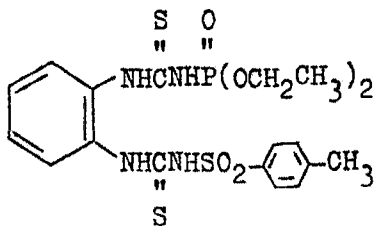


5.

19.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque R² es $\text{S} \parallel \text{CNHR}^3$ y R³ es bencensulfonilo o p-toluensulfonilo. - - - - -

20.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de la fórmula: - - - - -

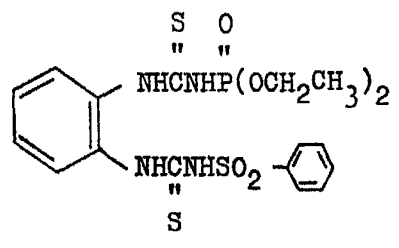
10.



21.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de la fórmula: - - - - -

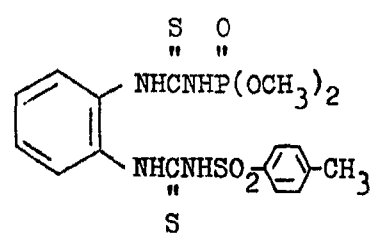


- 39 415199



22.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de la fórmula: - - - - -

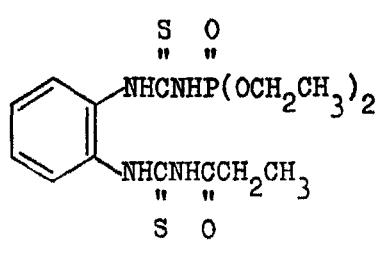
5.



23.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque X es S, R² es $\overset{\text{S}}{\parallel}\text{CNHR}^3$ y R³ es alcanoilo inferior. - - - - -

10.

24.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de la fórmula: - - - - -



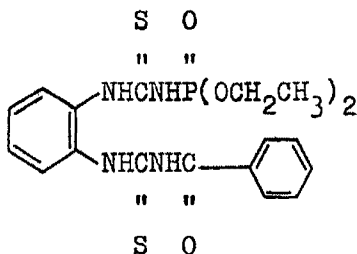
25.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque R² es $\overset{\text{S}}{\parallel}\text{CNHR}^3$ y R³ es benzoílo o benzoílo substituído. - - - - -

15.

- 40 -
415199 25 MAYO



26.- Procedimiento según la reivindicación 25, ca-
racterizado por actuar de tal forma que el compuesto sea de
la fórmula:



27.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN COM-
5. PUESTO ANTIHELMINTICO DE ARILENO". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de cuarenta hojas, foliadas y
mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 25 MAYO 1973
P.A. M. CURELL SUÑOL

maf.