

0-2-10897C

X-JA



13010

421430

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:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

entidad japonesa, domiciliada en No. 9,  
Kandatsukasa-Cho, Chiyoda-ku, Tokyo,  
Japón, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS  
CARBOSTIRILO"

=====

Inventores: Kazuyuki Nakagawa, Shiro Yoshizaki,  
Nanami Murakami e Hideo Mori

Prioridad: Solicitud de patente en Japón nº  
125857/1972 de fecha 14 diciembre  
1972.



Inv. Cl.: <u>CO7D11AG1K</u>
<u>MEMORIA DESCRIPTIVA</u>

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO DE LA INVENCION

5. Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de 5-, 6-, 7- ó 8-(2-hidroxi-3-alquilamino)propoxycarboestirilo, útiles como agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. - - - - -

2. DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

10. Es bien conocido que ciertos derivados carbostirilo presentan actividades farmacéuticas útiles. Se han revelado compuestos representativos de este tipo en Journal of Medical Chemistry, Vol. 15, No. 3, pp 260 - 266 (1972), publicación de patente japonesa Nº 38789/1971 y Chemical Abstracts, 62, 1b 212e (1965), etc. Sin embargo, estas referencias de la técnica anterior no enseñan que los compuestos que tienen un grupo (2-hidroxi-3-alquilamino)propoxi en una posición 5, 6, 7 ó 8 de una mitad carbostirilo poseen una excelente actividad bloqueadora beta-adrenérgica. - - -

20. Los inventores de la presente han hallado que nuevos derivados 3,4-dihidrocarbostirilo que tienen un grupo



13 DIC

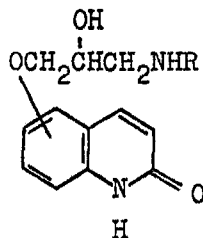
5. aminopropoxi 3-substituído en la posición 5, 6, 7 ó 8 de la mitad carbostirilo poseen una útil actividad bloqueadora beta-adrenérgica, como se describe en la solicitud de patente española 412.484, presentada el 9 marzo 1973, a nombre del mismo solicitante. - - - - -

10. Como resultado de nuevas investigaciones sobre otros derivados, se ha hallado inesperadamente que los compuestos que tienen un grupo (2-hidroxi-3-alquilamino)propoxi en la posición 5, 6, 7 ó 8 de la mitad carbostirilo presentan la anterior actividad farmacológica y que estos compuestos pueden prepararse fácilmente a partir del correspondiente 5-, 6-, 7- ó 8-(2,3-epoxi)propoxycarbostirilo o 5-, 6-, 7- ó 8-(2-hidroxi-3-halo)propoxycarbostirilo o una mezcla de ambos, manteniendo la actividad farmacológica bloqueadora beta-adrenérgica. - - - - -

15.

RESUMEN DE LA INVENCION

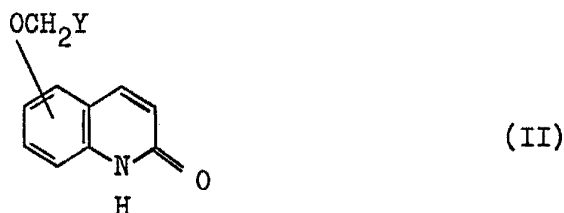
La presente invención proporciona un procedimiento para producir 5-, 6-, 7- ó 8-(2-hidroxi-3-alquilamino)propoxycarbostirilos que tienen la fórmula (I) - - - - -



(I)



en la cual R representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, el cual procedimiento consiste en hacer reaccionar un carbostirilo 5-, 6-, 7- ó 8-substituído, representado por la fórmula (II) - -



5. en la cual Y representa un grupo  $\begin{matrix} -CH-CH_2 \\ | \\ O \end{matrix}$  o un grupo  $\begin{matrix} -CH-CH_2-X \\ | \\ OH \end{matrix}$  en la cual X representa un átomo de halógeno, con una alquili lamina inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los compuestos de la fórmula (I) son útiles como agentes bloquea dores beta-adrenérgicos. - - - - -

10. DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los 5-, 6-, 7- ó 8-(2-hidroxi-3-alquilamino)propoxi carbostirilos representados por la fórmula (I) anterior y sus sales de adición de ácido presentan una actividad bloqueadora beta-adrenérgica y son útiles como fármacos para el tratamiento de enfermedades en esclerosis coronaria tales como arritmia, taquicardia, angina de pecho, insuficiencia coronaria, hipertensión, etc. - - - - -

15. Las sales de adición de ácido de los derivados carbostirilo preparados según la presente invención pueden obtenerse fácilmente utilizando procesos bien conocidos por

20.



13 DIC

reacción con ácidos inorgánicos y orgánicos. Son ejemplos típicos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables los cloruros, bromuros, sulfatos, fosfatos, oxalatos, maleatos, citratos y similares. - - - - -

5. El compuesto representado por la fórmula (II) anterior que se utiliza como material de partida en el procedimiento de la presente invención es también un compuesto nuevo y puede prepararse haciendo reaccionar un hidroxycarbostirilo conocido y una epihalohidrina en presencia de un catalizador básico. - - - - -
- 10.

- Los 5-, 6-, 7- y 8-hidroxycarbostirilos utilizados para la preparación del material de partida empleado en la presente invención se describen en Berichte, Vol. 20, página 2172, 1887; Journal of Organic Chemistry, Vol. 36, pp 3490-3493, 1971 e ibid, Vol. 33, pp 1089-1092, 1968. Expuesto brevemente, el 5-hidroxycarbostirilo puede prepararse fundiendo 5-hidroxiquinolina con un álcali cáustico como hidróxido sódico o hidróxido potásico y el 8-hidroxycarbostirilo puede prepararse haciendo reaccionar 8-hidroxiquinolina con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial para producir 1-óxido de 8-hidroxiquinolina que luego se refluye en anhídrido acético para obtener acetoxycarbostirilo, e hidrolizando el acetoxycarbostirilo resultante con ácido clorhídrico concentrado para dar el deseado 8-hidroxycarbostirilo. Los 6- y 7-hidroxycarbostirilos pueden prepararse de manera similar a las descritas anteriormente. - - - - -
- 15.
- 20.
- 25.



13 DIL.

- Son ejemplos adecuados de epihalohidrina la epibromohidrina, epiclorohidrina o epiyodohidrina, preferentemente epiclorohidrina. Los compuestos básicos adecuados son metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos y bases orgánicas. Los ejemplos preferidos de los compuestos básicos son sodio metálico, potasio metálico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, piperidina, piperacina, piperidina, alquilaminas inferiores, tales como dietilamina, trietilamina, metilamina y similares. La reacción entre el hidroxycarboestirilo y la epihalohidrina puede realizarse en ausencia de disolventes, pero se realiza preferentemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo alcoholes inferiores, agua, alquilacetato inferior y cetonas. Los ejemplos adecuados de alcoholes inferiores son metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol y similares. Los ejemplos adecuados de alquilacetatos inferiores son etilacetato, metilacetato, propilacetato y similares. Los ejemplos adecuados de cetonas son acetona y metiletilcetona. Aunque puede utilizarse cualquier combinación del disolvente y del compuesto básico, se prefiere elegir el disolvente en función del compuesto básico utilizado. En las realizaciones preferidas, se utilizan alcoholes inferiores, con metales alcalinos, y agua, con hidróxidos de metales alcalinos. Cuando los compuestos básicos son bases orgánicas, la reacción puede realizarse sin utilizar ningún disolvente o con un alcohol inferior, alquilacetato inferior o cetona. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

La temperatura de reacción puede variar entre 0°



- y el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferentemente entre 50° y el punto de ebullición del disolvente, durante un período de 4 a 6 horas y, preferentemente, de 4 a 5 horas, cuando se utilizan metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos como compuesto básico, y la temperatura de reacción puede variar de 0° a 120°C y, preferentemente, de 80° a 120°C durante un período de 4 a 6 horas, preferentemente 5 a 6 horas, cuando se utilizan bases orgánicas como compuesto básico. La reacción se realiza usualmente a presión atmosférica. En esta reacción, se obtienen tanto derivados 5-, 6-, 7- ó 8-(2,3-epoxi)propoxi-carbostirilo como derivados 5-, 6-, 7- ó 8-(2-hidroxi-3-halo)propoxi-carbostirilo (fórmula (II) en la cual Y es  $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad / \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$  y  $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2\text{X} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ , respectivamente) como producto de reacción. La
5. 10. 15. 20. 25.
- proporción del compuesto 2,3-epoxi y del compuesto 2-hidroxi-3-halo en el producto varía con el tipo de los compuestos básicos utilizados o con la posición a la que se fija tal substituyente propoxi. El primer compuesto se produce predominantemente cuando la reacción se realiza en presencia de compuestos fuertemente básicos, tales como metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalinos según se ha indicado anteriormente o en el caso de producir un compuesto carbostirilo 5-substituído, y el último compuesto se produce predominantemente cuando la reacción se realiza en presencia de compuestos débilmente básicos, tales como bases orgánicas, en particular piperidina, y se utiliza la epihalohidrina en exceso, o en el caso de producir compuesto car



carbostirilo 8-substituído. - - - - -

Estos productos pueden ser separados unos de otros por procesos convencionales, por ejemplo cristalización fraccionaria, pero se separan preferentemente por cromatografía en columna utilizando una columna rellena de alúmina activa, gel de sílice o similares. El producto así obtenido, es decir una mezcla de compuestos 2,3-epoxi y 3-halo, puede utilizarse como material de partida para la preparación de los compuestos según la presente invención. Alternativamente, los componentes pueden separarse y utilizarse ca da uno como material de partida. En cualquier caso, la reac ción puede efectuarse de la misma manera sin afectar adver samente la pureza y el rendimiento del producto deseado. --

La reacción entre un carbostirilo 5-substituído y una alquilamina inferior puede realizarse utilizando de 2 a 40 moles y, preferentemente, de 2 a 5 moles por mol de un carbostirilo 5-substituído. Son ejemplos adecuados de la al quilamina inferior las alquilaminas mono- o disubstituídas que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilami- na, dimetilamina, etilamina, isopropilamina, t-butilamina, sec-butilamina y similares. Esta reacción puede realizarse en presencia o ausencia de disolvente, pero se prefiere uti lizar un disolvente orgánico tal como un alcohol, por ejem plo metanol, etanol, isopropanol, un éster, por ejemplo ace tato de etilo, un éter, por ejemplo éter de etilo, cloroforo mo y similares. Cuando la reacción se realiza en ausencia de un disolvente orgánico, un exceso del reactivo alquilami



13 DIC

- na inferior sirve también como medio de reacción. En cualquier caso, la reacción avanza a una temperatura de 0° a la temperatura de reflujo del sistema de reacción, por ejemplo hasta aproximadamente 85°C, pero es preferible calentar el sistema de reacción a una elevada temperatura, por ejemplo de 45 a 65°C, a fin de acelerar la reacción. La reacción está en general acabada dentro de un período de 2 a 8 horas y, más generalmente, de 3 a 5 horas. Después de acabada la reacción, el compuesto (II) así obtenido puede aislarse y purificarse utilizando técnicas conocidas tales como destilación, recristalización, extracción y similares. La recristalización y la extracción pueden efectuarse adecuadamente utilizando acetona, metanol, acetato de etilo, cloroformo y similares. Los compuestos representativos de esta invención incluyen las siguientes bases libres y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables: - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- 5-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxicarbostirilo,  
5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxicarbostirilo,  
8-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxicarbostirilo,  
8-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxicarbostirilo, y  
8-(2-hidroxi-3-sec-butilamino)propoxicarbostirilo.
- 20.

- La presente invención se ilustrará adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos, pero no deben considerarse limitativos de la presente invención. A menos que se indique de otra forma, todas las partes, porcentajes, relaciones y similares lo son en peso. - - - - -
- 25.



EJEMPLO 1

5. 1,0 ml de isopropilamina y 10 ml de metanol se añadieron a 1,0 g de 5-(2,3-epoxi)propoxicarbostirilo que tiene un punto de fusión de 181-184°C y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante un período de 4 horas a lo que siguió la concentración hasta la sequedad. Se añadió un gran exceso de ácido clorhídrico diluido (1 a 10% en volumen) al residuo y se eliminaron todas las sustancias insolubles por filtración. La capa acuosa separada se concentró
10. y el residuo se recrystalizó a partir de etanol para obtener 1,1 g de hidrocioruro de 5-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxicarbostirilo como cristales incoloros y amorfos que tenían un punto de fusión de 251-253°C. - - - - -

EJEMPLO 2

15. 1,0 ml de terc-butilamina y 10 ml de etanol se añadieron a 1,0 g de 5-(2,3-epoxi)propoxicarbostirilo y la mezcla resultante se dejó reposar durante 24 horas a lo que siguió la concentración hasta la sequedad. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y se eliminaron todas las
20. sustancias insolubles por filtración. La capa acuosa separada se concentró y el residuo se recrystalizó a partir de etanol para obtener 1,0 g de hidrocioruro de 5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxicarbostirilo como cristales incoloros y amorfos que tenían un punto de fusión de 295-298°C. -

EJEMPLO 3

25. 1,0 ml de terc-butilamina y 10 ml de metanol se



añadieron a 1,0 g de 5-(2-hidroxi-3-cloro)propoxycarbo**sti**ri  
 lo y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de re  
 flujo durante 4 horas a lo que siguió la concentración has-  
 ta la sequedad. Se añadió ácido clorhídrico diluido al resi  
 5. duo y se eliminaron todas las sustancias insolubles por  
 filtración. La capa acuosa separada se concentró y el resi-  
 duo se recristalizó a partir de etanol para obtener 1,0 g  
 de hidrocloreuro de 5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxycar  
 bostirilo como cristales amorfos incoloros que tenían un  
 10. punto de fusión de 295-298°C. - - - - -

EJEMPLO 4

2,0 g de 8-(2-hidroxi-3-cloro)propoxycarbo**sti**ri  
 como se prepara en el Ejemplo 2 de Referencia, y 6,7 g de  
 terc-butilamino se añadieron a 50 ml de metanol y la mezcla  
 15. resultante se calentó a una temperatura de reflujo durante  
 4,5 horas mientras se agitaba. Después de acabada la reac-  
 ción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se con-  
 centró para dar 283 mg (rendimiento 31%) de 8-(2-hidroxi-3-  
 -terc-butilamino)propoxycarbo**sti**ri  
 20. fusión de 200,5-201,5°C después de recristalización a partir  
 de acetona. - - - - -

Análisis

Calc. para  $C_{16}H_{22}O_3N$  : C, 66,18; H, 7,64; N, 9,65(%)  
 Hallado : C, 66,41; H, 7,88; N, 9,64(%)



EJEMPLO 5

2,0 g de 8-(2-hidroxi-3-cloro)propoxicarbostirilo, como se prepara en el Ejemplo 2 de Referencia, y 5,4 g de isopropilamina se añadieron a 40 ml de metanol y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Después de acabada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 720 mg (rendimiento 42%) de 8-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxicarbostirilo que tenía un punto de fusión de 177,5-178°C después de recristalización a partir de acetona. - - - - -

Análisis

Calc. para  $C_{15}H_{20}O_3N_2$ : C, 65,19; H, 7,30; N, 10,14(%)  
 Hallado : C, 65,59; H, 7,84; N, 10,11(%)

EJEMPLO 6

2,0 g de 8-(2-hidroxi-3-cloro)propoxicarbostirilo, tal como se prepara en el Ejemplo 2 de Referencia, y 5,4 g de isopropilamina se añadieron a 40 ml de metanol y la mezcla resultante se calentó a una temperatura de reflujo durante 13 horas al tiempo que se agitaba. Después de acabada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 741 mg (rendimiento 36%) de 8-(2-hidroxi-3-sec-butilamino)propoxicarbostirilo que tenía un punto de fusión de 140,5-142°C después de recristalización a partir de acetona. - - - - -



Análisis

Calc. para  $C_{16}H_{22}O_3N_2$ : C, 66,18; H, 7,64; N, 9,65(%)  
Hallado : C, 66,34; H, 7,98; N, 9,86(%)

EJEMPLO 1 DE REFERENCIA

5. 0,6 g de hidróxido sódico se disolvió en 40 ml de agua y se añadieron a la solución 2,0 g de 5-hidroxycarbo**sti**rilo y 2,5 g de epíclorohidrina. La mezcla se agitó a una temperatura de 60° a 70°C durante 5 horas a lo que siguió refrigeración para precipitar el producto. Los cristales pre
10. cipitados se lavaron con agua, se disolvieron en etanol y entonces se sometieron a cromatografía en capa delgada utilizando acetona como eluato para obtener dos manchas que te
15. nían un valor Rf de 0,58 y 0,65, respectivamente. La mancha que tenía un valor Rf de 0,58 se extrajo con etanol y se cristalizó para obtener 5-(2,3-epoxi)propoxycarbo**sti**rilo que se utilizó como material de partida en los Ejemplos 1 y 2. La macha que tenía un valor Rf de 0,65 se elaboró de la mis
20. ma manera que se ha descrito anteriormente para obtener 5-(2-hidroxí-3-cloro)propoxycarbo**sti**rilo que se utilizó como material de partida en el Ejemplo 3. - - - - -

EJEMPLO 2 DE REFERENCIA

2,0 g de 8-hidroxycarbo**sti**rilo se añadieron a 200 ml de una solución etanólica de 8,5 g de etóxido sódico y la mezcla resultante se agitó durante una hora a una tempe-



5. ratura de 50°C. Se añadieron entonces a la mezcla 40 g de epiclorohidrina después de lo cual se dejó reaccionar durante 10 horas a una temperatura de 50°C. Después de acabada la reacción, la mezcla de reacción se filtró para aislar 8--(2-hidroxi-3-cloro)propoxycarbostirilo cristalino que luego se lavó con agua y se secó. Rendimiento 6,5 g (20,5%). Punto de fusión 228-231°C, (recristalizado a partir de cloroformo). - - - - -

Análisis

10. Calc. para  $C_{12}H_{12}O_3NCl$ : C, 56,82; H, 4,77; N, 5,52(%)  
Hallado : C, 56,72; H, 5,00; N, 5,62(%)

EJEMPLO 3 DE REFERENCIA

15. Se determinó la actividad antagonista de los compuestos preparados según esta invención con respecto a isoprenalina, utilizando el método de selección de beta-bloqueadores (G. E. Powell, I. H. Slater : J. Pharmac., 122, 480 (1958)). - - - - -

20. Perros macho, híbridos y adultos, que pesaban de 13 a 20 kg se anestesiaron con 30 mg/kg de peso corporal de pentobarbital sodio administrados intravenosamente. Cada uno de los compuestos de ensayo se administró entonces al perro anestesiado a un nivel de dosis de 30 gamma o 100 gamma/kg de peso corporal por la vena femoral y después de 5 minutos se administró isoprenalina al perro a través de la vena fe-



5. moral a un nivel de dosis de 0,3 gamma/kg de peso corporal. Se registraron entonces la presión sanguínea y el pulso (H.R.) en un polígrafo por medio de un transductor de presión y de un tacómetro accionado por la onda R del electrocardiógrafo, respectivamente, para determinar la actividad inhibitoria porcentual del compuesto de ensayo con respecto al aumento de pulso y la reducción de presión provocada por la isoprenalina. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla siguiente: - - - - -

10.

Tabla

	Compuesto de Ensayo	Nivel de Dosis (gamma/Kg)	Actividad Antagonista contra Isoprenalina (% Inhibición) *	
			<u>Presión Sanguínea</u>	<u>Pulso</u>
15.	5-(2-hidroxi-3-isopropilamino)-	30	89,2%	87,6%
	5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)-	30	97,9%	96,1%
20.	8-(2-hidroxi-3-isopropilamino)-	100	66,2%	57,4%
25.	8-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)-	100	78,3%	72,6%
	8-(2-hidroxi-3-sec-butilamino)-	100	51,8%	42,1%

30. \* El aumento de pulso y la reducción de presión provocados por la administración de isoprenalina sola se valoran como 100%. - - - - -



También se determinó, de forma normal, la toxicidad aguda en la rata (cepa Wister) con respecto a los compuestos representativos preparados según esta invención. Las DL<sub>50</sub> (dosis letal del 50%) son como sigue: - - - - -

	Compuesto	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
		i.v.	p.o.
5.	5-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxicar <b>ar</b> bostirilo	162	2000
10.	5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxi-carbostirilo	136	1800
	8-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxicar <b>ar</b> bostirilo	178	2000
	8-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxi-carbostirilo	148	1800
15.	8-(2-hidroxi-3-sec-butilamino)propoxicar <b>ar</b> bostirilo	143	1900

Si bien la presente invención se ha descrito en detalle con referencia a sus realizaciones específicas, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse varios cambios y modificaciones en la misma sin salir del alcance y el espíritu de la presente invención. - - - - -

N O T A

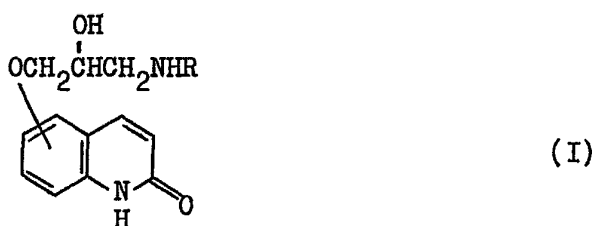
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

25.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para producir derivados carbostirilo y, más particularmente, (2-hidroxi-3-alkilamino)propoxycarbostirilos representados por la fórmula (I): - - - -



5. en la cual R representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un carbostirilo 5-substituído representado por la fórmula (II): - - - - -



en la cual Y representa un grupo  $-\text{CH}-\text{CH}_2$  ó un grupo

10.  $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{X}$  en la cual X representa un átomo de halógeno, con

$$\begin{array}{c}
 | \\
 \text{OH}
 \end{array}$$

una alquilamina inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en una cantidad de 2 a 40 moles de dicha alquilamina inferior por mol de dicho carbostirilo 5-substituído, a una temperatura de 0°C hasta la temperatura de reflujo del sistema de reacción durante un período de aproximadamente 2 a

15.



8 horas. -----

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha reacción se realiza en un disolvente orgánico elegido del grupo formado por metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, éter etílico y cloroformo. -  
5.

3.- "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS CARBOS TIRILO". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.  
10.

MADRID, 13 DIC. 1973  
P. A. M. CURELL SUÑOL

Man. In de

maf.