

422734

P.- 56.604  
13258



MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: CO7D; A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de A/S FERROSAN

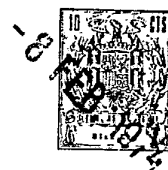
entidad danesa

establecida en 5, Sydmarken, Søborg, Dinamarca

por: "METODO PARA LA PRODUCCION DE 1-ALCOHIL-4-FENILPI  
PERIDINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICION 3"

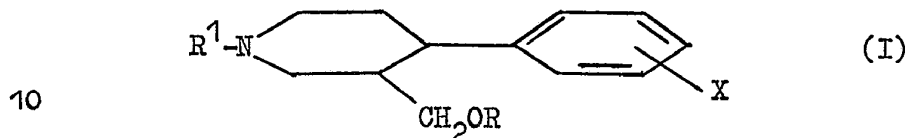
(Clase Internacional CO7d)

1-2-74.



El presente invento se refiere a nuevos compuestos de 4-fenilpiperidina y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables que son útiles como agentes farmacológicos y a medios para su producción.

5 Más particularmente el invento se refiere a compuestos de 1-alcohol-4-fenilpiperidina sustituida en la posición 3 que tienen la fórmula general:



15 en donde R representa un grupo alcoholo o alquinilo que tiene 1-4 átomos de carbono, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido por alcoholo inferior, alcoholtilio, alcoxi, halógeno, nitro, acilamino, metilsulfonilo, metilendioxi, o tetrahidronaftilo, R<sup>1</sup> representa alcoholo o alquinilo, y X representa hidrógeno, alcoholo que tiene 1-4 átomos de carbono, alcoxi, trifluoroalcoholo, hidroxilo, halógeno, metiltio o aralcoholoxi.

20 Cuando no se especifica otra cosa, los grupos alcoholo, alquinilo y acilo tienen preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. La parte aromática del grupo aralcoxi es preferiblemente fenilo no sustituido.

25 Ejemplos de grupos alcoholo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y terc-butilo, tam

1-2-74.



bién como partes de los grupos alcoxi y alcoholitio.

Ejemplos de grupos alquinilo son los grupos etinilo, propinilo y butinilo.

5 Ejemplos de halógenos son cloro, bromo y flúor.

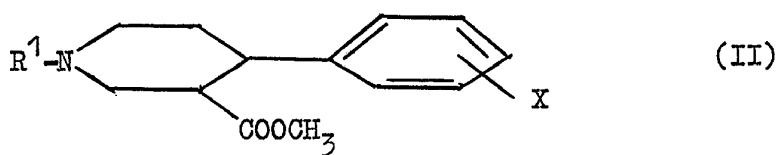
Ejemplos de grupos acilamino son acetilamino, propilamino y butilamino.

10 Los ácidos formadores de sales pueden ser cualquiera de los ácidos asequibles farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de este invento tienen interesantes propiedades farmacológicas que los hacen útiles como agentes antidepresivos y contra la enfermedad de Parkinson. Los compuestos, en donde R es fenilo, 4-metoxifenilo y 1,3-benzdioxililo, han demostrado ser particularmente valiosos en dichos aspectos.

Los compuestos de fórmula I se preparan a partir de los correspondientes carbinoles que pueden obtenerse reduciendo un compuesto de fórmula II.

20



25 donde R<sup>1</sup> y X son como se han definido anteriormente, preferiblemente con un agente reductor de hidruro de metal

1-2-74.



complejo, especialmente hidruro de litio y aluminio.

Los compuestos que tienen la fórmula II pueden prepararse de acuerdo con J.T. Plati, A.K.

Ingberman y W. Wenner (J. Org. Chem. 1957: 22, 201)

5 quienes prepararon el compuesto en el cual X es hidrógeno y R<sup>1</sup> es metilo, tratando la arecolina (metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridina-carboxilato) con bromuro de fenil-magnesio.

10 De la misma forma, otros compuestos empleados como material de partida para los piperidin-carbinoles deseados se preparan usando el homólogo de arecolina apropiado y bromuro de X-fenil-magnesio. La reacción da los dos isómeros, la forma cis ( $\alpha$ ) y la forma trans ( $\beta$ ) (3 y 4 átomos de carbono en el anillo de piperidina). Ambas formas a su vez pueden desdoblarse en una forma (+) y una (-).

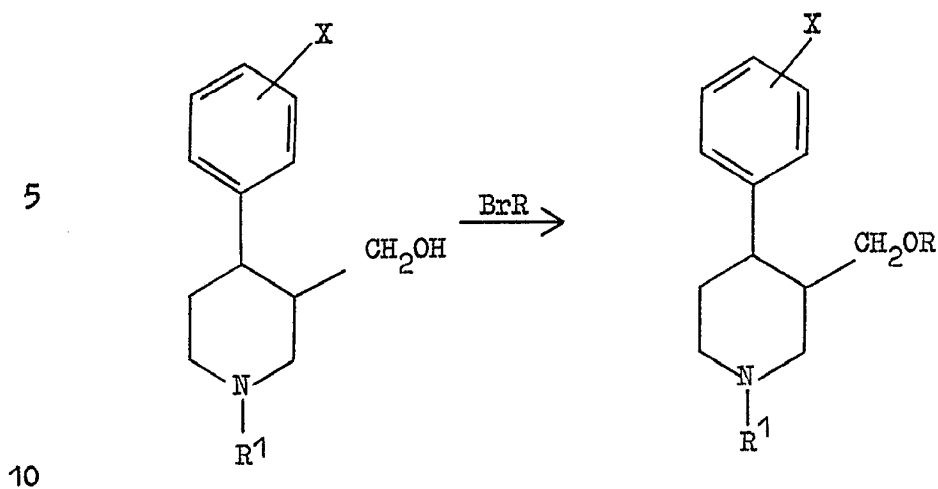
15

Los compuestos del invento pueden prepararse a partir de los piperidin-carbinoles empleando diferentes procedimientos.

1-2-74.

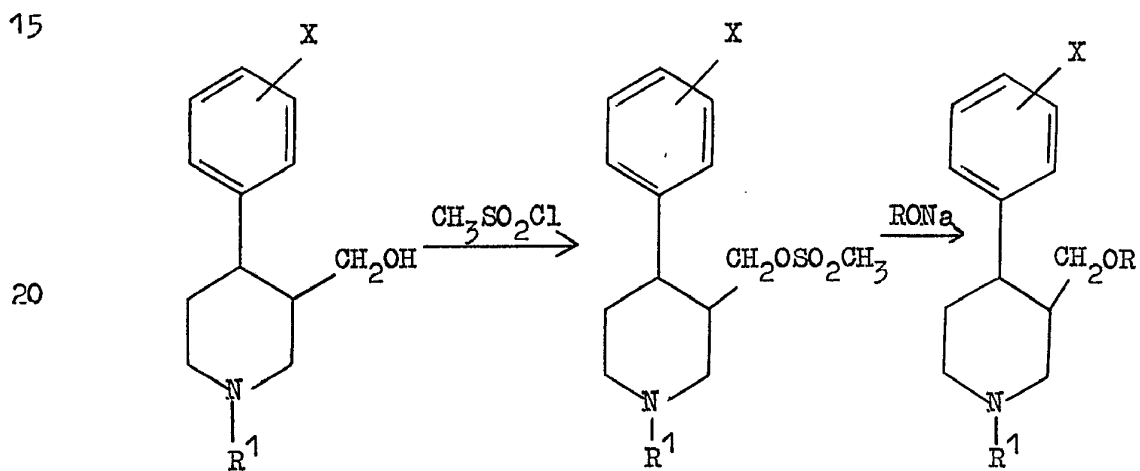


Método A



El compuesto de metal alcalino del piperidin-carbinol se trata con un éster activo correspondiente al sustituyente R deseado.

Método B



25

1-2-74.

El piperidin-carbinol se convierte en un



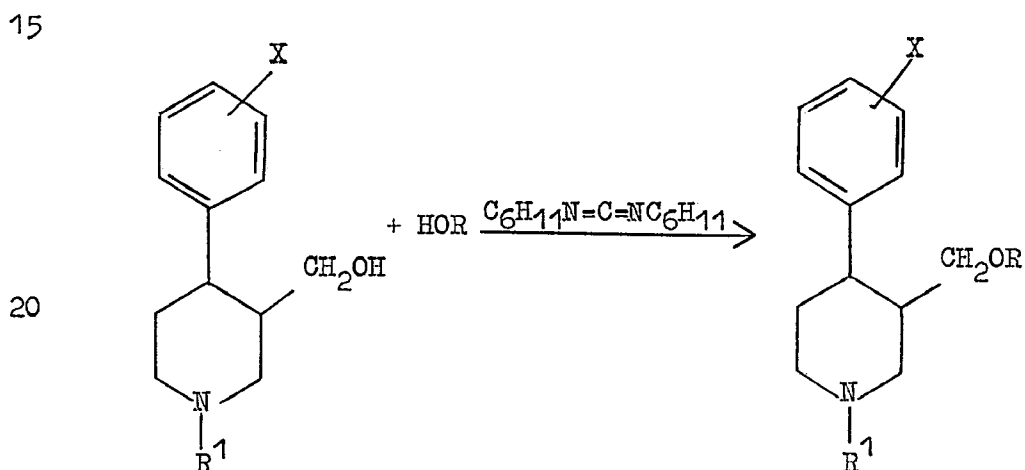
éster, por ejemplo el éster metanosulfónico, empleando sulfocloruro de metano en piridina, y haciéndolo reaccionar con  $\text{RONa}$ , siendo R como se ha definido antes.

5 Empleando el método A, la forma  $\alpha$  del carbinol da la forma  $\alpha$  del éter, mientras que la forma  $\beta$  del carbinol da la forma  $\beta$  del éter.

10 Empleando el método B, la forma  $\alpha$  del carbinol da la forma  $\alpha$  del éter, pero sorprendentemente la forma  $\beta$  del carbinol da una mezcla de la forma  $\alpha$  y la forma  $\beta$ , principalmente la forma  $\alpha$ .

#### Método C

Se condensan dos compuestos hidroxílicos empleando dicitclohexilcarbodiimida como agente de condensación:



1-2-74.

En este método los  $\alpha$ -carbinoles dan los



$\alpha$ -éteres, y los  $\beta$ -carbinoles dan una mezcla de  $\alpha$ - y  $\beta$ -éteres.

De acuerdo con otro método los compuestos del invento se preparan a partir de los compuestos de fórmula I, en donde R y X son como se han definido previamente, y R<sup>1</sup> en este caso es hidrógeno o un grupo acilo.

Si R<sup>1</sup> es hidrógeno, el compuesto se alcoholiza, y si R<sup>1</sup> es un grupo acilo, el grupo se reduce para dar el correspondiente grupo alcoholilo, o el grupo acilo se separa por hidrólisis para dejar el grupo NH que a continuación se alcoholiza.

Generalmente una de las formas ópticamente activa de los nuevos compuestos es terapéuticamente más activa que la otra. Para aislar esta forma puede efectuarse el desdoblamiento como se describe en el Ejemplo 3, o el desdoblamiento puede efectuarse en una etapa anterior, antes que el grupo carbinol de la piperidina se convierta en un grupo éter.

Los Ejemplos siguientes ilustran los compuestos del invento y su preparación sin ser limitativos.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 3-((4-metoxifenoxi)-metil)-1-metil-4-fenilpiperidina

1-2-74.



a. Se añadió gota a gota sulfocloruro de metano (55,5 g) a una solución de 3-hidroximetil-1-metil-4-fenilpiperidina (88,8 g) en piridina anhidra (300 ml), siendo mantenida la temperatura entre 10° y 15°C, y agitándose la mezcla durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hidróxido sódico (15 g), agua (500 ml), hielo (500 g) y éter (400 ml). La capa etérea se separó y la capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos etéreos se añadieron a la capa etérea, se lavaron con agua y secaron sobre carbonato de potasio. La separación del disolvente a vacío (máximo 25°C) dio el éster del ácido metanosulfónico en forma de aceite. Rendimiento 120 g.

b. A una solución de sodio (17,5 g) en metanol anhidro (210 ml) se añadió una solución de 4-metoxifenol (87,5 g) en metanol (140 ml) y una solución del éster metanosulfónico de 3-hidroximetil-1-metil-4-fenilpiperidina (105 g) en metanol (200 ml). La mezcla se agitó y sometió a reflujo durante 16 horas. Después de separar el disolvente a vacío, el residuo de la evaporación se vertió en una mezcla de hielo (150 g), agua (150 ml) y éter (200 ml). La capa etérea se separó y la capa acuosa se extrajo con éter. Las soluciones de éter unidas se lavaron con agua y agitaron con ácido clorhídrico 2N (200 ml) para dar un precipitado cristalino

1-2-74.



que se secó. Rendimiento 56,8 g. P.F. = 236-239°C.

La recristalización en etanol del 97% dió 52,3 g de clorhidrato de 3-((4-metoxifenoxi)-metil)-1-metil-4-fenilpiperidina. P.F. = 237-239°C.

5 Ejemplo 2

3-Metoximetil-1-metil-4-fenilpiperidina

A una solución de sodio (15,2 g) en metanol (270 ml) se añadió una solución del éster del ácido metanosulfónico de 3-hidroximetil-1-metil-4-fenilpiperidina (121 g) en metanol (270 ml). La mezcla se agitó y sometió a reflujo durante 16 horas. El disolvente se separó a vacío, y el residuo de evaporación se vertió en hielo-agua. La mezcla se extrajo con éter, el extracto etéreo se secó sobre carbonato de potasio y se evaporó el éter. El residuo de evaporación se destiló a vacío para dar 66 g de 3-metoximetil-1-metil-4-fenilpiperidina. P. de eb. a 0,05 mm: 78-81°C. El clorhidrato de este compuesto tiene un p. f. = 151-154°C, y el bromhidrato tiene un p. f. de 158°C.

20 Ejemplo 3

Desdoblamiento de la 3-metoximetil-1-metil-4-fenilpiperidina racémica

a. A una solución de ácido (-)dibenzoiltartárico (7,1 g) en etanol del 99% (75 ml) se añadió (+)3-metoximetil-1-metil-4-fenilpiperidina (8,8 g). Después de

25  
1-2-74.



-8 FEB. 1974

5 evaporar el disolvente, el residuo de evaporación se  
recristalizó en benceno (80 ml) para dar 5 g de diben-  
zoiltartrato, p. f. = 152-154°C. Este se disolvió en  
una mezcla de hidróxido sódico 4N (10 ml) y éter (20  
ml), y la capa etérea se separó, se secó sobre carbonato  
de potasio y se evaporó hasta sequedad. El residuo  
de evaporación se trató con ácido bromhídrico, el agua  
se separó a vacío, y el residuo se recristalizó en etano  
l y éter para proporcionar el bromhidrato, p.f. =  
10 178-180°C.  $[\alpha]_{25}^D = +36$  (c= 7% en etanol del 99%).

b. El benceno en el cual se efectuó la recris  
talización mencionada en el apartado a) anterior se evapo  
ró, y el residuo de evaporación se disolvió en una  
mezcla de hidróxido sódico 4N (20 ml) y éter (20 ml).  
15 La capa etérea se separó, se secó sobre carbonato de pota  
sio y se evaporó. El residuo (4,6 g) se añadió a una  
solución de ácido (+)dibenzoiltartárico (3,7 g) en etano  
l del 99% (40 ml), después de lo cual el procedimiento  
se siguió como se describe en el apartado a). El  
20 bromhidrato tiene p. f. de 179-180°C, y  $[\alpha]_{25}^D = -37$   
(c= 7% en etanol del 99%).

Ejemplo 4

( $\alpha$ )-3-metoximetil-1-metil-4-fenilpiperidina

25 Se añadió ( $\alpha$ )-3-hidroximetil-1-metil-4-  
-fenilpiperidina (6,15 g) a una suspensión de hidruro  
1-2-74.



de sodio (1,6 g), (50% en aceite) en dimetilformamida anhidra. La mezcla se agitó, y se añadió lentamente una solución de bromuro de metilo (2,85 g) en dimetilformamida (10 ml), continuándose la agitación durante 16 horas a 25°C. Se añadieron 40 ml de agua, y la mezcla de reacción se extrajo 5 veces con cloruro de metileno (25 ml). Los extractos de cloruro de metileno unidos se extrajeron con ácido clorhídrico 0,5N y el extracto se alcalinizó con hidróxido sódico 4N (10 ml) y se extrajo con éter. El extracto etéreo se secó sobre carbonato de potasio, el éter se eliminó por destilación y el residuo se destiló a vacío obteniéndose 4 g de ( $\alpha$ )-3-metoximetil-1-metil-4-fenilpiperidina, p. de eb. = 72-74°C (0,05 mm).

15 Con ácido bromhídrico se preparó el bromhidrato de p. f. = 158-160°C.

Ejemplo 5

Bromhidrato de ( $\beta$ )-3-metoximetil-1-metil-4-fenilpiperidina

20 Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 excepto que se empleó el compuesto ( $\beta$ )-3-hidroximetil en lugar del compuesto ( $\alpha$ ).

24 El bromhidrato obtenido tenía un p. f. = 201-204°C.

1-2-74.



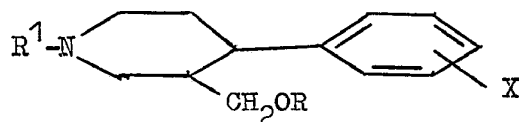
### Ejemplo 6

Una mezcla de 16,5 g de  $\alpha$ -3-hidroximetil-  
-1-metil-4-fenilpiperidina, 12,5 g de 4-metoxifenol y  
16,5 g de diciclohexilcarbodiimida se calentó a 160-180°C  
5 durante 24 horas. Después de enfriamiento, se añadieron  
200 ml de éter para disolver el producto. La diciclohe-  
xilurea separada se separó por filtración, y la solu-  
ción se extrajo con 200 ml de ácido clorhídrico 0,5N.  
De la solución ácida, se preparó en la forma usual el  
10 clorhidrato del compuesto  $\alpha$ .

### Ejemplos 7-67

Empleando uno u otro de los métodos des-  
critos en los Ejemplos 1-6, se preparó la lista de com-  
puestos siguientes:

15



1-2-74.

1-2-74.

formas- $\alpha$		R <sup>1</sup> = Metilo	
Código	R	X	Sal
			P.F. (g)
GF 01	Metilo	H	151-154 160-166 179-180
GF 02	Etilo	H	169-171
GF 03	Metilo	2-Metilo	189-190
GF 04	Metilo	4-Flúor	123-130
GF 05	Metilo	2-Metoxi	171-174
GF 06	Metilo	3-Trifluormetilo forma racémica	92-94 129-131
GF 07	Metilo	4-terc. butilo	143-145
GF 08	Metilo	3-Metoxi	100-102
GF 09	Metilo	4-Cloro	104-105
GF 10	2-Propilo	H	179-181
GF 11	Metilo	3-Hidroxi	222-223
GF 12	Metilo	4-Metoxi	103-104
GF 13	Metilo	4-Hidroxi	230-233



1-2-74.

formas  $\alpha$  R<sup>1</sup> = Metilo

Código	R	X	P.F. (g)	Sal
GF 14	t.-Butilo	H	195-197	HBr
GF 15	Fenilo	H	220-223	HBr
GF 16	4-Clorofenilo	H	199-202	HBr
GF 17	4-Metoxifenilo	H	234-235	HBr
GF 18	2-Metoxifenilo	H	164-166	HBr
GF 19	3-Metoxifenilo	H	176-179	HBr
GF 20	4-Etoxifenilo	H	185-187	HBr
GF 21	3,5-Dimetoxifenilo	H	166-169	HBr
GF 22	Metilo	4-Bromo	249-250	HBr
GF 23	4-Metoxifenilo	4-Metoxi	211-212	HCl
GF 24	Fenilo	4-Flúor	203-206	HCl
GF 25	Fenilo	4-Metoxi	213-215	HCl
GF 26	4-Metoxifenilo	4-Flúor	227-230	HCl
GF 27	Fenilo	4-Cloro	201-203	HCl
GF 28	4-Metoxifenilo	4-Cloro	217-219	HCl



1-2-74.

formas $\alpha$		R <sup>1</sup> = Metilo	
Código	R	X	Sal
			P.F. (°C)
GF 29	4-Metilsulfonilfenil	H	146-148
GF 30	4-Metiltiofenilo	H	210-212
GF 31	4-Metoxifenilo	H forma (-)	190-192
GF 32	4-Metoxifenilo	H forma (+)	191-193
GF 33	Fenilo	4-Metiltio	222-226
GF 34	4-Metoxifenilo	4-Metiltio	240-242
GF 35	4-Acetilaminofenilo	H	243-247
GF 36	4-Metoxifenilo	H	110-111
GF 37	2-Propinilo	H	121-131
GF 38	1,3-benzodioxolil-(5)	H	244-246
GF 39	2-t.-Butilfenilo	H	185-188
GF 40	3,4-Dimetoxifenilo	H	230-233
GF 48	Fenilo	H forma (-)	173-174
GF 49	Fenilo	H forma (+)	173-174
GF 50	4-Metoxifenilo	4-Hidroxi	113-115

1  
5  
1



1-2-74.

formas $\alpha$		R <sup>1</sup> = Metilo	
Código	R	X	Sal
GF 51	1,3-Benzodioxolil-(5)	H forma (+)	HCl
GF 52	1,3-Benzodioxolil-(5)	H forma (-)	HCl
GF 53	(1,2,3,4-Tetrahidro-naftil-(3))	H	214-217 HCl
GF 54	4-Metoxifenilo	4-Benziloxi	201-204 HCl
<u>R<sup>1</sup> = Propinilo</u>			
GF 41	Metilo	H	190-191 HBr
GF 42	4-Metoxifenilo	H	170-172 HCl
<u>R<sup>1</sup> = H</u>			
GF 55	4-Metoxifenilo	H forma (+)	141-142 HCl
GF 56	4-Metoxifenilo	H forma (-)	142-143 HCl
GF 57	1,3-Benzodioxolil-(5)	H forma (-)	181-182 HCl
GF 58	1,3-Benzodioxolil-(5)	H forma (+)	182-183 HCl
<u>R<sup>1</sup> = -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub></u>			
GF 59	4-Metoxifenilo	H forma (-)	123-128 dsec. HCl
GF 60	4-Metoxifenilo	H forma (+)	116-120 dsec. HCl
GF 61	4-Metoxifenilo	H forma racémica	142-143 HBr





formas  $\beta$

Código	R	X	P.F. (g)	Sal
GF 43	4-Nitrofenilo	H	219-224	HBr
GF 44	3-Metilo	4-Cloro	225-228	HBr
GF 45	3-Metilo	H	201-203	HBr
GF 46	4-Acetilaminofenilo	H	258-262	HCl
GF 47	4-Metoxifenilo	H	186	HCl

1-2-74.



Como se ha expuesto anteriormente, los compuestos de fórmula I son útiles como fármacos antidepresivos y contra la enfermedad de Parkinson según se indica por sus propiedades bioquímicas y farmacológicas.

5                   Actualmente los antidepresivos más empleados en clínica son los timolépticos tricíclicos (por ejemplo la Imipramina y la Amitriptilina). Estos fármacos actúan potenciando centralmente la serotonina (5HT) y la noradrenalina (NA) como consecuencia de inhibición  
10 de la reabsorción neuronal.

                  La misma acción potenciadora de los nuevos compuestos se confirmó por determinación de la inhibición de la absorción de 5HT y NA in vitro empleando sinaptosomas preparados de diferentes regiones del  
15 cerebro de ratas. Algunos de los compuestos, por ejemplo GF 32, GF 52 y GF 57, son especialmente inhibidores potentes de la absorción de 5HT, mientras que otros, por ejemplo GF 48 y GF 49, son inhibidores más potentes de la absorción de NA. Es sabido que los timolépticos  
20 tricíclicos afectan los sistemas cardiovascular y nervioso autónomo periférico provocando una amplia gama de efectos secundarios. Las perturbaciones cardíacas y grados variables de hipotensión ocurren con bastante frecuencia y pueden ser muy graves. Los compuestos de  
25 acuerdo con este invento, por ejemplo el GF 32, son po

1-2-74.



5 tenciadores más activos de 5HT que lo es la Imipramina, pero afecta menos al sistema cardiovascular que lo hacen los timolépticos tricíclicos más comunes, y por lo tanto carece de los más graves efectos secundarios mencionados.

Actividad inhibidora de la absorción de 5HT

Antagonismo del empobrecimiento en 5HT inducido por p-cloroanfetamina (PCA) en el cerebro de rata:

10	Sustancia	1) DE <sub>50</sub> mg/kg s.c.	2) DE <sub>50</sub> mg/kg p.o.
	GF 32	1,5	20
	GF 61	1,4	
	GF 52	2,8	3,2
	GF 57	0,5	2,0
15	Imipramina	8,0	44
	Clorimipramina	1,0	42
	Amitriptilina	12	
	Protriptilina	>50	

- 20
- 1) Los fármacos de ensayo fueron administrados s.c. si multáneamente con PCA.
  - 2) Los fármacos de ensayo fueron administrados 2 horas antes que la PCA.

25 El método fue descrito por Squires (Acta phamacol. et toxicol. 1972, 31 suppl. 1, 35).

1-2-'74.



En todos los experimentos, el GF 32 inducía el bloqueo de la rama de haz cardíaco en un nivel de dosis significativamente más alto que lo hacen los timolépticos tricíclicos.

5                    En los perros, la infusión produce un efecto inotrópico inicial positivo. El GF 32 mostró esta propiedad en un intervalo de dosis de 1-25 mg/kg, la Imipramina y Amitriptilina de 1-6 mg/kg. Dosis más altas producen efectos inotrópicos negativos. No se encontraron alteraciones en el electrocardiograma en perros a los que se administraron diariamente durante cuatro semanas GF 32 en dosis de 5 y 10 mg/kg.

15                    Algunos de los nuevos compuestos, por ejemplo GF 15, GF 48 y GF 49, han mostrado una inhibición fuerte y selectiva de la actividad contra la enfermedad de Parkinson que indica reabsorción de dopamina (DA). La benztropina y algunos de los fármacos afines contra la enfermedad de Parkinson inhiben la reabsorción de DA, pero tienen además efectos anticolinérgicos fuertes, que pueden causar algunos de los efectos adversos más comunes de estos compuestos. Los compuestos de este invento están casi desprovistos de efecto anticolinérgico.

1-2-74.



Actividad como potenciadores de dopamina

Potenciación de la acción de roer en los ratones inducida por apomorfina:

	Sustancia	DE <sub>50</sub> mg/kg s.c.	Respuesta máxima
5	GF 14	7	139
	GF 15	28	224
	GF 48	43	126
	GF 49	27	221
10	Benzotropina	>5	52

La toxicidad de los compuestos del invento es aproximadamente la misma que la de los timolépticos tricíclicos, pero algunos compuestos, por ejemplo el GF 32, son menos tóxicos.

Toxicidad aguda en ratones

	Sustancia	DL <sub>50</sub> mg/kg s.c.	DL <sub>50</sub> mg/kg p.o.
	GF 53	941	1408
20	GF 61	250	600
	GF 48	70	200
	GF 49	400	400
	GF 52	80	200
	GF 57	250	300
25	Imipramina	385	412

1-2-74.



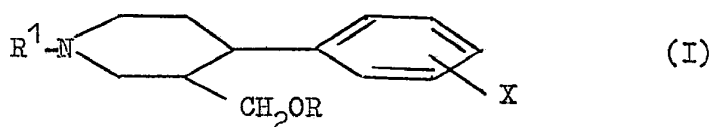
Sustancia	DL <sub>50</sub> mg/kg s.c.	DL <sub>50</sub> mg/kg p.o.
Amitriptilina	126	280
Benzotropina	70	75

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 30 de Enero de 1973, bajo el Nº 4496/73, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

10 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Método para la producción de 1-alcohol-4-fenilpiperidinas sustituidas en la posición 3, de fórmula general

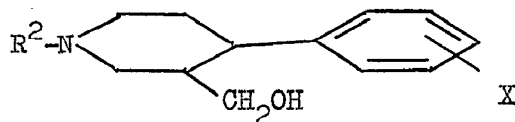


1-2-74.

*amle*



en donde R representa un grupo alcoholo o alquinilo que  
tiene 1-4 átomos de carbono, o un grupo fenilo opcional  
mente sustituido por alcoholo inferior, alcoholitio, al-  
coxi, halógeno, nitro, acilamino, metilsulfonilo, meti-  
lendioxi, o tetrahidronaftilo, R<sup>1</sup> representa alcoholo o  
alquinilo, y X representa hidrógeno, alcoholo que tiene  
1-4 átomos de carbono, alcoxi, trifluoroalcoholo, hidro-  
xi, halógeno, metiltio o aralcoxi, o sus sales con áci-  
dos farmacéuticamente aceptables, caracterizado por ha-  
cer reaccionar un carbinol de la fórmula general



en donde X es como se ha definido antes, y R<sup>2</sup> es hidró-  
geno, un grupo acilo, o como R<sup>1</sup> antes definido, o una  
sal de metal alcalino de dicho carbinol con un agente  
eterificante que contiene el sustituyente R como se ha  
definido antes, hidrolizar el compuesto resultante, si  
R<sup>2</sup> es acilo, a la amina libre, y alcoholar la amina li-  
bre para introducir el grupo R<sup>1</sup>, recuperándose el com-  
puesto resultante de fórmula I como tal o como su sal  
con un ácido farmacéuticamente aceptable.

20  
1-2-74.

2<sup>a</sup>.- Método según la reivindicación 1<sup>a</sup>,

ME





6a.- Método para la producción de 1-alco  
hil-4-fenilpiperidinas sustituidas en la posición 3.

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

5

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

-8 FEB. 1974

Madrid,

P. A.

Alberto de Alencastro  
*Alencastro*

1-2-74.

G.D.S.

- 25 -

*afE*