

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(RAN 4070/44K-103)

PATENTE DE INVENCION

| | | | |
|------|---|-----------------------|------|
| ⑩ ES | ⑪ | NUMER | ⑩ AI |
| | | 451292 | |
| | ⑫ | FECHA DE PRESENTACION | |

| | | |
|-----------------|----------|---------|
| ⑤⑥ PRIORIDADES: | ⑤② FECHA | ⑤③ PAIS |
| ⑤① NUMERO | | |
| 10609/75 | 14-8-75 | SUIZA |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| ④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD | ⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL | ⑤② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | Co7D | 440:426 |

④⑧ TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENOTIACINA"

⑦① SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

⑦② INVENTOR (ES)

Otto HROMATKA - Rudolf PFISTER -
Dieter BINDER - Paul ZELLER

⑦③ TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

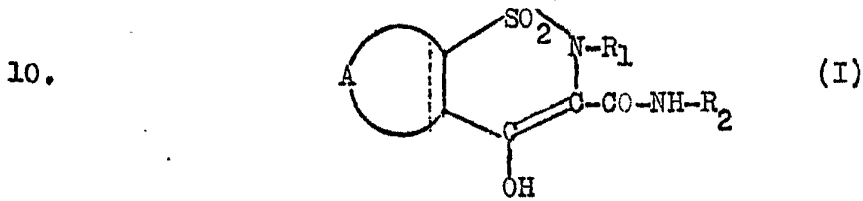
⑦④ REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS -Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

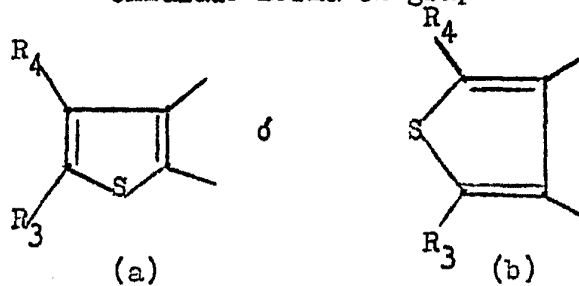
El presente invento se refiere a derivados de tiazina. Más concretamente el invento se refiere a derivados de tienotiazina, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

Los derivados de tienotiazina proporcionados por el presente invento tienen la fórmula general siguiente:



en la que

15. A junto con los dos átomos de carbono a que está enlazado forma el grupo



20. y la línea de trazos representa el doble enlace presente en el grupo (a);

R₁ representa un grupo de alquilo inferior;

R₂ representa el radical de un anillo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos, que puede estar substituído por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un grupo de fenilo que puede estar substituído por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, trifluorometilo o

25.

alcoxilo inferior y

R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior.

La expresión "alquilo inferior", tal como se

5. utiliza en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, denota un grupo hidrocarbúrico de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo terciario y similares. La expresión "alcoxilo inferior" denota un grupo hidrocarbonoxílico que contiene 4 átomos de carbono a lo sumo. La expresión "halógeno" denota cloro, bromo, fluor y yodo. La expresión "radical de un anillo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos que puede estar substituído por uno o dos grupos de alquilo inferior" incluye
10. radicales de anillos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o oxígeno y/o azufre y que pueden estar substituídos por 1 ó 2 grupos de alquilo inferior como 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 2-piridilo, 3-
20. -piridilo, 4-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo, 6-metil-2-piridilo, 1,2,
25. 3,4-tetrazol-5-ilo y similares.

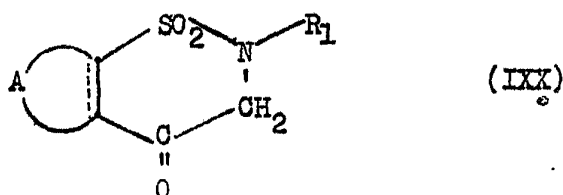
Un grupo preferido de derivados de tienotiacina de la fórmula I comprende aquellos en donde R_3 y R_4 representa, cada uno, un átomo de hidrógeno, R_1 representa, de preferencia, el grupo metílico. R_2 representa, de preferencia, el

grupo 2-tiazolílico, 5-isoxazolílico o 2-piridílico.

Un derivado tienotiacínico especialmente preferido de la fórmula I es 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N--(2-tiazolil)-2H-tiono [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

5. De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento, los derivados de tienotiacina de la fórmula I se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



15.

en la que

A y R₁ tienen el significado antes indicado en presencia de una base fuerte con un isocianato de la fórmula general



en la que

20.

R₂ tiene el significado antes indicado.

Según el procedimiento del invento se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general LXX en presencia de una base fuerte con un isocianato de la fórmula XX.

Las bases fuertes apropiadas incluyen amidas alcalinas;

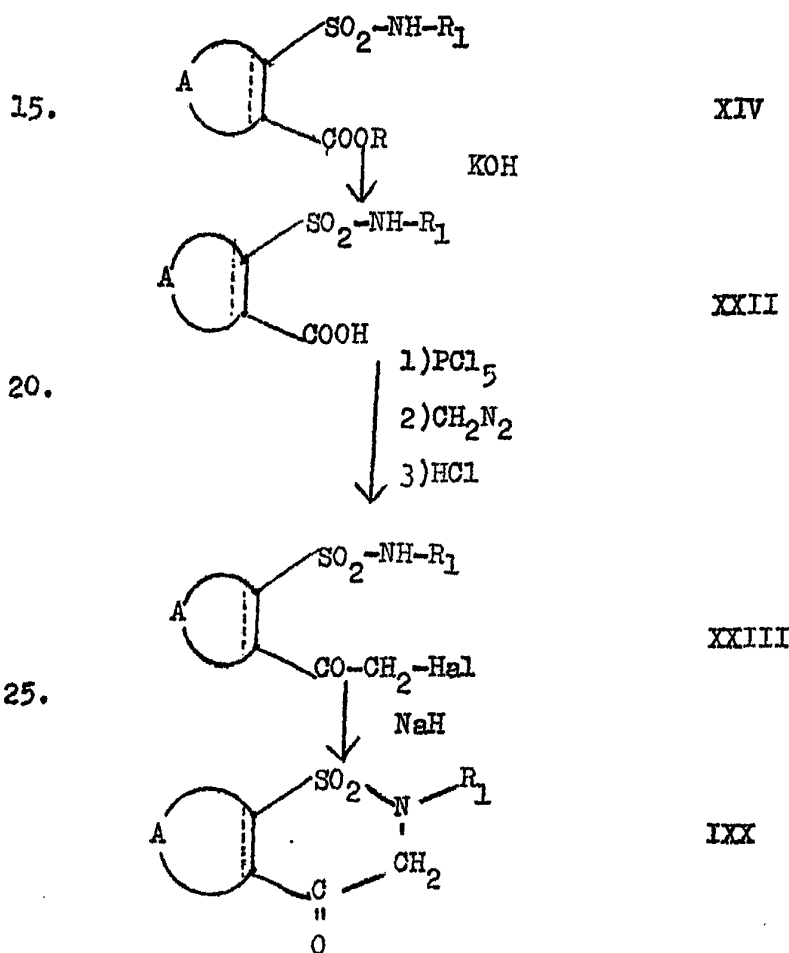
25.

hidruros alcalinos y alcalinotérreos; y los metales alcalinos y alcalinotérreos. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo nitrógeno, a una temperatura de 0° C a 50° C, de preferencia a la temperatura del ambiente, y en presencia de un disol-

5. vente polar inerte, por ejemplo tolueno, dioxano, dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo o triamida de ácido hexametilfosfórico (HMTP). Los materiales de partida de isocianato de la fórmula XX son conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los métodos descritos para los compuestos conocidos.

10. Los materiales de partida de las fórmulas IXX utilizados en las modalidades d) y e) del procedimiento pueden prepararse según el esquema reaccional I en donde A, R, R₁, R₂, R₅ y R₆ tienen el significado antes indicado y Hal representa un átomo de halógeno

Esquema reaccional I



- Los derivados de tienotiacina proporcionados por este invento tienen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antirreumática. Estas propiedades farmacológicamente valiosas pueden determinarse utilizando métodos corrientes; por ejemplo la prueba conocida del edema en la pata producida por caolín (en la rata). En esta prueba se produce una inflamación aguda local en la pata posterior derecha de la rata mediante inyección intradérmica de 0,1 cc de suspensión de caolín al 10 % (bolus alba). La sustancia que ha de probarse se administra por vía oral y se miden los parámetros siguientes:
5. 1.- Diámetro de la pata en mm (como expresión de la intensidad de la inflamación);
 10. 2.- Presión en g de la pata (para determinar el umbral del dolor).
 15. Media hora antes y 3 horas y media después de la inyección de caolín se administra la sustancia en oxamón y 4 horas después de la inyección de caolín se miden los parámetros antes citados. El efecto antiedematoso se expresa en porcentaje basado en la diferencia de la intensidad del edema entre los animales no tratados y los animales tratados con la sustancia en oxamón, indicándose la actividad anticonceptiva por el aumento porcentual del umbral del dolor.
 20. En la prueba precedente el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tiono[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida [DL₅₀ alrededor de 900 mg/kg p.o. (ratón)] muestra una inhibición del edema del 27 % y un aumento del 4% del umbral del dolor con una dosis de 3 mg/kg p.o. y
 - 25.

muestra una inhibición del odoma del 43% y un aumento del umbral del dolor del 23% con una dosis de 10 mg/kg p.o.

5. Los derivados de tienotiacina proporcionados por este invento poseen una actividad cualitativamente similar a la de la fenilbutazona, conocida por su empleo terapéutico y propiedades.

10. Los derivados de tienotiacina proporcionados por el presente invento puede utilizarse como medicamentos; por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contenga en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para administración enteral o parenteral como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón,
15. estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicollos, vasolina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semi-sólida (por ejemplo de unguentos) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones).
20. Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los preparados farmacéuticos pueden contener también otras
25. sustancias de valor terapéutico aparte de los derivados de tienotiacina proporcionados por el presente invento.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

- Se disuelven 23,5 g (0,1 mol) de éster metílico de ácido 3-metilsulfamoyl-tiofen-2-carboxílico en 50 cc de etanol al tiempo que se calienta. Se trata la mezcla con
5. 50 cc de solución de hidróxido potásico 3N y se hierve en reflujo durante 3 horas. Se deja enfriar la mezcla, se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico y se extrae varias veces con 50 cc de éter. Después de secado con sulfato sódico y evaporación de los disolventes se obtiene el
10. ácido 3-metil-sulfamoyl-tiofen-carboxílico en forma de cristales incoloros. El producto es suficientemente puro para la siguiente reacción pero puede recristalizarse en agua (punto de fusión 182-184°C).
15. Se suspenden 11,06 g (0,05 mol) de ácido 3-metil-sulfamoyl-tiofen-carboxílico y 11,5 g (0,055 mol) de pentacloruro de fósforo en 150 cc de cloroformo seco. Luego se calienta la mezcla a 40°C durante 30 minutos, después de lo cual se evapora la mitad del disolvente en vacío sin calentamiento. La solución restante, que contiene el cloruro
20. de ácido, se instila, durante un período de 60 minutos, a una solución de diazometano en éter enfriado a -20°C (reacción preparado a partir de 34 g de nitrosometilurea). Se deja que se caliente la mezcla reaccional hasta la temperatura del ambiente. Después de 1 hora se instilan con precaución 80 cc de ácido clorhídrico concentrado y a continuación se calienta la mezcla en reflujo durante 1 hora. Después de extracción con agua y de volverse a extraer con éter se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato
- 25.

sódico, se filtran y se evaporan. Los cristales así obtenidos se suspenden con una pequeña cantidad de éter, lo que da 3-metilsulfamoil-2-cloro-acetil-tiofeno. El producto es lo bastante puro para la siguiente reacción pero puede re-
5. cristalizarse en benceno (punto de fusión 98-100°C).

Se disuelven 2,53 (0,01 mol) de 3-metilsulfamoil-
-2-cloroacetil-tiofeno en 20 cc de dimetilformamida seca y se instila, durante un período de 20 minutos y bajo nitrógeno, a una solución a 0°C de 0,27 g de hidruro sódico en
10. 5 cc de dimetilformamida absoluta. La solución inicialmente clara se vuelve oscura y el pH desciende hasta alrededor de 7,5. Al cabo de 10 minutos se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico y se evapora el disolvente. Se reparte el residuo oleoso entre ácido clorhídrico 2N y cloruro de metileno.
15. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa varias veces con cloruro de metileno. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y se evaporan. Se suspende el residuo cristalino con una pequeña cantidad de etanol frío y se obtiene 1,1-dioxido de 3,4-dihidro-2-metil-
20. -3-oxo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina, punto de fusión 130-131°C.

Se disuelven 0,9 g (4,1 mmol) de 1,1-dioxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina y 0,49 g (4,1 mmol) de fenilisocianato en 9 cc de dimetilformamida absoluta. Se instila la solución durante un período de 10 minutos bajo nitrógeno a una suspensión de 0,11 g de hidruro sódico. Después de 15 minutos se vierte la solución oscura en 50 cc de ácido clorhídrico 3N enfriado por hielo-concilo que precipita un sólido amarillo. Se extrae la fase
25.

- acuosa varias veces con cloruro de metileno y se extraen las fases orgánicas combinadas con solución de carbonato sódico. Se acidifica la solución de carbonato con ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno. Se seca
5. la fase orgánica sobre sulfato sódico, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora. El residuo oleoso cristaliza después de tratamiento con benceno y da 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-(fenil-carbamoil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacina, que puede recrystalizarse en benceno, punto de fusión 248-251° C (desc.).
- 10.

De modo análogo al procedimiento expuesto en el ejemplo 1 pueden prepararse los compuestos siguientes:

- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno [3,4-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 243-254° (descomposición),
- 15.

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 239-243° C (desc.),

- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno- [2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxanilida, de punto de fusión 248-251° C (desc.),
- 20.

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-tieno [3,2-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 203-213° C (desc.).

- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(3-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 241-244° C (desc.),
- 25.

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de

fusión 263-267° C (desc.),

1,1-dióxido de 4,4'-dihidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida, de punto de fusión 287-290° C (desc.),

5. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxi-m-toluidida, de punto de fusión 197-199° C (desc.),

10. 1,1-dióxido de 3'-cloro-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxanilida, de punto de fusión 241-243° C (desc.),

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-piracínil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 246-248° C (desc.),

15. 1,1-dióxido de N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 206-208° C (desc.),

1,1-dióxido de N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 270-271° C (desc.),

20. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxamida, de punto de fusión 216-218° C (desc.),

25. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 224° C (desc.),

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-pirimidinil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 221-223° C (desc.).

Los ejemplos que siguen ilustran preparados far-

macéuticos típicos que contienen un derivado de tienotiacina proporcionado por el presente invento:

EJEMPLO A

Se preparan en la forma usual supositorios de la

5. composición siguiente:

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-
-(2-tiazolil)2H-tieno[2,3-e]-1,2-
-tiacin-3-carboxamida

0,025 g

Aceite de nuez de coco hidrogenado

1,230 g

10. Cera de carnauba

0,045 g

EJEMPLO B

Se preparan en la forma usual pastillas de la
composición siguiente:

15. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-
-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]
-1,2-tiacin-3-carboxamida

Por pastilla

25,00 mg

Lactosa

64,50 mg

Almidón de maíz

10,00 mg

20. Estearato de magnesio

0,50 mg

Peso total

100,00 mg

EJEMPLO C

Se preparan en la forma usual cápsulas de la
composición siguiente:

25. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-
-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]
-1,2-tiacin-3-carboxamida

Por cápsula

50 mg

Lactosa

125 mg

| | |
|-----------------|-------------|
| Almidón de maíz | 30 mg |
| Talco | <u>5 mg</u> |
| Peso total | 210 mg |

= . =

REIVINDICACIONES

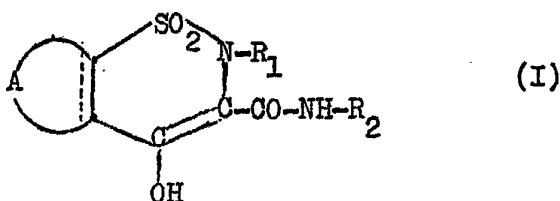
5.

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 440.426 de fecha 25 de Agosto de 1975, con prioridad de la solicitud de patente suíza nº 10609/75 del 14 de Agosto de 1975.

10.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotiacina de la fórmula general

15.

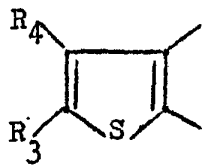


en la que

20.

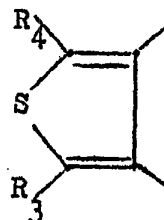
A junto con los dos átomos de carbono a que está enlazado forma el grupo

25.



(a)

o



(b)

y la línea de trazos representa el doble enlace presente en el grupo (a);

3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo o 6-metil-2-piridilo.

5. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 representa el grupo de 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo.
- 4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, inclusives, caracterizado porque R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno.
10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusives, caracterizado porque R_1 representa el grupo de metilo.
15. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 inclusives, caracterizado porque R_2 representa el grupo de 2-tiazolilo, 5-isoxazolilo o 2-piridilo.
20. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
25. 8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
- 9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-tieno

pe

[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

- 10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida.
- 5.

11.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

- 10.
- 12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(3-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

- 15.
- 13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

- 20.
- 14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4,4'-dihidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida.

- 25.
- 15.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxi-m-toluidina.

16.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 3'-cloro-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-tiacin-3-carboxanilida.

- 17.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-pirazinil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
5. 18.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
- 19.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
10. 20.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
15. 21.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
20. 22.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-pirimidinil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
25. 23.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotiacina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.



Madrid, a 7 SET. 1976

p.a.

p. p. ~~MANUE IGERN~~
~~Firmado: JOSE F. NIETO~~

mpc.

19