

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



|       |          |                       |        |
|-------|----------|-----------------------|--------|
| 19 ES | 11<br>21 | 458153                | 10 A 1 |
| 22    |          | FECHA DE PRESENTACION |        |
|       |          | 25-4-77               |        |

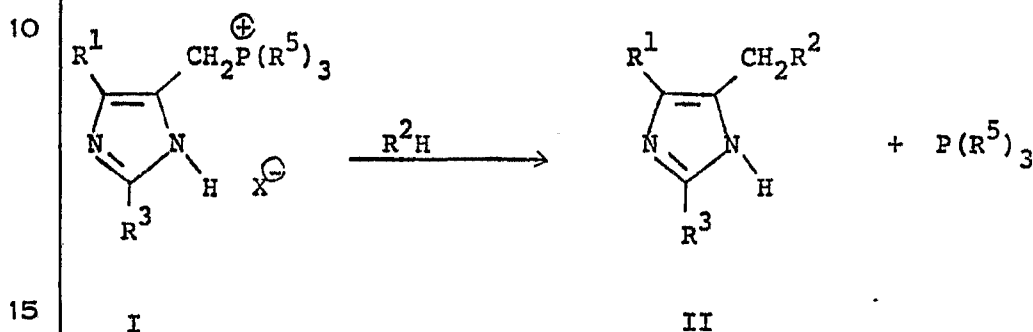
P.- 65.693

PATENTE DE INVENCION

|   |                                |                                      |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES:   |                                |                                      |
| 31 NUMERO   | 32 FECHA                       | 33 PAIS                              |
| 771.044 (parcial)   | 22-2-77                        | EE.UU.                               |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD  | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|   | C07D / A61K                    |                                      |
| 64 TITULO DE LA INVENCION   |                                |                                      |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE IMIDAZOL SUBSTITUIDOS".          |                                |                                      |
| 71 SOLICITANTE (S)  |                                |                                      |
| SMITHKLINE CORPORATION  |                                |                                      |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE   |                                |                                      |
| 1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101,<br>Estados Unidos de América. |                                |                                      |
| 72 INVENTOR (ES)  |                                |                                      |
| JOSEPH JAMES LEWIS y ROBERT LEE WEBB  |                                |                                      |
| 73 TITULAR (ES)   |                                |                                      |
|   |                                |                                      |
| 74 REPRESENTANTE  |                                |                                      |
| DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ  |                                |                                      |

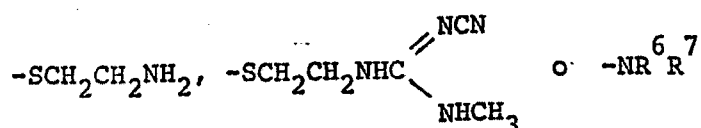
LPG

1 Esta invención se refiere a un procedimiento  
 para preparar compuestos de imidazol sustituidos, que son  
 intermediarios útiles en la preparación de compuestos que  
 tienen actividad farmacológica. Particularmente, la inven-  
 5 ción se refiere a un procedimiento para preparar 4-(oxi-,  
 tio o amino)-metilimidazoles a través del desplazamiento  
 del grupo de fosfonio trisustituido de un compuesto de  
 4-(fosfonio trisustituido)metilimidazol que está repre-  
 sentado como sigue:



en donde  $R^1$  es hidrógeno o alquilo inferior, preferible-  
 mente metilo;  $R^2$  es metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi,  
 i-butoxi, t-butoxi,

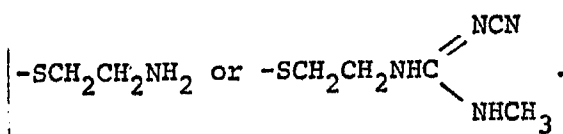
20



25 en donde  $R^6$  y  $R^7$  son, cada uno, hidrógeno, alquilo infe-  
 rior o junto con el átomo de nitrógeno al cual están li-  
 gados, forman un anillo de piperidina, pirrolidina o mor-  
 folina;  $R^3$  es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo,  
 bencilo, amino o -SR<sup>4</sup>, en donde  $R^4$  es alquilo inferior,  
 30 preferiblemente metilo, fenilo, bencilo, o clorobencilo;

1  $R^5$  es alquilo inferior o, preferiblemente, fenilo, y X es halógeno, preferiblemente cloro o bromo. Preferiblemente,  $R^2$  es

5



10 Los compuestos de 4-(fosfonio trisubstituido) metil-imidazol de la fórmula I son también objeto de esta invención.

Como se usa en la presente, el término "alquilo inferior" se refiere a grupos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

15

De conformidad con el procedimiento anterior, el desplazamiento de un grupo de fosfonio trisubstituido  $\left[ -P(R^5)_3 \right]^{\oplus}$  de un compuesto de la fórmula I, se efectúa por reacción de un compuesto de la fórmula I con  $R^2H$ , bajo condiciones básicas. Es decir, con  $R^2H$  en la forma de su anión  $R^{2\ominus}$ . El anión puede formarse de la reacción in situ de un compuesto de la fórmula  $R^2H$  y una base fuerte. Entre las bases que pueden usarse en el procedimiento de esta invención, se encuentran aquellas que son capaces de separar el protón de un compuesto de la fórmula  $R^2H$  para formar el anión  $R^{2\ominus}$  en donde  $R^2$  se define como antes. Dichas bases son aquellas que tienen una pKa mayor que 12, por ejemplo, los alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio o etóxido de sodio, o los hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, que son los que se prefieren. Cuando  $R^2H$  es por sí mismo suficientemente básico, por

20

25

30

1 ejemplo, cuando  $R^2H$  es piperidina, no necesita usarse  
base adicional. En aquellos casos en los cuales  $R^2H$  es  
extremadamente volátil, tal como cuando  $R^2$  es  $-NR^6R^7$  y  
5 uno o ambos de  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno, es preferible que  
 $R^2H$  esté en la forma de un metalato, por ejemplo metalato  
de sodio o de litio, tal como amida de sodio. Preferible-  
mente, está presente un ligero exceso de  $R^2H$ .

La reacción se realiza en un solvente orgá-  
nico, prefiriéndose solventes tales como metanol, etanol,  
10 propanol, butanol, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida  
y sulfóxido de dimetilo. Preferiblemente, la reacción se  
realiza a una temperatura que varía de aproximadamente la  
temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del sol-  
vente usado en la reacción, por ejemplo de aproximadamente  
15  $25^{\circ}C$  a aproximadamente  $200^{\circ}C$ , siendo ventajosa de aproxi-  
madamente  $65^{\circ}$  a aproximadamente  $100^{\circ}C$ , durante aproximada-  
mente 20 minutos a aproximadamente 24 horas, ventajosamente  
de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 3 horas.

Preferiblemente, la mezcla de reacción se  
20 procesa por dilución con agua y separación del subproduc-  
to del trialkil- o trifenilfosfina, por filtración. La  
extracción del filtrado, cuando es necesario, después de  
la evaporación da los compuestos de la fórmula II. Es  
a menudo deseable convertir los compuestos de la fórmula  
25 II a las correspondientes sales, preferiblemente sales  
clorhidrato. Tales sales se preparan por tratamiento de  
una solución del imidazol de la fórmula II con un ácido  
o una solución ácida, por ejemplo, con una solución eté-  
rea o etanólica de ácido clorhídrico, y cristalizando la  
30 sal producida en un solvente apropiado.



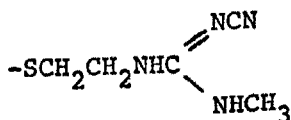
1  $R^1$  es hidrógeno, los halogenuros de beta-formilvinilfos-  
fonio trisubstituidos se preparan mediante oxidación de un  
alcohol beta-halogenoalílico tal como alcohol beta-cloro  
alílico y por tratamiento del producto así formado, con  
5 una trialquil- o trifenilfosfina.

El procedimiento de esta invención provee un  
método económico, eficiente y de alto rendimiento, para  
preparar ciertos imidazoles útiles como intermediarios en  
la preparación de compuestos farmacológicamente activos.  
10 Una ventaja adicional de este procedimiento para la con-  
versión de compuestos de la fórmula I a aquellos de la  
fórmula II es que las fosfinas trisubstituidas  $P(R^5)_3$ ,  
formadas durante el curso de la reacción, pueden separar-  
se fácilmente de la mezcla de reacción y recircularse o  
15 reusarse de otro modo.

Los compuestos de imidazol de la fórmula II  
preparados mediante el procedimiento de esta invención,  
son útiles como intermediarios para la producción de com-  
puestos farmacológicamente activos, particularmente anta-  
20 gonistas de histamina  $H_2$ , por ejemplo compuestos de  
N-ciano- $N^1$ -metil- $N^4$ -[2-(5- $R^1$ -imidazolilmetiltio)etil]gua-  
nidina y N-metil- $N^1$ -[2-(5- $R^1$ -imidazolilmetiltio)etil]tio-  
urea. Los antagonistas de histamina  $H_2$  actúan como recep-  
tores de histamina  $H_2$  que, como describen Black y otros  
25 en [Nature 236:385 (1972)] pueden definirse como aque-  
llos receptores de histamina que no son bloqueados por las  
"antihistaminas" tales como la mepiramina, pero son blo-  
queados por la burimamida. El bloque o de los receptores  
de histamina  $H_2$  es de utilidad para inhibir las acciones  
30 biológicas de la histamina que no son inhibidas por las

"antihistaminas". Los antagonistas de histamina  $H_2$  son útiles, por ejemplo, como inhibidores de secreción de ácido gástrico.

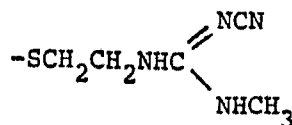
La conversión de los compuestos de la fórmula II a los productos de guanidina y tiourea farmacológicamente activos puede lograrse en una variedad de formas. Cuando  $R^2$  es  $-SCH_2CH_2NH_2$  y  $R^3$  es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, bencilo o amino, el compuesto de 4-(2-aminoetil)tiometilimidazol de la fórmula II se trata con isotiocianato de metilo para dar las correspondientes N-metil-N'-[2-(5- $R^1$ -imidazolilmetiltio)etil]tioureas. La reacción del mismo compuesto de 4-(2-aminoetil)tiometilimidazol con N-ciano-N'-S-dimetilisotiourea da las correspondientes N-ciano-N'-metil-N''-[2-(5- $R^1$ -imidazolilmetiltio)etil]guanidinas. Los productos de guanidina se preparan también por reacción del 4-(2-aminoetil)tiometilimidazol con N-cianoimidoditiocarbonato de dimetilo y haciendo reaccionar subsecuentemente la N-ciano-N'-[2-(5- $R^1$ -imidazolilmetiltio)etil]-S-metilisotiourea resultante con metilamina. Cuando  $R^2$  es



los productos de guanidina se preparan también directamente por el procedimiento de esta invención.

Cuando  $R^2$  es  $-SCH_2CH_2NH_2$  y  $R^3$  es  $-SR^4$  en donde  $R^4$  se define como antes, los compuestos de la fórmula II se tratan con un agente reductor, por ejemplo con

1 níquel Raney, para dar los correspondientes 4-(2-amino  
 etil)tiometilimidazoles en donde  $R^3$  es hidrógeno, que se  
 convierten después a los productos de guanidina y de tio-  
 5 urea como se describió anteriormente. Cuando  $R^2$  es



10 y  $R^3$  es  $-\text{SR}^4$ , el tratamiento con un agente reductor da  
 directamente el producto de guanidina.

15 Cuando  $R^2$  es metoxi, etoxi, n-propoxi,  
 n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi o  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  y  $R^3$  es  $-\text{SR}^4$  es donde  $R^4$   
 es como se definió anteriormente, el grupo  $-\text{SR}^4$  de los  
 compuestos de la fórmula II se separa como se describió  
 anteriormente, y los productos así formados se tratan des-  
 pués con cisteamina para dar los compuestos de 4-(2-amino  
 etil)tiometilimidazol en donde  $R^3$  es hidrógeno, que se  
 convierten a los productos de guanidina y tiourea como  
 20 se describió previamente.

25 Cuando  $R^2$  es metoxi, etoxi, n-propoxi, n-bu-  
 toxi, i-butoxi, t-butoxi o  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  y  $R^3$  es hidrógeno, los  
 compuestos de la fórmula II se tratan con cisteamina para  
 dar los 4-(2-aminoetil)tiometilimidazoles que se convier-  
 ten después a los productos de guanidina y tiourea como  
 se describió previamente.

30 Estos productos de tiourea y cianoguanidina  
 preparados de los compuestos de la fórmula II se describen  
 en las patentes E.U.A. 3.950.333 y 3.950.353.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención

1 pero no se pretende que limiten su alcance. Las temperaturas están en grados centígrados (°C) a menos que se indique otra cosa.

#### 5 EJEMPLO I

Se disolvieron 25,3 g. (1,1 moles) del metal sodio en 2 l. de etanol. Se agregaron 278,3 g. (1 mol) de sulfato de 2-metilpseudotiourea y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Después se agregaron 411 g. (1 mol) de bromuro de trifenil-beta-acetilvinilfosfonio y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió y se filtró. La torta del filtro se lavó con 200 ml. de etanol. El filtrado y el lavado etanólico se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para dejar un residuo café. Se agregaron 500 ml. de cloroformo al residuo, y la mezcla se agitó durante unos cuantos minutos, y después se filtró. La torta del filtro se lavó 3 veces con porciones de 150 ml. de cloroformo y se secó para dar 364 g. (75%) de bromuro de  $\text{[}(2\text{-metiltio-5-metilimidazolil})\text{-4-metil]trifenilfosfonio}$ .

Se disolvieron 12,23 g (0,13 moles) de cisteamina en 100 ml. de metanol y se añadieron 46,5 ml. de solución de metóxido de sodio al 25% en peso/volumen. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la sal de fosfonio sólida se agregó, y la mezcla se llevó a reflujo durante 20 minutos. La solución se diluyó con el doble de su volumen de agua helada y se agitó. El fosfito de trifenilo precipitado se separó por filtración. El filtrado se extrajo con 3 porciones de 100 ml. de cloroformo y los extractos clorofórmicos se secaron y evaporaron

1 a sequedad para producir 19 g. (86%) de 4-(2-aminoetil)-  
tiometil-5-metil-2-metiltioimidazol como un aceite vis-  
coso.

5 El tratamiento de 4-(2-aminoetil)tiometil-5-  
-metil-2-metiltioimidazol con ácido clorhídrico etanólico  
dió la correspondiente sal diclorhidrato, p.f. 165° (etanol-  
acetato de etilo).

#### EJEMPLO 2

10 Una solución de 48,3 g (0,1 moles) de bromuro  
de  $\left[ \begin{array}{c} \text{5-metil-2-metiltioimidazolil} \\ \text{-4-metil} \end{array} \right]$ trifenilfos-  
fonio en 250 ml. de metanol, se agregó rápidamente a tem-  
peratura ambiente, a una solución agitada de 35 ml. de  
metóxido de sodio al 25% en metanol, en 250 ml. de metanol.  
15 La mezcla se llevó a reflujo durante 20 minutos y después  
se concentró a la mitad del volumen. Después de dilución  
con 900 ml. de agua, el fosfito de trifenilo se separó  
por filtración. La solución acuosa se extrajo dos veces  
con porciones de 150 ml. de benceno y después tres veces  
20 con porciones de 250 ml. de cloroformo. Los extractos  
clorofórmicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y se evaporaron a se-  
quedad para dar 13 g. (76%) de 4-metoximetil-5-metil-2-  
-metiltioimidazol.

25

#### EJEMPLO 3

30 Se disolvieron 2,3 g (0,1 moles) del metal  
sodio en etanol y se añadieron 9,5 g (0,1 moles) de  
clorhidrato de acetamidaína con agitación. Después de 10  
minutos, se agregaron 41,1 g (0,1 moles) de bromuro de

1 trifenil-beta-acetilvinilfosfonio y la mezcla se llevó  
a reflujo durante 17 horas. La mezcla se filtró y el fil-  
trado se evaporó a sequedad para dar un sólido canela  
que se dirigió con 300 ml. de cloroformo. Se agregaron  
5 100 ml. de acetato de etilo y el precipitado se recogió  
por filtración y se lavó con 100 ml. de acetona para dar  
36 g. (80%) de bromuro de  $\text{[}(2,5\text{-dimetilimidazolil)-4-}$   
 $\text{-metil]trifenilfosfonio}$ .

10 Cuando se emplea una cantidad equivalente  
de bromuro de  $\text{[}(2,5\text{-dimetilimidazolil)-4-metil]trifenil}$   
fosfonio, en los procedimientos de los ejemplos 1 y 2, en  
lugar de bromuro de  $\text{[}(2\text{-metiltio-5-metilimidazolil)-4-me}$   
 $\text{til]trifenilfosfonio}$ , se preparan, respectivamente, 4-(2-  
15 -aminoetil)tiometil-2,5-dimetilimidazol y 2,5-dimetil-4-  
-metoximetilimidazol.

#### EJEMPLO 4

(a) Se disolvieron 1,62 g (0,1 moles) de  
20 tricloroacetamidina en 20 ml. de sulfóxido de dimetilo  
seco, y se agregaron en una sola porción, con agitación,  
4,1 g (0,1 moles) de bromuro de trifenil-beta-acetilvinil  
fosfonio en 40 ml. de sulfóxido de dimetilo. La mezcla de  
reacción exotérmica se encendió gradualmente de color y  
se calentó a 100° durante 10 minutos. La evaporación del  
25 solvente dió bromuro de  $\text{[}(5\text{-metilimidazolil)-4-metil]tri}$   
fenilfosfonio.

Alternativamente, y preferiblemente, el  
bromuro de fosfonio se prepara usando tricloroacetamidina  
mediante los siguientes procedimientos:

30 Se disolvieron 8 g. (0,019 moles) de bromuro

1 de trifenil-beta-acetilvinilfosfonio en una cantidad mínima  
de acetonitrilo seco (aproximadamente 100 ml) y se agre-  
garon, en una porción, 4 g. (0,25 moles) de tricloroaceta-  
midina. La mezcla resultante se agitó a temperatura am-  
5 biente y el material que cristalizó se filtró para dar  
bromuro de  $\left[ \text{(2-triclorometil-5-metilimidazolil)-4-metil} \right]$ -  
trifenilfosfonio.

Esta sal de fosfonio (15 g., 0,027 moles)  
se agregó a 150 ml. de metanol y la mezcla resultante se  
10 llevó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró  
a aproximadamente 15 ml. y el material sólido se filtró  
para dar bromuro de  $\left[ \text{(2-metoxicarbonil-5-metilimidazolil)-4-metil} \right]$ -  
trifenilfosfonio.

La sal de fosfonio anteriormente preparada  
15 se calienta a su punto de fusión (de aproximadamente  
170°) y se mantiene a esta temperatura hasta que se comple-  
ta el desprendimiento de gas. Por enfriamiento, el producto  
sólido se tritura con cloroformo para dar bromuro de  
 $\left[ \text{(5-metilimidazolil)-4-metil} \right]$ -trifenilfosfonio.

20 Se agitaron 36 g. (0,01 moles) de cloruro  
de trifenil-beta-acetilvinilfosfonio y 16,1 g (0,1 moles)  
de tricloroacetamidina, en 200 ml. de metanol durante  
una hora. La solución se calentó a reflujo, se enfrió,  
y el metanol se evaporó para dejar cloruro de  $\left[ \text{(2-meto}$   
25  $\text{xicarbonil-5-metilimidazolil)-4-metil} \right]$ trifenilfosfonio.  
Calentando esta sal cloruro de fosfonio a 170° hasta que  
se completa el desprendimiento de gas, entonces, el en-  
friamiento y la trituración con cloroformo dan cloruro  
de  $\left[ \text{(5-metilimidazolil)-4-metil} \right]$ trifenilfosfonio.

30 (b) Se suspendieron 11 g. (0,1 moles) de

1 ácido formamidino-sulfónico en 250 ml. de sulfóxido de  
dimetilo seco y se agregaron 2,4 g (0,1 moles) de hidruro  
de sodio. Después de cesar el desprendimiento de gas de  
hidrógeno, se agregaron 36,5 g (0,1 moles) de cloruro de  
5 trifenil-beta-acetilvinilfosfonio, y la mezcla se agitó  
durante una hora a temperatura ambiente. Después se calen-  
tó a 100° durante 10 minutos. Después de enfriamiento,  
el sulfóxido de dimetilo se evaporó y el residuo se di-  
solvió en 300 ml. de cloroformo-metanol 1:1 y la solución  
10 se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo  
se recristalizó en cloroformo-acetona para dar 20 g.  
(50%) de cloruro de  $\left[ \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right] (5\text{-metilimidazolil})\text{-4-metil} \left[ \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right] \text{tri}$   
fenilfosfonio, p.f. 223-225°.

15 Alternativamente y, preferiblemente, el clo-  
ruro y el bromuro de  $\left[ \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right] (5\text{-metilimidazolil})\text{-4-metil} \left[ \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right] \text{tri}$   
fenilfosfonio se preparan usando ácido formamidino-sulfóni-  
co mediante los siguientes procedimientos:

20 Se disolvieron 3,65 g (0,01 moles) de clo-  
ruro de trifenil-beta-acetilvinilfosfonio y 1,1 g (0,01  
moles) de ácido formamidino-sulfónico, en 50 ml. de sulfó-  
xido de dimetilo. Se agregaron 2,4 g. (0,01 moles) de  
(dimetilamino)naftaleno ("esponja protónica") y la mezcla  
se calentó a 80°. Después de enfriamiento, evaporación  
del sulfóxido de dimetilo, precipitación de las sales inor-  
25 gánicas con cloroformo, filtración, evaporación a sequedad  
y recristalización del residuo en cloroformo-acetona, se  
obtuvo un rendimiento esencialmente cuantitativo de cloruro  
de  $\left[ \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right] (5\text{-metilimidazolil})\text{-4-metil} \left[ \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right] \text{trifenilfosfonio}$ .

30 Se disolvieron 20,6 g (0,05 moles) de bro-  
muro de trifenil-beta-acetilvinilfosfonio y 6 g. (un ligero

1 . exceso con respecto a 0,05 moles) de ácido formamidino-sulfó  
nico, en 100 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se agregaron go-  
ta a gota, con agitación, 7,6 g (0,05 moles) de 1,5-diaza-  
biciclo[5,4,0]undeceno-5 (DBU) la mezcla se mantuvo a  
5 80° durante 20 minutos y el sulfóxido de dimetilo se eva-  
poró. El residuo se recogió en cloroformo y las sales  
inorgánicas se separaron por filtración. El filtrado se  
evaporó a sequedad y el residuo se recristalizó en cloro  
formo-acetona, para dar el bromuro de [5-metilimidazo  
10 lil)-4-metil]trifenilfosfonio con un rendimiento de 80%.

A una solución de 39,3 g (0,1 moles) de cloruro  
de [5-metilimidazolil)-4-metil]trifenilfosfonio en 200  
ml. de metanol, se le agregaron 22 ml. de metóxido de sodio  
al 25% en metanol, y la mezcla de reacción se llevó a re-  
15 flujo durante una hora. Después de enfriamiento, la solu-  
ción se diluyó con tres veces su volumen de agua y se fil-  
tró para separar la trifenilfosfina. El filtrado se extra-  
jo con cuatro porciones de 125 ml. de cloroformo y los ex-  
tractos se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron a sequedad para  
20 producir 10,1 g (80%) de 4-metoximetil-5-metilimidazol que  
se convirtió a la correspondiente sal clorhidrato como se  
describe en el ejemplo 1, p.f. 150°.

#### EJEMPLO 5

25 -Se agregaron 4,11 g (0,01 moles) de bromuro  
de trifenil-beta-acetilvinilfosfonio en una sola porción,  
a una suspensión agitada de 1,1 g (0,01 moles) de ácido  
formamidino sulfínico en 20 ml. de sulfóxido de dimetilo  
conteniendo 0,25 g. de hidruro de sodio. La mezcla se agitó  
30 a temperatura ambiente durante una hora y después a 80° du-

1 rante una hora más.

5 Se agregó una solución de 0,99 g (0,01 moles) de la sal de sodio de cisteamina, preparada por adición de dos equivalentes de metóxido de sodio a diclorhidrato de cisteamina, en 10 ml. de metanol, y la mezcla resul-  
tante se calentó a 70-80° durante 4 horas. La mezcla se diluyó con el doble de su volumen de agua y la trifenil-  
fosfina se separó por filtración. El filtrado se extrajo con 100 ml. de tolueno y con dos porciones de 100 ml. de  
10 cloroformo. Los extractos clorofórmicos se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron a sequedad para dar 4-(2-aminoetil)tiometil-5-metilimidazol.

15 Alternativamente, y preferiblemente, la reacción anteriormente descrita de bromuro de trifenil-beta-acetilvinil-fosfonio y ácido formamidino-sulfónico se realiza usando 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno o 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-5 mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 4(b).

#### 20 EJEMPLO 6

25 Cuando se deja reaccionar una cantidad equivalente de bromuro de trifenil-beta-etilcarbonilvinilfosfonio o bromuro de trifenil-beta-isopropilcarbonivinilfosfonio con ácido formamidino-sulfónico como se describió en el procedimiento del ejemplo 4, se preparan, respectivamente, bromuro de [5-etilimidazolil]-4-metil-trifenilfosfonio y bromuro de [5-isopropilimidazolil]-4-metil-trifenilfosfonio.

30 La reacción de bromuro de [5-etilimidazo

1 lil)-4-metil-7-trifenilfosfonio y bromuro de 7-(5-isopro  
pílimidazolil)-4-metil-7-trifenilfosfonio con cisteamina en  
presencia de metóxido de sodio o de hidruro de sodio como  
se describió anteriormente, da 4-(2-aminoetil)tiometil-5-  
5 -etilimidazol y 4-(2-aminoetil)tiometil-5-isopropilimidazol,  
respectivamente.

De manera similar, el grupo trifenilfosfonio  
del bromuro de 7-(5-etilimidazolil)-4-metil-7-trifenilfos-  
fonio y del bromuro de 7-(5-isopropilimidazolil)-4-metil-7-  
10 trifenilfosfonio se desplaza por reacción con otros nucleó-  
filos mediante procedimientos descritos en la presente.

#### EJEMPLO 7

Quando se deja reaccionar bromuro de 7-(5-me-  
15 tilimidazolil)-4-metil-7-trifenilfosfonio con etóxido de  
sodio en etanol, n-propóxido de sodio en n-propanol o t-bu-  
tóxido de sodio en t-butanol de conformidad con el proce-  
dimiento descrito en el ejemplo 4(b), se obtienen los si-  
guientes compuestos de imidazol:

20 4-etoximetil-5-metilimidazol  
5-metil-4-n-propoximetilimidazol  
4-t-butoximetil-5-metilimidazol

#### EJEMPLO 8

25 El empleo de una sal de una pseudotiourea  
2-substituida según se indica enseguida:

2-etilpseudotiourea  
2-butilpseudotiourea  
2-bencilpseudotiourea  
30 2-fenilpseudotiourea

## 2-(4-clorobencil)pseudotiourea

en el procedimiento del ejemplo 1, en lugar del sulfato de 2-metilpseudotiourea, da los siguientes compuestos de bromuro de trifenilfosfonio:

bromuro de  $\angle$ -(2-etiltio-5-metilimidazolil)-4-metil  $\int$ -trifenilfosfonio.

bromuro de  $\angle$ -(2-butiltio-5-metilimidazolil)-4-metil  $\int$ -trifenilfosfonio.

bromuro de  $\angle$ -(2-benciltio-5-metilimidazolil)-4-metil  $\int$ -trifenilfosfonio

bromuro de  $\angle$ -(5-metil-2-feniltioimidazolil)-4-metil  $\int$ -trifenilfosfonio

bromuro de  $\angle$ -(2-(4-clorobencil)tio-5-metilimidazolil)-4-metil  $\int$ -trifenilfosfonio.

La reacción de un bromuro de trifenilfosfonio anteriormente indicado, con cisteamina como se describe en el ejemplo 1, da los compuestos de imidazol listados en seguida:

4-(2-aminoetil)tiometil-2-etiltio-5-metilimidazol

4-(2-aminoetil)tiometil-2-butiltio-5-metilimidazol

4-(2-aminoetil)tiometil-2-benciltio-5-metilimidazol

4-(2-aminoetil)tiometil-5-metil-2-feniltioimidazol

4-(2-aminoetil)tiometil-2-(4-clorobencil)-tio-5-metilimidazol.

EJEMPLO 9

El empleo de una sal de una amidina substi-

1 tuida en seguida listada:

guanidina

propionamidina

valeramidina

5

2,2,2-trifluoroacetamidina

2-fenilacetamidina

en el procedimiento del ejemplo 3, en lugar del clorhidrato de acetamidina, da los bromuros de trifenilfosfonio listados en seguida:

10

bromuro de  $\int$ (2-amino-5-metilimidazolil)-4-metil- $\int$ -trifenilfosfonio

bromuro de  $\int$ (2-etil-5-metilimidazolil)-4-metil- $\int$ -trifenilfosfonio

15

bromuro de  $\int$ (2-butil-5-metilimidazolil)-4-metil- $\int$ -trifenilfosfonio

bromuro de  $\int$ (5-metil-2-trifluorometilimidazolil)-4-metil- $\int$ -trifenilfosfonio

bromuro de  $\int$ (2-bencil-5-metilimidazolil)-4-metil- $\int$ -trifenilfosfonio.

20

La reacción de un bromuro de trifenilfosfonio anteriormente listado, con cisteamina como se describe en el procedimiento del ejemplo 1, da los siguientes compuestos de imidazol:

25

2-amino-4-(2-aminoetil)tiometil-5-metil-imidazol

dazol

4-(2-aminoetil)tiometil-2-etil-5-metil-imidazol

dazol

4-(2-aminoetil)tiometil-2-butil-5-metil-imidazol

dazol

30

4-(2-aminoetil)tiometil-5-metil-2-trifluoro

metil-imidazol

4-(2-aminoetil)tiometil-2-bencil-5-metilimidazol

#### EJEMPLO 10

A una solución de 9,25 g (0,1 moles) de alcohol beta-cloroalílico en 100 ml. de benceno, se le agrega una cantidad equivalente de una solución acuosa de ácido crómico-acido sulfúrico (reactivo de Jones) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de filtración, las capas se separan y la fase orgánica se lava con agua. Se agregan 26,2 g (0,1 moles) de trifenilfosfina a la solución bencénica, y ésta se calienta a reflujo. El precipitado que se forma después de enfriamiento, se recoge por filtración y se seca para dar cloruro de beta-formilvinilfosfonio.

Cuando se deja reaccionar una cantidad equivalente de cloruro de beta-formilvinilfosfonio con ácido formamidino-sulfínico como se describe en el procedimiento del ejemplo 4, se prepara cloruro de (imidazolil-4-metil)trifenilfosfonio.

La reacción de cloruro de (imidazolil-4-metil)trifenilfosfonio con cisteamina en presencia de metóxido de sodio o hidruro de sodio como se describió anteriormente, da 4-(2-aminoetil)tiometilimidazol.

De manera similar, el grupo trifenilfosfonio del cloruro de (imidazolil-4-metil)trifenilfosfonio se desplaza por reacción con otros nucleófilos por procedimientos aquí descritos.

EJEMPLO 11

Se agregan 20,2 g (0,1 moles) de tri-n-butilfosfina a una solución de 10,4 g (0,1 moles) de clorovinilmetil-cetona en 250 ml. de benceno, y la mezcla se lleva a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfría y el material precipitado se recoge por filtración y se seca para dar cloruro de tri-n-butil-beta-acetilvinilfosfonio.

El cloruro de trietil-beta-acetilvinilfosfonio se prepara como se describió anteriormente, mediante el uso de trietilfosfina en lugar de tri-n-butilfosfina.

La reacción de una cantidad equivalente del cloruro del tri-n-butil-beta-acetilvinilfosfonio o cloruro de trietil-beta-acetilvinilfosfonio con ácido formamidinosulfínico como se describió en el procedimiento del ejemplo 4, da cloruro de  $\lceil$ (5-metilimidazolil)-4-metil $\rceil$ -tri-n-butilfosfonio y cloruro de  $\lceil$ (5-metilimidazolil)-4-metil $\rceil$ trietilfosfonio, respectivamente.

La reacción del cloruro de  $\lceil$ (5-metilimidazolil)-4-metil $\rceil$ tri-n-butilfosfonio o cloruro de  $\lceil$ (5-metilimidazolil)-4-metil $\rceil$ trietilfosfonio con cisteamina en presencia de metóxido de sodio o hidruro de sodio como se describió anteriormente, da 4-(2-aminoetil)tiometil-5-metil-imidazol.

EJEMPLO 12

Se disolvieron 0,39 g (0,01 moles) de amida de sodio en 40 ml. de amoníaco líquido, y se agregaron 4,11 g (0,01 moles) de bromuro de  $\lceil$ (5-metilimidazolil)-4-metil $\rceil$ -trifenilfosfonio. La suspensión se agitó a -40° C durante una hora, y después se permitió que se

1 calentara a temperatura ambiente a medida que se evaporaba  
el amoníaco. La trifenilfosfina se extrajo del residuo  
con benceno, y los sólidos restantes se recogieron en  
agua y se extrajeron con cloroformo. Los extractos clo-  
5 rofórmicos se secaron y se evaporaron para dar 4-aminome-  
til-5-metilimidazol con un rendimiento de 70%. Esta ami-  
na se llevó a reflujo con un equivalente molar de cisteami-  
na en ácido acético, y se trató con ácido clorhídrico para  
dar diclorhidrato de 4-(2-aminoetil)tiometil-5-metilimida-  
10 zol.

#### EJEMPLO 13

Se agitaron 4,83 g (0,01 moles) de bromuro de  
15  $\left[ (5\text{-metil-2-metiltioimidazolil})\text{-4-metil} \right]$ -trifenilfos-  
fonio en 20 ml. de piperidina a temperatura ambiente, du-  
rante 30 minutos, y después se llevaron a reflujo durante  
1 hora, se enfriaron y se filtraron. El filtrado se eva-  
poró bajo presión reducida y se cromatografió sobre una  
20 columna de gel de sílice usando cloroformo/metanol como  
eluyente para producir 5-metil-2-metiltio-4-piperidinome-  
tilimidazol. El tratamiento con ácido clorhídrico y el re-  
flujo de la sal diclorhidrato resultante, con un equiva-  
lente molar de cisteamina en ácido acético, dieron el di-  
clorhidrato de 4-(2-aminoetil)tiometil-5-metil-2-metiltio-  
25 imidazol.

Mediante el mismo procedimiento, usando pirrolidina  
en lugar de piperidina, se prepara 5-metil-2-metiltio-4-  
-pirrolidinometilimidazol.

Similarmente, usando morfolina en lugar de piperidi-  
30 na, se prepara 5-metil-2-metiltio-4-morfolinometilimidazol.

1 Convirtiendo estos compuestos de pirrolidina y morfolina a las sales diclorhidrato y tratando con cisteamina en ácido acético, se obtiene diclorhidrato de 4-(2-aminoetil)-tiometil-5-metil-2-metiltioimidazol.

5 EJEMPLO 14

Se disolvieron 0,5 g (0,01 moles) de dimetilamina en 35 ml. de tetrahydrofurano, se agitaron y se enfriaron en un baño de hielo mientras se agregaban gota a gota, con agitación, 5 ml. (0,01 moles) de butilo de litio 2M en hexano. Después de agitar la mezcla durante 10 15 minutos en frío, se agregaron 3,93 g (0,01 moles) de cloruro de  $\left[ (5\text{-metilimidazolil})\text{-}4\text{-metil} \right]$ trifenilfosfio y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, 15 los solventes se evaporaron y el residuo se trató con 50 ml. de agua. La filtración produjo difenilfosfina. El filtrado acuoso se extrajo con cloroformo, se secó y se evaporó para producir 4-(N,N-dimetilaminometil)-5-metilimidazol. Esta amina se llevó después a reflujo con un 20 equivalente molar de cisteamina en ácido acético y se trató con ácido clorhídrico para dar diclorhidrato de 4-(2-aminoetil)-tiometil-5-metilimidazol.

Mediante el mismo procedimiento, usando 25 metilamina en lugar de dimetilamina, se prepara 4-(N-metilaminometil)-5-metilimidazol. De la misma manera, usando butilamina y dibutilamina, se preparan 4-(N-butilaminometil)-5-metilimidazol y 4-(N,N-dibutilaminometil)-5-metilimidazol. El reflujo de estos intermediarios con cisteamina mediante el procedimiento anterior, y el 30 tratamiento con ácido clorhídrico, dan el diclorhidrato

de 4-(2-aminoetil)tiometil-5-metilimidazol.

#### EJEMPLO 15

Se disolvieron 1,58 g (0,01 moles) de N-ciano-N'-metil-N''-mercaptoetilguanidina en 15 ml. de metanol y se agregaron 2,3 ml. de metóxido de sodio en metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se agregó una suspensión de 3,93 g de cloruro de  $\left[ \begin{array}{c} \text{5-me} \\ \text{tilimidazolil} \end{array} \right] \text{-4-metil} \left[ \begin{array}{c} \text{trifenilfosfonio} \end{array} \right]$  en 10 ml. de metanol. La solución se calentó a reflujo. Se agregó un volumen igual de agua y la mayor parte del metanol se separó por evaporación. La filtración y el lavado con agua produjeron trifenilfosfina. El filtrado se trató con carbón vegetal, se filtró y se concentró. La filtración dió N-ciano-N'-metil-N''- $\left[ \begin{array}{c} \text{2-(5-metil-4-imidazolil-metiltio)etil} \end{array} \right] \text{guanidina}$ .

#### EJEMPLO 16

Una mezcla de 6,6 g (0,03 moles) de 4-(2-aminoetil)tiometil-5-metil-2-metiltioimidazol y 6,6 g de aleación de níquel-aluminio 50:50 en 50 ml. de ácido fórmico, se llevó a reflujo durante 3 horas. Los metales se separaron por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en etanol y la solución etanólica se saturó con ácido sulfhídrico y después se filtró. El filtrado se saturó con ácido clorhídrico, La adición de acetato de etilo causó la precipitación de 4-(2-aminoetil)-tiometil-5-metilimidazol como la sal diclorhidrato.

De manera similar, el grupo tio 2-substituido se separa de los otros compuestos de imidazol en donde R<sup>3</sup>

1 es un grupo tio substituido, preparados anteriormente.

5 Se agregaron 7,75 g de carbonato de potasio a una solución de 14,6 g de diclorhidrato de 4-(2-aminoetil)-tiometil-5-metilimidazol en 120 ml. de agua. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agregaron 5,15 g de isotiocianato de metilo. Después de calentar bajo reflujo durante 0,5 horas, la solución se enfrió lentamente a 5°. El producto se recogió y se recristalizó en agua para dar N-metil-N'-[2-(5-metil-4-imidazolil metiltio)etil]tiourea, p.f. 150-152°.

10

#### EJEMPLO 17

15 Se agregaron 13,46 g (0,078 moles) de 4-metoximetil-5-metil-2-metiltioimidazol y aproximadamente 25 g. de níquel Raney, a 400 ml. de etanol, y la mezcla se llevó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con 25 ml. de etanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se hizo pasar ácido sulfhídrico en la solución durante 10 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para dar 8,63 g (88%) de 4-metoximetil-5-metil-imidazol.

20

El 4-metoximetil-5-metilimidazol se convirtió a la correspondiente sal clorhidrato como se describió anteriormente.

25 Se disolvieron 4,9 g (0,03 moles) de clorhidrato de 4-metoximetil-5-metilimidazol y 3,4 g (0,03 moles) de clorhidrato de cisteamina en una cantidad mínima de ácido acético, y la mezcla se llevó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriamiento en un baño de hielo, la mezcla se filtró para dar 5,8 g (80%) de la sal diclorhi

30

1 drato de 4-(2-aminoetil)tiometil-5-metilimidazol.

5 Similarmente, los otros imidazoles preparados anteriormente, en donde  $R^2$  es un grupo alcoxi y  $R^3$  es un grupo tio substituido, se hacen reaccionar con níquel Raney y después se trata el producto así formado, con cisteamina en ácido acético, para dar los correspondientes 4-(2-aminoetil)tiometil-imidazoles.

10 (a) Una solución de 17 g de 4-(2-aminoetil)-tiometil-5-metilimidazol y 11,2 g de N-ciano-N'-S-dimetil isotiourea en 500 ml de acetonitrilo, se llevó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se concentró y el residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con acetonitrilo como eluyente. El producto obtenido se recrystalizó en acetonitrilo-éter para dar N-ciano-N'-metil-N''- $\left[2-(5\text{-metil-4-imidazolilmetiltio)etil}\right]$ -guanidina, p.f. 141-142<sup>a</sup>.

20 (b) Una solución de 23,4 g de 4-(2-aminoetil)-tiometil-5-metilimidazol en etanol, se agregó lentamente a una solución de 20 g. de N-cianoimidoditiocarbonato de dimetilo en etanol, con agitación a temperatura ambiente. La filtración produjo N-ciano-N'- $\left[2-(5\text{-metil-4-imidazolilmetiltio)etil}\right]$ -S-metiliso-tiourea, p.f. 148-150<sup>a</sup>. El filtrado se concentró bajo presión reducida y la mezcla se trituró con agua fría para dar un material sólido que se  
25 recogió por filtración y se recrystalizó dos veces en isopropanol-éter, p.f. 148-150<sup>a</sup>.

30 Una solución de 75 ml. de metilamina al 33% en etanol, se agregó a una solución de 10,1 g de N-ciano-N'- $\left[2-(5\text{-metil-4-imidazolilmetiltio)etil}\right]$ -S-metiliso-tiourea en 30 ml. de etanol. La mezcla de reacción se

1 apartó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después  
de concentración bajo presión reducida, el residuo se re-  
cristalizó dos veces en isopropanol-éter de petróleo para  
dar N-ciano-N'-metil-N''-∟<sup>2</sup>-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)  
5 etil∟guanidina, p.f. 141-143º.

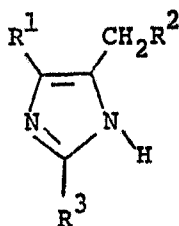
#### EJEMPLO 18

Usando bromuro de ∟(2-metiltio-5-metilimida-  
zolid)-4-metil∟trifenilfosfonio en lugar del compuesto de  
10 fosfonio del procedimiento del ejemplo 15, se obtiene N-cia-  
no-N'-metil-N''-∟<sup>2</sup>-(2-metiltio-5-metil-4-imidazolilmetil-  
tio)etil∟guanidina. El grupo 2-metiltio se separa lle-  
vando a reflujo una mezcla del compuesto y una aleación  
50:50 de níquel-aluminio en ácido fórmico, y tratando median-  
15 te el procedimiento del ejemplo 16 para dar N-ciano-N'-me-  
til-N''-∟<sup>2</sup>-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etil∟guanidina,

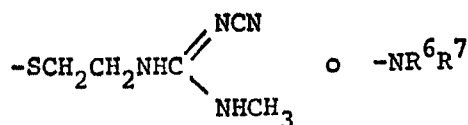
#### REIVINDICACIONES

25 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 re-  
30 cogen en las reivindicaciones siguientes:

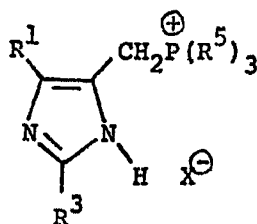
1 1ª.- Un procedimiento para la preparación  
de compuestos de imidazol substituidos de la fórmula:



10 en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior; R<sup>2</sup> es metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,



20 o -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno, hidrógeno, alquilo inferior o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, forman un anillo de piperidina, piroolidina o morfolina; y R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, bencilo, amino o -SR<sup>4</sup> en donde R<sup>4</sup> es alquilo inferior, fenilo, bencilo o clorobencilo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

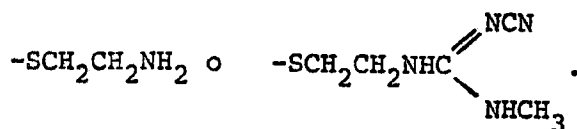


1 en donde  $R^1$  y  $R^3$  son como se definió anteriormente;  
 $R^5$  es alquilo inferior o fenilo; y X es halógeno, con  
 un compuesto de la fórmula  $R^2-H$  en donde  $R^2$  se define  
 como antes, en un solvente orgánico, bajo condiciones bá-  
 5 sicas.

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con  
 la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado además porque  $R^2$  es  
 metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi  
 o  $-SCH_2CH_2NH_2$ .

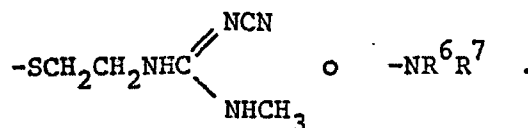
10 3<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con  
 la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado además porque  $R^5$  es  
 fenilo.

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con  
 la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado además porque  $R^2$  es



20 5<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con la  
 reivindicación 4<sup>a</sup>, caracterizado además porque  $R^5$  es fe  
 nilo.

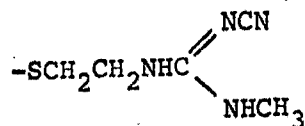
6<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con la  
 reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado además porque  $R^2$  es



1 7<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3<sup>a</sup>, caracterizado además porque R<sup>2</sup> es -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y R<sup>3</sup> es -SR<sup>4</sup> en donde R<sup>4</sup> es metilo.

5 8<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3<sup>a</sup>, caracterizado además porque R<sup>2</sup> es -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y R<sup>3</sup> es hidrógeno.

9<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3<sup>a</sup>, caracterizado además porque R<sup>2</sup> es



y R<sup>3</sup> es hidrógeno.

15 10<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 7<sup>a</sup>, caracterizado además porque se prepara 4-(2-aminoetil)tiometil-5-metil-2-metilimidazol.

20 11<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 8<sup>a</sup>, caracterizado además porque se prepara 4-(2-aminoetil)tiometil-5-metilimidazol.

12<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado además porque se usa metóxido de sodio o hidruro de sodio para proveer las condiciones básicas.

25 13<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado además porque el solvente es metanol, etanol, propanol, butanol, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo.

30 14<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado además porque la reac-

1 ción se realiza a una temperatura de aproximadamente 25°C  
a aproximadamente 200°C, durante aproximadamente 20 minu-  
tos a aproximadamente 24 horas.

5 15<sup>a</sup>.- Un procedimiento de conformidad con  
la reivindicación 14<sup>a</sup>, caracterizado además porque la  
reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente  
65°C a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 20  
minutos a aproximadamente 3 horas.

10 16<sup>a</sup>.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE COMPUESTOS DE IMIDAZOL SUSTITUIDOS.

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

Esta Memoria consta de treinta hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

15

Madrid 25. ABR 1977

P. A. Fernando de Elzaburu

Por Poder.



20

25