

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedida en el Registro de Patentes  
con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES (11)	479170 (10) A1
FECHA DE PRESENTACION	31-3-79

PATENTE DE INVENCION

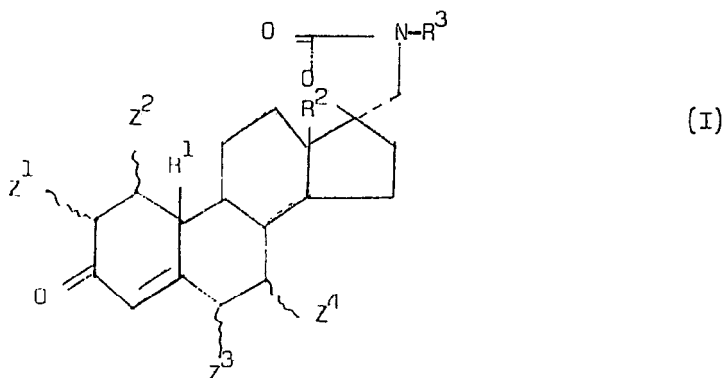
50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
GO-1397	1 de Abril de 1.978	HUNGRIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07S 21/10 // A61K 31/58	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO ESTEROIDE-ESPIRO- OXAZOLIDINONA"		
71 SOLICITANTE (ES)		
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
19, Gyömrői ut, BUDAPEST X (Hungria)		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Sándor Sólyom; Dr. Lajos Toldy; Katalin Sziláyi nacida Faragó; Dr. Inge Schäfer; Eleonora Szondy; Dr. János Borvendég, Ilona Hermann nacida Szenté		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
VICTOR GIL VEGA		

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se relaciona con un procedimiento de preparación de derivados esteroide-espiro-oxazolidinona de fórmula general (I)

5

10



15

en la que:

$R^1$  representa hidrógeno o un grupo metilo,

$R^2$  representa un grupo Alquilo  $C_{1-4}$ ,

20

$R^3$  representa hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  ó un grupo alquenilo  $C_{2-4}$ ,

$Z^1$  y  $Z^2$  representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o conjuntamente un segundo enlace de valencia, o bien  $Z^1$  representa un átomo de hidrógeno y  $Z^2$  es un grupo  $R^4-S-$ ,

25

$Z^3$  y  $Z^4$  representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o conjuntamente un segundo enlace de valencia, o bien  $Z^3$  representa un átomo de hidrógeno y  $Z^4$  es un grupo  $R^4-S-$ , pero por lo menos uno de los pares  $Z^1 - Z^2$  y  $Z^3 - Z^4$  representa un átomo de hidrógeno y un grupo  $R^4-S-$ , y

30

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, aralquilo o acilo de hasta 7 átomos de carbono,  
con la condición de que, cuando  $Z^1$  y  $Z^2$  representen conjuntamente un enlace de valencia, ó  $Z^1$  represente un átomo de hidrógeno y  $Z^2$  un grupo  $R^4-S-$ ,  $R^1$  podría presentar solamente un grupo metilo.

El ámbito de los compuestos de fórmula general (I) abarca también todos los estereoisómeros y mezclas isómeras de los mismos.

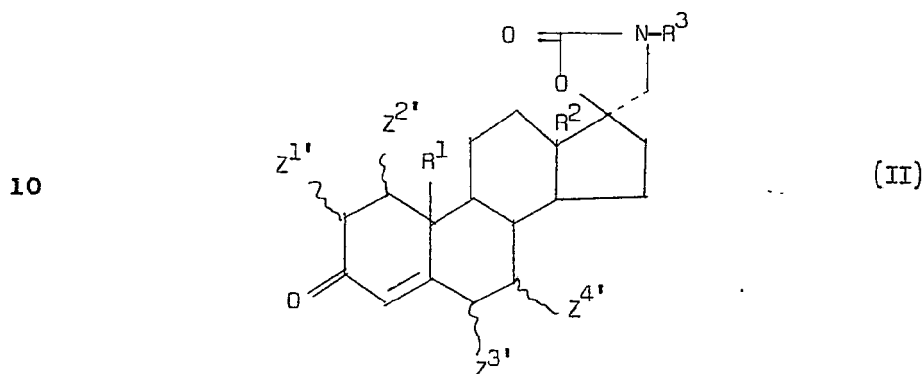
Los compuestos de fórmula general (I) son nuevos y ejercen valiosas actividades farmacológicas. Algunos representantes de estos nuevos compuestos ejercen notables efectos antialdosterónicos.

Es sabido que la aldosterona, una hormona de la corteza adrenal, causa la retención de sodio y estimula la excreción de potasio. En ciertos estados patológicos de la glándula adrenal, tiene lugar un hiperaldosteronismo, que es causante de la producción de varios edemas de origen hepático, renal y cardíaco. En tales casos, la aldosterona alcanza siempre una elevada concentración en la sangre.

Los compuestos de efectos antialdosterónicos son capaces de inhibir los nocivos efectos de la hormona ejercidos en estos estados patológicos. Estos compuestos acentúan la excreción de iones de sodio a través de las células tubulares del riñón, evacuando así los edemas. Así, los agentes antialdosterónicos ejercen efectos diuréticos y representan un grupo particularmente importante de diuréticos. Los compuestos de

fórmula general (I) pertenecen a este grupo valioso de agentes biológicamente activos.

Los nuevos derivados esteroides de fórmula general (I) se preparan de acuerdo con la invención reaccionando un compuesto de fórmula general (II),



en la que:

15  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente,

$Z^1$  y  $Z^2$  representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o conjuntamente un enlace de valencia,

20  $Z^3$  y  $Z^4$  representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o conjuntamente un enlace de valencia, con la condición de que por lo menos uno de los pares  $Z^1 - Z^2$  y  $Z^3 - Z^4$  represente un enlace de valencia,

con un tiol de fórmula general (III),

25  $R^4 - SH$  (III)

en la que  $R^4$  es como se define anteriormente. La reacción puede efectuarse en presencia o ausencia de un disolvente y, discrecionalmente, en presencia de un catalizador.

30 De acuerdo con un método preferido de la inven -

ción, se calienta suavemente una esteroide-espiro-oxazolidinona  $\Delta^{4,6}$ -,  $\Delta^{1,4}$ - ó  $\Delta^{1,4,6}$ -insaturada de fórmula general (II) en un ácido  $C_{1-4}$ -tioalcanocarboxílico, tal como ácido tioacético o ácido tiopropiónico, y se  
 5 separa el resultante producto de adición. Este método puede aplicarse, por ejemplo, a la preparación de derivados  $7\infty$ -,  $1\infty$ - ó 1,7-bis(alcanoiltio)-androst-4-eno-3-ona-espiro-oxazolidinonas.

Cuando en el procedimiento descrito se aplica co  
 10 mo sustancia inicial una 19-nor-esteroide-espiro-oxazolidinona con una estructura  $\Delta^{4,6}$ -3-ona, se obtienen los respectivos compuestos  $7\infty$ -alcanoiltio de fórmula general (I).

Cuando se reaccionan los compuestos de fórmula  
 15 general (II) con un alquil-mercaptano, se requiere generalmente un prolongado calentamiento a fin de completar la reacción. En tales sustancias la reacción se realiza preferiblemente en presencia de un catalizador básico, tal como piperidina o una resina de cambio iónico de ti  
 20 po amónico cuaternario, en el ciclo hidroxilo. De esta forma, pueden prepararse, por ejemplo, derivados  $7\infty$ -alquiltio-esteroide-17-espiro-oxazolidinonas.

Los compuestos de fórmula general (II), aplica-  
 25 dos como sustancias iniciales en el procedimiento de la invención, pueden prepararse como se describe en la patente belga n° 864.689.

Los efectos anti-aldosterónicos de los nuevos  
 30 compuestos de acuerdo con la invención fueron investigados según el método de C.M. Kagawa (C.M. Kagawa y colaboradores: J. Pharmacol. Exp. Ther. 126, 123 /1959/).

Se retiraron las glándulas adrenales de ratas 18 horas antes del tratamiento. Se administró a los animales el compuesto objeto de examen, junto con una dosificación subcutánea de 12,5  $\mu\text{g}$  de acetato de deoxicorticoesterona (DOCA), sustancia capaz de suplementar el efecto de la aldosterona, y se determinó el contenido sódico y potásico de la orina mediante fotometría a la llama. En el ensayo comparativo se administró una dosificación oral de 480  $\mu\text{g}$  de espironolactona (17 $\alpha$ -carboxietil-17 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -acetiltio-androst-4-en-3-ona-lactona). Se evaluaron los resultados calculando los valores  $\log (10 \text{ Na}^+/\text{K}^+)$ . Los resultados se resumen en la Tabla 1.

15

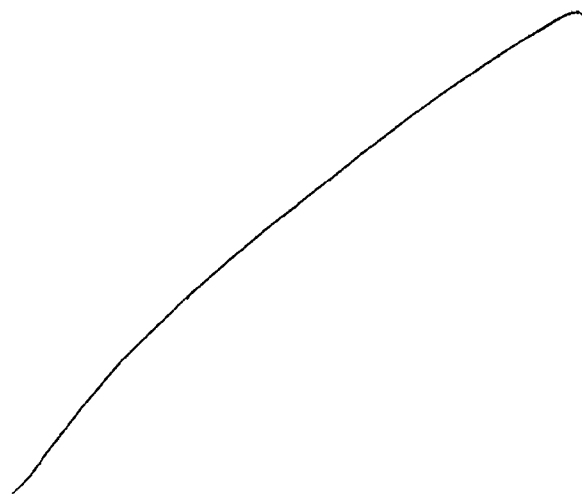


Tabla 3

Compueto	Dosis/animal µg/animal p.o	Número de animales	log(10 Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> )	Efecto bloqueador de DOCA, %	Indice de actividad T/Sp
DOCA	-	3	0.73	-	-
Espironolactona	480	3	1.52	108	-
7 $\alpha$ -acetil-17 $\beta$ -estr-4-en-3-one- -17 $\beta$ -espiro-5'-(2'-oxo-3'- -metil-oxazolidina)	480	3	1.43	96	0.94
DOCA	-	3	0.60	-	-
Espironolactona	480	3	1.03	75	-
7 $\alpha$ -etil-17 $\beta$ -androst-4-en-3-one- -17 $\beta$ -espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil- -oxazolidina)	480	3	1.09	82	1.04

T/Sp = sustancia de ensayo/espironolactona)

Tabla 1

C o m p u e s t o	Dosificación µg/animal p.o	Número de animales	10
DOCA	-	3	
Espironolactona	480	3	
7 <sup>α</sup> -acetiltio-estr-4-en-3-ona- -17S-espiro-5'-(2'-exo-3'- -metil-oxazolidina)	430	3	
DOCA	-	3	
Espironolactona	480	3	
7 <sup>α</sup> -etiltio-androst-4-en-3-ona- -17S-espiro-5'-(2'-exo-3'-metil- -oxazolidina)	480	3	

T/Sp = sustancia de ensayo/espironolactona)

a. 1

do es:	$\log(10 \text{ Na}^+/\text{K}^+)$	Efecto bloquea- dor de DOCA , $\frac{5}{p}$	Indice de actividad T/Sp
	0.73	-	-
	1.52	108	
	1.43	96	0.94
	0.60	-	-
	1.05	75	
	1.09	82	1.04

Por la anterior Tabla puede verse que la  $7\alpha$ -acetiltio-estr-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina) y la  $7\alpha$ -etiltio-androst-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina) inhiben notablemente el efecto mineralocorticoide del DOCA en ratas. El efecto inhibitor de este último compuesto medido en ratas, es superior al de la espironolactona. Al mismo tiempo, el compuesto según la invención no ejerce ningún efecto secundario endocrino indeseable, tal como antiestrógeno, andrógeno o antiandrógeno.

Luego se enumerarán los resultados del examen endocrinológico de la  $7\alpha$ -etiltio-androst-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina).

Se examinaron los efectos uterotrópicos y antiestrógenos del compuesto en ratones hembras jóvenes, de acuerdo con el método de Edgren (R. Dorfman: Methods in Hormone Research, Acad. Press, 1962). No pudo observarse ningún efecto uterotrópico al administrarse el compuesto en dosificaciones subcutáneas diarias de 30 mg/kg. El examen del efecto antiestrógeno mostró que el compuesto no disminuía notablemente el efecto uterotrópico del benzoato de estradiol, introducido simultáneamente durante 3 días en dosificaciones diarias de 0,1  $\mu$ g/animal.

Los efectos andrógenos y antiandrógenos del compuesto se examinaron en ratas machos castradas de acuerdo con el método de Dorfman (R. Dorfman: Methods in Hormone Research, Acad. Press, 1962). No pudo observarse ningún efecto andrógeno al administrarse el compuesto durante 7 días en dosificaciones subcutáneas diarias de

1 mg/animal. En este ensayo, el compuesto no inhibió el efecto andrógeno de propionato de testosterona administrado en dosificaciones diarias de 50 µg.

5 Al administrarse espironolactona a los animales en dosis subcutáneas diarias de 1 mg, pudo observarse una notable disminución en el efecto andrógeno del propionato de testosterona, introducido simultáneamente con espironolactona. Se evaluó el efecto andrógeno midiendo el incremento de peso de las glándulas sexuales  
10 accesorias (vesícula seminal, lóbulo prostático ventral) de los animales. Los pesos de estas glándulas resultaron inferiores al 49,2% y 42,5%, respectivamente, en comparación con los de las glándulas retiradas de animales que recibieron solamente propionato de testos-  
15 terona.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden convertirse en composiciones farmacéuticas para administración entérica o parentérica. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser preparados sólidos o líquidos,  
20 tales como tabletas, tabletas revestidas, cápsulas, píldoras, supositorios, emulsiones, suspensiones, soluciones inyectables, etc., y pueden prepararse por métodos convencionales, utilizando vehículos inertes farmacéuticamente aceptables, tales como talco, lactosa, es-  
25 tearato magnésico, almidón, agua, aceites vegetales, ceras, et.c, y/u otros aditivos, tales como preservadores estabilizadores, agentes aromatizantes, surfactantes, sales para ajustar la presión osmótica, etc.

30 La invención se ilustra con detalle con ayuda de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

7 $\infty$ -acetiltio-androst-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-  
-oxo-3'-metil-oxazolidina).

Se calienta en un baño de vapor de agua una mez  
5 cla de 3,50 g de androst-4,6-dien-3-ona-17S-espiro-5'-  
-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina) y 3,5 ml de ácido tioa-  
cético, durante 1,5 horas. Se evapora en vacío el exce  
so de ácido tioacético, se tritura el residuo con éter  
isopropílico y se filtra la sustancia separada. Los  
10 4,03 g de producto crudo resultantes se disuelven en  
120 ml de acetato etílico caliente, se decolora la solu  
ción con carbón vegetal, se filtra y se evapora a un vo  
lumen final de unos 35 ml. Se separan del concentrado  
2,20 g de producto del epígrafe; p.f., 218-219°C,  
15  $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$  (c = 0,5, en cloroformo),  $UV\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}} =$   
 $= 237 \mu\text{m}$  (E = 16,500).

Ejemplo 2

1 $\infty$ -acetiltio-androst-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo  
-3'-metil-oxazolidina).

20 Se procede tal como se describe en el Ejemplo 1,  
con la diferencia de que se aplican 4,0 g de androst-  
-1,4-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazoli  
dina) como sustancia inicial. Se obtienen 3,55 g de  
producto crudo del epígrafe; p.f., 204-205°C. Este pro-  
25 ducto crudo se disuelve en 35 ml de acetato etílico y  
se evapora la solución a un cuarto de su volumen origi-  
nal. Se obtienen 2,37 g del producto purificado; p.f.,  
204-206°C,  $[\alpha]_D^{20} = +43,8^\circ$  (c = 1, en cloroformo),  
30  $UV\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}} = 240 \mu\text{m}$  (E = 16.300).

Ejemplo 3

1ξ, 7ξ -bis(acetiltio)-androst-4-en-3-ona-17S-espiro-  
-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina).

Se calienta en un baño de vapor de agua una mezcla de 1,20 g de androst-1,4,6-trien-3-ona-17S-espiro-  
5 5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina) y 2 ml de ácido tioacético, durante 1,5 horas. Se evapora en vacío el exceso de ácido tioacético, se tritura el residuo oleoso con éter isopropílico y luego se filtra la sustancia  
10 cristalina separada y se lava con éter isopropílico frío. El resultante producto crudo, que pesa 1,64 g, se disuelve en 10 ml de acetona a temperatura ambiente, se decolora la solución con carbón vegetal, se filtra, se evapora a la mitad de su volumen original a temperatura ambiente bajo presión reducida y se añaden al concentrado 14 ml de éter isopropílico. Se filtra el producto separado y se obtienen 1,10 g de producto puro  
15 del epígrafe. Los datos espectroscópicos del producto son como sigue:

20  $UV \lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}} = 237 \text{ um (E = 17.000)}$

$IR \nu_{\text{máx.}} = 1615 \text{ (C=C), 1760 y 1690 (C=O) cm}^{-1}$ .

$NMR \text{ (CDCl}_3\text{)} : \delta = 2,85 \text{ (3H, s, -NCH}_3\text{)}, 2,40 \text{ (6H, s, acetiltio)}, 5,75 \text{ (1H, amplio, } \Delta \nu = 4 \text{ Hz, =CH) ppm.}$

25 Ejemplo 4

7 $\infty$  -acetiltio-estr-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina).

Se calienta en un baño de vapor de agua una mezcla de 0,96 g de estr-4,6-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina) y 1 ml de ácido tioacético,  
30

durante 1 hora. Se destila el exceso de ácido tioacético a 50°C bajo presión reducida y se recristaliza el residuo dos veces a partir de acetona. Se obtiene 0,17 g de producto del epígrafe; p.f., 203-206°C,  $[\alpha]_D^{20} = -89,7^\circ$  (c = 0,5, en cloroformo,  $UV \lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}} = 236 \mu\text{m}$  (E = 20.600).

#### Ejemplo 5

7 $\alpha$ -acetiltio-13 $\beta$ -etil-gon-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina).

Se calienta en un baño de vapor de agua una mezcla de 1,4 g de 13 $\beta$ -etil-gona-4,6-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina) y 1,4 ml de ácido tioacético, durante 1 hora. Se destila el exceso de ácido tioacético en vacío a 50°C y se tritura el residuo oleoso con una mezcla 1:1 de acetato etílico y éter isopropílico. Se recristaliza el resultante sólido a partir de una mezcla 1:1 de metanol y éter isopropílico. Se obtiene 0,71 g de producto del epígrafe; p.f., 135-138°C,  $[\alpha]_D^{20} = 73,1^\circ$  (c = 0,5, en cloroformo),  $UV \lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}} = 236 \mu\text{m}$  (E = 18.800).

#### Ejemplo 6

7 $\alpha$ -etiltio-androst-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina).

Se refluxa durante 48 horas una mezcla de 2,1 g de androst-4,6-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina), 1,3 ml de piperidina y 12 ml de mercaptano etílico. Dentro de este período se separa un sólido amarillo de la mezcla. Al final de la reacción se disuelve la sustancia separada añadiendo 50 ml de benceno a la mezcla, evaporándose luego la resultante

solución en vacío. Se cristaliza el residuo triturán-  
dolo con acetato etílico frío. El producto crudo cris-  
talino separado, que pesa 1,02 g se filtra y recrista-  
liza a partir de 35 ml de acetato etílico. Se obtiene  
5 0,55 g de producto del epígrafe; p.f., 265-266°C  

$$[\alpha]_D^{20} = 30,8^\circ \text{ (c = 1, en cloroformo), } UV \lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}} =$$

$$= 238 \text{ um (E = 14.600).}$$

#### Ejemplo 7

7 $\alpha$ -etiltio-estr-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-  
10 -metil-oxazolidina).

Se agita y refluje durante 4 horas una mezcla  
de 2,17 g de estr-4,6-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-  
oxo-3'-metil-oxazolidina), 1,3 ml de piperidina y 12  
ml de mercaptano etílico. Seguidamente se enfría la  
15 mezcla en reacción y se filtra el producto crudo sepa-  
rado. Este producto crudo, que pesa 1,87 g, es recrís-  
talizado a partir de 35 ml de etano, para dar 1,62 g  
de producto puro del epígrafe; p.f., 216-218°C,  

$$[\alpha]_D^{20} = -57,7^\circ \text{ (c = 0,5, en cloroformo), } UV \lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}} =$$
20 237 um (E = 18.000).

#### Ejemplo 8

##### Preparación de una composición farmacéutica

Se preparan tabletas revestidas para su admi-  
nistración oral, que contienen 25 mg de agente activo,  
25 a partir de los siguientes componentes:

7 -etiltio-androst-4-en-3-ona-17S-	
-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazolidina)	25 mg
fécula de maíz	128 mg
glicol polietilénico 6000	40 mg
30 talco	6 mg

osteato magnésico 1 mg  
peso medio 200 mg

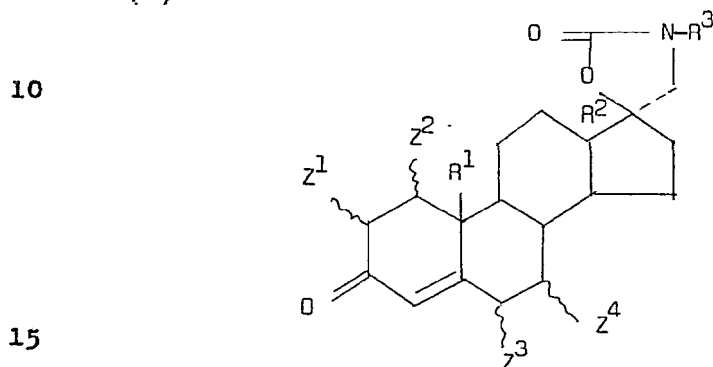
Las tabletas son dotadas de una película de revestimiento o de un recubrimiento de azúcar.

5 La forma en que está redactada esta memoria, debe tomarse en sentido amplio, no limitativo.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT., con domicilio en 19, Győmroi ut, Budapest X (Hungria), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Procedimiento de preparación de un derivado esteroide-espiro-oxazolidinona de fórmula general (I)



en la que:

$R^1$  representa hidrógeno o un grupo metilo,

$R^2$  representa un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,

20  $R^3$  representa hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o un grupo alquenilo  $C_{2-4}$ ; y

$Z^1$  y  $Z^2$  representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o, conjuntamente, un segundo enlace de valencia, o bien  $Z^1$  representa un átomo de hidrógeno y  $Z^2$  es un grupo  $R^4-S-$ ,

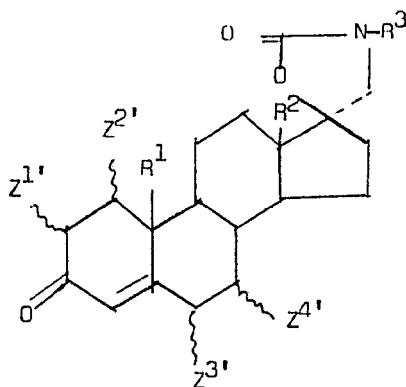
25  $Z^3$  y  $Z^4$  representan, cada una de ellas, un átomo de hidrógeno o, conjuntamente, un segundo enlace de valencia, o bien  $Z^3$  representa un átomo de hidrógeno y  $Z^4$  es un grupo  $R^4-S-$ , pero por lo menos uno de los pares  $Z^1 - Z^2$  y  $Z^3 - Z^4$  representa un átomo de hi-

30

drógeno y un grupo  $R^4-S-$ , y  
 $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo al-  
 quilo, alqueniilo, aralquilo o acilo de hasta 7 áto-  
 mos de carbono, con la condición de que, cuando  $Z^1$   
 y  $Z^2$  representan conjuntamente un enlace de valen-  
 cia, ó  $Z^1$  represente un átomo de hidrógeno y  $Z^2$  un  
 grupo  $R^4-S-$ ,  $R^1$  sólo podrá representar un grupo me-  
 tilo,

caracterizado porque un compuesto de fórmula general

(II)



en la que:

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente,

$Z^{1'}$  y  $Z^{2'}$  representan, cada una de ellas, un átomo de  
 hidrógeno o, conjuntamente un enlace de valen-  
 cia,

$Z^{3'}$  y  $Z^{4'}$  representan un átomo de hidrógeno o, conjunta-  
 mente, un enlace de valencia, con la condi-  
 ción de que por lo menos uno de los pares  
 $Z^{1'} - Z^{2'}$  y  $Z^{3'} - Z^{4'}$  represente un enlace de  
 valencia,

se hace reaccionar con un tiol de fórmula general (III):

$R^4 - SH$  (III)

en la que R<sup>4</sup> es como se define anteriormente.

5           2ª.- Procedimiento de preparación de un derivado esteroide-espiro-oxazolidinona, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

          3ª.- Procedimiento de preparación de un derivado esteroide-espiro-oxazolidinona, según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador.

10           4ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO ESTEROIDE-ESPIRO-OXAZOLIDINONA".

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

15

Madrid, 31 de Marzo de 1979

F.A. de Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT.

Victor Gil Vega: