



CASE E 4-2366⁺

338403

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

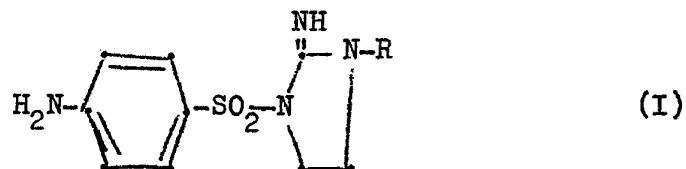
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE SULFANILAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfanilamida.

Los compuestos de la fórmula general I,



5. en la que

POOR
QUALITY



= 2 =

338403

R significa un radical alquílico inferior con 5 átomos de carbono a lo sumo o un radical hidrocarburo monocicloalifático con 10 átomos de carbono a lo sumo,

5. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos no eran conocidos hasta el presente.

- Como ahora se ha hallado, estos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial fuerte actividad hipoglicámica. Esto es particularmente inseparable, ya que es conocido, que la sulfaguanidina y sus derivados N-alkílicos, como asimismo la N-(1-imidazolin-2-il)-p-clorobencensulfonamida no poseen actividad hipoglicámica. La N-(1-imidazolin-2-il)-p-clorobencensulfonamida, así como los compuestos de la fórmula general I contienen una agrupación de guanidina cíclica. Análogos cíclicos de las arilsulfonilureas activas hipoglicámicamente, a saber l-arilsulfonil-2-imidazolidinonas, muestran, por el contrario, una actividad hiperglicámica. En contraposición a la sulfaguanidina y a las N-sulfanilil-N'-alkil-ureas, los nuevos compuestos de la fórmula general I están exentos de actividad antibacterica. Los nuevos compuestos preparados según la invención, son apropiadas para el tratamiento de la diabetes en administración peroral o parentérica.
- 10.
- 15.
- 20.



338403

En los nuevos compuestos de la fórmula general I,

R puede ser, como radical alquílico inferior, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico,

5. co, pentílico, isopentílico, 1,1-dimetilpropílico, así como el grupo 2,2-dimetilpropílico, y como radical hidrocarburo monocicloalifático, el grupo ciclopropílico,

ciclopropilmetílico, ciclobutílico, ciclobutilmetílico, ciclopentílico, ciclopentilmetílico, ciclohexílico,

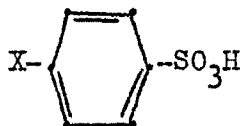
10. ciclohexilmetílico, ciclohexiletílico, cicloheptílico, cicloheptilmetílico, ciclooctílico, ciclooctilmetílico, ciclónonílico, ciclodecílico, 2-ciclopenten-1-ílico,

2-ciclohexen-1-ílico, 3-ciclohexen-1-ílico, 2-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 3-metil-2-ciclohexen-1-ílico, 3-me-

15. til-5-isopropil-2-ciclohexen-1-ílico y el grupo 4-ciclo-octen-1-ílico.

Para la preparación, según la invención, de los compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar un derivado apto para reacción de un ácido sulfónico de la

20. fórmula general II



(II)

= 4 =

338403

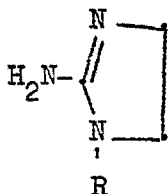


en la que

X significa un radical, que puede transformarse mediante hidrólisis, reducción o desdoblamiento reductivo en un grupo amino,

eventualmente en presencia de un agente ligador de ácido,

5. con una amina de la fórmula general III



(III)

en la que

10. R tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

se hidroliza o reduce el producto reaccional para la transformación del grupo X en el grupo amino libre, y en caso deseado, el compuesto obtenido se transforma con un

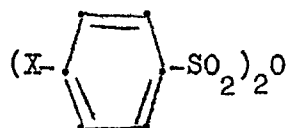
15. ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

Como derivado funcional, apto para reacción, de un ácido sulfónico de la fórmula general II son apropiados, por ejemplo, un haluro, especialmente un cloruro, o también un anhídrido de la fórmula general IIa



= 5 =

338403



(IIa)

- La reacción se realiza de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte miscible o no-miscible, con agua, y en presencia o ausencia de agua. Disolventes orgánicos inertes apropiados con, por ejemplo, hidrocarburos, como benceno, tolueno o xileno, líquidos etéreos, como éter dietílico, dioxano o tetrahydrofurano, hidrocarburos clorados, como cloruro metilénico, y cetonas inferiores, como acetona o metiletilcetona. Como agentes ligadores de ácidos pueden utilizarse, bases o sales inorgánicas, como por ejemplo, un hidróxido alcalino, acetato alcalino, bicarbonato alcalino, carbonato alcalino y fosfato alcalino, como hidróxido sódico, acetato sódico, bicarbonato sódico, carbonato sódico y fosfato sódico, o como los compuestos potásicos correspondientes. Además también se pueden utilizar óxido cálcico, carbonato cálcico, así como fosfato cálcico y carbonato magnésico. En lugar de las bases o sales inorgánicas también se utilizan bases orgánicas, como por ejemplo, piridina, trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropilmetilamina o collidina. Estas, adicionadas en exceso, también pueden utilizarse como disolvente.



= 6 =

338403

La transformación subsiguiente del grupo X del producto reaccional en el grupo amino libre, que se transforma en un compuesto de la fórmula general I, se efectúa según la clase del grupo X mediante hidrólisis, reducción o desdoblamiento reductivo.

5.

Radicales X transformables mediante hidrólisis en el grupo amino libre, son, por ejemplo, los radicales acilamino, como por ejemplo el grupo acetamido. Además tales radicales son radicales alcoxicarbonilamino infe-

10.

riores, como por ejemplo, el grupo etoxicarbonílico, radicales ariloxicarbonilamino, como el radical fenoxicarbonilamino o radicales arilmetoxicarbonilamino, como el radical benciloxicarbonilamino o radicales de los derivados de ácido tiocarbónico correspondientes. Otros ejem-

15.

plos son los radicales metilnamino sustituidos, como por ejemplo el grupo bencilidenamino o el grupo p-dimetilamino-bencilidonamino. La hidrólisis para la liberación del grupo amino puede efectuarse, por ejemplo, en medio ácido, como por ejemplo, en medio ácido, como por

20.

calentamiento en ácido clorhídrico metanólico diluido, o en caso de que X esté materializado por un radical alcoxicarbonilamino, asimismo bajo condiciones alcalinas suaves, por ejemplo, mediante lejía de sosa 1n a 2n.



338403

- Un ejemplo de un radical X transformable mediante reducción en el grupo amino, es el grupo nitro, y ejemplos de tales radicales, que conducen al grupo amino mediante desdoblamiento reductivo, son los grupos fenilazo o p-dimetilamino-fenilazo. La reducción de estos radicales se puede efectuarse, en general catalíticamente, por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney, paladio-carbono o platino-carbono, en un disolvente inerte, como por ejemplo, etanol. Además puede entrar en consideración, otro procedimiento de reducción usual, por ejemplo la reducción de grupos nitro o el desdoblamiento reductivo de grupos azo, mediante hierro en ácido acético.

- Ejemplos de materias de partida de la fórmula general III, son la 1-metil-2-amino-2-imidazolina, la 1-etil-2-amino-2-imidazolina, la 1-propil-2-amino-2-imidazolina, la 1-isopropil-2-amino-2-imidazolina, la 1-butil-2-amino-2-imidazolina, la 1-isobutil-2-amino-2-imidazolina, la 1-butil secundario-2-amino-2-imidazolina, la 1-tercibutil-2-amino-2-imidazolina, la 1-pentil-2-amino-2-imidazolina, la 1-isopentil-2-amino-2-imidazolina, la 1-(1,1-dimetil-propil)-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclopropil-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclopropilmetil-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclobutil-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclobutilmetil-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclopentil-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclopentilmetil-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclohexil-2-amino-2-imidazolina,



338403

- la 1-ciclohexilmetil-2-amino-2-imidazolina, la 1-(2-ciclohexiletel)-2-amino-2-imidazolina, la 1-cicloheptil-2-amino-2-imidazolina, la 1-cicloheptilmetil-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclooctil-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclooctilmetil-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclononil-2-amino-2-imidazolina, la 1-ciclododecil-2-amino-2-imidazolina, la 2-ciclopenten-1-il-2-amino-2-imidazolina, la 2-ciclohexen-1-il-2-amino-2-imidazolina, la 3-ciclohexen-1-il-2-amino-2-imidazolina, la 2-metil-2-ciclohexen-1-il-2-amino-2-imidazolina, la 3-metil-2-ciclohexen-1-il-2-amino-2-imidazolina, la 3-metil-5-isopropil-2-ciclohexen-1-il-2-amino-2-imidazolina y la 4-cicloocten-1-il-2-amino-2-imidazolina.

- La 1-metil-2-amino-imidazolina, la 1-ciclohexil-2-amino-imidazolina y la 1-(2-ciclohexiletel)-2-amino-imidazolina, por ejemplo, se describen en la literatura. Otros compuestos se preparan por ejemplo, según el procedimiento utilizado para la preparación de los compuestos conocidos, citados, partiendo de las etilenodiaminas sustituidas que corresponden a la definición para R.
- Estas etilenodiaminas N-sustituidas se hacen reaccionar con sulfuro de carbono para formar 2-imidazolidintionas l-sustituidas, que con yoduro metilico se transforman en los yoduros 2-metiltio-2-imidazolinicos sustituidos correspondientes, que al reaccionar con anconíaco forman los compuestos deseados de la fórmula general III. Según otro proce-



dimiento, se obtienen estos compuestos mediante condensación de etilendiaminas N-sustituídas con clorocianuro, mientras que un tercer procedimiento consiste en hacer reaccionar una etilendiamina N-sustituída con una sal

5. de S-metil-isotiourea para llegar a la sal correspondiente de una N-(2-aminoetil sustituída)-guanidina y esta se calienta hasta que se produce el cierre del anillo para llegar a una sal correspondiente de una 2-amino-imidazolina 1-sustituída. Como cuarto procedimiento,
10. puede entrar en consideración, en analogía a la preparación de la 1-dodecil-2-amino-imidazolina homóloga, conocida, la reacción de la 2-imino-imidazolidina con un haluro alquílico inferior o un haluro monocicloalifático apropiado.

- Los compuestos obtenidos, según el procedimiento
15. de acuerdo con la invención, de la fórmula general I se transforman, a continuación, en caso deseado, en sus sales con ácidos inorgánicos, así como orgánicos. La preparación de estas sales se efectúa, por ejemplo, mediante reacción de los compuestos de la fórmula general I, con
 20. la dosis equivalente de un ácido, en un disolvente acuoso-orgánico u orgánico apropiado, como por ejemplo, metanol, etanol, éter dietílico, cloroformo o cloruro metilénico.

- Para la utilización como medicamentos, pueden utilizarse en lugar de los compuestos libres de la fórmula general I, sus
25. sales con ácidos, admisibles farmacéuticamente. Sales de adición



= 10 =

338403

apropiadas, son, por ejemplo, las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metan-sulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico,

5. ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacé-tico, ácido mandólico y ácido embónico.

Las nuevas materias activas se administran, de pre-ferencia, en forma peroral. Las dosis diarias se hallan en-
10. tre 100 y 500 mg para pacientes adultos con peso normal.

Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, contienen de preferencia de 50 a 500 mg de una mate-ria activa según la invención, es decir de 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general I.

15. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con materias de vehículo sólidas en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; deriva-

20. dos de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de lubricantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilen-glicoles de peso molecular apropiado para tabletas o núcleos de gragea. Por último se recubre, por ejemplo, con solucio-nes de azúcar concentradas, que pueden contener todavía,

25. por ejemplo, goma arábiga, talco y/o anhídrico titánico, o



= 11 =

338403

con una laca disuelta con mezcla de disolventes o disolventes orgánicos orgánicos, fácilmente fluidificables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para indicar diferentes dosis de materia activa.

5. Las recetas siguientes aclaran más de cerca, la preparación de tabletas y grageas:

- a) 1000 g de 1-sulfanilil-2-imino-3-butil-imidazolidina se mezclan con 500 g de lactosa y 270 g de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución acuosa de 8,0 g de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado, se mezclan 60,0 g de almidón de patata, 60,0 g de talco, 10,0 g de estearato magnésico y 20,0 g de anhídrido silíceo coloidal, y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa, que en caso deseado pueden estar provistas con hendiduras para afinar la dosificación.
- 10.
- 15.

- b) Se prepara un granulado a partir a partir de 1000 g de 1-sulfanilil-2-imino-3-butil-imidazolidina, 345 g de lactosa y la solución acuosa de 6,0 g de gelatina, que, tras el secado, se mezcla con 10,0 g de anhídrido silíceo coloidal, 40,0 g de talco, 40,0 g de almidón de patata y 5,0 g de estearato magnésico y se prensa para formar 10,000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe concentrado de
- 20.



= 12 =

338403

- 533 g de sacarosa cristalizada, 20,0 g de goma laca, 75,0 g de goma arábica, 250 g de talco, 20 g de anhídrido silícico coloidal y 1,5 g de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan, cada una, 240 mg y contienen
5. 100 mg de materia activa cada una.

- Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermediarios no descritos hasta el presente, sin embargo no representan las únicas formas de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 10.

EJEMPLO 1.

- a) A una solución de 198 g de hidróxido sódico en 2 litros de agua se adiciona en forma de porciones, 355 g de clorhidrato de 1-butil-2-amino-2-imidazolina. Luego se adiciona a gotas en el término de 15 minutos, una solución de 443 g de sulfocloruro p-nitrobencénico en 2 litros de acetona y la mezcla reaccional roja obtenida se calienta a 70° durante 3 horas, con lo que destila la acetona. El residuo se vierte sobre hielo y el producto bruto se succiona. Para la purificación, se fija éste en 2 litros de ácido clorhídrico 2n. Se filtra de las partes insolubles, se lava con agua y la base libre precipita en la solución clorhídrica al verter ésta sobre hielo y amoníaco concen-
- 15.
- 20.
- 25.



= 13 =

338403

trado. El precipitado se succiona, se lava con agua y recristaliza en benceno. La 1-(p-nitro-fenilsulfonil)-2-imino-3-butil-imidazolidina pura obtenida, funde a 98-99°.

5. b) Se disuelven 390 g del nitrocompuesto preparado según a) en 15 litros de etanol y el grupo nitro se reduce a 20° y presión normal, en presencia de platino-carbono (5% de platino) con hidrógeno. Luego se filtra del catalizador y el residuo del filtro se lava con etanol. Lo filtrado se concentra en vacío, se trata al residuo, la base bruta, con un litro de ácido clorhídrico 2n, se filtra de las partes insolubles y se lava con agua. Luego la base pufa, cristalina precipita del filtrado clorhídrico con lejía de sosa 2n. Se succiona. se lava con agua y se seca en vacío a 90°. La 1-sulfanilil-2-imino-3-butil-imidazolidina obtenida funde a 179-181°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2.

20. a) A 20,5 g de clorhidrato de 1-ciclohexil-2-amino-2-imidazolina se adicionan 60 cc de lejía de sosa 5n y 30 g de hielo y la mezcla se trata con una solución de 26 g de sulfocloruro p-nitro-bencénico en 100 cc de acetona. La 1-(p-nitro-fenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina bruta se separa al instante por cristalización. Se succiona, se lava con agua y recristaliza en un poco de etanol, punto de fusión 160-161° bajo descomposición.



= 14 =

338403

b) 35,2 g del nitrocompuesto preparado según a) se disuelven en un litro de etanol y se hidrogenan a 20^o y presión normal hasta saturación, con hidrógeno, en presencia de paladio-carbono (50% de paladio). Luego se filtra del catalizador, se lava con etanol y lo filtrado se concentra en vacío. La recrystalización del residuo en dioxano-agua produce la 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclohexil-imidazolidina pura de punto de fusión 181-183^o.

10. EJEMPLO 3.

a) Se adiciona 10,0 g de clorhidrato de 1-butil-2-amino-2-imidazolina a 5,5 g de hidróxido sódico en 55 cc de agua. La solución clara obtenida se trata con 15 g de sulfocloruro p-acetil-amino-bencénico disuelto en 100 cc de acetona caliente, con lo que se calienta la mezcla reaccional, y se separa un precipitado blando, espeso. La mezcla se calienta a 90-95^o durante media hora y luego se concentra en vacío. Se succiona la pasta cristalina que permanece, se la lava con agua y recrystaliza en un litro de etanol. Se obtiene la p-(2-imino-3-butil-1-imidazolidinilsulfonil)-acetanilida incolora, que funde a 243-244^o.

b) 15 g del derivado de acetanilida preparado según a) se calienta a 80^o durante una hora en 50 cc de ácido clorhídrico 2-n. Luego se regula alcalinamente la solución enfriada a 20^o con lejía de sosa 2n, se succiona el precipitado originado y se le lava con agua. El residuo del



= 15 =

338403

filtro recristaliza en etanol y se obtiene la 1-sulfanilil-
-2-imino-3-butil-imidazolidina de punto de fusión 179-181°.

EJEMPLO 4.

5. a) Se adicionan 10,0 g de clorhidrato de 1-butil-
-2-amino-2-imidazolina a 5,5 g de hidróxido sódico en 55 cc
de agua. La solución clara obtenida se trata con 12,5 g
de cloruro N-metoxicarbonil-sulfanílico en 100 cc de aceto-
na. La solución se tiñe de color amarillo a corto plazo,
con lo que precipita a continuación un precipitado inco-
10. lore, espeso. La mezcla se trata con 100 cc de agua, el
precipitado se filtra y se lava con agua. Recristaliza
en metanol. El éster etílico del ácido p-(2-imino-3-butil-
-1-imidazolidinil-sulfonil)-carbanílico puro obtenido, funde
a 198-200°.
15. b) 17,7 g del compuesto metoxicarbonílico preparado
según a) se hierve a reflujo durante una hora en 100 cc
de metanol al 90%, que contiene 6 g de hidróxido sódico.
La mezcla reaccional obtenida se concentra en vacío y se
trata con 50 cc de agua. Luego se succiona el precipitado
20. cristalino originado y se le lava con 100 cc de agua. La
1-sulfanilil-2-imino-3-butil-imidazolidina obtenida, tras
recristalizar en etanol, funde a 179-181°.



338403

EJEMPLO 5.

Análogamente al ejemplo 3a) se obtiene a partir de 10 g de clorhidrato de 1-butil secundario-2-amino-2-imidazolina y 15 g de sulfocloruro p-acetilamino-bencénico, la 4'-(2-imino-3-butil secundario-1-imidazolidinil-sulfonil)-acetanilida de punto de fusión 250-251°, que se hidroliza según el ejemplo 3b), para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-butil secundario-imidazolidina de punto de fusión 173-173,5°.

10. EJEMPLO 6.

a) 13,5 g de clorhidrato de 1-metil-2-amino-2-imidazolina se disuelven en 150 cc de agua y se tratan con 14 g de hidróxido sódico. Luego se añade la solución de 23,4 g de sulfocloruro p-acetilaminobencénico en 300 cc de acetona, con lo que la mezcla reaccional se calienta y precipita una pasta cristalina espesa. La mezcla se mantiene a reflujo durante 1 hora, se enfría y se diluye con 250 cc de agua. Los cristales se filtran y recrystalizan en dimetilformamida-agua. La 1-(p-acetamidofenilsulfonil)-2-imino-3-metil-imidazolidina funde a 278-279°.

b) 29,6 g de 1-(p-acetamidofenilsulfonil)-2-imino-3-metil-imidazolidina se disuelven en 240 cc de ácido clorhídrico 2n y se calienta durante 30 minutos a 80°. Tras el enfriado, la solución se introduce agitando en



= 17 =

338403

300 cc de lejía de sosa 2n. Los cristales precipitados se filtran, y recrystalizan en metanol/agua. La 1-sulfanilil-2-imino-3-metil-imidazolidina pura funde a 209-210°.

5. EJEMPLO 7.

10. Análogamente al ejemplo 6) se obtiene a partir de 14,9 g de clorhidrato de 1-etil-2-amino-imidazolina en 150 cc de agua y 10 g de lejía de sosa con 23,4 g de sulfocloruro p-acetilaminobencénico en 300 cc de acetona, la 1-(p-acetamidofenilsulfonil)-2-imino-3-etil-imidazolidina de punto de descomposición 250°, que se saponifica mediante 30 minutos de calentamiento a 80° en ácido clorhídrico 2n para dar la 1-sulfanilil-2-imino-3-etil-imidazolidina de punto de descomposición 172-173°.

15. EJEMPLO 8.

20. Análogamente al ejemplo 6) se obtiene a partir de 20,2 g de clorhidrato de 3-ciclohexen-1-il-2-amino-2-imidazolina en 150 cc de agua y 10 g de lejía de sosa con 23,4 g de sulfocloruro p-acetamidobencénico en 300 cc de acetona, la 1-(p-acetamidofenilsulfonil)-2-imino-3-ciclohexen-1-il-imidazolidina, que se saponifica mediante 30 minutos de calentamiento a 80° en ácido clorhídrico 2n para formar 1-sulfanilil-2-imino-3-ciclohexen-1-il-imidazolidina.

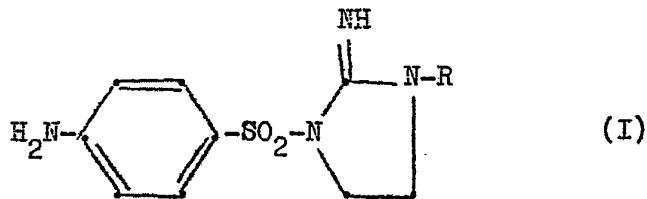


338403

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 4280/66 del 24 de Marzo de 1966.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la sulfanilamida de la fórmula general I



en la que

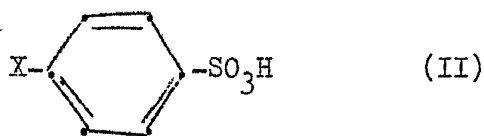
15. R significa un radical alquílico inferior con 5 átomos de carbono a lo sumo o un radical hidrocarburo monocicloalifático con 10 átomos de carbono a lo sumo,
y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos,
20. caracterizado porque se hace reaccionar un derivado funcional, apto para reacción, de un ácido sulfónico de la



338403

fórmula general II,

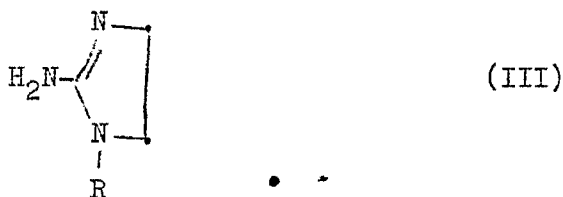
5.



en la que

- X significa un radical, que mediante hidrólisis, reducción o desdoblamiento reductivo puede transformarse en un grupo amino,
10. eventualmente en presencia de un agente ligador de ácido, con una amina de la fórmula general III,

15.



en la que

R tiene la significación indicada en la fórmula I,



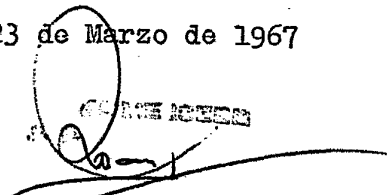
338403

se hidroliza o reduce el producto reaccional para la transformación del grupo X en el grupo amino libre y en el caso deseado, el compuesto obtenido se transforma en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.

5. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la sulfanilamida

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10. Madrid, a 23 de Marzo de 1967
p.a.


Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ