



10 MAY. 1967

340334

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 6085/I 37/KU/MK.

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BIS-(P-CLOROFENOXI) ACETATOS".

-----

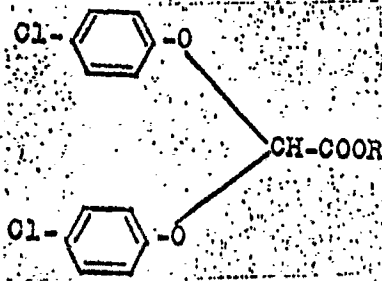
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

-----

La presente invención se relaciona  
con un procedimiento para preparar bis-(p-clorofe-  
noxi)acetatos de fórmula general I:



340334



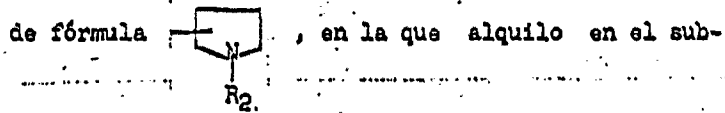
en la que R significa un radical de fórmula general



un radical 2-dimetilamino-2-metilpropil-1, y

R<sub>1</sub> significa un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, dialquilamino, anilino o N-alkil-anilino, o un radical

5



stituyente R<sub>1</sub> significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

R<sub>2</sub> significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical fenilo, un radical fenil-alquilo que contiene de 7 a 10 átomos de carbono, o un radical propargilo o β-(p-olorofenoxi)-etilo, y

10

n significa un número entero de 2 a 4,

y sus sales de adición de ácido y compuestos cuaternarios de amonio.

15

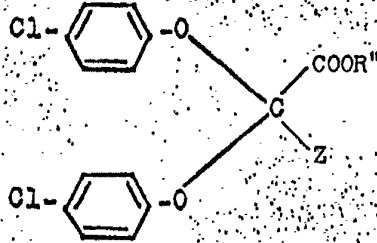
La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido o compuestos cuaternarios de amonio, caracterizado porque

- 3 -  
340334



6085/I

se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IIa,

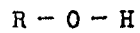


en la que R'' significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

Z significa un átomo de hidrógeno o un radical -COOR'' ,

5 en el que R'' tiene el significado arriba indicado,

con un alcohol de fórmula general IV,



IV

en la que R tiene el significado arriba indicado,

y luego se convierten opcionalmente los compuestos resultantes de

fórmula I en sus sales de adición de ácido o compuestos cuaternarios

10 de amonio.

340334



6085/I

4 11 MAY 1957

Un método preferido para efectuar el procedimiento  
consiste en hacer reaccionar un compuesto de  
fórmula general IIa con un com-  
puesto de fórmula general IV en un disolvente orgánico que sea inerte  
5 bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, tolueno o  
xileno, en presencia de un alcoholato de metal alcalino, preferente-  
mente metilato sódico o etilato sódico, a una temperatura entre 80° y  
140°C, preferentemente, sin embargo, a la temperatura de ebullición  
de la solución de la reacción. Sin embargo, cuando se usa un éster  
10 dialquílico de fórmula general IIa como material inicial, debe  
mantenerse una temperatura de por lo menos 110°C, la que es  
esencial para la descarboxilación parcial.

Los compuestos de fórmula general I obtenidos de acuerdo con  
el procedimiento arriba indicado se aíslan de la mezcla de la reacción  
15 en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cromatografía, ex-  
tracción o formación de sales, opcionalmente después de ser descolora-  
dos previamente con carbón de descolorización, y se purifican, por  
ejemplo mediante recristalización.

Los compuestos básicos de fórmula general I pueden liberarse  
20 en forma de por sí conocida de las sales, las que pueden ser obtenidas  
opcionalmente mediante aislamiento. Los compuestos resultantes de  
fórmula general I pueden luego convertirse opcionalmente en sus sales  
de adición de ácido o compuestos cuaternarios de amonio.

340334



6085/I

Los compuestos de fórmula general IIa, usados como materiales iniciales, pueden obtenerse haciendo reaccionar un fenolato de metal p-cloro-alcalino (obtenido mediante tratamiento de p-cloro-fenol con un hidruro de metal alcalino), preferentemente, sin embargo, fenolato p-cloro-sódico, con un éster alquílico del ácido dicloro-acético o éster alquílico del ácido dibromo-acético o éster dialquílico del ácido dicloro-malónico o éster dialquílico del ácido dibromo-malónico, en el que el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetamida dimetílica, acetamida dietílica o formamida dimetílica, a una temperatura entre 20° y 100°C. Cuando se desea producir un éster dialquílico de fórmula general IIa, la temperatura no debará subir por encima de 80°C.



340334

MAY 1967

La mayoría de los compuestos de fórmula general IV,

que también son usados

como materiales iniciales, son conocidos. La 4-hidroxi-1-[ $\beta$ -(p-cloro-

5 fenoxi)-etil]-piperidina hasta ahora desconocida puede obtenerse

$\beta$ -(p-clorofenoxi)-etilico en un disolvente orgánico que sea inerte bajo

las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol inferior, por

ejemplo metanol, en presencia de un agente ligador de ácidos, preferen-

10 temente a la temperatura de ebullición de la solución de la reacción,

y seguidamente se sigue elaborando el producto de la reacción en forma

de por sí conocida.

La 4-hidroxi-1-propargil-piperidina, que también es desconoci-

15 da, puede producirse haciendo reaccionar 4-hidroxi-piperidina con

bromuro o yoduro propargílico en un disolvente orgánico que sea inerte

bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol inferior,

por ejemplo metanol, en presencia de un agente ligador de ácidos,

preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución de la

reacción, y seguidamente se sigue elaborando el producto de la

reacción en forma de por sí conocida.

20 Los compuestos de fórmula general I son bases cristalinas o

aceitosas a la temperatura ambiente; éstos pueden convertirse en sus

sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o

inorgánicos adecuados. Los ácidos siguientes se usan preferentemente

para esta reacción: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,

25 fosfórico, benzoico, acético, maleico, p-toluenosulfónico o benceno-

sulfónico. Los compuestos de fórmula general I también pueden con-

- 7 -  
340334



6085/I

10 MAY 1967

vertirse en compuestos cuaternarios de amonio mediante reacción con cloruros, yoduros o bromuros alquílicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, o con sulfatos dialquílicos inferiores de cadena recta.

5 Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido y compuestos cuaternarios de amonio poseen propiedades farmacodinámicas extremadamente valiosas. Exhiben particularmente un fuerte efecto hipocolesterémico e hipolipémico. De los compuestos de fórmula general I el 1-metil-piperidil-4-éster del ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético es especialmente útil. Una dosificación diaria  
10 adecuada de los compuestos de fórmula general I es entre 4 mg y 30 mg por cada kg de peso del cuerpo, aplicada preferentemente 2 a 4 veces por día o en forma "retard". Para la mayoría de los mamíferos la aplicación de una dosificación diaria de 0.25 a 2 g, 2 a 4 veces por día en dosis de 62.5 mg a 1 g, es adecuada para el tratamiento de la  
15 hipercolesteremia/hiperlipemia.

Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba indicados puede usarse, por ejemplo, para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:

1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de  
20 almidón, 2 - 10 % de talco, 0.25 - 1 % de estearato magnésico, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

25 En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.

340334



6085/I

EJEMPLO 1: Ester  $\beta$ -piperidino-etílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético.

a) Ester metílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético.

Se añade lentamente una solución de 25.6 g de 4-clorofenol  
5 en 200 cc de acetamida dimetílica a una suspensión agitada de 9.5 g de  
hidruro sódico (56 % en aceite mineral) en 250 cc de acetamida  
dimetílica y se agita la mezcla a 20° durante una hora. Se añaden  
14.3 g de dicloroacetato metílico en 200 cc de acetamida dimetílica y  
una cantidad catalítica de yoduro potásico a la solución clara re-  
10 sultante. Se agita la mezcla de la reacción a 20° durante 17 horas y  
luego se vierte sobre 1 litro de agua helada. Luego se extrae la mezcla  
con éter isopropílico. Se extrae la capa de éter separada con hidróxido  
sódico normal frío y se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato  
magnésico y se evapora para obtener un aceite pardo, el que cristaliza  
15 al reposar. Después de recrystalizar el producto resultante de metanol  
se obtiene el éster metílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético con  
un P.F. de 54.5-55.5°.

b) Ester  $\beta$ -piperidino-etílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético.

Se mezclan 10 g de éster metílico del ácido bis-(p-cloro-  
20 fenoxi)acético con 10 g de piperidina  $\beta$ -hidroxietílica, 50 mg de  
metóxido sódico y 10 cc de tolueno. Luego se calienta lentamente la  
mezcla resultante de modo que destile muy lentamente a través de una  
columna de Vigreux. Cuando la temperatura en la cabeza de destilación  
alcanza 110°, se enfría la mezcla de la reacción a 65° y luego se

340334



6085 /I

evapora sobre un evaporador rotatorio en un vacio (12 mm de Hg) mientras se mantiene la temperatura entre 65-70°. Se trata el producto bruto así obtenido con un exceso de una solución acuosa al 20 % de ácido tartárico para proporcionar el tartrato del éster  $\beta$ -piperidino-etílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético. La base libre se obtiene tratando el tartrato lavado (50 cc de agua fría) con hidróxido sódico 2 normal y extrayendo la base con diclorometano.

Clorhidrato: Para obtener el clorhidrato, se seca el extracto de diclorometano sobre sulfato magnésico, se evapora el disolvente y se neutraliza el residuo con una solución isopropanólica de cloruro de hidrógeno (10 % de gas de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico). Se recristaliza el clorhidrato así obtenido de acetona/éter dietílico para proporcionar el clorhidrato del éster  $\beta$ -piperidino-etílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético higroscópico. Punto de descomposición 80°.

EJEMPLO 2: Ester  $\beta$ -anilino-etílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético.

Se mezclan 10 g de éster metílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético con 10 g de  $\beta$ -anilino-etanol, 50 mg de metóxido sódico y 10 cc de tolueno. Se calienta lentamente la mezcla resultante de modo

340334<sup>10</sup>



6085 / I

que destile muy lentamente a través de una columna de Vigreux. Cuando la temperatura en la cabeza de destilación alcanza 110°, se enfría la mezcla de la reacción hasta 65° y luego se evapora sobre un evaporador rotatorio en un vacío (12 mm. de Hg) mientras se mantiene la temperatura entre 65-70°. Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice y se recupera el producto lavando la columna con benceno. Luego se separa el benceno por evaporación para obtener el éster  $\beta$ -anilino-etílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético. P.F. 91-96°.

10 EJEMPLO 3: Ester  $\beta$ -pirrolidino-etílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético.

Se añade 1 g de metóxido sódico con agitación a una mezcla de 122 g (0.373 moléculas-gramo) de éster metílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético, 50 g (0.435 moléculas-gramo) de 1-( $\beta$ -hidroxi-etil)pirrolidina y 200 cc de benceno. Se calienta la mezcla resultante a 100° durante 1 hora y luego se enfría a aproximadamente 15-20°. Se añaden 500 cc de benceno y 500 cc de agua a la mezcla enfriada. Luego se extrae la fase acuosa con 500 cc de benceno y se lavan las capas orgánicas combinadas 2 veces, cada vez con 500 cc de agua y luego se evapora sobre un evaporador rotatorio. Se disuelve el residuo en 200 cc de isopropanol. Se añade con agitación a la solución alcohólica enfriada (5°) una solución de ácido clorhídrico al 11 % en isopropanol hasta que se obtiene un valor pH de 1. Se filtra la mezcla resultante, se enfría el filtrado durante 17 horas a -5°. Se separa el

340334



6085/I

material sólido resultante por filtración y luego se suspende al re-  
flujo con 50 cc de ligroina. Se recuperan los sólidos por filtración,  
luego se suspenden a 20° con 100 g de tetracloruro de carbono y se  
separan por filtración con el fin de obtener el clorhidrato del éster  
5  $\beta$ -pirrolidino-etílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético. P.F. 115-130°.

EJEMPLO 4: Ester  $\beta$ -(N-etilanilino)etílico del ácido  
bis-(p-clorofenoxi)acético.

Se añaden con agitación 2 g de metóxido sódico a una  
mezcla de 163 g (0.5 moléculas-gramo) de éster metílico del ácido  
10 bis-(p-clorofenoxi)acético, 83 g (0.5 moléculas-gramo) de N-etil-N-  
feniletanolamina y 1000 cc de tolueno. Se calienta la mezcla re-  
sultante hasta 120° durante 1 hora y luego se enfría a aproximadamente  
20°. Se añaden 500 cc de benceno y 500 cc de agua a la mezcla enfriada.  
Se agita la mezcla resultante durante 15 minutos, se separa la fase  
15 orgánica y se lava 2 veces, cada vez con 500 cc de agua y luego se  
evapora en un evaporador rotatorio en un vacío (100 mm de Hg). Se di-  
suelve el residuo en 500 cc de isopropanol y se enfría la solución  
resultante a 5°, se filtra y se lavan los sólidos con 200 cc de iso-  
propanol frío. Se disuelven los sólidos lavados en 500 cc de  
20 isopropanol, y se trata la solución resultante al reflujo durante  
10 minutos con 10 g de carbón, luego se enfría y se filtra. Se deja  
reposar el filtrado durante 2 semanas a la temperatura ambiente. Se  
recupera el material cristalino resultante mediante decantación del  
disolvente, luego se tritura en un mortero y se suspende a la tempera-  
25 tura ambiente con 500 cc de isopropanol. Se filtra la mezcla resultante  
y se lavan los sólidos con 200 cc de isopropanol con el fin de  
obtener el éster  $\beta$ -(N-etil-anilino)etílico del ácido bis-(p-cloro-  
fenoxi)acético. P.F. 56-60°.

340334



6085/I

EJEMPLO 5: Ester 1-metil-piperidil-4 del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético.

a) Ester dietílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)malónico.

Se suspenden 24.5 g de hidruro de sodio (obtenido de 43.3 g de una suspensión al 56.7 % de hidruro de sodio en aceite mineral, estando lavado el aceite mineral con éter de petróleo a bajo punto de ebullición) en 1500 cc de acetamida dimetílica. La suspensión así obtenida se enfría a 0° y se le añaden 141.4 g (1.1 moléculas-gramo) de p-clorofenol a una velocidad tal, que la temperatura no sobrepase los 10° (enfriamiento con una mezcla enfriadora de hielo/sal común). Después de haberse añadido todo el p-clorofenol, la mezcla obtenida se agita aún durante una hora y seguidamente se elimina el enfriamiento. Luego se añaden rápidamente a la mezcla 159 g (0.5 moléculas-gramo) de malonato dibromo-dietílico, dejando subir la temperatura a 32° aproximadamente. Después se agita durante 88 horas. Una vez terminada la agitación se evaporan 3/4 partes del disolvente en un vacío y se añaden al resto 1500 cc de acetato etílico. Después de lavar 2 veces, cada una con 1500 cc de agua y 750 cc de solución de hidróxido sódico 2 normal, se separa la fase orgánica. Esta se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y finalmente se concentra por evaporación hasta sequedad. Después de recrystalizar el residuo de etanol al 94 %, el éster dietílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)malónico puro funde a 48-50°.

b) Ester 1-metil-piperidil-4 del ácido bis-(p-clorofenoxi)acético.

Se añade con agitación 1 g de metóxido sódico a una mezcla de 65 g (0.157 moléculas-gramo) de éster dietílico del ácido bis-(p-clorofenoxi)malónico, 36 g (0.314 moléculas-gramo) de 1-metil-4-hidroxipiperidina y 300 cc de tolueno. Se destila la mezcla re-



340334

MAY 1968 6085/I

sultante a presión atmosférica hasta que la temperatura de la mezola de destilación alcance 120° y luego se enfría a 50°. Después de la adición de 300 cc de benceno se enfría el residuo del matraz hasta 20° y se diluye con 300 cc de agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con 300 cc de benceno. Seguidamente se combinan las fases orgánicas, se lava 2 veces, cada vez con 300 cc de agua, y seguidamente se evapora en un evaporador rotatorio en un vacío (100 mm de Hg). Se recrystaliza el residuo resultante de 200 cc de isopropanol y se separa el material cristalino resultante por filtración a 5°.

5

10 Después de lavar con 100 cc de isopropanol y 50 cc de éter de petróleo se obtiene el éster 1-metil-piperidil-4 del ácido bis-(p-clorofenoxi)-acético. P.F. 93-95°.

Fumarato: El fumarato se obtiene neutralizando la base libre con ácido fumárico en metanol y recrystalizando a continuación el producto resultante de metanol a una temperatura de -15°. P.F. 100-112° (descomposición).

15

Clorhidrato: El clorhidrato se obtiene tratando la base libre con una solución de cloruro de hidrógeno en etanol y recrystalizando a continuación el producto resultante de etanol. P.F. 158-159°.

20 Metoyoduro: El metoyoduro se obtiene tratando la base libre con un exceso de yoduro metílico y recrystalizando a continuación el producto resultante de etanol. P.F. 166-167°.

Metobromuro: El metobromuro se obtiene tratando una solución de la base en cloruro metilénico a 0° con un exceso de bromuro metílico gaseoso y recrystalizando a continuación el producto resultante de etanol. P.F. 195-197°.

25

- 14 -  
340334



10 MAY. 1964 6085/I

Los compuestos siguientes se producen en forma análoga:

Ester  $\beta$ -morfolino-etílico del ácido bis-(*p*-clorofenoxi)acético,  
P.F. 75-76.5°.

Ester 1-[ $\beta$ -(*p*-clorofenoxi)etil]piperidil-4 del ácido  
5 bis-(*p*-clorofenoxi)acético, P.F. 106.5-107°.

Ester 1-propargil-piperidil-4 del ácido bis-(*p*-clorofenoxi)acético  
(clorhidrato higroscópico, P.F. 115.5-118°).

Ester 2-dimetilamino-2-metilpropil-1 del ácido bis-(*p*-clorofenoxi)-  
acético (clorhidrato, P.F. 148-148.5°).

10 Ester  $\gamma$ -dimetilaminopropílico del ácido bis-(*p*-clorofenoxi)-  
acético (clorhidrato, P.F. 131.7-132°).

Ester 1-bencil-piperidil-4 del ácido bis-(*p*-clorofenoxi)acético  
(higroscópico), P.F. 47-49°.

Ester  $\beta$ -(1-metil-pirrolidinil-2)etilico del ácido  
15 l-bis-(*p*-clorofenoxi)acético (fumarato, P.F. 149-150.5°).

Ester 1-fenil-piperidil-4 del ácido bis-(*p*-clorofenoxi)acético,  
P.F. 117-119.5°.

Ester quinuclidinil-3 del ácido bis-(*p*-clorofenoxi)acético,  
P.F. 114-115°.



10 MAR 1957

6085/I

340334

EJEMPLO 6: Descripción de una composición de tabletas.

	Ester 1-metil-piperidil-4 del ácido bis-(p-olorofenoxi)acético	50 g
	tragacanto	2 g
	lactosa	39.5 g
5	almidón de maíz	5 g
	talco	3 g
	estearato magnésico	0.5 g
	alcohol SD 30 )	
	) las cantidades necesarias	
	agua destilada )	

10 El peso de las tabletas producidas depende de la dosificación de compuesto activo que se ha de aplicar.

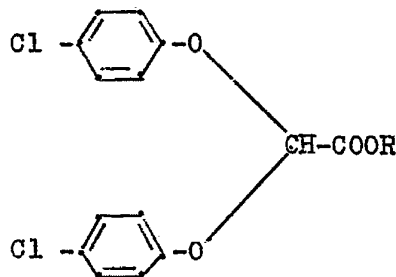
340334



N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Norteamérica con fecha y número siguientes: 12 de mayo de 1966, nº 549.475; 29 de julio de 1966, nº 568.759; 5 de diciembre de 1966, nº 598.970; 13 de febrero de 1967, nº 615.321; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BIS-(P-CLOROFENOXI) ACETATOS; caracterizándose por lo siguiente:

- 1.- Procedimiento para la producción de bis-(p-clorofenoxi)acetatos de fórmula general I,

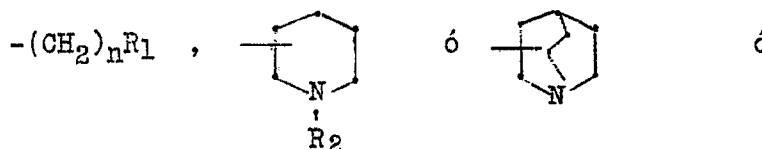


I

340334



en la que R significa un radical de fórmula general

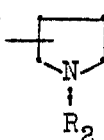


un radical 2-dimetilamino-2-metilpropil-1, y  $R_1$

significa un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, dialquilamino, anilino o N-alquil-anilino, o un

5.

radical de fórmula



, en la que alquilo en el subs-

tituyente  $R_1$  significa un radical alquilo que contiene

de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R_2$  significa un radical

alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un

10.

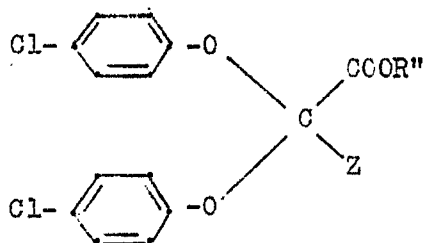
radical fenilo, un radical fenil-alquilo que contiene

de 7 a 10 átomos de carbono, o un radical propargilo

o  $\beta$ -(p-clorofenoxi)-etilo, y n significa un número entero

de 2 a 4, caracterizado porque se hace reaccionar

un compuesto de fórmula general IIa,



IIa



en la que R" significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Z significa un átomo de hidrógeno o un radical -COOR", en el que R" tiene el significado arriba indicado, con un alcohol de fórmula general IV,

5.



IV

en la que R tiene el significado arriba indicado.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de un éster monoalquílico IIa con el compuesto IV se efectúa en un disolvente orgánico inerte en presencia de un alcoholato de metal alcalino a una temperatura entre 80° y 140°C.

10.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de un éster dialquílico IIa con el compuesto IV se efectúa en un disolvente orgánico inerte en presencia de un alcoholato de metal alcalino a una temperatura entre 110° y 140°C.

15.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se produce el compuesto IIa haciendo reaccionar un fenolato de metal p-cloro-alcalino con un éster alquílico del ácido dicloro- o dibromo-acético o éster dialquílico del ácido dicloro- o dibromo-malónico, en el que el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, en un disolvente orgánico inerte.

25.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque cuando se prepara un éster monoalquílico IIa, se efectúa la reacción a una temperatura entre 20° y 100°C.

30.



340334 10 1967

6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque cuando se prepara un éster dialquílico IIa, se efectúa la reacción a una temperatura entre 20° y 80°C.

5. 7.- Procedimiento para la producción de bis-(p-clorofenoxi)acetatos; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 de Mayo de 1967

SAIZDOZ, A.G.

RODRÍGUEZ A BARRIO Y MODESTO  
c. p. Firmados F. Hernández Ruiz