

347270



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZODIAZAPINAS", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD., residente en LUCERNA (Suiza), Winkelriedstrasse, 56

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

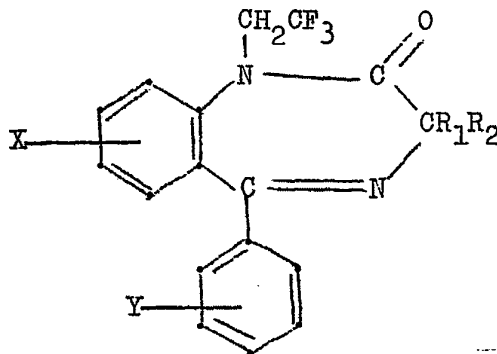
La presente invención se relaciona con nuevas benzodiazapinas sustituidas, procedimientos para su preparación y composiciones que contienen estos compuestos. La presente invención se relaciona también con nuevas aminobenzofenonas y anilinas N-trifluoretil-sustituidas a las cuales se puede usar como intermediarios en la preparación de las presentes benzodiazapinas como así también procedimientos para la preparación de estas benzofenonas y anilinas. La presente invención, en uno de sus aspectos como compuesto, puede ser descrita como residiendo en el concepto de un compuesto del grupo

5.

10.



que consiste en 1,4-benzodiazapinas que tienen la fórmula:



5. donde X e Y son miembros del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, alquilo y alcóxido; R_1 y R_2 son miembros del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo e hidroxilo libre y esterificado, de preferencia alcanciloxilo, bajo la condición de que cuando una de las R_1 y R_2 es hidroxilo libre o esterificado, la otra es hidrógeno; y sus 4-
10. óxidos cuando R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o alquilo.

- Los substituyentes alquilo, alcóxido y alcanciloxilo, posiblemente presentes, son de preferencia alquilo inferior, alcóxido inferior y alcanciloxilo inferior, respectivamente.
15. Bajo la expresión alquilo inferior debe entenderse aquí de

16 NOV. 1954



5. preferencia radicales hidrocarburo alifático inferior, especialmente saturados, que tienen hasta 6 átomos de carbono, incluyendo cadenas rectas y ramificadas. En una manera similar, el alcoxilo inferior tiene una gama similar que es de preferencia hasta 6 átomos de carbono, incluyendo especialmente isómeros saturados de cadena recta y ramificada. Bajo la expresión alcanoiloxilo inferior debe entenderse de preferencia aquí radicales ácido hidrocarbonado carboxílico, especialmente aquellos que se derivan de ácidos saturados, que tienen hasta 6 átomos de carbono. Entre ellos se encuentran: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo,
10. metoxilo, etoxilo, acetilo, propionitrilo, isobutirilo y caproilo. El término halógeno abarca la totalidad de los 4 miembros. Sin embargo son de particular valor aquellos en los cuales X representa cloro o bromo e Y representa fluor o cloro.

15. Las presentes formas de la invención ejercen un efecto sobre el sistema central, y como tales son útiles como agentes relajantes musculares, sedativos, anti-convulsivos y anti-ansiedad.

20. Se puede preparar en cualquier manera conveniente las presentes 1,4-benzodiazapinas N-trifluoretiladas y 4-óxidos, por ejemplo mediante métodos apropiados para la preparación de los correspondientes compuestos sin el sustituyentes 1-trifluoretilo, de preferencia los correspondientes compuestos 1-no sus-

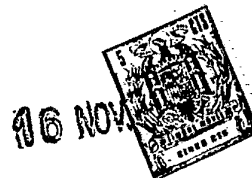


- tituidos o l-metilo-sustituidos. Se los puede preparar muy ventajosamente mediante intermediarios que ya llevan el radical trifluoretilo descado. Se las puede preparar también mediante l-trifluoretilación de los correspondientes compuestos l-no sustituidos o sus derivados que tienen en la posición 2 una fracción molecular convertible a O en vez de un grupo oxo. Cuando se desea preparar los presentes compuestos N-trifluoretilados a partir de los correspondientes compuestos l-no sustituidos, se puede utilizar varios procedimientos de trifluoretilación,
5. tituidos o sus derivados que tienen en la posición 2 una fracción molecular convertible a O en vez de un grupo oxo. Cuando se desea preparar los presentes compuestos N-trifluoretilados a partir de los correspondientes compuestos l-no sustituidos, se puede utilizar varios procedimientos de trifluoretilación,
10. por ejemplo métodos que hacen uso de un compuesto de la fórmula CF_3-CH_2-P , donde P es una agrupación reactiva, tal como una agrupación reactiva éster orgánico o inorgánico. También es posible, por ejemplo introducir primeramente una agrupación $C(Hal)_3-CH_2-$, donde Hal representa un halógeno distinto de
15. fluor, con lo cual hal es remplazado por fluor, por ejemplo mediante reacción con fluoruro de plata. En un caso preferido, se somete dicho compuesto l-no sustituido a alquilación con un éster de sulfonato o trifluoretanol de la fórmula general $CF_3CH_2OSO_2Z$, donde Z es un miembro del grupo que consiste en
20. alquilo, arilo, aralquilo y polihaloalquilo. Entre los ésteres de sulfonato a los cuales se puede utilizar se encuentran el 2,2,2-trifluoretil-metilsulfonato, 2,2,2-trifluoretil-fenilsulfonato, 2,2,2-trifluoretil-bencilsulfonato y 2,2,2-trifluoretil-tricloro-metilsulfonato. Al efectuar esta reacción de al-
25. quilación, se calienta por lo general conjuntamente los reac-



- tivos en un sistema solvente anhidro a las temperaturas de reflujo en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio. Entre los solventes que son útiles para esta reacción se encuentran el éter difenílico, diglima y tetralina.
5. En otra forma conveniente de llevar a la práctica la presente invención, se alquilan los materiales de partida benzodiazapina apropiadamente X- e Y-sustituída, con un bromuro, cloruro o de preferencia yoduro de 2,2,2-trifluoretilo. De preferencia se efectúa la reacción de trifluoretilación con estos haluros
10. en solventes orgánicos no reactivos tales como dimetil formamida o hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno en presencia de un agente básico de condensación de acuerdo con técnicas comunes. Entre los agentes básicos de condensación que se pueden utilizar, se encuentran el metóxido
15. de sodio, hidruro de sodio, t-butóxido de potasio y sodamida. Por lo general se lleva a cabo la reacción a temperaturas comprendidas en la gama de aproximadamente 20 a 110°C, y de preferencia aproximadamente 65°C, durante un período de tiempo comprendido entre 1 a 24 h, y de preferencia aproximadamente
20. 7 h, seguido por otra adición de haluro de trifluoretilo y reacción adicional durante aproximadamente 16 h.

- Se puede aislar los productos de benzodiazapina trifluoretilada mediante filtración de las sales insolubles, evaporación del filtrado, aislación adicional mediante técnicas de extracción selectiva con solvente, y purificación me-
- 25.

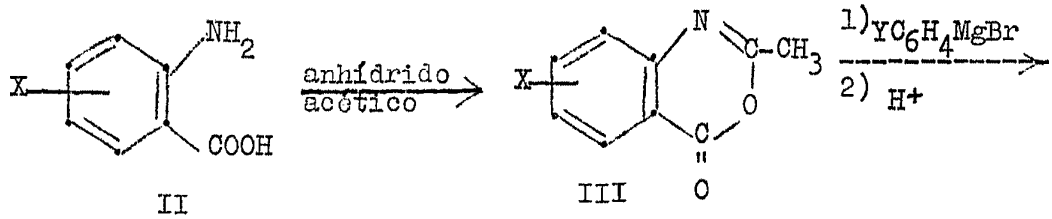


diente técnicas cromatográficas, por ejemplo por elución con una columna de adsorción de alúmina.

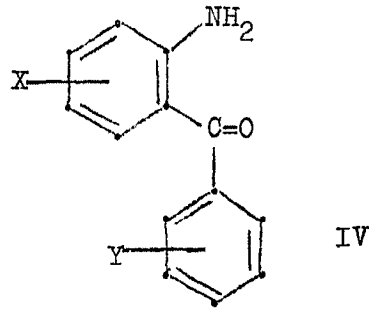
- Se puede preparar los compuestos de partida benzodiazapina, y los precursores de los mismos, tales como 2-aminobenzofenonas, para producir los compuestos de la presente invención por vía de la trifluoretilación de los correspondientes compuestos 1-no sustituidos, mediante métodos análogos a los descritos en la literatura como son J. Organic Chem. 27, 562 y subsiguientes, y 3181 y subsiguientes.
- 5.
10. Se pueden preparar los precursores 2-aminobenzofenona mediante métodos ya descritos, y la elección del método depende de la posición y de la clase de los sustituyentes deseados en los anillos aromáticos. Un método más general que utiliza un ácido antranílico sustituido (II) es el que se describe en
15. J. Org. Chem. 27, 3181, en que un ácido antranílico (II), por reacción con anhídrido acético, forma una benzoxazinona (III) que por reacción con el reactivo fenílico de Grignard apropiado, seguido por hidrólisis, proporciona la 2-aminobenzofenona (IV) deseada. Se puede ilustrar en la siguiente manera esta sucesión de reacciones:



Esquema de reacción A:



5.



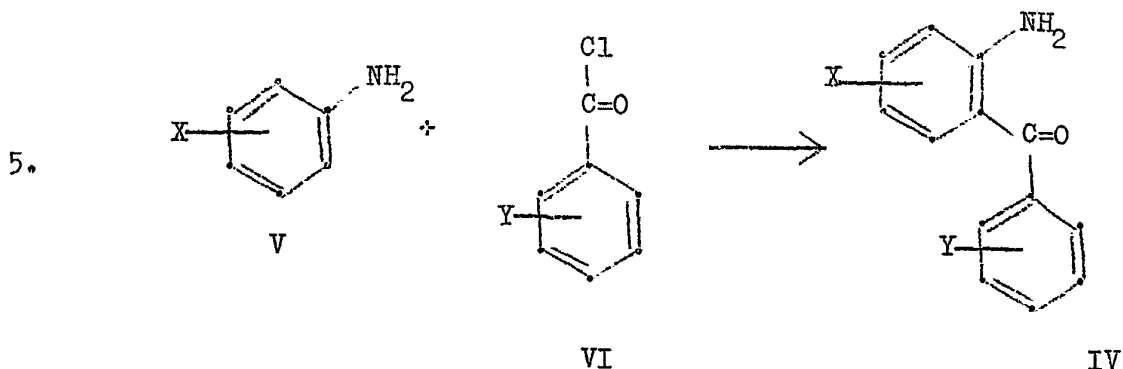
10.

15. Otro método apropiado para preparar 2-aminobenzofenonas, es el que involucra la condensación de una anilina X-sustituída (V) con cloruro de benzoilo (VI) de preferencia bajo condiciones de reacción Friedel-Crafts e hidrolizando rigurosamente el producto primario de reacción que proporciona la 2-aminobenzofenona descada (IV).

16 NOV.



Esquema de reacción B:



donde X e Y están de acuerdo con lo definido más arriba.

10.

Es evidente que la posición para con respecto al grupo amino corresponde a la posición 7 en el producto final; aparecerá un sustituyente meta con respecto al grupo amino en la posición 6 u 8 del producto final, mientras que aparecerá un sustituyente orto en la posición 9 del producto final. Por consiguiente, mediante la selección apropiada de los reactivos, se obtiene 2-aminobenzofenonas que llevan sustituyentes X e Y de acuerdo con lo definido más arriba y se las utiliza para sintetizar formas tangibles de la presente invención que poseen también sustituyentes X e Y.

15.

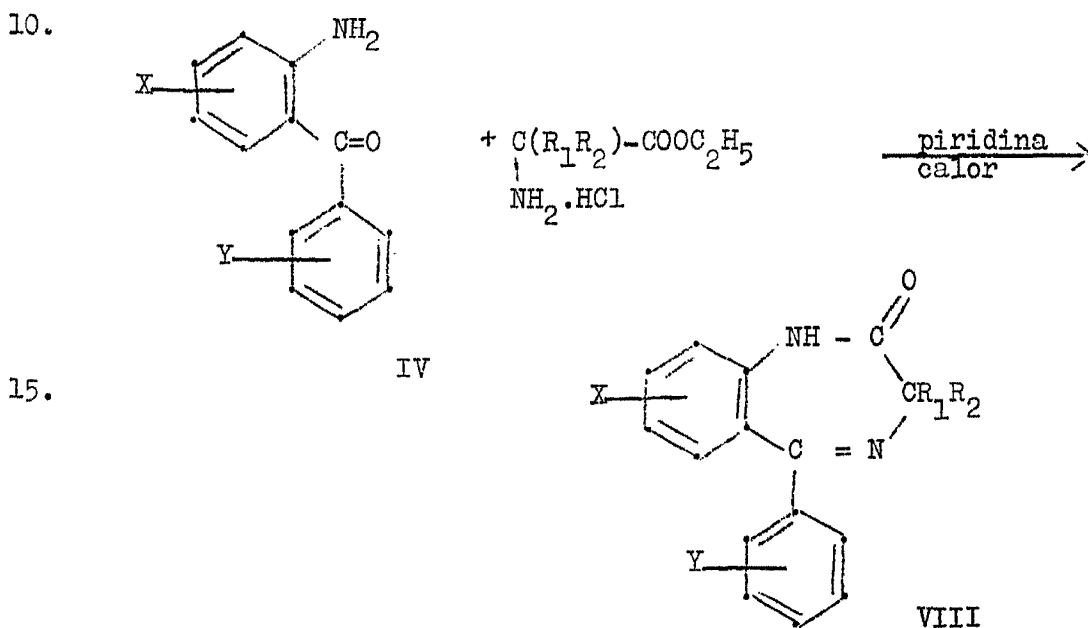
La ciclización de las 2-aminobenzofenonas para proporcionar una 2-oxo-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina puede efectuarse mediante cualquiera de una cantidad de méto-



dos ya conocidos en la técnica.

5. Por consiguiente se puede condensar una 2-aminobenzofenona IV con un clorhidrato de éster etílico de glicina o un análogo alfa-alquilado del mismo, de preferencia en presencia de solvente piridina y con calor, dando lugar al material de partida ciclizado VIII. En la siguiente manera se puede ilustrar esta sucesión de reacción.

Esquema de reacción C:

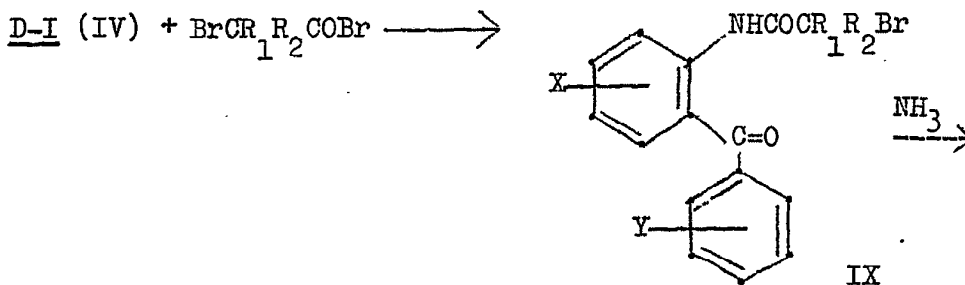


20. donde X, Y, R₁ y R₂ están de acuerdo con lo definido más arriba.



- Se puede también preparar primeramente una glicilamidobenzofenona (X) y subsiguientemente ciclicizarla por calentamiento en un solvente no reactivo tal como piridina. Se puede obtener las glicilamidobenzofenonas acilando la 2-aminobenzofenona apropiadamente sustituida con un clorhidrato de cloruro de glicilo, o un haluro de haloacetilo. En el caso en que se acila la 2-aminobenzofenona con un haluro de haloacetilo (por ejemplo bromuro de bromacetilo), se trata el intermediario, así obtenido, con amoníaco que, como en el caso del producto que se obtiene por reacción de un clorhidrato de cloruro de glicilo con la aminobenzofenona, será ciclicizada in situ bajo las condiciones de reacción que producen la glicilamidobenzofenona. Sí así fuera conveniente los reactivos acilantes pueden llevar grupos protectores que, por hidrólisis, serán separados por escisión para formar la glicilamidobenzofenona. Estos otros métodos para producir la benzodiazapina (VIII) pueden ser ilustrados en la siguiente manera, teniendo presente que aunque se ilustra las agrupaciones protectoras específicas carbobenzoxilo y ftalamido, se comprenderá que se puede usar en una manera similar otros grupos que actúan equivalentemente.

Esquema de reacción D:

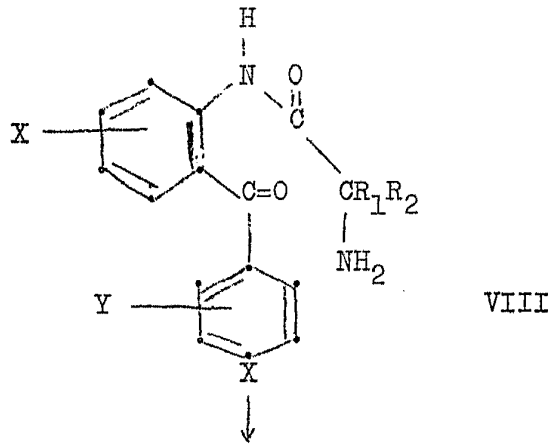


25.

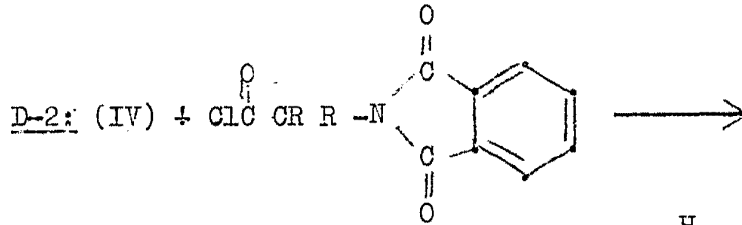
= 11 =



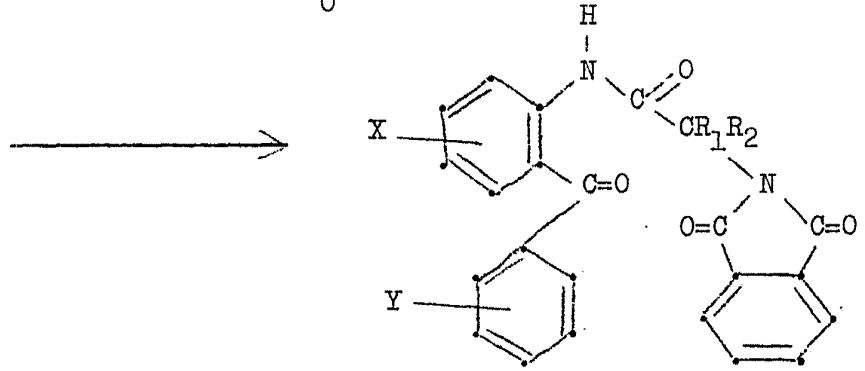
5.



10.



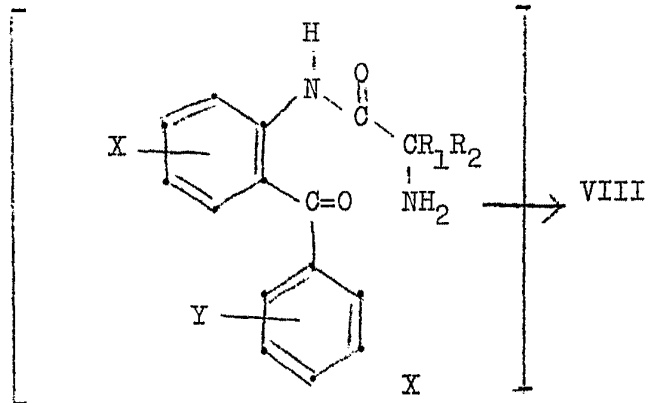
15.



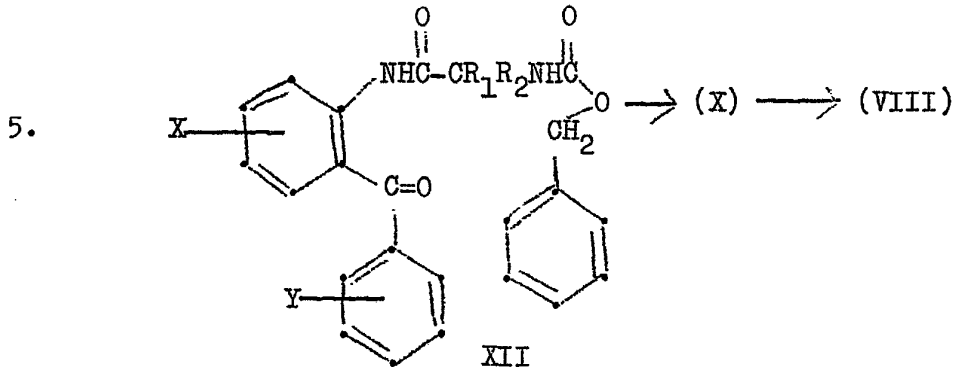
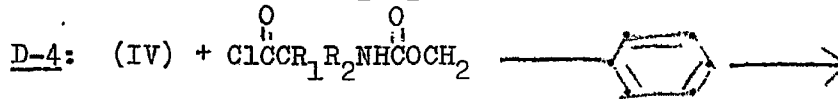
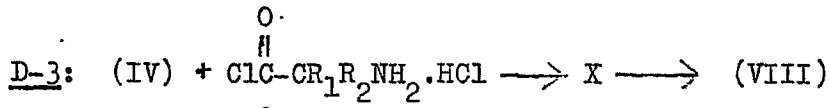
20.

HCl
AcOH

25.



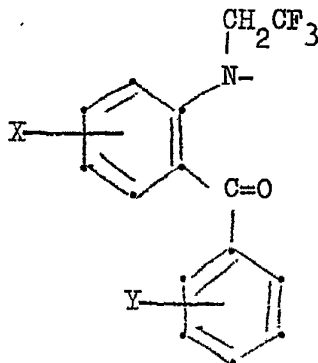
16 NOV. 1963



10.

Quando se desea preparar las 2-oxo-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepinas 2-trifluoretiladas, de acuerdo con esta invención, a partir de intermediarios que ya llevan el radical trifluoretilo, serán aplicables diversas vías de síntesis. Por lo general, las diversas vías de síntesis emplean finalmente una aminobenzofenona N-trifluoretilo-sustituido de la fórmula parcial general

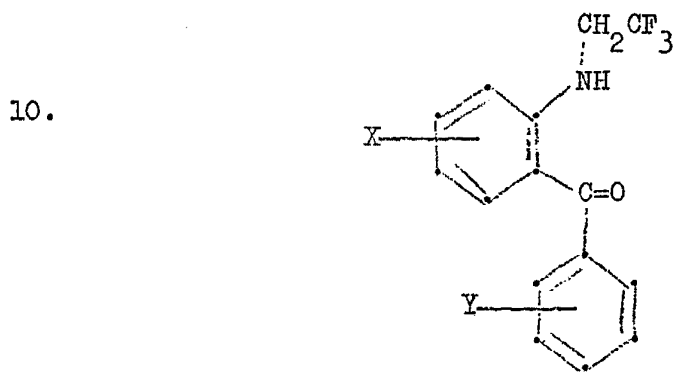
15.





- donde X e Y están de acuerdo con lo definido más arriba, y esta aminobenzofenona, por reacciones de condensación por ejemplo del tipo ilustrado mediante los esquemas de reacción C y D, puede ser transformada a la 1,4-benzodiazepina deseada que, si así fuera conveniente, puede ser convertida a uno de los 4-óxidos definidos más arriba.
- 5.

Por consiguiente se puede condensar una aminobenzofenona de la fórmula general:



15.

donde X e Y están de acuerdo con lo definido antes, de preferencia en presencia de un solvente tal como piridina, y con calor, con un compuesto que tiene la fórmula:

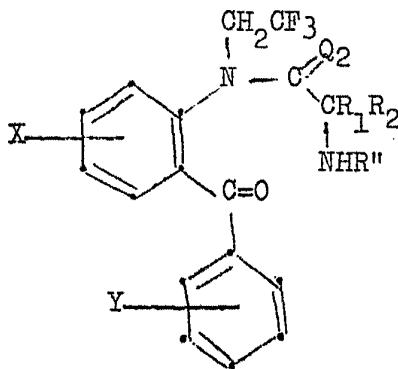




donde R_1 y R_2 están de acuerdo con lo definido antes, Q_2 es O o una agrupación convertible al mismo, tal como imino, dihalógeno, (H,H), (H,OH), cetales y cetales cíclicos, y R' y R'' son alquilo o hidrógeno, o una sal de adición del mismo.

5. R' es de preferencia alquilo inferior, especialmente etilo, mientras que R'' es muy convenientemente hidrógeno. Entre las sales de adición que se pueden utilizar se prefiere el cloruro.

10. En otra forma muy conveniente de llevar a la práctica el presente procedimiento, se somete una aminobenzofenona N-trifluoretilo-sustituída de la fórmula general:



15.

donde X, Y, Q_2 , R_1 , R_2 y R'' están de acuerdo con lo definido antes, a condensación intramolecular, de preferencia por calentamiento en un solvente no reactivo.

20.



En vez de la aminobenzofenona N-trifluoretilo-sustituída a que se hizo referencia inmediatamente más arriba, se puede usar también el correspondiente compuesto en el cual el grupo NHR" está reemplazado por cloro, yodo o de preferencia bromo. Por aminación de este compuesto se puede obtener también la 1,4-benzodiazepina deseada.

Se comprenderá que si fuera necesario las reacciones descritas más arriba estarán seguidas por conversión de Q_2 a O. También corresponde hacer notar que aunque ha sido ilustrada solamente en una pequeña cantidad de ecuaciones de reacciones, resulta evidente que en todas las situaciones similares el grupo oxo puede estar reemplazado por una fracción molecular (reactiva) convertible al mismo. Por ejemplo en el esquema de reacción D, se puede reemplazar la aminobenzofenona de partida por un derivado que tiene una fracción molecular reactiva convertible a O en vez del grupo oxo ilustrado. En una manera similar, según se mencionó más arriba, se puede preparar los presentes compuestos 1-trifluoretilamido, el correspondiente compuesto 1-no sustituido que tiene en la posición 2 una fracción molecular convertible a O en vez de un grupo 2-oxo.

Se puede también calentar con amoníaco una 2-[N-(2,2,2-trifluoretil)-alfa-bromacetamido]-benzofenona para obtener la correspondiente 2-[N-(2,2,2-trifluoretil)-alfa-aminoacetamido]-benzofenona y dicho compuesto sufre simultáneamente condensación intramolecular bajo las condiciones de aminación.

16 NOV.



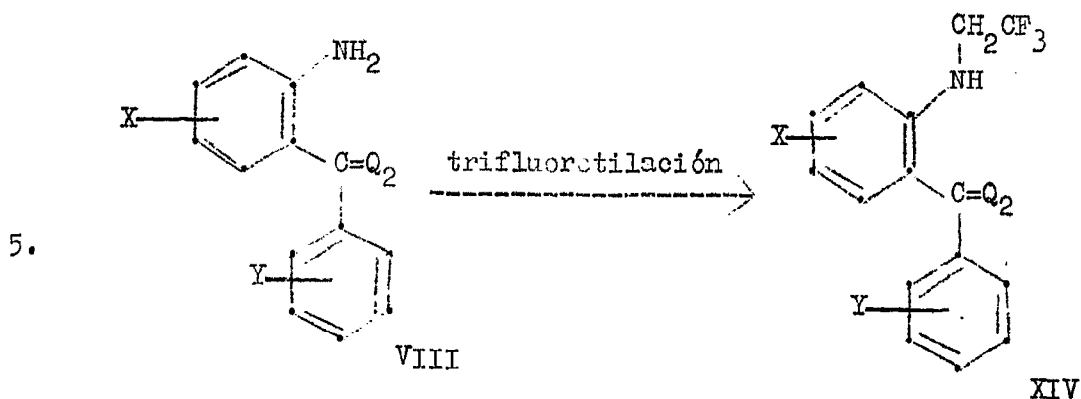
- Se puede llevar fácilmente a cabo la preparación de los intermediarios 2-(2,2,2-trifluoretilamino)-benzofenona mediante una cualquiera de varias técnicas de trifluoretilación. Además de trifluoretilar una 2-aminobenzofenona mediante las
5. técnicas de trifluoretilación descritas más arriba, se puede introducir primeramente agrupaciones adicionales en el intermediario 2-aminobenzofenona, y si así fuera conveniente, separarlas posteriormente. Por ejemplo se puede primeramente tosilar la 2-aminobenzofenona, después de lo cual se puede someter el derivado tosilo a las técnicas de trifluoretilación
10. descritas más arriba e hidrolizar el producto resultante para formar la 2-(2,2,2-trifluoretilamino)-benzofenona deseada.

- Naturalmente se puede aplicar otras variantes para preparar los intermediarios 2-(trifluoretilamino)-benzofenona
15. deseados, por ejemplo variantes que se deben considerar como equivalentes de los procedimientos descritos más arriba. Por ejemplo en vez de trifluoretilar una 2-aminobenzofenona, es factible aplicar las diversas técnicas de trifluoretilación a compuestos que, una vez que están trifluoretilados, son
20. convertibles a las 2-(2,2,2-trifluoretilamino)-benzofenonas deseadas, incluso derivados que tienen una fracción molecular reactiva convertible a O en vez de un grupo oxo. Se puede ilustrar en la siguiente manera la conversión a las benzofenonas deseadas que son útiles en la preparación de las benzo-



diazapinas de acuerdo con la presente invención.

Esquema de reacción E:



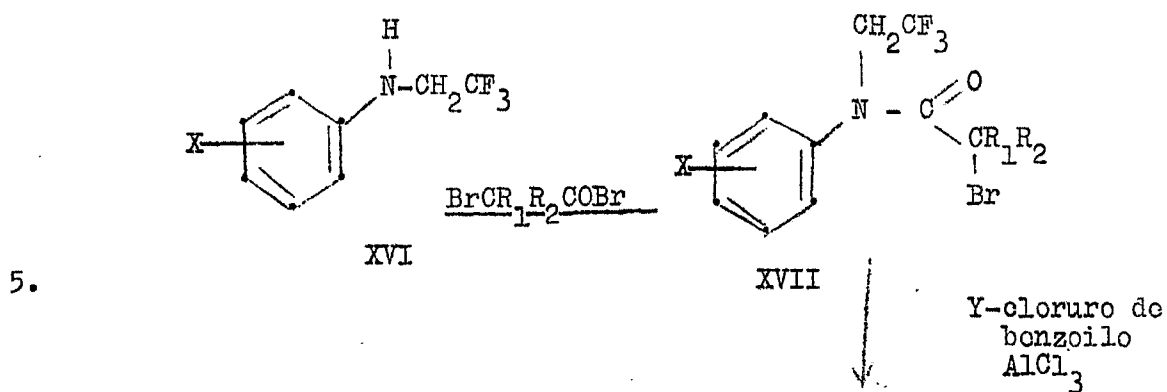
10. También es posible formar la 2-(2,2,2-trifluoretil-amino)-benzofenona deseada, llevando a cabo una reacción del tipo Friedel Crafts con la N-2,2,2-trifluoretilanilina X-sustituída apropiada, siendo preparable dicha anilina trifluoretilada a partir de la anilina X-sustituída apropiada mediante cualquiera de las técnicas de trifluoretilación descritas más arriba. Se puede también hacer reaccionar los intermediarios

15. N-2,2,2-trifluoretilanilina con bromuro de bromacetilo para obtener la N-(alfa-bromacetamido)-N-(2,2,2-trifluoretilanilina) X-sustituída apropiada que, cuando se la hace reaccionar con un haluro de benzoilo Y-sustituído bajo condiciones de reacción

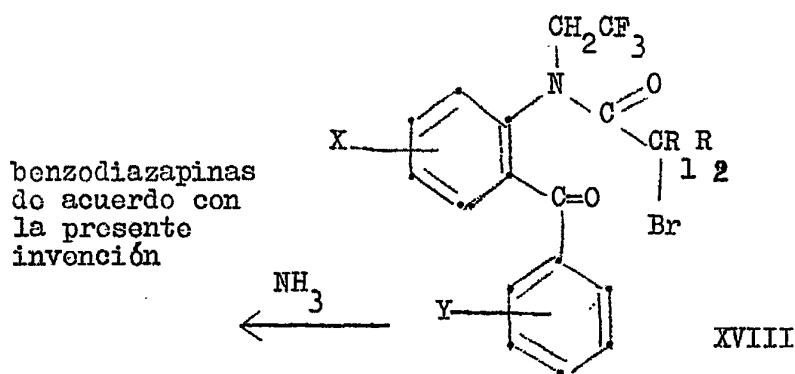
20. Friedel Crafts, produce las 2-[N-(2,2,2-trifluoretil)-alfa-bromacetamido]-benzofenonas X- e Y-sustituídas descritas más arriba. Se puede ilustrar estas reacciones de la siguiente manera:



Esquema de reacción F:

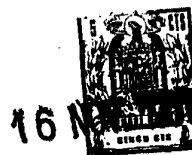


10.



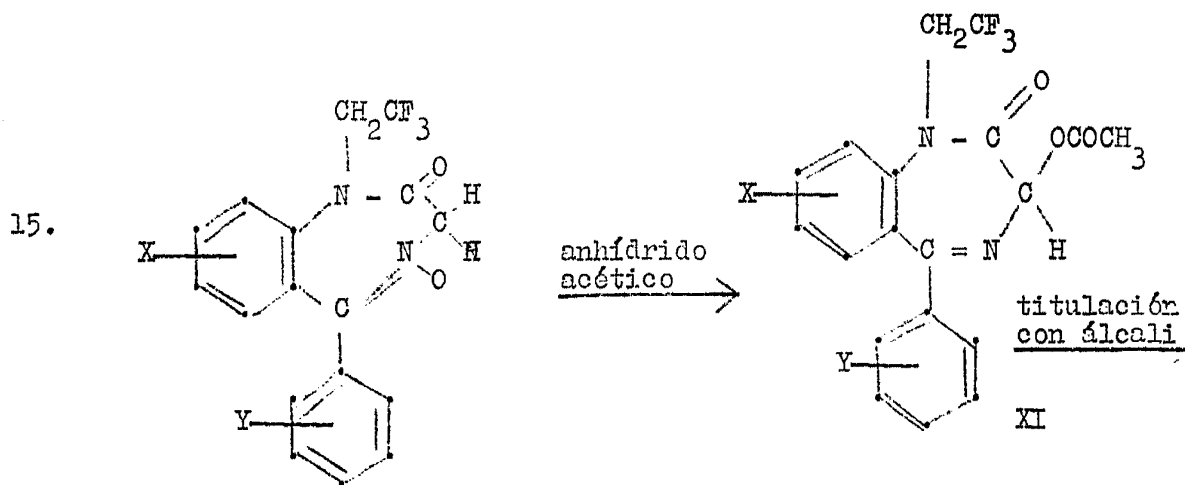
15.

Sometiendo los productos trifluoretilados, en que R_1 y R_2 representan hidrógeno o alquilo a un tratamiento oxidativo, se obtienen los 4-óxidos reivindicados. La N-oxidación de un intermediario VIII en el cual R_1 y R_2 representan hidrógeno o alquilo, seguida por trifluoretilación en la manera descrita más arriba, representa otra manera para la preparación de estos 4-óxidos. Se puede llevar convenientemente a ca-

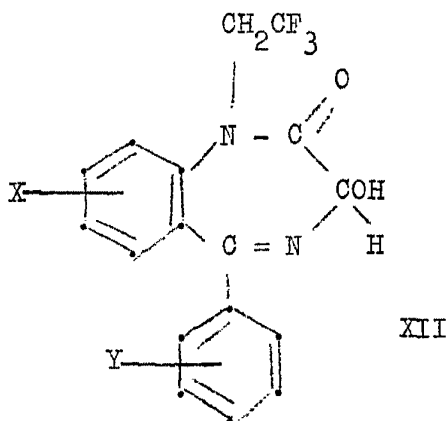


bo el tratamiento oxidativo mediante un ácido peroxílico tal como ácido peracético. Las benzodiazapinas de la presente invención, en que R_1 o R_2 es hidroxilo libre o esterificado, pueden ser preparadas también por calentamiento del correspondiente

5. 4-óxido 1-trifluoretilado o 1-no sustituido, con un anhídrido tal como anhídrido acético, seguido por hidrólisis, si así fuera conveniente, del grupo hidroxilo esterificado al grupo hidroxilo libre e introducción de un sustituyente trifluoretilo en la posición 1. Un ejemplo de esta transformación es la siguiente:
- 10.



20.



25.



En la manera usual se puede convertir a otros ésteres del grupo hidroxilo así introducido, por ejemplo con cloruros o anhídridos de ácido propiónico, ácido butírico y ácido valérico.

5. Las formas tangibles de poner en práctica la presente invención ejercen un efecto sobre el sistema nervioso central según se determina mediante evaluación farmacológica común, y como tales son útiles como agentes tranquilizantes o anti-ansiedad. Además los nuevos compuestos manifiestan valiosas propiedades anticonvulsivas y relajantes musculares. En ensayos farmacológicos se ha observado diferencias significativas entre una dosis tranquilizante y una dosis que causa desmejora neurológica. La relación terapéutica (relación entre dosis eficaz necesaria para producir desmejora neurológica y dosis eficaz para producir un efecto tranquilizante) es significativamente más elevada en las presentes formas de la invención que la observada en compuestos análogos actualmente conocidos en la técnica. En particular, la 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-2H-1,4-benzodiazapin-2-ona tiene una relación terapéutica de aproximadamente 13, que indica que la dosis de desmejora neurológica es aproximadamente 13 veces mayor que la dosis necesaria para producir un efecto tranquilizante de acuerdo con métodos aceptados de ensayo farmacológico. Como otra ventaja se ha comprobado que los animales de ensayo no desarrollan tolerancia para las presentes formas de
- 10.
- 15.
- 20.

16 NOV. 1961



la presente invención por tratamiento repetido en evaluación como anticonvulsivo.

De preferencia se administran las presentes formas de la presente invención por la vía oral y para ello se las

5. formula en forma de dosis farmacéutica tales como tabletas, cápsulas, elixires y soluciones. En la formulación una unidad de dosis puede contener los excipientes usuales tales como las bases de almidón, gomas y alcohol. Además se puede incorporar estas formas de la presente invención en una unidad de dosis
10. juntamente con otro agente terapéutico activo. La dosis depende del paciente y de la severidad de la condición que se desea tratar. Normalmente una dosis de aproximadamente 0,1 a 1 mg por kg de peso del cuerpo por día, administrada en 3 o 4 dosis divididas, serán suficientes para provocar un efecto terapéutico.

15. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la preparación de representaciones de las formas tangibles de poner en práctica esta invención.



EJEMPLO 1

4-óxido de 1,3-dihidro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluorometil)-
2H-1,4-benzodiazapin-2-ona

A. 1,3-dihidro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-1,4-ben-
zodiazapin-2-ona

5.

Se prepara una solución de metilato de sodio disolviendo 2,4 g de metal sodio en 400 ml de metanol. Se agregan 23,6 g de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazapin-2-ona y se evapora la mezcla de reacción hasta un residuo. Se disuelve

10.

el residuo en 150 ml de dimetil formamida y se agrega a la mezcla 25 g de ioduro de 2,2,2,-trifluoroetilo. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante $\frac{1}{2}$ h, y se la calienta entonces a 60-70°C durante otras 7 h. Se agregan 15 g de ioduro de 2,2,2-trifluoroetilo, y se reinicia el calentamiento y

15.

agitación a 60-70°C durante otras 16 h. Se separa por filtración los sólidos y se evapora el filtrado hasta un residuo bajo presión reducida. Se tritura el residuo con agua y se extrae en éter etílico. Se lava el extracto etéreo con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el solvente

20.

hasta un residuo. Se extrae el residuo en éter etílico y se separa por filtración los sólidos. Se concentra el extracto etéreo hasta un residuo, se disuelve el residuo en benceno y se le cromatografía en 300 g de alúmina contenidos en una columna de vidrio de 1,5 pulgadas de diámetro, para obtener



1,3-dihidro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-1,4-benzodiazapin-2-ona.

B. 4-óxido de 1,3-dihidro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-1,4-benzodiazapin-2-ona

5.

Se disuelven 5 g del producto obtenido de la parte A de este ejemplo en 125 ml de ácido acético. Se enfría la solución levemente y se agregan 5 ml de ácido peracético al 40 %. Se mantiene esta solución a la temperatura ambiente durante 24 h y se precipita el producto por adición de 1 lt de agua fría seguido por neutraliza-

10.

ción con solución de carbonato de sodio. Se filtra y se lava el precipitado con agua. Cristalizando en alcohol, se obtiene ^{el}descado 4-óxido de 1,3-dihidro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-1,4-benzodiazapin-2-ona.

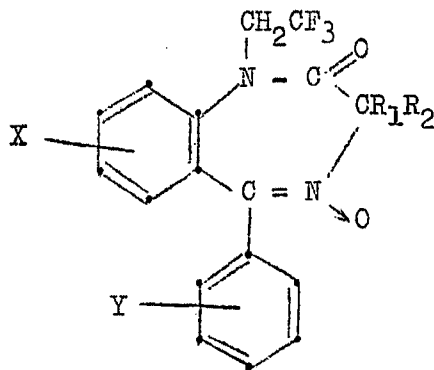
16 NOV 1967

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 estadounidense serial nº 520.658 del 14.1.66, como divisional de la demanda de patente española nº 335.613 del 13 de Enero 1967.

1. Un procedimiento para preparar benzodiazapinas, esencialmente un compuesto del grupo constituido por los óxidos de 1,4-benzodiazapina de la fórmula general:

10.



15.

16 NOV

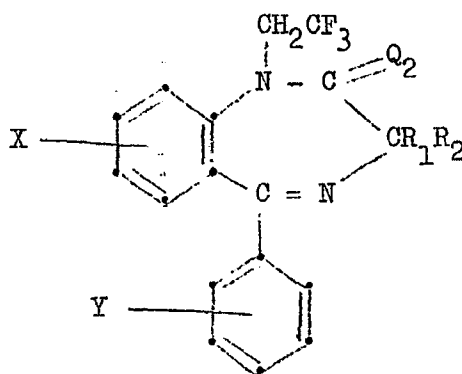


= 25 =

5. en la que X e Y son miembros del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, alquilo y alcoxilo, mientras que R₁ y R₂ son miembros del grupo constituido por hidrógeno y alquilo,

caracterizado por someterse a tratamiento oxidante una 1,4-benzodiazapina de la fórmula general:

10.



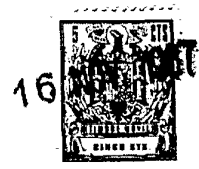
15.

en la que X, Y, R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes, mientras Q₂ es O o una agrupación convertible en él,

seguido, si es preciso, por conversión de Q₂ en O.

20.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el tratamiento oxidante se efectua por medio de un ácido peróxido, de preferencia el ácido peracético.



= 26 =

3. Un procedimiento para preparar benzodiazapinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 26 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a
p.a.

16 NOV. 1967
JAMIE ISEI
B. P. 10

Firmado: JOSE RODRIGUEZ