

384602

Case 4-3179<sup>+</sup> E

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLAS. <u>C.07</u> <u>A.61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

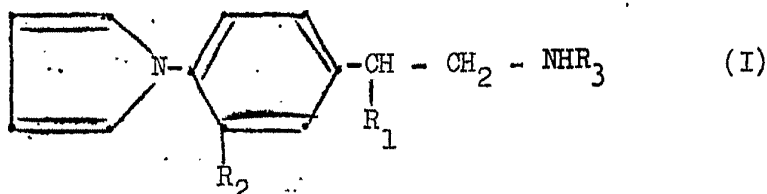
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE PIRROL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G. residente en BASILEA (Suiza).

= . =

#### MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de pirrol básicos y a sus sales de adición de ácido con propiedades valiosas farmacológicamente.

5. Los derivados de pirrol básicos de la fórmula general I



en la que

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,

R<sub>2</sub> significa hidrógeno o cloro, y

R<sub>3</sub> significa hidrógeno, un grupo metílico o etílico

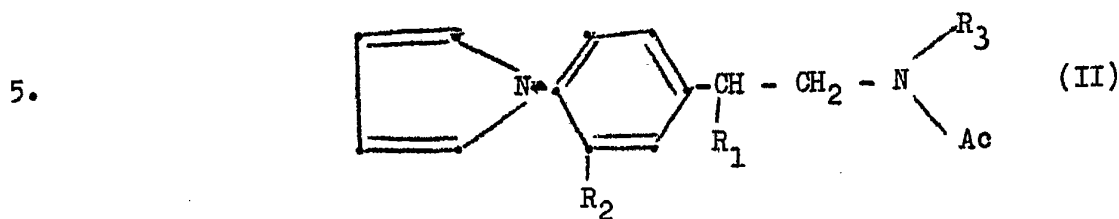
5. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos no se han descrito hasta el presente.

- Como ahora se ha encontrado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad suave, es decir actividad no narcótica, analgésica, antiflogística y antipirética con índice terapéutico favorable, en especial buena tolerancia gastrointestinal. La actividad analgésica de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial 1-[p-(2-amino-1-metiletíl)-fenil]-pirrol, 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, y 1-[p-[1-(metilamino-metil)-propil]-fenil]-pirrol, se puede demostrar por ejemplo en el ratón según el método descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957), en el que se determina la dosis de substancia, que es necesaria para evitar el síndrome efectuado por la inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinina, así como según L.O. Randall y J.J. Selitto, Arch. intern. pharmacodyn. 111, 409 (1957), en el retraso de la reacción de dolor a presión en la pata de rata inflamada mediante inyección de levadura. La actividad antiflogística de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en es-
- 10.
- 15.
- 20.

- pecial 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, 1-[p-[1-metil-2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol y 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol, se muestra por ejemplo en cobayos en el ensayo de eritema ultravioleta descrito por G. Wilhelmi,
5. Schweiz. Med. Wochenschrift 79, 577 (1949), así como en el ensayo de edema Bolus Alba en las ratas según G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol. 15, 187 (1965). La acción antipirética de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, 1-[4-(2-aminoetil)-2-cloro-
10. fenil]-pirrol, 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol y 1-[p-[1-metil-2-(metil-amino)-etil]-fenil]-pirrol, se demuestra por ejemplo en el ensayo de fiebre de levadura de las ratas, las que tras inyección subcutánea de una suspensión al 15% de levadura se les administró las sustancias de ensayo
15. oralmente en 2% de goma arábiga. Durante 3 horas se midió cada hora rectalmente la temperatura y se comprobó la diferencia de temperatura máxima y mínima.

- Los nuevos derivados de pirrol básicos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente son apropiadas como materias activas para medicamentos utilizables oral, rectal o parentéricamente para
20. mitigar y suprimir dolores de grados ligeros y medios de orígenes diferentes y para un tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas y otras inflamatorias.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de sus sales de adición de ácido se hidroliza una amida de la fórmula general II,



en la que

10. Ac significa el radical acílico de un ácido orgánico,

y

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y si se desea el compuesto obtenido de la fórmula general I se

15. transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Un radical acílico Ac se deriva en especial de un ácido carboxílico, de un derivado monofuncional del ácido carbónico o de un ácido sulfónico y es por ejemplo un radical de alcanilo inferior, el radical benzoilo, un radical alcoxycarbonílico inferior, el radical feniloxycarbonílico o

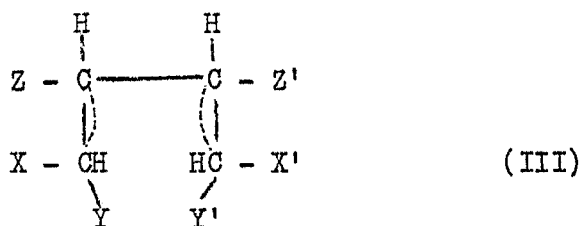
20.

el radical benciloxicarbonílico, el radical ciano, un radical alcansulfonílico inferior, como el radical metansulfonílico, o un radical arensulfonílico, como el radical p-toluensulfonílico. La hidrólisis se realiza de preferencia en un medio alcalino, por ejemplo mediante ebullición durante varias horas con un hidróxido alcalino, como hidróxido sódico o potásico, en un alranol inferior, de preferencia conteniendo agua, como metanol, etanol o n-butanol.

10. Las materias de partida necesarias de la fórmula general II pueden prepararse, por ejemplo, como sigue:

N-(p-aminofenetil)-acilamidas se hacen reaccionar con aldehído succínico monómero o polímero o con un derivado funcional apto para reacción, abierto o cíclico, del aldehído succínico monómero.

15. El aldehído succínico se utiliza, sea en la forma monómera, que se libera inmediatamente de preferencia antes de la reacción, o bien de un derivado funcional, o bien se obtiene mediante destilación de formas polímeras, o se utiliza en una modificación polímera [véase C. Harries, Ber. 35, 1183-1189 (1902)]. Como derivados funcionales del aldehído succínico monómero se utilizan acetales, acilales, éteres alfa-halogenados, éteres enólicos o ésteres enólicos abiertos o cíclicos que corresponden a la fórmula general (III)



5. en la que

X y X' significan, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas R-O- y R-CO-O-, en donde R representa un radical de hidrocarburo eventualmente halo-sustituido, además átomos de cloro o de bromo, o X' junto con Y' también significa el radical oxo = O,

10.

Y e Y' significan, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas previamente definidas R-O- ó R-CO-O- o ambos juntos el radical epoxi -O-, o cada uno junto con Z o bien Z' significan, cada uno, un enlace adicional que corresponde a las líneas de puntos, y

15.

20.

Z y Z' significan átomos de hidrógeno, a no ser que tengan la significación precitada,

en presencia o ausencia de un agente de dilución o de condensación.

Si se desea, los nuevos derivados de pirrol básicos de la fórmula general I, obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación, en forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como acetona, metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofuranoo o éter dietílico, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo y la sal precipitada, se separa inmediatamente o tras adición de un segundo líquido orgánico, como por ejemplo éter dietílico y metanol o acetona.

Para la utilización como materia activa para medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres, si se desea y asimismo, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, de preferencia en soluciones, es decir, sales con aquellos ácidos, cuyos aniones en las dosificaciones que entran en consideración o no muestran acción farmacológica o muestran acción farmacológica propia deseada. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido láurico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido embónico o ácido 1,5-naftalindisulfónico.

Los nuevos derivados de pirrol básicos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente se administran como ya se citó previamente, peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias para mamíferos oscilan entre 1 y 100 mg/kg de peso del cuerpo.

5. Formas unitarias de dosis apropiadas como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen como materia activa de preferencia 5-500 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente.
- 10.

En formas unitarias de dosis para la administración peroral se encuentra el contenido en materia activa de preferencia entre 10% y 90%.

15. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos 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; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgáni-
- 20.
- 25.

- cos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina,
5. así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la materia activa está de
10. preferencia disuelta o suspendida en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.

- Como formas unitarias de dosis para la administración
15. rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una masa de base para supositorios a base de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados,
20. y las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

- Las soluciones de ampollas para la administración
- parentérica, en especial intramuscular, y además intravenosa, contienen por ejemplo una solución acuosa, de preferencia
25. de 0,5 a 10% de una sal de adición de ácido, acuosoluble,

tolerable farmacéuticamente, de un compuesto de la fórmula general I, o un compuesto de la fórmula general I en una concentración de preferencia de 0,5 a 5% como dispersión acuosa elaborada con ayuda de disolventes y/o emulgentes usuales así como eventualmente estabilizadores.

5.

Como otras formas de aplicación parentérica pueden entrar en consideración por ejemplo soluciones, tinturas y ungüentos para la aplicación percutánea elaborados con agentes auxiliares usuales.

10.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de diferentes formas de aplicación:

15.

a) Se mezclan 500 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 1-[p[1-(metilamino-metil)-propil]-fenil]-pirrol con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico altamente disperso y se prensa la mezcla para formar 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con hendiduras de partición para afinar la dosificación.

20.

25.

b) Se mezcla a fondo 25 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una so-

lución de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de celulosa etílica y 6 gramos de estearina en unos 70 ml de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph. Helv. V).

El granulado se seca durante unas 14 horas y luego se sacude

5. por un tamiz III-IIIa luego se mezcla con 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1000 núcleos de grageas. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 17,5 gramos de goma arábica, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar y se secan. Las grageas obtenidas pesan 185 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.
- 10.

- c) Se mezclan a fondo 50 g de clorhidrato de 15. 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol y 1950 g de masa de supositorios finamente molida (por ejemplo manteca de cacao) y luego se funde. Con la masa fundida homogénea obtenida mediante agitación se cuelean 1000 supositorios de 2 g. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.

20. d) Se disuelven 2,5 g de clorhidrato de 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol y 0,10 g de ácido ascórbico en agua destilada y se diluye hasta 100 ml. La solución obtenida se utiliza para llenar ampollas, cada una con un contenido de por ejemplo 1 cc que corresponde a un contenido en 25. 25. mg de materia activa. Las ampollas llenadas se esterilizan

como es usual en caliente:

- e) Se disuelven 2 g de clorhidrato de 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol y 4,4 g de glicerina en agua destilada para formar 200 cc y con la solución se llenan 100 ampollas de 2 cc cada una con 20 mg de contenido de materia activa cada una.
- 5.

- Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los nuevos derivados de pirrol que corresponden a la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 10.

Ejemplo 1

- 11,4 g de N-[p-(1-pirrolil)-fenetil]-acetamida se hierven a reflujo durante 15 horas en una mezcla de 200 cc de etanol y 50 cc de lejía de sosa 2-n. Tras la destilación del etanol bajo 20 torr se extrae el residuo acuoso de la concentración con 200 cc de cloroformo. La solución de cloroformo se lava con 20 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo de 7 g se disuelve en 50 cc de etanol y se trata con 20 cc de ácido clorhídrico 2-n. El precipitado originado se lleva a solución mediante calentamiento. Al enfriar se separan por cristalización 8,2 g (74% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol de punto de fusión 290-293° (descomposición).
15. La materia de partida puede prepararse de la forma siguiente:
- a) 21,0 g de N-(p-aminofenetil)-acetamida [véase Helv. Chim. Acta 42, 1730 (1959)] y 15,5 g de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano se hierven a reflujo durante una hora en 200 cc de ácido acético glacial. El disolvente se destila a 20 torr y el residuo se destila en el tubo de bolas a 160-180°/0,01 torr. La N-[p-(1-pirrolil)-fenetil]-acetamida cristalina recristaliza en etanol y luego funde a 177-178°. Rendimiento 16,4 g, 61% del valor teórico.

Ejemplo 2

- Una mezcla de 2,0 g de N-metil-N-[p-(1-pirrolil)-fenetil]-acetamida, 0,8 g de hidróxido potásico, 2 cc de agua y 50 cc de butanol se hierve a reflujo durante 12-15 horas y luego se concentra a 12 torr. El residuo de la concentración se distribuye entre 100 cc de éter y 10 cc de agua. La fase de éter se separa, se lava con 10 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. El aceite que permanece se disuelve en 30 cc de éter y se trata con 4 cc de solución de ácido clorhídrico 2,4-n en éter. El clorhidrato de 1-[p-[2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol bruto, precipitado, recristaliza en metanol. La sustancia pura funde a 254-256°. Rendimiento 0,8 g, 40% del valor teórico.
5. La materia de partida se prepara de la forma siguiente:
10. a) 2,8 g de N-[p-(1-pirrolil)-fenetil]-acetamida [véase Ejemplo 1 a)], disueltos en 35 cc de dimetilformamida, se trata con 0,7 g de una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral y se agita a 40° durante 2 horas. Tras el enfriado a 20° se adicionan 3,4 g de yoduro metílico la reacción ligeramente exotérmica finaliza sin aportación de calor mediante agitación durante 4-5 horas. El hidruro sódico en exceso se descompone mediante adición de 5 cc de agua y se neutraliza mediante algunas gotas de ácido clor-
- 15.
- 20.
- 25.

- hídrico concentrado. El residuo obtenido mediante concentración en vacío se fija en 100 cc de éter y se lava con 10 cc de agua. La concentración de la fase de éter secada sobre sulfato magnésico da 3,0 g del producto bruto. Mediante recristalización en éter se obtienen 2,0 g (67% del valor teórico) de N-metil-N-[p-(1-pirrolil)-fenetil]-acetamida pura de punto de fusión 77-79°.
- 5.

Ejemplo 3

- 0,6 g de N-[beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenetil]-trifluoracetamida se disuelven en 10 cc de etanol y se deja reposar a temperatura ambiente durante 2 horas con 2 cc de lejía de sosa 2-n. Tras el acidulado con 4 cc de ácido clorhídrico 2-n, la solución se concentra en vacío. El residuo de la concentración se disuelve en 5 CC de agua, se extrae con 5 cc de éter y la fase acuosa se regula alcalinamente (2 cc de NaOH concentrado). La base que precipita se extrae dos veces con 20 cc de éter cada vez. Se obtiene tras el evaporado del éter, 0,2 g (50% del valor teórico) de 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol, cuyo clorhidrato funde a 228-231° (en etanol absoluto).
- 10.
- 15.
- 20.

En forma análoga se obtiene:

- A partir de 2,0 g de N-metil-N-[beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenetil]-trifluoracetamida y 6,5 cc de lejía de sosa 2-n en 30 cc de etanol, 1,5 g (94% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[p-[2-(metilamino)-1-metiletil]-fenil]-pi
- 25.

rrrol bruto, que tras recristalizar en etanol absoluto funde a 208-212°.

5. A partir de 0,9 g de N-[3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenetil]-trifluoracetamida y 3 cc de lejía de sosa 2-n en 10 cc de etanol, 0,55 g (75% del valor teórico) de clorhidrato 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol de punto de fusión 203-205° (en isopropanol).

Las trifluoracetamidas necesarias como materias de partida se preparan de la forma siguiente:

10. a<sub>1</sub> 1,4 g de 1-[p-(2-amino-1-metiletíl)-fenil]-pirrol y 0,8 cc de trietilamina se disuelven en 20 cc de dioxano y se trata bajo agitación y en forma de gotas con 1,1 cc de anhídrido de ácido trifluoracético. Luego la mezcla reaccional se calienta hasta ebullición durante 20 minutos, se enfría y se concentra en vacío. El residuo de la concentración se fija en 50 cc de éter y se lava dos veces con 10 cc de ácido clorhídrico 2-n y agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico y la solución etérica se concentra. Tras destilación en el tubo de bolas a 160-180°/0,01 torr se obtiene
15. 0,6 g (29%) de N-[beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenetil]-trifluoracetamida cristalina e incolora de punto de fusión 145-149°.
20. a<sub>2</sub> 2,3 g de 1-[p-[1-metil-2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol, 2,5 g de anhídrido de ácido trifluoracético y 1,2 cc de trietilamina se hacen reaccionar como en el Ejemplo
25. a<sub>1</sub> y se elabora y da 2,3 (68% del valor teórico), de N-metil-N-[beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenetil]-trifluoracetamida como aceite amarillo de punto de ebullición 140-150°/0,01 torr

(tubo de bolas).

- a<sub>3</sub> a partir de 3,0 g de 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol, 3,1 g de anhídrido de ácido trifluoracético, 1,5 g de trietilamina se obtiene análogamente al Ejemplo a<sub>1</sub>, 5. 1,9 g (45% del valor teórico) de N-[3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenetil]-trifluoracetamida de punto de fusión 105-108° (punto de ebullición 150-160°/0,05 torr).

Ejemplo 4

- 2,0 g de N-metil-N-[beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenetil]-formamida, 1,0 g de hidróxido sódico 2 cc de agua y 50 cc de etanol se calientan hasta ebullición bajo reflujo durante 20-24 horas. Tras la elaboración análogamente al ejemplo 2 se obtiene 1,2 g de clorhidrato de 1-[p-[2-(metilamino)-1-metiletil]-fenil]-pirrol bruto (58% del valor teórico), 15. que tras recristalización funde a 208-212°.

La formamida necesaria como materia de partida puede prepararse de la forma siguiente:

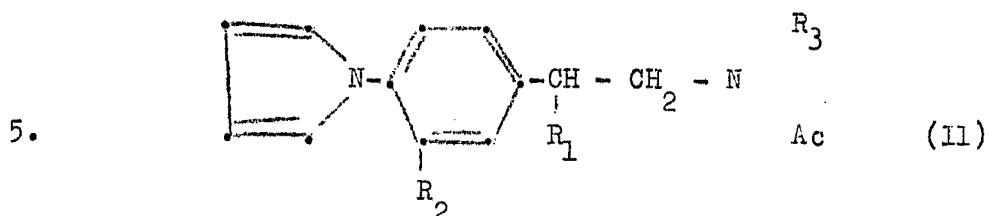
- 2,0 g de N-[beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenetil]-formamida se hacen reaccionar y elaboran análogamente al Ejemplo 2 a) durante 20 horas en 30 cc de dimetilformamida exenta de agua con 0,5 g de suspensión de hidruro sódico (50% en aceite de parafina) y 2,8 g de yoduro metílico. Así se obtienen 2,0 g (94% del valor teórico) de N-metil-N-[beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenetil]-formamida como aceite amarillo, que destila en 25. el tubo de bolas a 140-160°/0,1 torr.

Ejemplo 5

- 4,5 g de N-[beta-etil-p-(1-pirrolil)-fenetil]-N-metil-benzamida (punto de ebullición 180-190°/0,02 torr) se calientan a 120° en autoclave durante 15 horas en una mezcla
5. de 15 cc de lejía de sosa 2-n y 100 cc de etanol. La mezcla reaccional se regula ácido congo tras el calentado con ácido clorhídrico 2-n y se concentra a 40° de temperatura de baño en el evaporador rotativo bajo presión reducida. El residuo se distribuye entre 20 cc de agua y 50 cc de éter. La fase
10. acuosa se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada y se extrae de nuevo con 50 cc de éter. Esta fase de éter se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Así se obtienen 1,6 g (53% del valor teórico) de 1-[p-[1-(metilamino metil)-propil]-fenil]-pirrol oleoso, bruto, como clorhidrato
15. tras recristalización en etanol o bien isopropanol absoluto funde a 182-185°.



caracterizado porque se hidroliza un compuesto de la fórmula general II



en la que

10. Ac significa el radical acílico de un ácido orgánico y

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen la significación arriba indicada, y si se desea, el compuesto liberado de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados básicos.

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

Madrid, a 16 de Octubre de 1970

p.a.

JAI ME ISEK  
FIRMANTE: ROQUE SANZ HERRERO