

CO7D

419.687

PATENTE DE INVENCION

Case 1191.

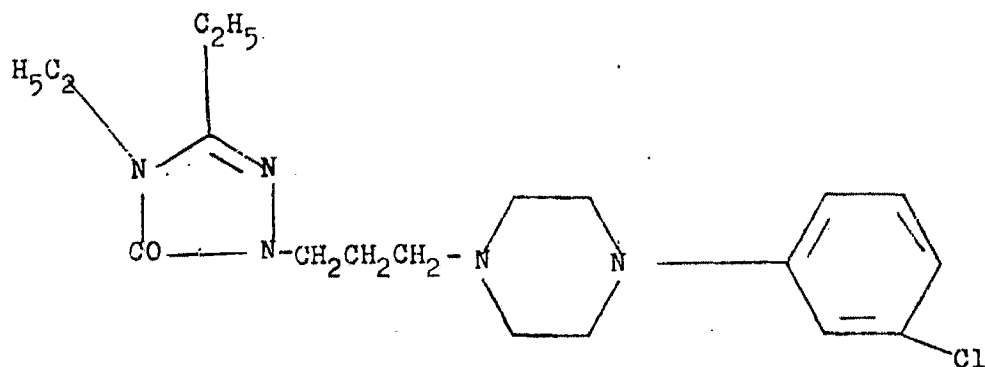
*Memoria Descriptiva*

BREVETÉ 3 FEB. 1976

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1-[3-(4-METACLOROFENIL-1-PIPERAZINIL)-PROPILO]-3,4-DIETIL-1,2,4-TRIAZOLIN-5-ONA.

*Solicitante:* AZIENDE CHIMIQUE RIUNITE ANGELINI FRANCESACO  
A.C.R.A.F.S., S.P.A., entidad italiana, residente en Viale Amelia 70, Roma, Italia.

La presente invención comprende un procedimiento de preparación de 1-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazil)-propil]-3,4-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona, designado según la siguiente fórmula:



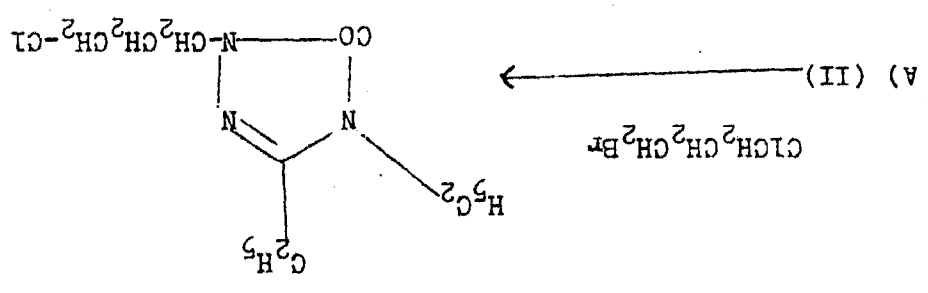
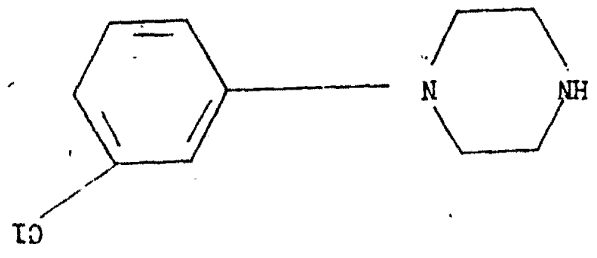
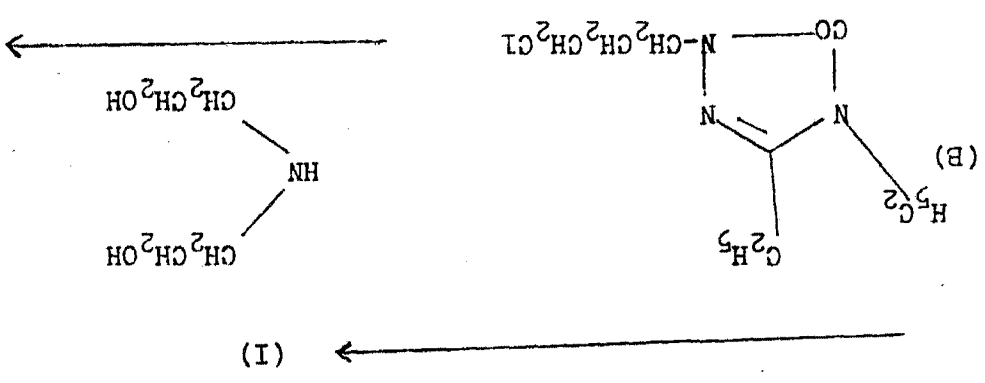
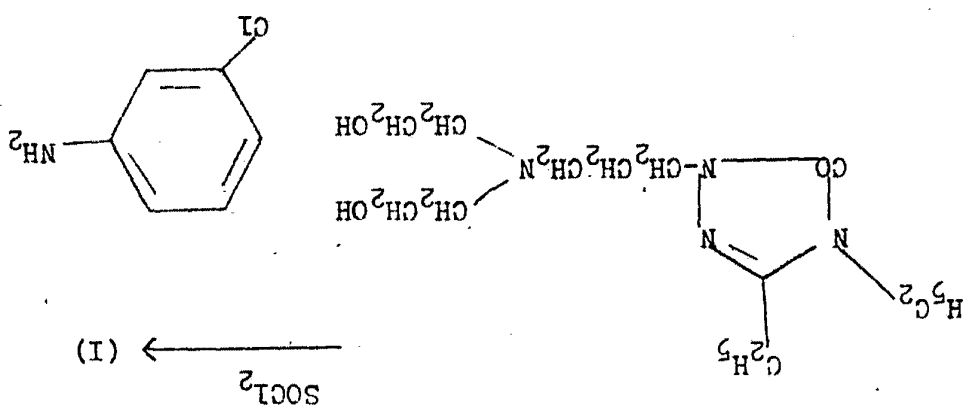
...I

y de las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

(I) puede utilizarse como una sal con ácidos minerales tal como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., o con ácidos alifáticos mono-  
5 o policarboxílicos, tal como ácido fórmico, ácido acético, láctico, succínico, malónico, glutárico, adípico, tartárico, cítrico, maléicofumérico, etc., o con ácidos aromáticos, tal como ácido benzóico, salicílico, pamóico, etc., o con ácido  
10 mandélico, difenilacético, benzílico, etc., o con ácidos sulfónicos, tal como ácido metanosulfónico, bencenosulfónico, toluensulfónico, etc., o con ácidos sulfámicos, tal como ácido ciclámico, etc.

(I) ha mostrado algunas propiedades farmacológicamente  
15 interesantes. Es, sobre todo, interesante apreciar una modificación del comportamiento animal, que es típico de tranquilizantes, y que se caracteriza por sedación, una actividad reducida hacia el experimentador y una actividad motor inferior. Además, se observan una actividad hipotenso y  
20 analgésica con (I); el primero es evidente en la rata tanto normal como hipertensa, el segundo siendo evidente en la prueba de fenilquinona y en la prueba de movimiento de cola. Ya





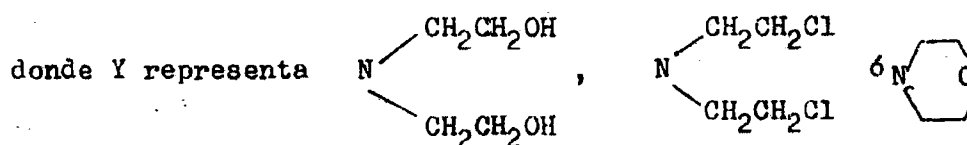
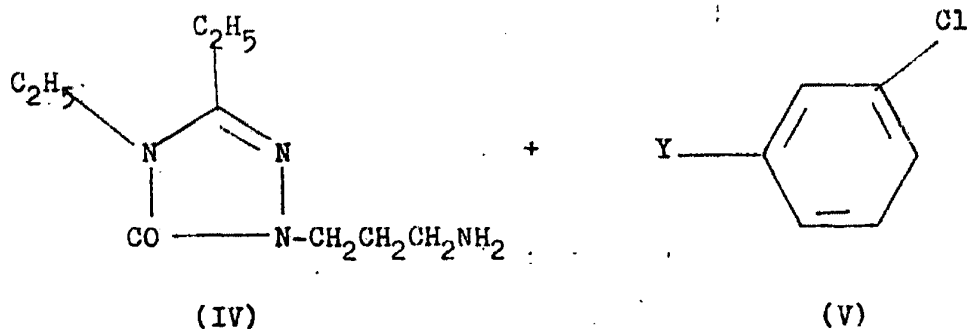
En el Esquema (A), N-metaclorofenil-N'-halo-n-propil-piperacina se considera como la suma de 1-bromo-3-cloropropano y N-metaclorofenil-piperazina. Primeramente se efectúa una reacción entre una sal alcalina de 3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona y 1-bromo-3-cloropropano en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, alcohol. Después se calienta 1-(3-cloropropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona durante varias horas con N-metaclorofenil-piperazina en un disolvente inerte en presencia de un aceptor de HCl.

En el Esquema (B) se hace una cadena N-metaclorofenil-piperazinopropilo sobre 3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona en tres operaciones secuenciales. La primera operación, que es común al Esquema (A), consiste en preparar 1-(3-cloropropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona. A continuación se calienta el producto con un exceso de dietanolamina y se aísla la 1-(3-bishidrorxi-etilaminopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona. Entonces se produce el anillo metaclorofenil-piperazina sobre este compuesto, primeramente por tratamiento del producto con cloruro de tionilo y a continuación con metacloroanilina, incluso sin aislar el producto de reacción.

Otro procedimiento conveniente de síntesis de (I) comprende hacer reaccionar 1-(3-morfolinopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona con metacloroanilina. Se calientan mezclas equimolares de los hidroccloruros e hidrobromuros, por ejemplo, de los dos compuestos durante varias horas a 200-240°C, sin disolvente y se aísla el producto según se describe en el ejemplo 6. 1-(3-morfolinopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona, que no se describe en literatura, se obtiene de 3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona

y una 4-(3-halopropil)-morfolina, efectuándose la reacción análogamente a la descrita en el ejemplo 1. También se puede convertir 3,4-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona en su sal con un alcóxido alcalino o con sodamida; y pueden utilizarse otros disolventes, tal como, por ejemplo benceno, alcoholes, tetralina, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida. Otro procedimiento conveniente comprende efectuar la reacción en acetona o solución de 2-butanona en presencia de carbonato potásico sólido.

Se puede preparar (I) muy convenientemente haciendo reaccionar 1-(3-aminopropil)-3,4-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona (IV) con un compuesto de fórmula (V):

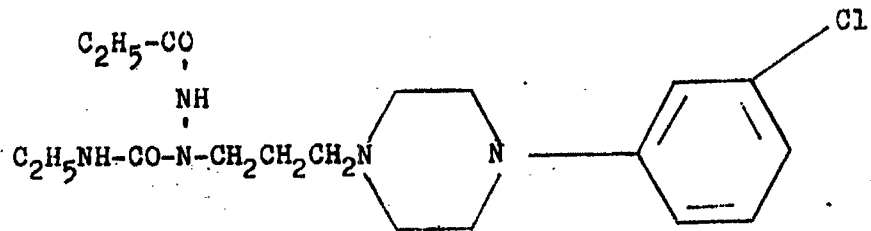


La reacción se efectúa bien en solución, por ejemplo en un alcohol que contiene 4 ó más átomos de carbono y calentando los dos reactantes básicos durante varias horas, ó bien sin disolvente, mezclando los dos reactantes en forma de hidro-

haluros y calentando a temperaturas del orden de 200°C.

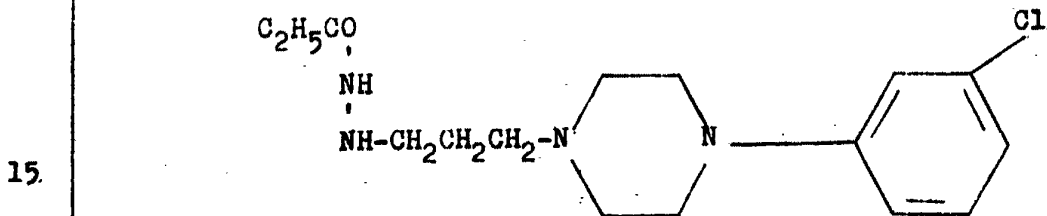
No se describe la 1-(3-aminopropil)-3,4-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona en literatura. Se prepara convenientemente por reacción de 1-(3-cloropropil)-3,4-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona y amoníaco alcohólico, o por reacción de 3,4-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona y N-(3-cloropropil)-ftalimida, seguido por hidrazinólisis.

También se ha encontrado que se puede preparar (I) por ciclización de 2-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazinil-propil)]-4-etil-1-propionil-semicarbazida (II), ó,



(VI)

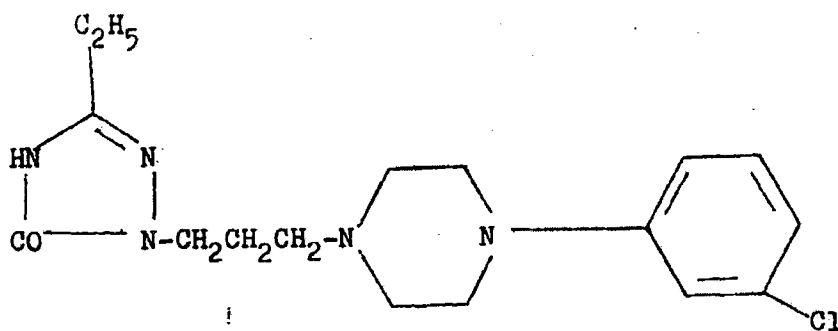
que es químicamente equivalente, por reacción de N-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil]-N'-propionil-hidrazina (VII) con isocianato de etilo



(VII)

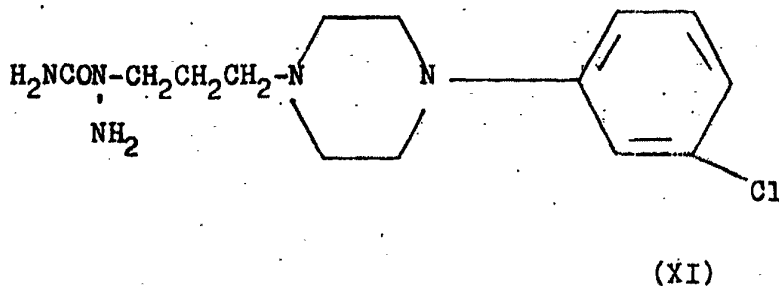
De hecho, en la reacción entre (VII) e isocianato de etilo, se forma (VI) como producto intermedio, que puede aislarse fácilmente. El modo más conveniente de sintetizar (VI), que no se describe en literatura, es precisamente por el procedimiento recién mencionado. También se puede preparar (VI) por acción de N-metaclorofenil-N'-(3-cloropropil)-piperazina sobre 1-propionil-4-etil-semicarbazida. En cuanto a la reacción de ciclización se refiere, el modo más sencillo de efectuarlo es el de calentar el compuesto (VI) en un baño de vapor de agua con un exceso de una solución acuosa alcalina diluída. La reacción se efectúa muy rápidamente, en menos de una hora.

Ahora se ha encontrado que también se puede preparar (I) por etilación de 1-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil]-3-etil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona (X)



No se describe (X) en literatura, pero se puede preparar a partir de 2-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil]-semicarbazida (XI) por condensación con un derivado activado de ácido propiónico, tal como, por ejemplo, un propionato ó tiopropionato ó propionimidato de alquilo, anhídrido propión-

nico, propionamidina o un haluro de propionilo, seguido por ciclización,



5 ó, en una sola etapa, por reacción de (XI) y un ortopropionato de trialquilo.

La etilación de (X) se efectúa convenientemente con sulfato de dietilo o con haluros de etilo en disolventes inertes o apróticos o en agua y en etanol.

10 Se evaluó el efecto farmacológico del compuesto de esta invención (I) de acuerdo con los siguientes procesos:

Efectos en el comportamiento (ratas y ratones)

Irwin, S. "Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation" - Year Book Medical Publishers, Chicago, 1964, p 36.

Efectos sobre reflejos condicionados en ratones

15 Bovet, D.; Gatti, G.L. and Frank, M. - Sci. Reps. Ist. Super. Sanita., 1961, 1, 127.

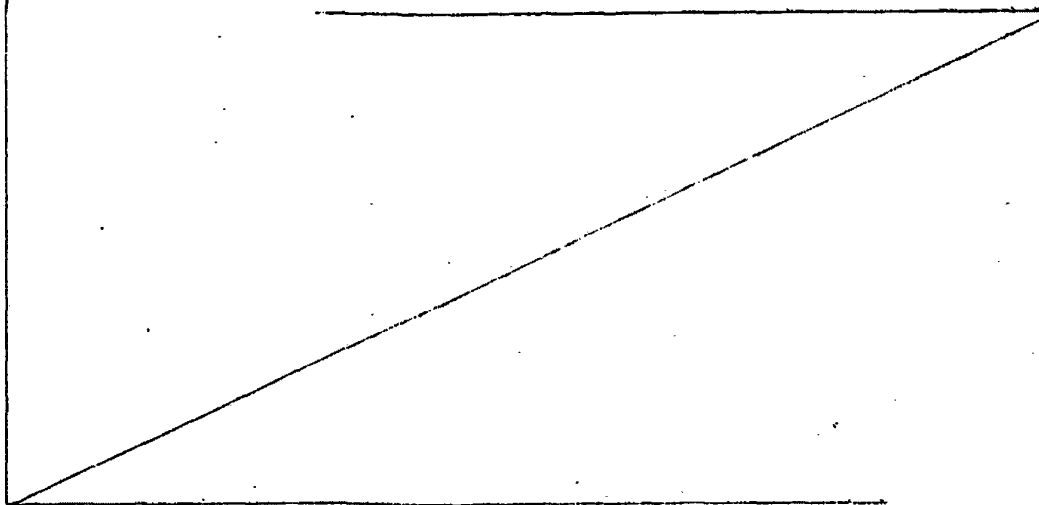
Efectos sobre espasmos provocados por serotonina (50 ug/kg) y por histamina (16 ug/kg) en cobayas

20 Konzett, H. and Rösler R. - Arch. Exp. Path. Pharmakol., 1940, 195, 71.

El compuesto, producto de la invención, se puede administrar bien solo o en mezcla por adición con un portador

farmacéutico que se selecciona de acuerdo con la ruta determinada de administración y la práctica farmacéutica standard, como se conoce bien el campo. Se puede administrar el compuesto (I) por vía oral en forma de tabletas que contienen excipientes tal como almidón o lactosa, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes de sabor o colorantes. Se puede inyectar (I) parenteralmente, por ejemplo, intramuscular o subcutáneamente. Para su administración parenteral, se puede usar (I) mejor en forma de solución acuosa esterilizada que puede contener otros solutos, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica. Se puede administrar (I) bien sola o bien en mezcla por adición con otros agentes activos.

En cuanto a niveles de dosificación, el médico en cualquier caso podrá determinar fácilmente la dosis actual que será la más apropiada para cada paciente individual y que variará con la edad, el peso y la reacción de cada paciente en particular. En general, la dosis diaria variará dentro de la gama entre 50 y 300 mg, según el caso tratado, y una dosificación individual contendrá aproximadamente 25 mg del compuesto activo (I).



TOXICIDAD AGUDA DE (I) EN RATONES Y RATAS					
Especie animal.	Modo de administración	Nº de animales	LD 50 mg/kg.	Límites confidenciales	S
ratas	i.v.	36 o 52 o	72	68-76	1,16
	i.p.	35 o 35 o	123	114-132	1,15
	* s.c.	16 o 12 o	225	197-258	1,20
	p.o.	36 o 12 o	545	440-676	1,51
	i.v.	26 o 28 o	62	58-66	1,11
	i.p.	32 o 32 o	120	107-135	1,16
	* s.c.	46 o 47 o	525	456-604	1,41
	p.o.	26 o 28 o	720	630-822	1,23

\* 20 ml./kg. de solución

Ejemplo 1

Se disuelve 3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona (62 g) en dioxano anhidro (aproximadamente 500 ml). Se añade NaH (21 g) en suspensión aceitosa al 50 %. Se calienta la solución durante 30 minutos bajo reflujo y se añade N-metaclorofenil-N'-(3-cloro-n-propil)piperazina (119 g) bajo agitación. Se calienta la solución durante 20 horas bajo reflujo. Entonces se elimina el disolvente bajo presión reducida y se trata el residuo con HCl 2N. Se lava la solución con éter para eliminar el aceite presente en la solución hidruro, y se hace alcalina con 50 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se extracta con éter y se seca, se elimina el disolvente y se destila el residuo bajo presión reducida. Se obtienen 115 g de la sustancia. P.E. 230°C a 0,5 mm. Se prepararon las sales por procedimientos standard. El hidrocioruro, que cristaliza de isopropanol, muestra p.e. 197-8°C. El sulfato funde a 178-80°C, el fosfato a 164-6°C, el maleato a 122-3°C, el benzilato a 132-3°C, y el p-toluensulfonato a 127-9°C.

Ejemplo 2

Se añaden 3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona (6 g) y 3-bromo-1-cloropropano (6,6 g) a una solución de Na (0,98 g) en metanol (20 ml). Se somete la solución a reflujo hasta que el pH se vuelve neutro, se vierte en agua, se extracta con éter; se elimina el disolvente o se destila el aceite residual. La 1-(3-cloropropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona hierve a 121°C, a 0,05 mm.

Ejemplo 3

Se somete a reflujo, durante 12 horas, 1-(3-cloropropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona (1 g), metaclorofenilpiperazina (0,9 g) y trietilamina (0,46 g) en tolueno (25 ml).

Se trata la solución con NaOH 5N, se extracta con éter y se destila con vapor de agua. Se extracta el residuo de la destilación con éter y se trata la solución etérea con HCl etéreo. El hidrocloreto se precipita, que se cristaliza a partir de isopropanol y es idéntico al preparado según el ejemplo 1.

Ejemplo 4

Se calienta 1-(3-cloropropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona (1,5 g) y dietanolamina (1,5 g) a 100°C durante 15 horas. Se trata la solución con  $\text{CHCl}_3$  (10 ml) y se agita con  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (II/III) (0,5 g). Se filtra la solución y, después de eliminar el disolvente, se destila el aceite residual. Se obtienen 1,4 g de 1-(3-bishidroxietilaminopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona. P.E. 205-10°C a 0,1 mm. Se trata 1-(3-bishidroxietilaminopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona (1,3 g) con cloruro de tionilo (1,3 ml) durante 30 minutos y 75°C. El exceso de cloruro de tionilo se elimina en un evaporador rotatorio y se disuelve el residuo en alcohol amilo (30 ml). Se añade metacloroanilina (0,57 g) a la solución que se hierve a 150°C en una corriente de nitrógeno durante 8 horas. Se extracta la porción básica y se destila la solución con vapor. Se extracta el residuo de la destilación con éter y se trata con HCl etéreo; se obtiene hidrocloreto de 1-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil]-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona (p.f. 197-8°C de isopropanol), idéntico al obtenido según el ejemplo 1.

Ejemplo 5

Se disuelven 10 g de 3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona en 150 ml de dioxano. Se añaden 3,4 g de una suspensión de NaH al 50 % y a continuación se introducen 12,5 g de 4-(3-cloropropil)-morfolina. Se somete la mezcla a reflujo

durante 18 horas. Se elimina el disolvente por destilación, se trata el residuo con NaOH 2N y éter. Se seca la capa orgánica y a continuación se elimina el éter.

5 La 1-(3-morfolinopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona hierve a 161°C y 0,3 mm. El hidrocloreuro muestra un p.f. de 175-7°C.

#### Ejemplo 6

10 Se calienta una mezcla equimolar de hidrocloreuro de 1-(3-morfolinopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona e hidrocloreuro de metacloroanilina durante 4 horas y 220°C. Se trata con NaOH y éter y de la solución etérea se precipita (I) en forma de hidrocloreuro por medio de HCl etéreo. El producto, después de cristalización a partir de isopropanol, muestra un p.f. de 197-198°C.

#### 15 Ejemplo 7

20 Se calientan un equivalente de 1-(3-aminopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona, un equivalente de metacloro-bis-(2-cloroetil)-anilina y piridina como aceptor de cloruro de hidrógeno, durante 2 horas en isopentanol. Se destila el disolvente con vapor de agua y se trata el residuo con NaOH acuoso y éter. De la capa etérea se precipita (I) en forma de hidrocloreuro.

#### Ejemplo 8

25 Se calientan cantidades equimolares de hidrocloreuro de 1-(3-aminopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -triazolin-5-ona y de hidrocloreuro de 4-metaclorofenil-morfolina durante 4 horas a 220°C. Se trata la mezcla con NaOH 10N y éter. De la capa orgánica se precipita (I) por medio de HCl etéreo en forma de hidrocloreuro.

Ejemplo 9

Se mezclan cantidades equimolares de N- $\gamma$ -3-(4-metaclo-  
rofenil-1-piperazinil)-propil  $\gamma$ -N'-propionil-hidrazina e iso-  
5 cianato de etilo en una solución de dioxano a temperatura am-  
biente. Después de media hora se añade una solución de KOH  
acuoso al 4 % y se calienta en baño de vapor de agua durante  
30 minutos. Se concentra la solución bajo presión reducida  
y se extrae el residuo con éter. Se elimina el éter y se des-  
10 tila el producto de reacción bajo presión reducida. El com-  
puesto (I), que se obtiene de este modo, hierve a 210°C a  
0,2 mm. El hidrocioruro (del isopropanol) funde a 197-8°C.

Ejemplo 10

Se suspenden 5 g de semicarbazona de benzaldehído en  
100 ml de dioxano anhidro. Se añaden 1,25 g de sodamida y  
15 se somete a reflujo durante 1 hora. Se añaden a la mezcla  
9,2 g de 1-metaclorofenil-4-(3-cloropropil)-piperazina en  
100 ml de dioxano y se somete a reflujo bajo agitación duran-  
te 18 horas. Se destila el solvente bajo presión reducida  
y se trata el residuo con agua helada y benceno. Se seca y  
20 evapora la capa orgánica, dejando 15 g de un aceite que se  
disuelve en 100 ml de una mezcla de 2:1 de ciclohexano y ace-  
tato etílico. Después de dejar reposar se precipita una pe-  
queña cantidad de material de partida y se separa por filtra-  
ción. Se concentra la solución a 40 ml. Se forma un preci-  
25 pitado, que se cristaliza a partir de etanol.

Esta sustancia, que es el derivado benzal de 1- $\gamma$ ,3-(4-  
metaclorofenil-1-piperazinil)-propil  $\gamma$ -semicarbazida, muestra  
un p.f. de 149-151°C.

Se efectúa la hidrólisis de la semicarbazona con ácido  
30 oxálico, y la destilación con vapor de agua de la benzaldehí-

do 2-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil]-semicarbazida muestra su p.f.

Ejemplo 11

5 Se somete a reflujo 2-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil]-semicarbazida durante 8 horas con un exceso de ortopropionato de trietilo. Se concentra la solución bajo presión reducida y se separa la 1-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil]-3-etil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona que se forma.

10 Se suspende este compuesto en un exceso de NaOH 2,5N y se le añade lentamente una cantidad equivalente de sulfato de dietilo bajo agitación mientras se mantiene la temperatura por debajo de 50°C. Se calienta la mezcla de reacción al baño maría durante 30 minutos y finalmente se enfría. Se extrae la 1-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil]-3,4-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona con éter y se aísla por destilación bajo presión reducida.

Ejemplo 12

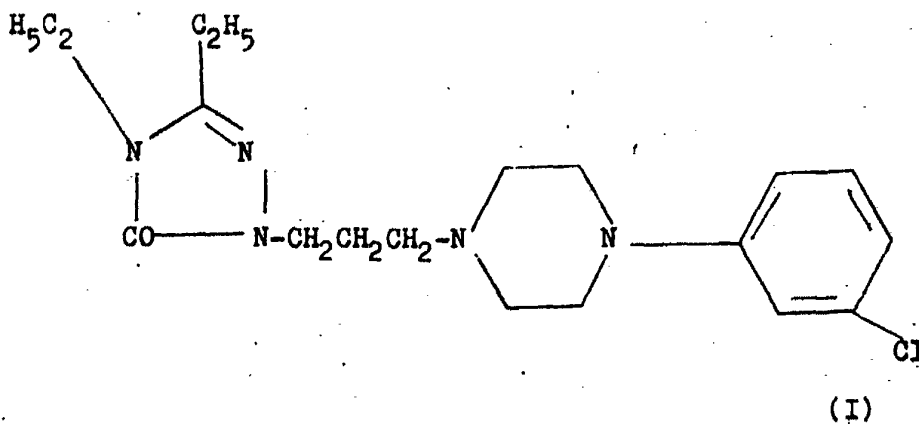
20 Se suspenden en xileno (900 ml) hidrocioruro de N-metaclorofenil-N'-3-cloropropil-piperazina (124 g), 1-propionil-4-etil-semicarbazida (96 g), KOH sólido (62 g) y agua (2 g). Se somete la solución a reflujo, se destila el azeótropo y se recicla el disolvente. Se completa la reacción en 3 horas. Se lava la solución con agua y se separan las capas. Se concentran las capas orgánicas bajo presión reducida, se añade isobutanol (600 ml) y se trata la solución con hidrocioruro gaseoso. El hidrocioruro precipita y se recristaliza a partir de isobutanol. Se obtienen 100 g de producto puro.

N O T A

30 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 Italia con el número 53.380 de 16 de octubre de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de In-  
5 vención por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO DE PRE-  
10 PARACION DE 1-[3-(4-METACLOROFENIL-1-PIPERAZINIL)-PROPIL]-3,4-DIETIL- $\Delta^2$ -1,2,4-TRIAZOLIN-5-ONA; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar 1-[3-(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil]-3,4-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona,  
15 de fórmula I:



20 y las sales de ácido de adición farmacéuticamente aceptables de estos, caracterizado porque se hace reaccionar 3,4-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona con una 1-metaclorofenil-4-(3-

halopropil)-piperazina; en un disolvente inerte.

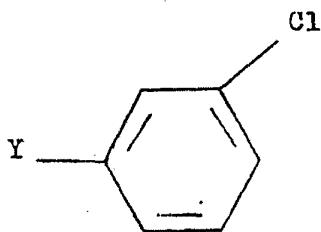
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata 3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona con 1-bromo-3-cloropropano; se aísla un producto que posteriormente se hace reaccionar con N-metaclorofenil-piperazina en un disolvente inerte.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta 1-(3-cloropropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona con un exceso de dietanolamina, y se trata el compuesto obtenido primeramente con cloruro de tionilo y a continuación con metacloroanilina.

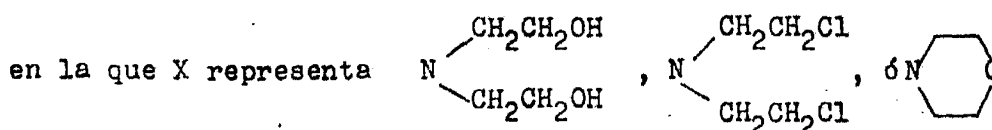
4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta hidrohalaruro de 1-(3-morfolinopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona durante unas cuantas horas con cantidades equimolares del correspondiente hidrohalaruro de metacloroanilina a temperaturas superiores a 200°C.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque 1-(3-aminopropil)-3,4-dietil- $\triangle^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona (IV) y un compuesto de fórmula (V):

20



(V)



se hacen reaccionar bien como bases o bien como hidroháluros.

5 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata N- $\gamma$ -(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil  $\gamma$ -N'-propionil-hidrazina a temperatura ambiente en un disolvente inerte con isocianato de etilo y se cicliza la semicarbazida sustituida resultante calentándola con una solución alcalina diluida.

10 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata 1- $\gamma$ -(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil  $\gamma$ -3-etil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona con un agente de etilación.

15 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta 2- $\gamma$ -(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil  $\gamma$ -semicarbazida con un ortopropionato de triálquilo, y se etila el producto de reacción con sulfato de dietilo o con un haluro de etilo.

20 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de adición de ácido de N-metaclorofenil-N'-3-cloropropilpiperazina con 1-propionil-4-etil-semicarbazida, en presencia de un alcali fuerte.

25 10.- Procedimiento de preparación de 1- $\gamma$ -(4-metaclorofenil-1-piperazinil)-propil  $\gamma$ -3,4-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 15 DIC. 1975

AZIENDE CHIMIQUE RIUNITE ANGE-  
LINI FRANCESACO A.C.R.A.F.S.

L. GÓMEZ ACEBO Y MODEJ

Pro. y Firmado L. Gómez Acebo y Modéj