

PATENTE DE INVENCION

2985 III

433127

Int. Cl. C07D/A61K

*Memoria Descriptiva*

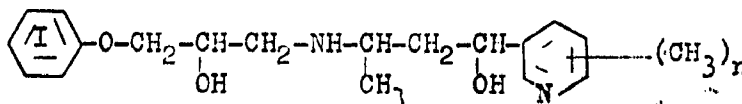
*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-FENOXI-  
-3-AMINO-PROPAN-2-OL.-

*Solicitante:* CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad alemana, residente en Hanauer Landstrasse  
526, 6000 Frankfurt a.M.-Fechenheim, República  
Federal Alemana.-

La invención se refiere a un procedimiento  
para la obtención de nuevos derivados, farmacológica-  
mente valiosos, del 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol de  
fórmula general I:

5.



**POOR  
QUALITY**

donde n representa 1, 2 ó 3 y el núcleo fenílico I también puede estar sustituido una, dos o tres veces, especialmente por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi.

5. benciloxi, fenilo, halógeno o el resto  $-NR_1R_2$ , donde  $R_1$  significa alquilo o acilo y  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo, sus productos de condensación de aldehído y sus sales de adición de ácido.

10. Los sustituyentes del núcleo fenílico I pueden ser iguales o diferentes.

Dentro del margen de la presente invención se entienden bajo los compuestos de fórmula general I también los posibles estereoisómeros y compuestos ópticamente activos y las mezclas de los mismos, especialmente el racemato.

15.

Los sustituyentes del núcleo fenílico I tienen especialmente el siguiente significado:

alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, terc.butilo;

20. alquenilo con hasta 6 átomos de carbono, preferentemente vinilo, alilo, metalilo, crotilo;


alquilo con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, propargilo;

25. cicloalquilo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de carbono, preferentemente ciclopentilo y ciclohexilo;

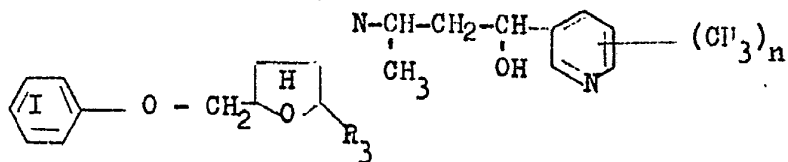
- cicloalqueno con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de carbono, preferentemente ciclopentenilo; alcoxi con hasta 8 átomos de carbono, alqueniloxi y alquiniloxi, en cada caso con hasta 5 átomos de carbono, preferentemente metoxi, etoxi, n- e i-propoxi, butoxi, n-pentiloxi, n-octiloxi, aliloxi, metaliloxi, propargiloxi, benciloxi.

Halógeno: preferentemente fluor, cloro o bromo.

- Los restos alquilo para  $R_1$  ó  $R_2$  poseen preferentemente 1 a 2 átomos de carbono. Bajo el resto acilo para  $R_1$  se entiende el resto carbonilo derivado de un ácido carboxílico aromático o alifático, sustituido por arilo o alquilo, con hasta 11 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, naftoilo, fenilacetilo, preferentemente, sin embargo, acetilo o benzoilo.

-   $(CH_3)_n$  tiene especialmente el siguiente significado: 4-metil-piridilo, 6-metil-piridilo, 2,6-dimetilpiridilo, 4,5-dimetilpiridilo, 4,6-dimetilpiridilo, 2,4-dimetilpiridilo, 2,4,6-trimetilpiridilo.

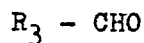
Los productos de condensación de aldehído de los compuestos de fórmula general I son las oxazolidinas de fórmula II:



5.

II

que se forman en la condensación de los compuestos de fórmula I con un aldehído de fórmula



10.

donde  $R_3$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono.

15.

Para la formación de las sales con los compuestos de fórmula general I son adecuados los ácidos inorgánicos y orgánicos. Ácidos adecuados son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, sulfúrico, oxálico, láctico, tartárico, acético, salicílico, benzoico, cítrico, adípico o naftalin-1,5-disulfónico. Se da preferencia a las sales de adición

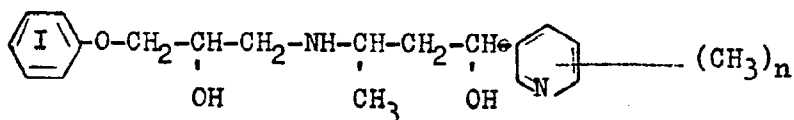
20.

de ácido farmacéuticamente compatibles.

Los núcleos fenílicos I de los siguientes cuadros de fórmula pueden estar sustituidos como anteriormente se ha indicado en la fórmula general I.

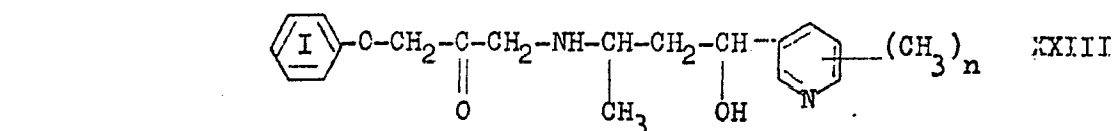
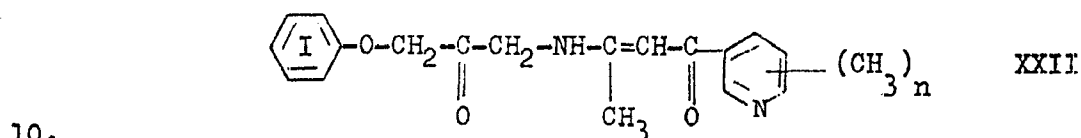
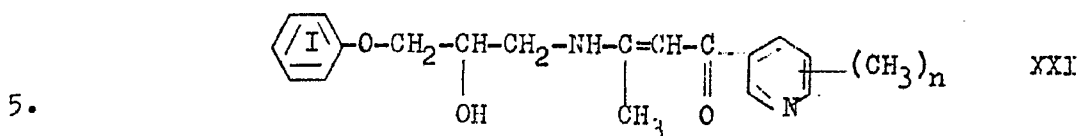
Los compuestos de fórmula general I

25.



I

se obtienen hidrogenando un compuesto de fórmulas generales XXI, XXII ó XXIII:



15.

Para la hidrogenación se emplean ventajosamente hidruros complejos, tales como, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-boro y similares. La reacción se efectúa bajo las condiciones de reacción conocidas para estos hidruros, normalmente el alcohol o en una mezcla de alcohol/agua a temperatura ambiente o temperatura más elevada, por ejemplo, bajo ebullición al reflujo.

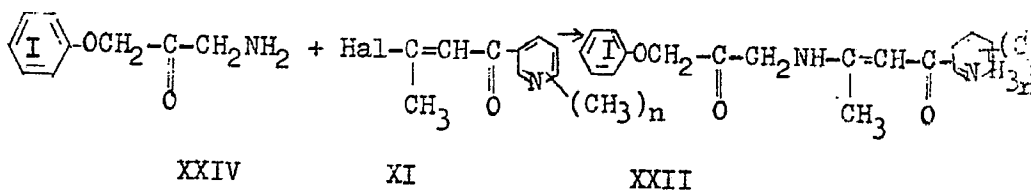
20.

La hidrogenación se puede realizar en algunos casos también catalíticamente, por ejemplo, empleando un catalizador de paladio-carbón.

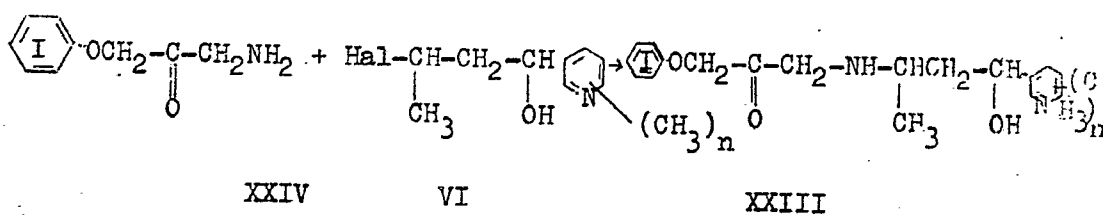
25.

Los compuestos de partida de fórmula general XXI se obtienen según la solicitud presentada en esta misma fecha bajo el enunciado "Procedimiento para la obtención de derivados de 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol".

5. Los productos de partida de fórmulas generales XXII y XXIII se pueden obtener como sigue:



10.



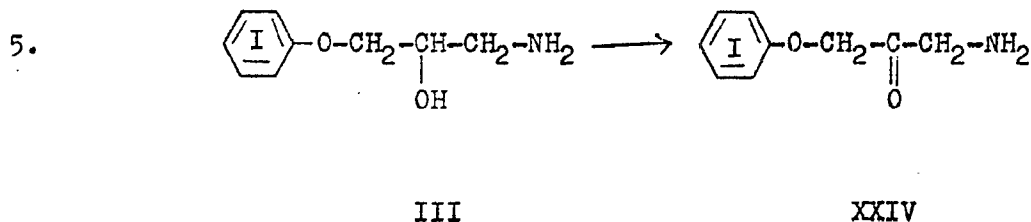
15.

La reacción entre los compuestos de fórmulas generales XXIV y XI, o bien XXIV y VI, se efectúa en disolventes, tales como benceno, tolueno, cloroformo, cloruro metilénico, dioxano, etc. a temperatura normal o más elevada, en presencia de cantidades como mínimo moles de aceptores de ácido tales como potasa, o sosa, o bajo ausencia de aceptores de ácido, obteniéndose en el último de los casos generalmente los hidrohales de los compuestos XXII o bien XXIII.

20.

25.

La obtención de los compuestos de fórmula general XXIV se puede lograr, por ejemplo, por oxidación benigna de los aminopropanoles III:



10. Los productos de condensación de aldehído de fórmula II se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula general I con un aldehído de fórmula  $R_3\text{-CHO}$  donde  $R_3$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior, en un disolvente o diluyente, por ejemplo, etanol, preferentemente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido acético o ácido clorhídrico y preferentemente a temperatura más elevada. El agua que se forma durante la reacción se puede retirar con ayuda de un agente arrastrador, por ejemplo, benceno, por destilación azeotrópica o mediante un agente deshidratador, tal como carbonato potásico anhidro.
- 15.
- 20.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula general I se pueden obtener en forma en sí conocida de los componentes. Para ello es, por lo general, ventajoso el empleo de un diluyente obteniéndose en caso de un exceso en ácido por lo general las disales de los compuestos de fórmula general I. Las mono-

25.

sales de adición de ácido se obtienen bien mediante adición dirigida de sólo 1 mol de ácido  $\delta$  por hidrólisis parcial de las disales de adición de ácido.

- Los compuestos de fórmula general I, sus productos de condensación de aldehído II y sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente compatibles, poseen valiosas propiedades farmacéuticas. Así son adecuados, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardíacas. Además poseen, en parte, propiedades  $\beta$ -adrenolíticas o antiarrítmicas fuertemente pronunciadas. Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto, por sí solos, en mezcla entre sí o en mezcla con excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables como preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas u oleaginosas, soluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables, polvos dispersables o mezclas aerosol. Los preparados farmacéuticos pueden contener, además de los compuestos de fórmula general I, también una o varias otras sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo, agentes tranquilizantes, tales como, por ejemplo, Luminal (R), meprobamato y clorpromazinas; vasodilatadores, tales como, por ejemplo, trinitrato de glicerina y carbocromeno; diuréticos tales como, por ejemplo, clorotiazida; agentes tonificadores del corazón, tales como pre-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 30.

parados, de digitalis; agentes hipotensivos, tales como, por ejemplo, alcaloides de rauwolfia, bronquiodilatadores y agentes simpatomiméticos, tales como por ejemplo, isoprenalina y efedrina.

5. El efecto bloqueador de los compuestos de la presente invención sobre los  $\beta_1$ -receptores del corazón y sobre los  $\beta_2$ -receptores de los vasos se comprobó de la manera siguiente:

10. En perros bastardos de ambos sexos se midió en una narcosis de cloralosa-uretano-morfina la presión sanguínea en el ventrículo izquierdo y la señal de presión se diferencia mediante un calculador análogo (BRUSH Instruments, Cleveland/Ohio) y, entre otros, se registró la velocidad del aumento de la presión (Dp/dt). Además se midió el riego sanguíneo de una Arteria femoralis mediante un Flowmeter electromagnético (Fa. Statham, Modelo M4000) y se registró el riego sanguíneo en ml/min.

15. Las variaciones de la velocidad de aumento de presión máxima (Dp/dt máx.) con relación al valor Cero se iniciaron mediante administración l. v. de isoproterenol (0,5 gamma/kg) un conocido simpaticomimético (reacción  $\beta_1$ ), mientras las variaciones del riego sanguíneo periférico con respecto al valor Cero se indujo por administración intraarterial de isoproterenol (0,05 gamma/kg) (reacción  $\beta_2$ ) (D. DUNLOP and R. G. Shanks: "Selective blockade of adrenoceptive beta-receptors in the heart";
- 20.
- 25.

Brit. H. Pharmac. Chemother. (1.968) 32, 201 - 218).

Las sustancias a comprobar en su bloqueo de los  $\beta$ -receptores se aplicaron a los animales narcotizados y estimulados con isoproterenol en dosificación i. v. aumentada y se determinó la cantidad de sustancia (en la que se presentó una inhibición del 50 % de las dos reacciones provocadas por el isoproterenol (ED50)).

5.

10.

15.

20.

25.

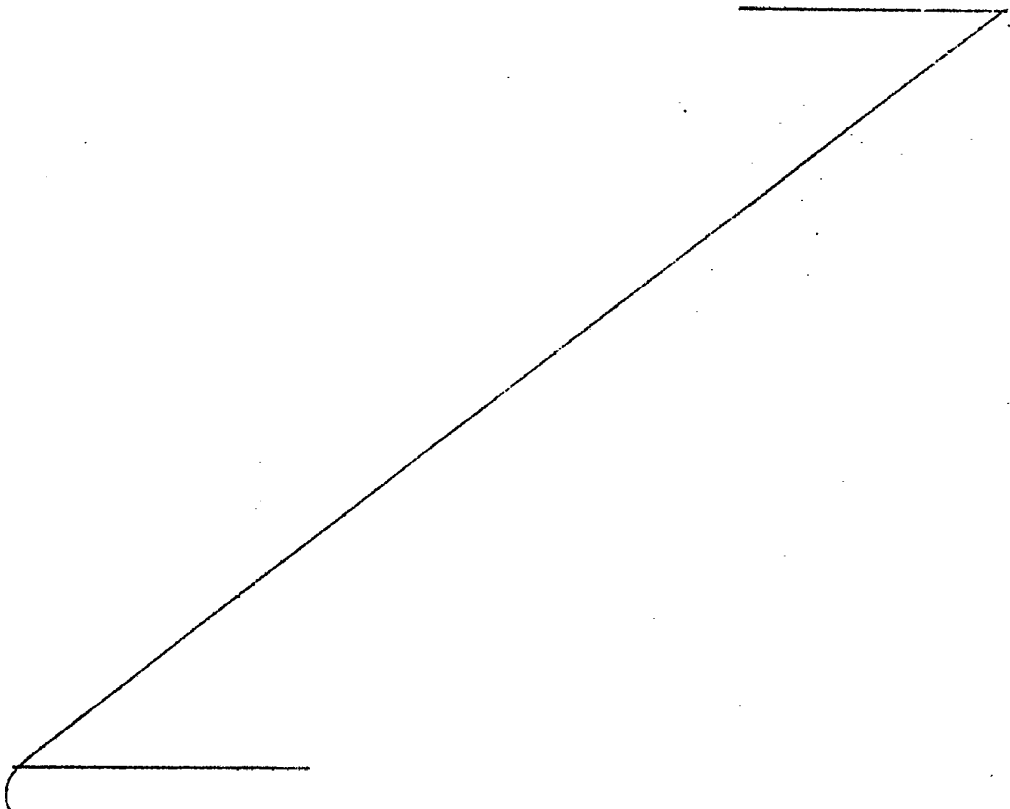
En la Tabla a continuación se indican los valores ED 50 de la inhibición de los  $\beta_1$ -receptores (mg/kg i. v.) y los valores ED 50 de la inhibición de los  $\beta_2$ -receptores (mg/kg i. v.). Además se calcularon, para ambos casos, los valores ED 50 relativos, tomando como base la 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-acetanilida empleada como sustancia comparativa, igualándose sus valores ED 50 a 100. El cociente formado del ED 50 de la inhibición de los  $\beta_2$ -receptores y del ED 50 de la inhibición de los  $\beta_1$ -receptores representa una medida para el efecto cardiosselectivo de las sustancias a comprobar. Contra mayor sea este cociente mejor es el efecto cardiosselectivo. Si el cociente de la sustancia comparativa 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)acetanilida se pone igual a 1, entonces indica el factor relativo en cuanto mejor es el efecto cardiosselectivo del compuesto según la presente invención con relación a la sustancia comparativa.

Además, los valores ED-50 relativos para la in-

- hibición de  $\beta_1$ -receptores (columna 2 de la tabla a continuación) son una medida para la eficacia de las sustancias a comprobar. Contra menor sean estos valores más eficaces son las sustancias, es decir, menor es la cantidad necesaria para provocar el efecto terapéutico.
- 5.

La 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propóxi)-acetanilida empleada como sustancia comparativa representa un preparado que se encuentra en el mercado como  $\beta$ -bloqueador, que lleva la denominación libre internacional "Practolol".

10.



Sustancia comprobada	Inhibición de receptores; ED 50 (mg/kg. i.v.) 1-	Inhibición relativa de $\beta_1$ -receptores (Sustancia comparativa = 100)	Inhibición de $\beta_2$ -receptores. ED 50 (mg/kg. i.v.)	Inhibición relativa de $\beta_2$ -receptores. (Sustancia comparativa = 100)	Cociente: ED50 inhibición de $\beta_2$ -receptores	ED50 inhibición de $\beta_1$ -receptores	Cociente con relación a la sustancia comparativa = 1
5. 1-(4-n-propoxi-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-3 $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,011	4,6	1,80	6,8	171	1,5	
1-(4-bromo-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-3 $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,074	31,1	-				
10. 1-(4-n-butoxi-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-3 $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,067	28,2	32,66	123,2	487	4,4	
15. 1-(4-n-pentiloxi-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-3 $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,057	29,9	7,74	29,2	136	1,2	
1-(p-acetamido-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-3 $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol (como L-(-)-tartrato)	0,012	5,04	1,99	7,5	165	1,5	
20. Sustancia comparativa: 4-(2-hidroxi-3 isopropil-amino-propoxi) acetanilida	0,238	100	26,505	100	110	1	

Una tableta con un compuesto de la presente invención y 100 mg. de peso total puede tener, por ejemplo, la siguiente composición:

5. 5 mg. de 1-(4-n-propoxi-fenoxi)-3-(1- $\overline{6}$ -metil-piridil-3 $\overline{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol
- 10 mg. de ácido silícico coloidal (Aerosil (R))
- 72,5 mg. de lactosa DAB7
- 1,5 mg. de gelatina
- 8,5 mg. de fécula de maíz DAB7
10. 2,5 mg. de estearato de magnesio USPXVIII

Según la gravedad del caso a tratar se pueden administrar a un paciente, por ejemplo, tres veces diarias 1 a 2 de estas tabletas.

15. La obtención de los compuestos de fórmula general I se describe a con más detalle en los ejemplos siguientes. Los compuestos son frecuentemente aceites no destilables, por lo que en algunos casos no se indica ningún punto de fusión. En todos los casos se asegura, sin embargo, la estructura indicada por el análisis molecular y/o el espectro infrarrojo o de resonancia nuclear.
- 20.

EJEMPLO 1

10,0 g. de 1- $\overline{2}$ -(6-metil-nicotinoil)-1-metil-vinilamino $\overline{7}$ -3-(o-etoxi-fenoxi)-propan-2-ol racémico

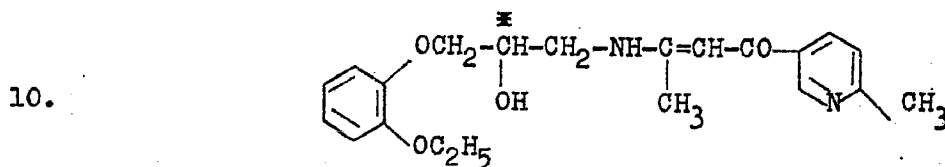


Análisis: (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

Calculado: C 67,3 H 8,1 N 7,5 O 17,1

Encontrado: 67,0 8,1 7,3 17,5

5. Mediante reducción en igual forma como arriba descrito se obtiene del (-)-1-2-(6-metil-nicotinoil)-1-metil-vinilamino-3-(o-etoxi-fenoxi)-propan-2-ol levogiro de fórmula



el (-)-1-(o-etoxi-fenoxi)-3-(1-6-metil-piridil-3)-1-hidroxi-butyl-3-amino)-propan-2-ol como aceite viscoso,

$$\frac{25}{D} = -2,82.$$

15.

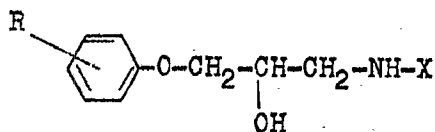
Análisis: (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

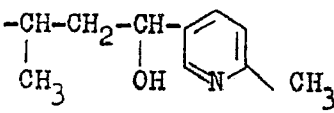
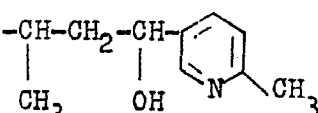
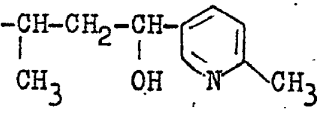
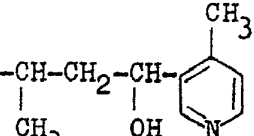
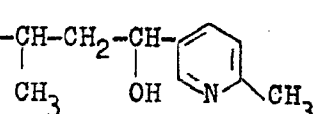
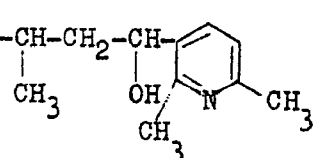
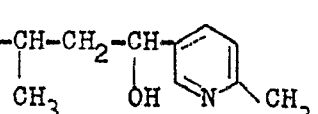
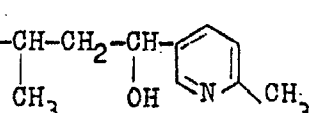
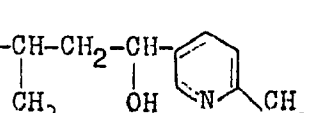
Calculado: C 67,3 H 8,1 N 7,5 O 17,1

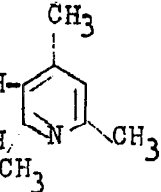

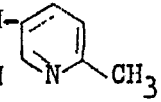
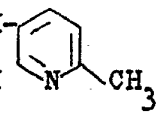
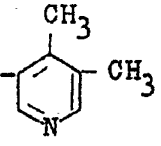
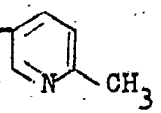
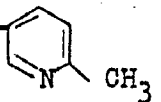
Encontrado: 67,1 8,2 7,3 17,4

Según las indicaciones del ejemplo se obtienen los compuestos siguientes:

20.



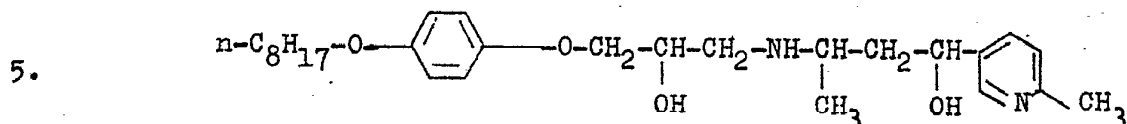
	R	X	
	2-Cl		Aceite
5.	2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>		Aceite
	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		Aceite
10.	2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>		Aceite
15.	4-OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub> (n)		p.f. 57-62e
	4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)		Aceite
20.	4-Br		Aceite
	4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)		Aceite
25.	4-OCH <sub>3</sub>		Aceite

	R	X	
	4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \\ \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$ 	Aceite
5.	4-OCH <sub>2</sub> - 	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ 	Aceite
10.	4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ 	Aceite
	4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ 	Aceite
15.	4-NHCOCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ 	aceite: sal con 1/2 mol de ácido L-(+) tartárico: p.f. 66-69° (= L-(+)- tartrato- neutro)
20.	4-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (n)	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ 	

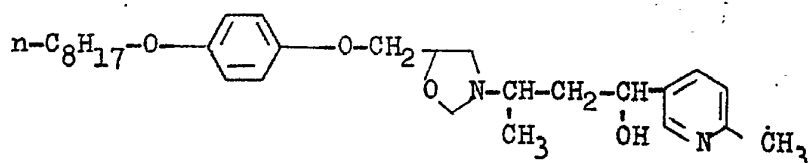
EJEMPLO 2

25. (Transformación de un compuesto obtenido según la presente invención en un producto de condensación de aldehído)

2,0 g de 1-(4-n-octiloxi-fenoxi)-3-(1- $\beta$ -metil-piridil-3 $\gamma$ -1-hidroxi-butil-3-(amino)-propan-2-ol



10. 20 cc de alcohol etílico y 0,45 cc. de una solución acuosa al 39 % de formaldehído se calientan durante 4 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recoge en 200 cc. de lifroina. Mediante evaporación de la solución de ligroina clarificada con poco carbón activo se obtienen 1,9 g. de 3-(1-hidroxi-1- $\beta$ -metil-piridil-3 $\gamma$ -butil-3)-5-(4-n-octiloxi-fenoximetil)-oxazolidina
- 15.



20. como aceite incoloro.

Análisis: (C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

Calculado: C 71,5 H 9,0 N 5,9 O 13,6

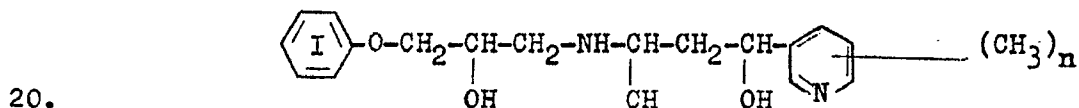
Encontrado: 71,7 8,9 5,8 13,7

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

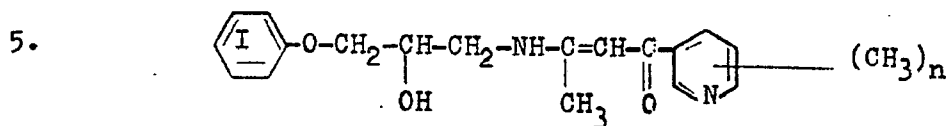
5. indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Luxemburgo, con fecha 20 de Diciembre de 1.973, bajo el número 69 043 (34.571); acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los
10. Convenios Internacionales en vigor, 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 OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE 1-FENOXI-3-AMINO-PROPAN-2-OL; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, de fórmula general I:

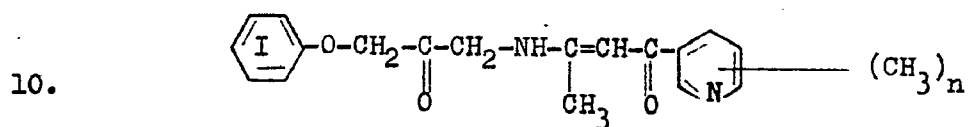


- donde n significa 1, 2 ó 3 y el núcleo fenílico puede estar sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alqueni-  
lo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueni-  
lo, alquinoxio, alquinoxio, benciloxio, fenilo, halógeno o el resto
25. -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, donde R<sub>1</sub> significa alquilo o acilo y R<sub>2</sub> significa

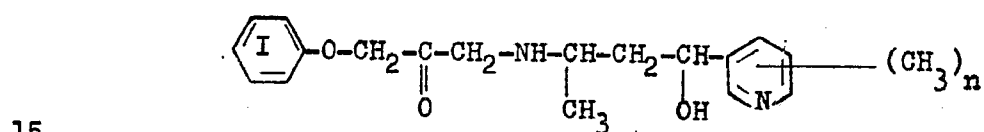
hidrógeno o alquilo, y sus productos de condensación de aldehído y sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de fórmula general XXI, XXII ó XXIII:



XXI



XXII



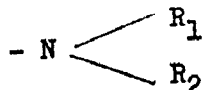
XXIII

20. se hidrogena y el compuesto que se forma se hace reaccionar en caso dado con un aldehído de fórmula  $R_3-CHO$ , donde  $R_3$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, a una oxazolidina de fórmula II, o en caso dado con un ácido a una sal de adición de ácido.

25. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1,

5. caracterizado porque se emplean aquellos productos de partida en los cuales el núcleo fenílico I está sustituido una, dos o tres veces por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alqueniilo o alquinilo, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueniilo con tamaño de anillos, en cada caso, de 5 a 8 átomos de carbono, alcoxi con hasta 8 átomos de carbono, alqueniiloxi o alquiniloxi, en cada caso, con hasta 5 átomos de carbono, fenilo, halógeno o el resto

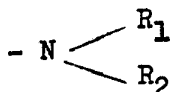
10.



15. donde  $R_1$  significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o acilo con hasta 11 átomos de carbono y  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo con hasta 4 átomos de carbono.

20. 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se emplean aquellos productos de partida que en el núcleo fenílico I están sustituidos por metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo, metalilo, crotilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, n-pentiloxi, aliloxi, metaliloxi, propargiloxi, n-octiloxi, fenilo, cloro, bromo o el resto

25.



donde  $R_1$  significa metilo, etilo, acetilo, o benzoilo  
y el resto  $R_2$  significa hidrógeno, metilo o etilo.

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, tal y como queda  
5. sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 AGO. 1976

CASSELLA FARBWERKE MAINKUR  
AKTIENGESELLSCHAFT.-

**GÓMEZ ACEBS Y MUDET**

n.º Firmados L. Gascón Fernández

