

435930

CONCEDIDA

29 NOV. 1976

7 III 1976

PATENTE
DE
INVENCION

Int. Cl.²: C07D; A61K

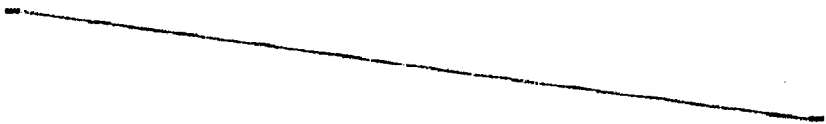
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO TIAZOLIDINON-ACETICO", a favor de la firma estadounidense WARNER-LAMBERT COMPANY, residente en Morris Plains, New Jersey 07950 (U.S.A.)

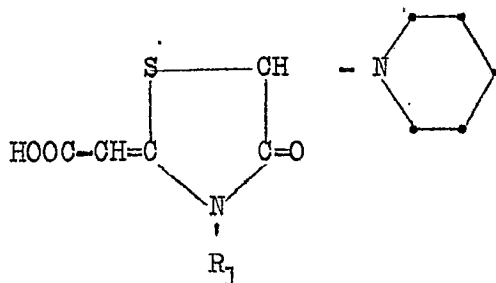
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos derivados del ácido tiazolidinon-acético y a su preparación. Estos derivados exhiben propiedades diuréticas cuando se utilizan como farmacos.

- 5. Los nuevos derivados de ácido tiazolidinon-acético de conformidad con el presente invento son compuestos de la fórmula general





en la que

R es un radical de alquilo inferior y sus sales farmacológicamente compatibles.

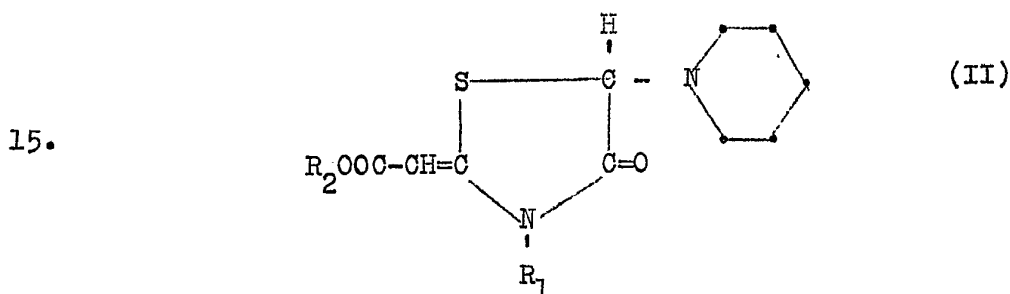
10. En las patentes estadounidenses núms. 3.182.063, y 3.072.653, así como en Liebigs Annalen der Chemie, 665, 150-165/1963, se describen ciertas 2-metilen-tiazolidin-4-onas substituidas que poseen actividad analgésica, sedante y antiinflamatoria. Algunos compuestos halogen-substituidos de este tipo se sabe que poseen también cierta actividad estimulante de la bilis y diurética. Estos compuestos biológicamente activos previamente conocidos difieren de los nuevos compuestos por la ausencia de un grupo carboxílico libre.
- 15.
- 20.

25. Se sabe que los análogos 3-metilicos de los compuestos insubstituidos en la posición 5 y con un grupo carboxílico libre pueden prepararse mediante la suave saponificación del éster etílico respectivo. Los intentos para preparar, de este modo, los compuestos de la fórmula general I, que poseen un substituyente básico en la posición 5, han resultado ineficaces y, en cualquier caso, han dado por resultado una isomerización o destrucción del sistema

de anillo. Esto era esperado, ya que estos compuestos tienen simultáneamente, la estructura de los compuestos cíclicos de enamina-carbonilo, de ceten-S,N-acetales y de tioaminales.

5. La reactividad y sensibilidad de estas agrupaciones frente a las influencias alcalinas y ácidas es generalmente conocido por la literatura (véase Liebigs Ann. d. Chemie, 725, 66-68/1969).

10. Ahora se ha descubierto que es posible el desdoblamiento de alquilo-oxígeno catalizado por ácido cuando se trata, a baja temperatura, un éster de la fórmula general:



en la que

20. R_1 tiene el significado antes indicado y R_2 es un radical alquílico con 2 a 6 átomos de carbono,

con una solución aproximadamente del 40% al 50% de bromuro de hidrógeno en ácido acético y se aísla el aminoácido libre

25. (I), después de separar la mezcla de ácido. La gama de la solución está limitada principalmente por la solubilidad de HBr en el ácido.

Si bien se prefiere el ácido acético, pueden utilizarse también los ácidos de alquilo inferior con 1 a 5

átomos de carbono, como los ácidos propiónico o butírico.

- Bajo estas condiciones se desdobra suavemente el radical alquílico R_2 como un alqueno o un bromuro de alquilo. A pesar de la elevada concentración de ácido, no se produce
5. isomerización, destrucción ni la descarboxilación esperada del ácido libre formado.

- Los radicales R_1 son radicales alquílicos de cadena lineal o ramificada con 4 átomos de carbono a lo sumo e incluyen radicales de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
10. n-butilo, isobutilo y butilo terciario.

- En calidad de sales farmacológicamente compatibles se encuentran las sales alcalinometálicas, especialmente las sales potásicas, así como las sales metálicas alcalinotérreas. Estas pueden prepararse haciendo reaccionar los aminoácidos
15. libres (I) con hidróxidos metálicos o carbonatos apropiados.

- El desdoblamiento de alquil-oxígeno, de conformidad con el presente invento se lleva a cabo de modo que los compuestos de la fórmula general (II) se introducen, a una temperatura de -5°C a $+5^{\circ}\text{C}$, en una solución al 40% de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial y el desdoblamiento
20. del radical alquílico se inicia calentando lentamente la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente, o sea alrededor de $15-25^{\circ}\text{C}$. Después de completada la reacción, que se produce entre alrededor de 1 y 70 horas, se separa la mezcla de ácido en vacío y se digiere el residuo con agua. Luego pueden
25. precipitarse los aminoácidos libres (I) y aislarse.

Por razones termodinámicas los ácidos del invento prefieren la configuración trans $\text{HOOC}/\text{N}-R_1$ con respecto al doble enlace exocíclico (configuración "Z").

- Cuando los ácidos libres deben convertirse a continuación en sus sales potásicas, entonces los compuestos (I) pueden introducirse en una cantidad de solución acuosa de bicarbonato potásico o carbonato potásico que contenga
5. 1-15% de un alcohol inferior, a una temperatura de alrededor de 40-60°C, y se aísla la sal mediante secado, de preferencia por liofilización.

- Los compuestos de la fórmula general (II) utilizados como materiales de partida son conocidos o pueden prepararse de modo análogo al utilizado para la preparación de los compuestos conocidos, haciendo reaccionar los compuestos descritos en la patente estadounidense nº 3.072.653 con piperidina.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I poseen valiosas actividades farmacológicas, especialmente una actividad diurética y se caracterizan por un interesante espectro de actividad no conocido previamente para los compuestos diuréticos. Además, la notable solubilidad en agua de las sales de metal alcalino a un valor pH fisiológicamente óptimo permite un amplio campo de empleo, especialmente en la terapéutica del edema agudo de pulmón y cerebro y en el tratamiento de trastornos agudos del riñón; también es posible aumentar el flujo de la sangre a través de los riñones en un 30-50%, sin reducir la velocidad de filtración, mientras que los diuréticos previamente conocidos no ejercen una influencia sustancial sobre el flujo de la sangre a través de los riñones.
- 15.
- 20.
- 25.
- Además, los diuréticos conocidos, al contrario que los compuestos del presente invento, reducen la velocidad de filtración.

En experimentos animales sobre perros los compuestos de conformidad con el presente invento han demostrado, al contrario que los diuréticos que se encuentran en el comercio, en el caso de diuresis ajustadas experimentalmente

5. por igual, que la excreción de potasio se ve escasamente influenciada. Además, los nuevos compuestos (I) tienen una toxicidad notablemente reducida y, además de su actividad diurética, exhiben también un destacable efecto hipertensivo. Por otra parte se ha observado un efecto regulador de la temperatura corporal.
- 10.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I, de conformidad con el presente invento, así como sus sales aceptables en farmacia, pueden administrarse por vía enteral o parenteral, lo que no es posible con el éster, en mezcla con diluentes o vehículos líquidos ó sólidos convencionales. Como medio de inyección se prefiere en particular el empleo de agua que contenga los aditivos convencionales para soluciones de inyección, por ejemplo, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y/o tampones. Las composiciones apropiadas para administración oral pueden, si se desea, contener, agentes saborizantes y/o edulcorantes.

- 15.
- 20.

La dosificación depende de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que ha de tratarse. La dosis oral individual se encuentra entre 10 y 500 mg y la dosis administrada por vía subcutánea o intravenosa puede estar comprendida entre alrededor de 5 y 200 mg.

- 25.

Los ejemplos que siguen se ofrecen con el fin de ilustrar el presente invento:

EJEMPLO 1.

Acido 3-metil-4-oxo-5N-piperidin-tiazolidin-2-iliden-acético

Variante A:

- Se introducen, a una temperatura comprendida entre -3 y 0°C, 55 g de 3-metil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acetato de butilo en 100 cc de una solución al 40% de bromuro de hidrógeno en ácido acético. Se calienta lentamente la mezcla reaccional a 20°C y luego se deja a esta temperatura durante 1 hora y media. A continuación se separa la mayor parte de la fase de bromuro de hidrógeno-ácido acético bajo vacío de bomba de agua a una temperatura del baño de 25-40°C. Se digiere el residuo con medio litro de agua, y se ajusta el pH a 6,0 con bicarbonato sódico. La espumación puede inhibirse mediante la adición de éter. Se separa el producto sólido con succión y se seca en vacío sobre cloruro de calcio anhidro. Cualquier material de partida restante puede separarse fácilmente disolviendo en frío solución acuosa de carbonato sódico, filtrando y acidificando el filtrado con ácido acético diluido. Después de recristalización en metanol o etanol se obtienen 25 g (56% de la teoría) de ácido 3-metil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acético, con descomposición, a 163,9°C.

Análisis:



Calculado: C 51,54%; H, 6,29; N 10,93; S 12,51%

25. Hallado: . 51,67%; 6,12; 10,77% 12,34%

El 3-metil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acetato de butilo utilizado como material de partida se prepara como sigue:

Se disuelven 141 g de tercibutil-cianoacetato de

etilo (punto de ebullición 60°C/1,5 mm de Hg; n^{20} 1,4180) y 120 cc de tioglicolato de etilo en 1 litro de benceno, se mezcla con 140 cc de trietilamina y se agita durante 72 horas a la temperatura del ambiente. Luego se separa por des-

5. tilación la masa del disolvente en vacío y se separa el residuo sólido y se lava con un poco de benceno sobre un filtro de succión. Después de secado al aire se obtienen 134 g (79% de la teoría) de 4-oxo-tiazolidin-2-iliden-acetato tercibutílico que, después de recristalización en isopropanol
10. funde a 177,4°C.

Se suspenden 63,5 g de 4-oxo-tiazolidin-2-iliden-acetato tercibutílico y 41,4 g de carbonato potásico en 250 cc de metanol. Se calienta la mezcla reaccional a la temperatura de reflujo y se mezcla con instilación con una so-

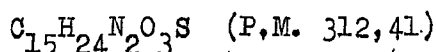
15. lución de 37,8 g de sulfato de dimetilo en 50 cc de metanol. Al cabo de una hora concluye la reacción. Se separa el disolvente en vacío y se introduce el residuo en medio litro de agua. Se recoge en éter el 3-metil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden-acetato tercibutílico bruto y luego se seca y evapora la
20. fase etérea. Se recristaliza el residuo en ciclohexano. De este modo se obtienen 56 g (82% de la teoría) de (3-metil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden)-acetato tercibutílico, que funde a 77,4°C.

Se disuelven 36,8 g de 3-metil-4-oxo-tiazolidin-2-iliden-acetato tercibutílico en 700 cc de tetracloruro de carbono anhidro. Bajo condiciones de reflujo se introduce primero 0,3 g de nitrilo de ácido azo-bis-isobutírico y luego, durante un período de 10 minutos, 29 g de N-bromosuccinimida. Después de hervir la mezcla reaccional en reflujo duran-

25.

- te 20 minutos se filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad en vacío. Se recoge el residuo oleoso en medio litro de benceno, se enfría a +5°C y se mezcla en varias porciones con 32 cc de piperidina. Después de permanecer durante
5. varias horas a la temperatura del ambiente se separa el bromhidrato de piperidina formado y se evapora el filtrado en vacío. Después de la adición de 50 cc de isopropanol se enfría la mezcla a 0°C. El 3-metil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acetato tercibutílico precipitado se reocris-
10. taliza en isopropanol. El rendimiento es de 21,5 g (38% de la teoría sobre 2 fases) y el producto funde a 154°C.

Análisis:



Calculado: C 57,66%; H, 7,74%; N, 8,97%; S 10,26%

15. Hallado: 57,56% 7,80%; 9,15% 10,33%

Variante B:

- Se introducen, con agitación a 0°C, 100 g de 3-metil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acetato de etilo, en 200 cc de una solución al 40% de bromuro de hidrógeno en ácido acético. Se cierra el recipiente que contiene la mezcla reaccional con una válvula Bunsen (para evitar una sobrepresión de etileno) y se agita la mezcla reaccional con un agitador magnético durante 65 horas a la temperatura del ambiente. Luego se elabora la mezcla reaccional en la forma descrita en la Variante A. Se obtienen 47,0 g (53% de la teoría) de ácido 3-metil-4-oxo-5H-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acético que funde, con descomposición, a 163,9°C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 2.

3-metil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acetato

potásico

- Se obtiene una pasta con 5,1 g (0,02 mol) de ácido 3-metil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acético y etanol al 10% y se digiere con 50 cc de una solución acuosa al 4% de bicarbonato potásico. Se calienta brevemente la mezcla en un baño de agua a 50°C, hasta que se completa la evolución de gas y se obtiene la solución completa. Luego se enfría la mezcla a 15-20°C y se separa el agua en un evaporador giratorio a una presión de 0,05 mm de Hg bajo condiciones de liofilización. El residuo se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 3,5 g (59,3% de la teoría) de 3-metil-4-oxo-4N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acetato potásico en forma de cristales incoloros que se descomponen a 150°C.

EJEMPLO 3.

15. Acido 3-etil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acético
- Se hacen reaccionar 50 g de 3-etil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acetato de etilo y se elabora de modo análogo al descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 12,5 g (28% de la teoría) de ácido 3-etil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-3-iliden-acético que, después de recristalización en metanol, funde a 148°C. (La fusión se produce con descarboxilación y depende en cierto modo de la velocidad del calentamiento).

Análisis:

25. $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ (P.M. 270,35)
Calculado: C 53,31%; H, 6,71%; N 10,36%; S 11,86%
Hallado: 53,41%; 6,59%; 10,19%; 11,72%

De modo análogo se preparan los compuestos siguientes:

ácido 3-propil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-
-acético,

ácido 3-n-butil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-
-acético,

5. ácido 3-isobutil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-
-acético.

EJEMPLO 4.

10. Se introducen, al tiempo que se agita a 0-5°C, 20 g de 3-metil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-aceta-
to de etilo en 50 cc de solución al 40% de bromuro de hidró-
geno en ácido propiónico. Se elabora la solución como se
ha descrito en el Ejemplo 1, Variante B; tiempo de la reaco-
ción 72 horas. Rendimiento 7,0 g (39% de la teoría). Punto
de fusión (descomposición) 163°C.

EJEMPLO 5.

25. Se introducen, al tiempo que se agita a 0-5°C, 20 g de 3-metil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-2-iliden-acetato
de etilo en 50 cc de una solución de bromuro de hidrógeno
al 40% en ácido butírico. Se elabora la solución como se ha
20. descrito en el ejemplo 1, Variante B; tiempo de la reacción
70 horas. Rendimiento 6,9 g (39% de la teoría). Punto de fu-
sión (descomposición) 163-164°C.

25. Los compuestos del presente invento exhiben marca-
das ventajas farmacéuticas en comparación con el etil-3-me-
til-4-oxo-5-piperidino-delta^{2, alfa}-tiazolidin-acetato cono-
cido de la patente estadounidense nº 3.072.653.

Los compuestos del presente invento son aptos para
inyección y, por consiguiente, pueden utilizarse en emergen-
cias médicas tales como edema agudo del pulmón y cerebro.

Los compuestos del presente invento son más potentes que el tiazolidinacetato después de la administración intragástrica e intravenosa. Los compuestos del presente invento ejercen escaso efecto sobre la excreción de potasio, aún inferior a la Furosemide que se encuentra en el comercio y que es conocido como un fármaco con escaso efecto sobre la excreción de potasio.

5. Los ejemplos que siguen ilustran las actividades mejoradas de los presentes compuestos en comparación con los compuestos previamente conocidos. Etozolin corresponde a etil-3-metil-4-oxo-5-piperidino-delta², alfa-tiazolidin-acetato; 3282 corresponde al ácido 3-metil-4-oxo-5N-piperidino-tiazolidin-acético.

EJEMPLO 6.

15. DIURESIS

1. Experimentos mediante administración intragástrica

Método:

Se llevaron a cabo experimentos con 5 perras sabuesos adultas sin anestesia, con un peso de 15 a 22 kgs, que se adiestraron para que posaran sobre una mesa sin fijación. Los animales no fueron episiotomizados. Se introdujo un catéter de goma en la vejiga de la orina y la orina excretada se recogió separadamente de cada animal y se midió el volumen a intervalos de 30 minutos. Después que se obtuvo un flujo de orina constante se administraron las sustancias de prueba mediante un tubo estomacal. Los diuréticos se diluyeron con solución salina de modo que se alcanzó un volumen constante de 25 cc/kg. Tres de los animales recibieron las sustancias de prueba y dos sirvieron como testigos,

La dosis mínima de los diuréticos administrados fue de 1,56 mg/kg. La dosis se aumentaron según un factor de 2 hasta 50 mg/kg a lo sumo.

Resultados:

5. Tabla 1: Comparación de los efectos máximos obtenibles con Etozolin y 3282 sobre la diuresis de perros conscientes después de administración intragástrica.

10.	Substancia	Dosis mg/kg	cc/animal/min.
	Etozolin	25,0	7,8
	3282	25,0	10,9

15. Según se desprende de la Tabla I el efecto diurético máximo de ambas sustancias se alcanza después de 25,0 mg/kg. Un aumento de la dosis no produce ningún aumento adicional de la excreción de orina. Sin embargo, el efecto máximo obtenible con 3282 es notablemente superior que el de Etozolin.

20. 2. Experimentos mediante administración intravenosa

Método:

25. Se efectuaron experimentos con perros sabuesos machos y hembras, anestesiados con pentobarbital. El peso corporal estuvo comprendido entre 9 y 11 kg. Después de efectuar la laparatomía en la parte próxima de los uréteres se introdujo una cánula y la orina excretada por cada riñón se recogió en períodos de 10 minutos. Durante el experimento se registró la presión arterial y venosa. Al principio se administró por infusión durante una hora y media 1,5 cc/kg.

min. de una solución salina templada. Después que se alcanzó el flujo de orina constante se inyectaron los diuréticos en la vena femoral. La dosis inicial fue de 2,0 mg/kg, la cual se aumenta con el factor de 2 hasta 64,0 mg/kg a lo sumo. Para cada nivel de dosis se utilizaron dos animales.

5. Según se aprecia en las figuras 1 y 2 donde se representa la influencia respectivamente del 3282 y de Etozolín sobre la diuresis de perros anestesiados después de administración intravenosa (abcisas: escala superior, dosis LN escala inferior, dosis mg/kg; ordenadas: ml/min/animal/max), se ve que existe un notable efecto dependiente de la dosis después de la administración de 3282 ($r = 0,8799$). Después de 32,0 mg/kg la excreción urinaria aumenta a 16 cc/minuto por animal. La dependencia de la dosis es menos acusada en el caso de Etozolín ($r = 0,5583$), siendo esta substancia bastante menos efectiva: después de la administración de 3,20 mg/kg el flujo urinario aumenta solo a 2,25 cc/minuto por animal.

EJEMPLO 7.

20. Influencia sobre la excreción de potasio

Método:

25. Se llevaron a cabo un total de 19 experimentos depurativos en 8 perras y 1 perro, con un peso de 17 a 25 kgs. Los animales se anestesiaron mediante la administración intravenosa de 30,0 mg/kg de pentobarbital.

Al principio del experimento se administró por infusión, durante una hora, un litro de solución salina. En la orina que se recogió utilizando un catéter para vejiga de orina se determinó, además de otros parámetros, las con-

centraciones de potasio y sodio mediante fotometría de llama.

Resultados:

5. Las dos líneas de las figuras 3 y 4 donde se representa la relación entre la excreción renal de potasio, E_{K^+} en mval/min (ordenadas), y la excreción renal de sodio E_{Na^+} en mval/min (abscisas), respectivamente después de la administración de G83282, y de Furosemide, delimitan todos los resultados de los experimentos depurativos con 3282 que pueden utilizarse para la evaluación estadística. Por estas líneas resulta obvio que con cantidades superiores de sodio excretado, la excreción de potasio es mucho mayor con Furosemide que con 3282.

Toxicidad aguda

15. La toxicidad aguda del 3282 es muy favorable. En experimentos con ratas en donde se inyectó el 3282 en la vena de cola no se apreciaron defunciones hasta dosis de 1.000 mg/kg (dosis mayores no se aplicaron). Así pues, la toxicidad intravenosa del 3282 es mucho más favorable que la del Etozolin, la DL_{50} del Etozolin en las ratas es 56,6 mg/kg por v.i. (límites de seguridad: 45,9 - 69,5 mg/kg).

20. En experimentos con ratones en donde el 3282 se administró intragástricamente en forma de solución acuosa no falleció ninguno de los animales hasta dosis de 2.250 mg/kg dentro de 48 horas.

25. Habiendo así descrito el invento en términos claros concisos y exactos para permitir a un experto en el arte llevarlo a cabo y utilizarlo, se reivindica.

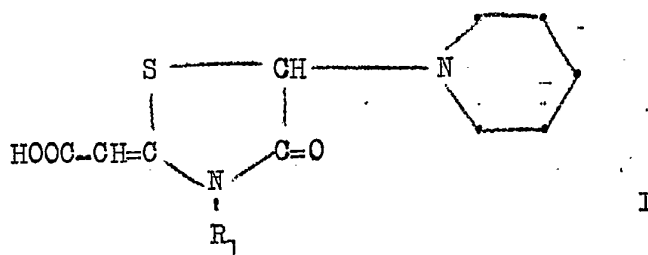
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes alemanas nº P 24 14 345.1 del 25.3.74 y P 25 06 410.2 del 15.2.75.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados del ácido tiazolidinon-acético, de la fórmula general

10.



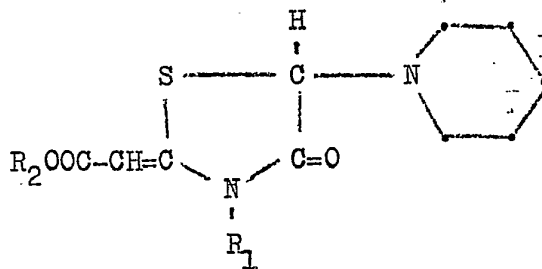
en la que

15.

R_1 es un alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono,

y sus sales farmacéuticamente aceptables, de actividad diurética en mamíferos, caracterizado porque se trata, a baja temperatura, un compuesto de la fórmula general:

20.



en la que

R_1 tiene el significado antes indicado y
 R_2 es un radical alquílico que contiene de 2 a 6 átomos de carbono,

5. con una solución aproximadamente al 40% de bromuro de hidrógeno en un ácidomorgánico de 1 a 5 átomos de carbono, y porque a continuación se separa la mezcla de ácido y se aísla el aminoácido.

10. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -5°C y $+25^{\circ}\text{C}$.

15. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el residuo obtenido después de la separación de la mezcla de ácido se digiere con agua y se ajusta a un pH de 6 para precipitar el ácido deseado.

20. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido obtenido se hace reaccionar con una base fisiológicamente compatible para obtener la sal correspondiente.

25. 5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido orgánico es el ácido acético.

6.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido orgánico es el ácido propiónico.

25. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido orgánico es el ácido butírico.

8.- Un procedimiento para la preparación de derivados del ácido tiazolidinon-acético.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 MAR. 1975

p.a.

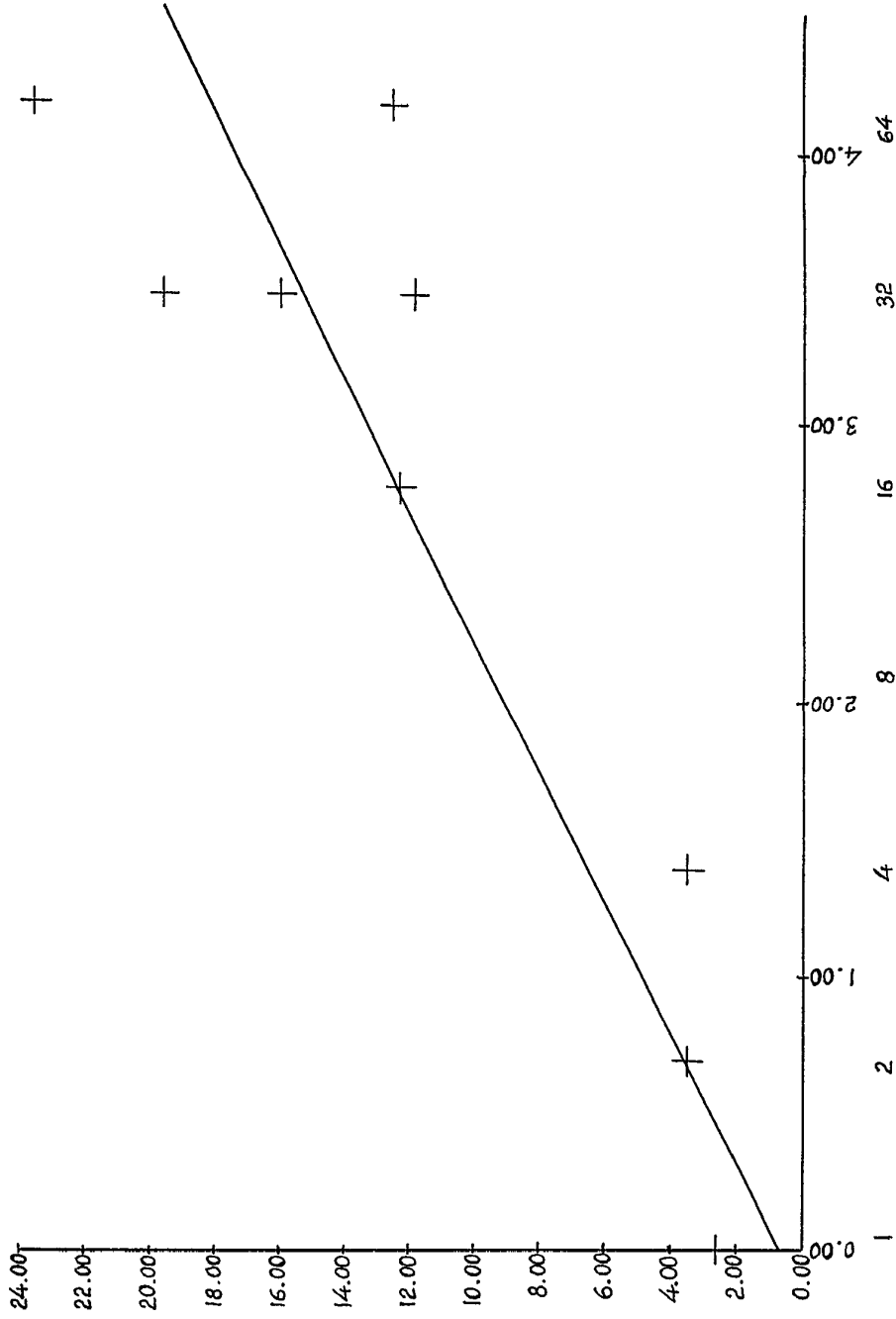
JAIME ISERN

p. pa

Firmado: JOSE F. NIETO

mpc.

Fig. 1



Madrid, 24 MAR. 1975

P.C.

Fig. 1

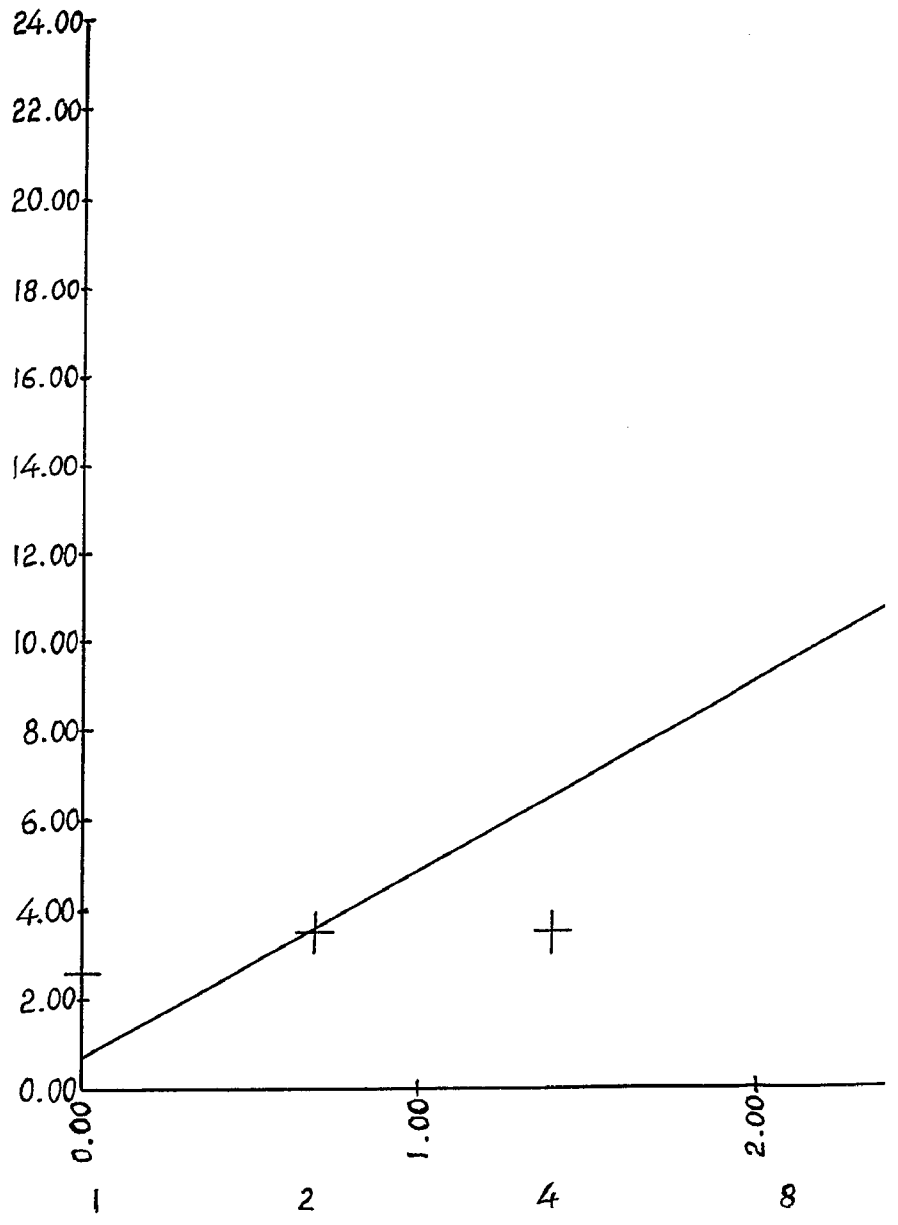
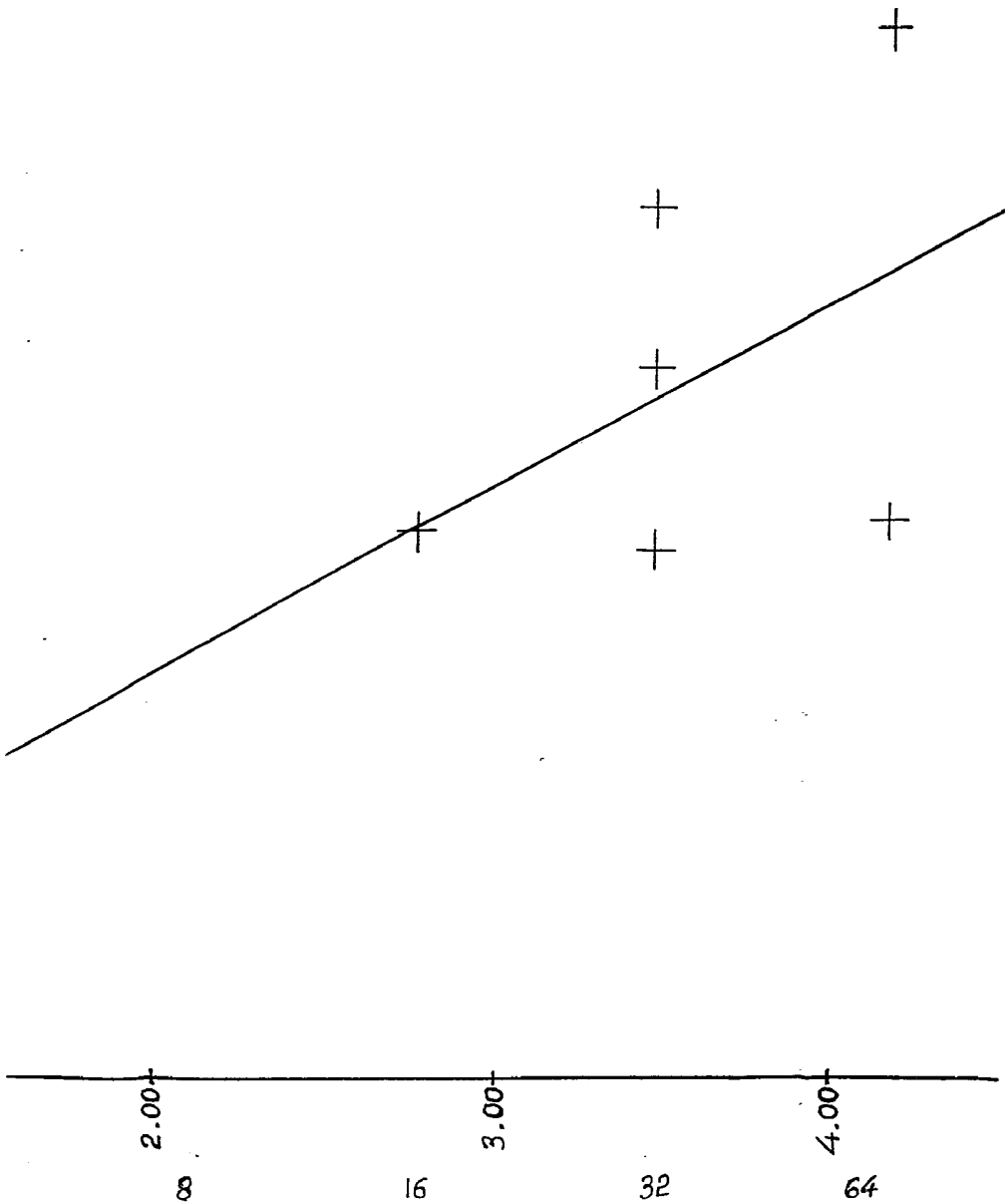
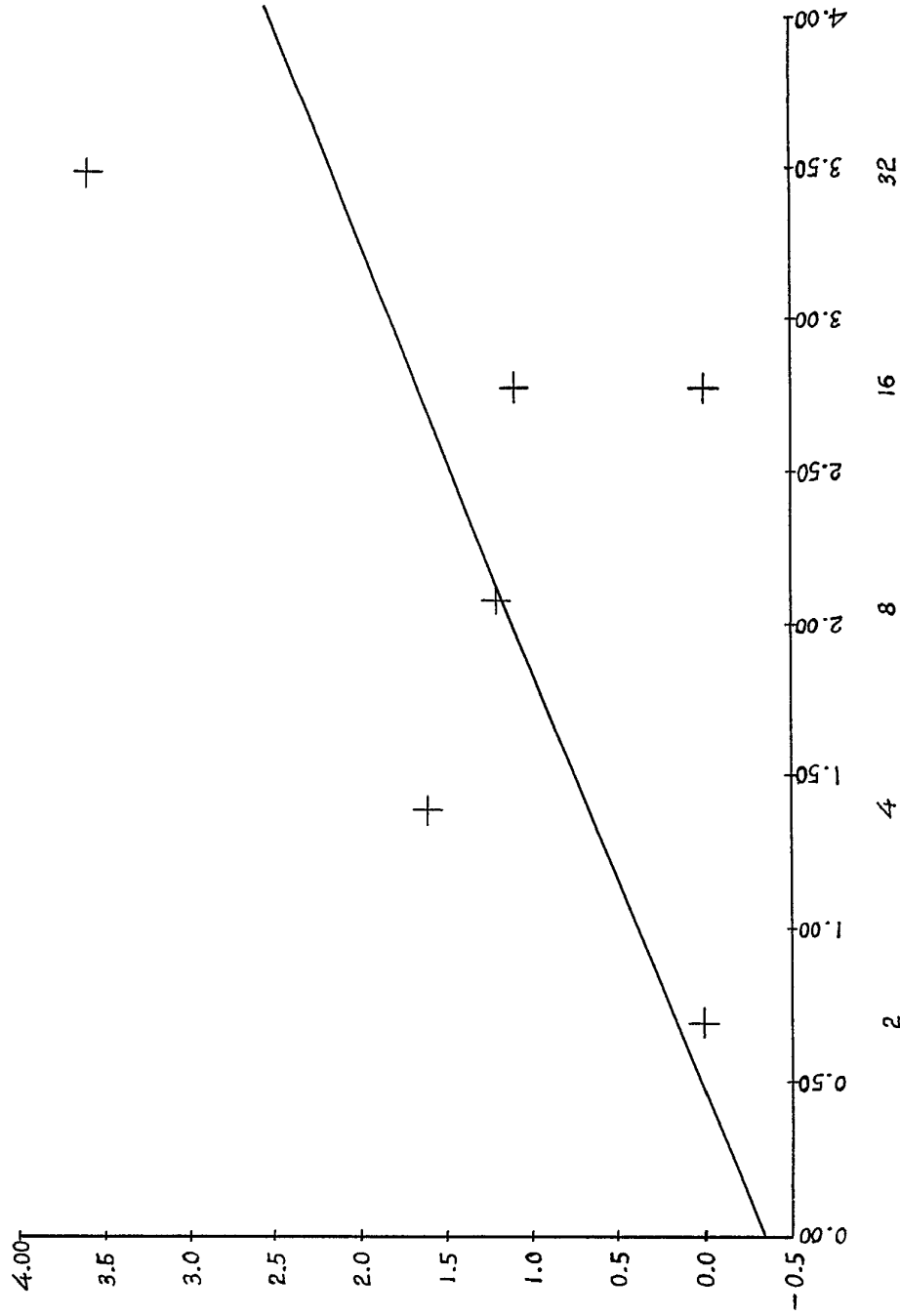


Fig. 1



Madrid, a 24 MAR. 1975
p.o. *[Signature]*

Fig. 2



Madrid, a 24 MAR. 1975

P.A.

[Handwritten signature]

Fig. 2

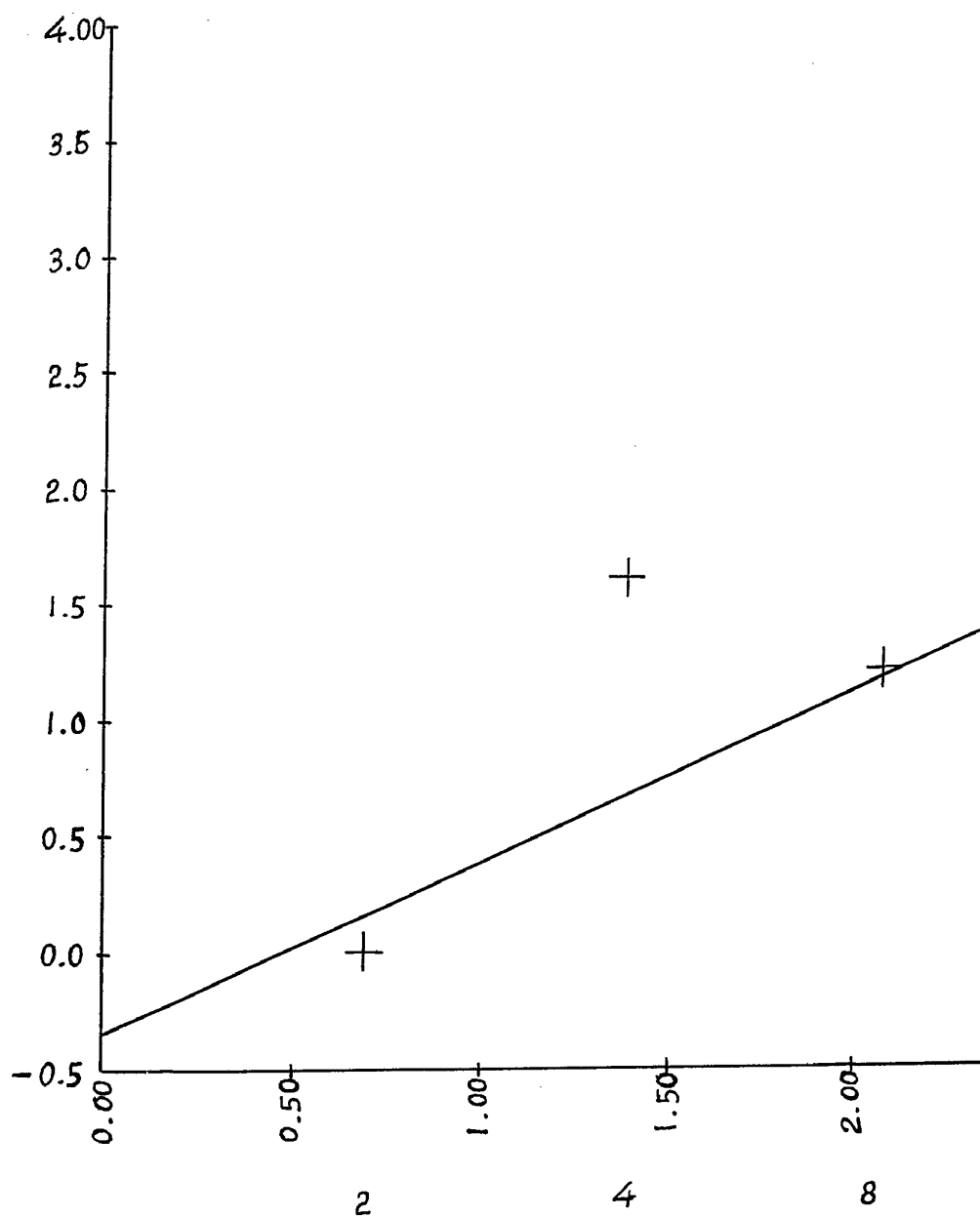
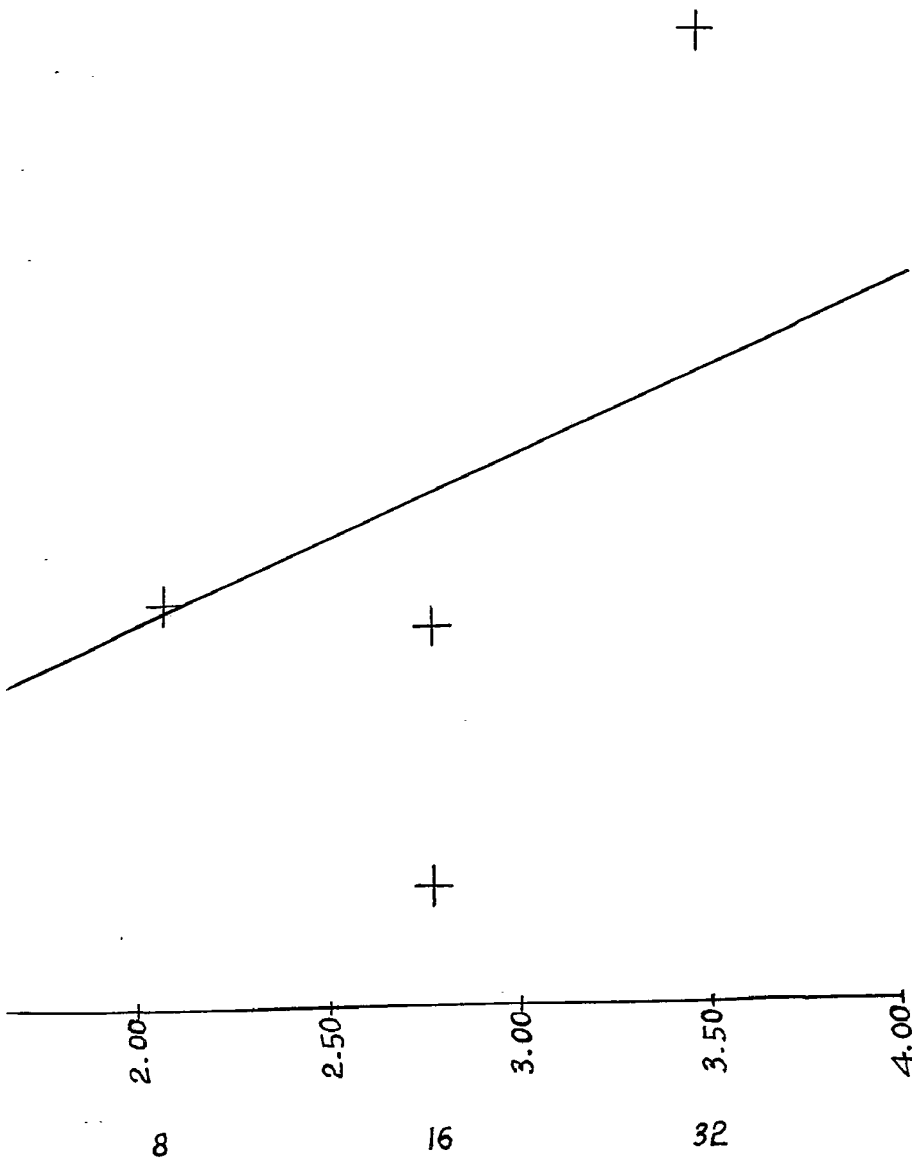


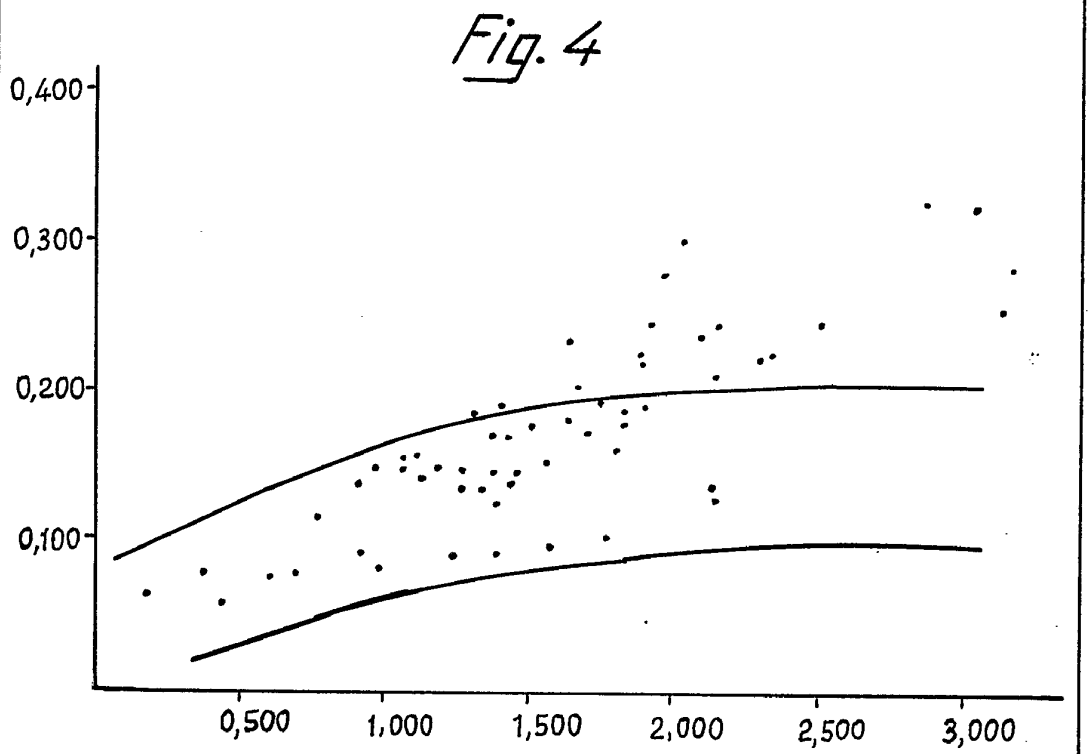
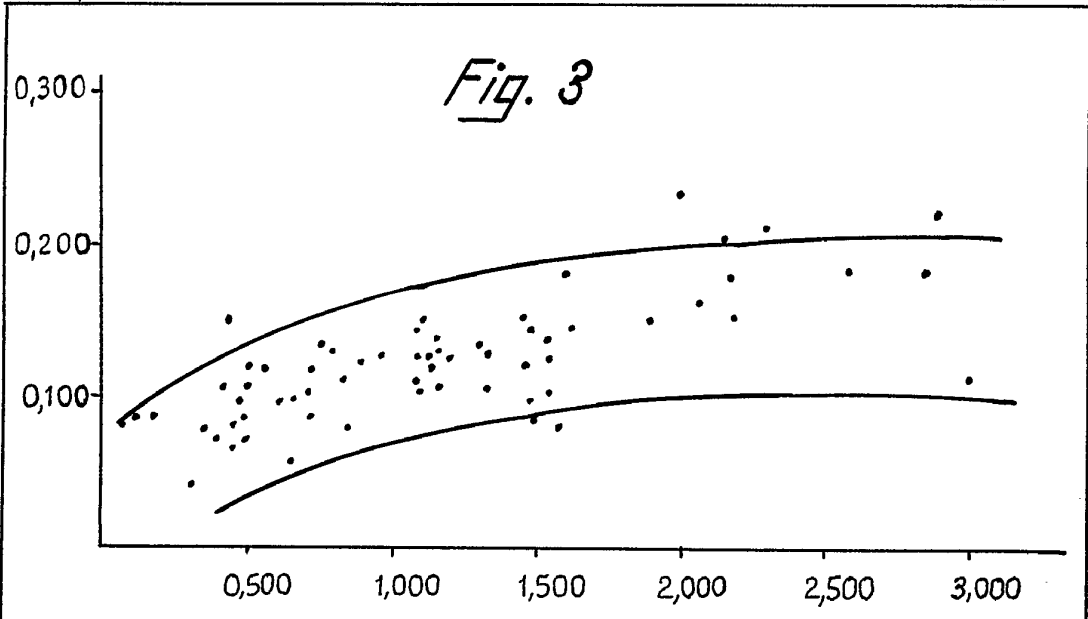
Fig. 2



Madrid, a 24 MAR. 1975

p.o.

JAIIME ISERN



Madrid, a 24 MAR. 1975
p.a. JAIME ISERN
R. D.

Firmado: JOSE L. MORA