



ESPAÑA

20 JUL. 1978

ES

NUMERO	465.551
FECHA DE PRESENTACION	29-12-77

A 1

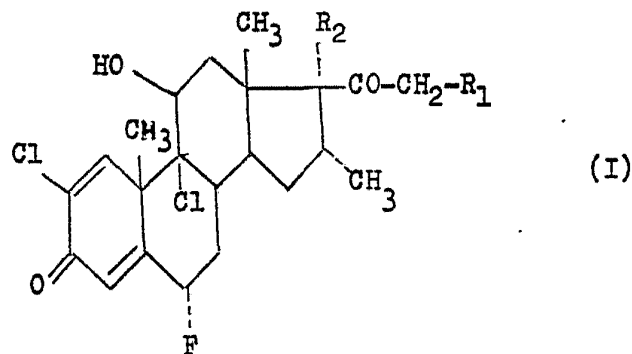
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

69 PRIORIDADES:		
70 NUMERO	72 FECHA	73 PAIS
16150/75	12 Diciembre 1.975	Suiza.-
67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J/A61K	454.119
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HALOGENOPREGNADIENOS.		
71 SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY, AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Georg Anner., Dr. Charles Meystre		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Don José Miguel Gómez-Acebo Pombo.		

UTILISESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

La invención se refiere a compuestos de 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -flúor-16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona de fórmula:



10.

donde  $R_1$  y  $R_2$ , cada uno, significa un grupo hidroxilo libre o esterificado y  $R_1$  y  $R_2$  juntos también pueden significar un grupo 17,21-diéster cíclico, por ejemplo, un grupo éster derivado de un ácido ortocarboxílico o del ácido carbónico, y a procedimientos para su obtención.

15.

15.

Los grupos hidroxilo esterificados mencionados se derivan de ácidos que generalmente entran en consideración como componentes de esterificación en hidroxisteroides a emplear terapéuticamente, por ejemplo, de ácidos carboxílicos orgánicos, insustituídos o sustituidos con 1-18 átomos de carbono, de ácidos sulfónicos o de ácidos inorgánicos. De entre los ácidos carboxílicos orgánicos tienen preferencia de la serie alifática especialmente los ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos inferiores con 1-7 átomos de carbono, tales como, por ejemplo,

20.

25.

el ácido acético, ácido propiónico, los ácidos butíricos, los ácidos valeriánicos, los ácidos caprónicos, especialmente el ácido trimetilacético, el ácido n-caprónico, el ácido dimetiletilacético, el ácido malóico, el ácido succínico, el ácido glutárico. De los ácidos carboxílicos alifáticos superiores entran en consideración, por ejemplo, el ácido caprónico o el ácido unde-

30.

- cilénico, el ácido palmitínico, el ácido oléico o el ácido esteárico. De los ácidos monocarboxílicos cicloalifáticos o cicloalifático-alifáticos son de mencionar, por ejemplo, el ácido ciclopropan-, el ácido ciclobutan-, el ácido ciclopentan- y el
5. ácido ciclohexan-carboxílico, o bien el ácido ciclopropil- o ciclobutil-metancarboxílico, o uno de los ácidos ciclopentil- o ciclohexil-etancarboxílico. De entre los ácidos carboxílicos sustituidos son de mencionar especialmente los hidroxilados tales como, por ejemplo, los ácidos málicos, los ácidos lácticos,
10. el ácido cítrico, el ácido glicólico o diglicólico, o los ácidos alcoxicarboxílicos, especialmente los ácidos alcoxicarboxílicos inferiores, tales como el ácido metoxi- o etoxi-acético o -propiónico. De entre los ácidos carboxílicos aromáticos, que entran especialmente en consideración como componentes de esterificación
15. sean mencionados los monocíclicos, tales como el ácido benzóico y sus derivados o el ácido ftálico, y bajo los aralifáticos los monocíclico-alifáticos inferiores, tales como el ácido fenilacético o el ácido fenilpropiónico. Los grupos hidroxil esterificados se pueden derivar también de ácidos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, del ácido nicotínico o isonicotínico. De entre los ácidos sulfónicos entran ante todo en consideración los ácidos sulfónicos alifáticos inferiores tales como el ácido metanosulfónico o los ácidos monocíclicos aromáticos, tales como por ejemplo, los ácidos benceno- o tolueno-sulfónicos, especialmente
20. el ácido p-toluenosulfónico. Finalmente, los grupos esterificados se pueden derivar de ácidos inorgánicos. De entre éstos son de mencionar especialmente el ácido sulfúrico y el ácido orto-, meta- o pirofosfórico. En los ácidos polibásicos se presentan los ésteres en la mayoría de los casos en forma de
25. monoéster.
- 30.

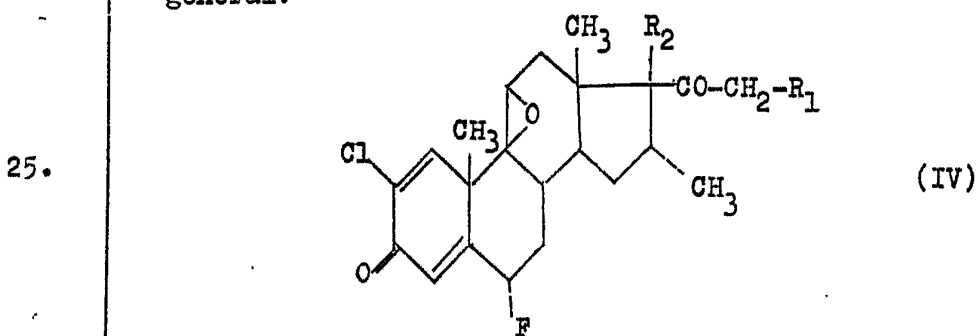
5. Los grupos éster se pueden derivar, sin embargo, también de ácidos ortocarboxílicos, especialmente de ácidos ortocarboxílicos alifáticos inferiores con 1-7 átomos de carbono, tales como el ácido ortofórmico, ácido ortoacético o ácido ortopropiónico, o del ácido carbónico; en tales casos se presentan ésteres del ácido 17,21-ortocarboxílicos cíclicos o bien 17,21-carbonatos cíclicos.

10. Para la obtención de preparados hidrosolubles según la fórmula I se pueden preparar ventajosamente hemi-ésteres de ácidos polibásicos, tales como ácidos dicarboxílicos, por ejemplo, del ácido succínico o del ácido ftálico, o de ácidos sulfúricos o de ácidos fosfóricos y transformar éstos entonces en sales metálicas, especialmente en las sales de metal alcalino o en las sales de bases orgánicas, tal como de aminas alifáticas sencillas, tal como trimetilamina, dietilamina, etilamina, propil- o isopropilamina, o de bases cíclicas, tales como piperidina, morfolina o pirrolidina, o de sus homólogos. Pero también se pueden preparar para la misma finalidad ésteres que se derivan de un ácido carboxílico conteniendo grupos amino, por ejemplo, ácido dietilamino-, piperidino- o morfolino-acético, 15. o cualquier otro aminoácido conocido, y en estos ésteres cuaternizar el grupo amino formándose las sales amónicas cuaternarias hidrosolubles. 20.

25. El nuevo grupo de compuestos según la fórmula I comprende la 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -flúor-16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-dinna (2,9 $\alpha$ -dicloro-parametasona) libre, su 17 $\alpha$ - y 21-monoéster y los 17 $\alpha$ , 21-diésteres, especialmente también los 17,21-diésteres cíclicos. Estos compuestos presentan valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan, 30. especialmente, un alto efecto antiinflamatorio, tal y como se

5. puede demostrar en el ensayo con animales, por ejemplo, en la rata en el ensayo de granuloma de cuerpo extraño; así muestran, por ejemplo, en aplicación local en un margen de dosificación entre 0,0003 mg por compresa de algodón y 0,03 por compresa de algodón un efecto antiinflamatorio destacado. Un efecto sobre el timo se presenta en esta forma de administración sólo a partir de 0,03 mg por compresa de algodón y efectos sobre las cápsulas suprarrenales y peso corporal sólo se presentan a partir de dosis de 0,3 mg por compresa de algodón. Así presentan, por ejemplo, tanto el 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametason 21-pivalato como el 10. 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametason 17,21-dipropionato en la forma de aplicación mencionada y en el ensayo indicado en la rata cada uno un ED<sub>20-50</sub> de 0,001 mg por compresa de algodón. Los nuevos 15. compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medios anti-inflamatorios, especialmente en la dermatología. Pero también son valiosos productos intermedios para la preparación de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.

20. Los compuestos de la fórmula (I) de arriba se pueden preparar en forma conocida. Según el procedimiento de la presente invención se pueden preparar si un compuesto de fórmula general:



30. donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado en la fórmula (I),

5. se trata con ácido clorhídrico o un medio cededor de ácido clorhídrico, y/o, si se desea, en los compuestos de fórmula (I), donde como mínimo uno de los grupos  $R_1$  y  $R_2$  está esterificado, como mínimo un grupo hidroxilo esterificado se transforma en un grupo hidroxilo libre, o en los compuestos de fórmula (I), donde como mínimo uno de los grupos  $R_1$  y  $R_2$  represente un grupo hidroxilo libre, en caso dado bajo protección intermediaria del grupo 11-hidroxilo, se esterifica como mínimo un grupo hidroxilo libre, y/o, si se desea, hemiesteres de ácidos dicarboxílicos o de ácidos inorgánicos polibásicos se transforman en sus sales metálicas o sales con bases orgánicas.

10. Según la invención se puede dejar actuar en forma en sí conocida hidrógeno clorado sobre el grupo 9  $\beta$ , 11  $\beta$ -óxido de los compuestos de partida de fórmula (IV) trabajándose en medio acuoso o en un disolvente orgánico inerte.

15. Según la presente invención se pueden transformar, si se desea, los grupos hidroxilo esterificados en la posición 17 y/o 21 en grupos hidroxilo libres. Esto se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo, preferentemente por saponificación alcalina con los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos, especialmente del sodio o potasio, por ejemplo, en solución acuosa o acuoso-alcohólica. Se da preferencia al empleo de solución de bicarbonato sódico acuosa-metanólica o -etanólica.

20. Para la saponificación selectiva del grupo 21-éster en 17,21-ésteres se puede tratar éste en forma en sí conocida, por ejemplo, por actuación de un ácido fuerte, tal como ácido perclórico, en solución alcohólica, por ejemplo, metanólica, preferentemente a temperatura ambiente, y de esta manera se forman los 17-monoésteres. Otro método para la obtención de

los 17-monoésteres consiste en tratar los 17,21-ortocarboxilatos cíclicos con un ácido orgánico débil, por ejemplo, con ácido oxálico.

- Si se desea se pueden esterificar según el presente procedimiento los grupos hidroxilo libres en la posición 17 y/o 21. La esterificación se efectúa también aquí en forma conocida, por ejemplo, por tratamiento del alcohol esteroide con un derivado reactivo del ácido correspondiente, por ejemplo, de un ácido orgánico, tal como especialmente de un ácido carboxílico.
5. Se emplean especialmente los cloruros o los anhídridos de estos ácidos, preferentemente en presencia de una base terciaria, tal como piridina o colidina. Si se quieren esterificar en los compuestos 17,21-dihidroxi ambos grupos o también en los 21-ésteres el grupo 17 $\alpha$ -hidroxilo, entonces se acila con los derivados de ácido funcionalmente reactivos mencionados en presencia de un ácido fuerte, especialmente de un ácido sulfónico aromático, tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, que actúa como catalizador. Ventajosamente se protege antes de estas esterificaciones el grupo 11-hidroxilo, intermediariamente, por ejemplo, por transformación en el trifluoracetato, ya que bajo las condiciones en las que se esterifica el grupo 17-hidroxilo también se acila fácilmente el grupo 11-hidroxilo. El grupo 11-trifluoroacetoxi se puede transformar selectivamente, como arriba descrito, de nuevo en el grupo hidroxilo libre. Los ortoésteres se pueden obtener, como es conocido, ventajosamente por reacción de un 17,21-esteroide-diol con un ortoéster del tipo  $R'-C(OR'')_3$ , donde R' significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo y R'' un resto alquilo, en presencia de un ácido fuerte, tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo aromático, tal como
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

benceno o sus homólogos. En primer lugar se preparan los orto-ésteres del ácido ortopropiónico y ortoacético.

5. Los productos de partida necesarios para la realización de los métodos de procedimiento arriba mencionados son conocidos o se pueden obtener en forma conocida.

10. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, en las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

Los compuestos de la presente solicitud se pueden emplear también como aditivos a los piensos.

15. La invención se describe con más detalle en los ejemplos a continuación. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

#### EJEMPLO 1

20. Se hace pasar bajo refrigeración de hielo a través de una solución de 2,8 g de 2-cloro-6 $\alpha$ -fluor-9 $\beta$ ,11-epoxi-17,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-valerato en 140 ml de cloroformo durante 30 minutos ácido clorhídrico gaseoso anhidro y la mezcla se deja reposar a continuación otros 30 minutos bajo refrigeración de hielo. Tras dilución con cloroformo se lava con disolución de bicarbonato sódico helado saturado, se seca y se evapora en vacío. El producto bruto se filtra a través de 20 veces la cantidad en peso de óxido de aluminio (act. nivel 2) en cloruro de metileno. Los eluatos evaporados dan, tras redisolución en cloruro de metileno/metanol/éter, 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-valerato de punto de fusión

25.

30.

192-193<sup>o</sup> (2,9 $\alpha$ -dicloro-parametason-21-valerato).

EJEMPLO 2

5. Se disuelven 1,5 g de 2-cloro-6 $\alpha$ -fluor-9 $\beta$ ,11-epoxi-17,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-pivalato en 75 ml de cloroformo y bajo refrigeración de hielo se tratan durante 30 minutos con una corriente anhidra de ácido clorhídrico gaseoso. Tras reposo durante otros 30 minutos bajo refrigeración de hielo se diluye con cloroformo, se lava con bicarbonato de sodio saturado y la fase orgánica se seca y se  
10. evapora en vacío. El producto bruto amorfo proporciona por salpicado con éter cristales que, recristalizados con cloruro de metileno/metanol/éter, dan 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-pivalato que funde a (242<sup>o</sup>) 244-245<sup>o</sup> (2,9 $\alpha$ -dicloroparametason-21-pivalato).  
15.

EJEMPLO 3

20. Se disuelven 10 g de 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametason-21-valerato (2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregnadien-3,20-dion-21-valerato) en 250 ml de metanol y se refrigera a 0<sup>o</sup> bajo nitrógeno. Se gotea en el transcurso de 15 minutos a 0<sup>o</sup> una disolución formada a partir de 5 g de carbonato potásico, 70 ml de agua y 70 ml de metanol y liberada de oxígeno por borboteo de nitrógeno. La mezcla se deja  
25. bajo agitación durante 45 minutos a 0<sup>o</sup>. Se combina entonces la solución con 10 ml de ácido acético al 50 % hasta reacción ligeramente ácida y con bastante agua, se recoge el producto precipitado en cloruro de metileno, se lavan los extractos orgánicos hasta reacción neutra, se seca y se evapora en vacío. Se cristaliza el residuo en acetona-tolueno y se obtiene de  
30. esta forma 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametason puro de punto de fusión

240-250° (bajo descomposición).

EJEMPLO 4

5. 2 g de 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametanososa se disuelven bajo agitación en 10 cc de piridina y se mezcla con una solución obtenida por mezcla a 0° de 4 cc de cloruro de ácido trimetilacético y 10 cc de piridina y se deja reposar durante 1 hora a 20°. Después de agregar hielo se extrae la mezcla con éster acético, el extracto se lava con ácido clorhídrico 2-n y después con agua, se seca y evapora. El residuo se filtra a través de 10. 50 g de óxido de aluminio de la actividad II y el residuo obtenido del filtrado se recristaliza en metanol-agua. El 21-pivalato de la 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametasona (trimetilacetato) obtenido funde a 261-262° bajo descomposición.

EJEMPLO 5

15. 11,92 g de 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametasona se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano y a 20° se mezcla con 12 cc de ortopropionato de trietilo y 500 mg de ácido p-toluenosulfónico y se deja reposar durante 1 hora a 20°. Se agregan entonces 4 cc de piridina, se concentra ligeramente en vacío y el producto de reacción se recoge en éster acético. El extracto éster acético se lava 5 veces con agua, se seca y evapora. Se disuelve entonces el residuo en unos 150 cc de cloruro metilénico, se agrega isopropiléter recién destilado y se concentra algo por calentamiento. Al enfriar se separa el etil-17 $\alpha$ ,21-orto- 20. propionato de la 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametasona, que se separa por succión, se lava con éter isopropílico y se seca. P.f. 25. 223-237° (bajo descomposición).

EJEMPLO 6

30. 1,5 g de 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametason-17-propionato, disueltos en 10 cc de piridina, se mezclan a 0° con 5 cc de

anhídrido de ácido propiónico y se deja reposar durante 1 hora a 0°. Después de este tiempo se agrega hielo y nuevamente se deja reposar durante 1 hora. Después se recoge en éster acético, se lava con ácido clorhídrico 2-n, agua, hidrógenocarbonato potásico y agua, se seca y evapora.

El residuo se cristaliza en metanol y se obtiene así el 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametason-17,21-dipropionato, que se sigue purificando como sigue: la cantidad del éster obtenida se cromatografía en 50 g de gel de sílice, empleándose cloruro metilénico como eluyente. Se reúnen las fracciones 4-13 y se recristaliza en acetona-metanol. El éster así purificado funde a 135°.

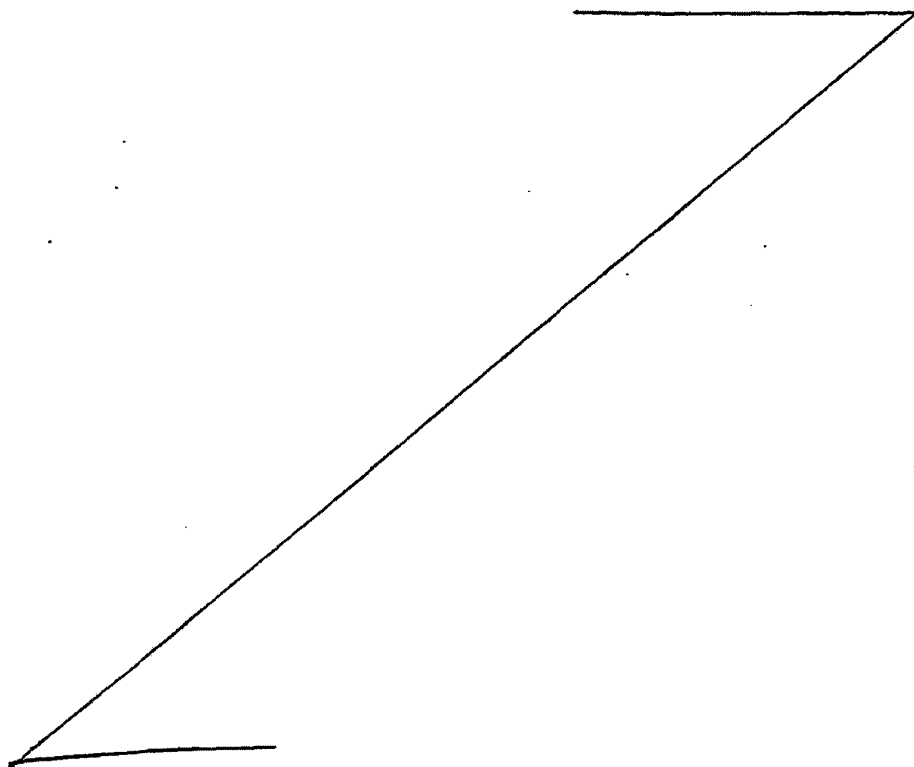
El producto de partida se puede obtener como sigue:  
5 g de 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametason-17,21-etil-ortopropionato se calientan en 220 cc de metanol y una solución de 1,4 g de ácido oxálico (dihidrato) en 12 cc de agua bajo agitación a 50°, con lo que después de 5 minutos se forma una solución clara. Después de 1 hora se agrega agua, se concentra por evaporación en vacío, se extrae con 500 cc de éster acético, el extracto se lava 2 veces con 100 cc de hidrógenocarbonato potásico 2-n y hielo y 3 veces con agua, se seca y evapora. El residuo se disuelve en acetona, se mezcla con tolueno y la mezcla se calienta, con lo que la acetona se separa por destilación. Al enfriar se obtiene el 2,9 $\alpha$ -dicloro-parametason-17-propionato del p.f. 239-248° (bajo descomposición).

#### EJEMPLO 7

Una solución enfriada a 0° de 1 g de 2,9 $\alpha$ -dicloro-6- $\alpha$ -flúor-16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona en 5 cc de piridina se mezcla con 2 cc de anhídrido de ácido valeriánico y se deja reposar durante 2 horas a 0°.

- Después de agregar hielo se deja reposar la mezcla durante 15 minutos a 20°, se extrae con éster acético, los extractos éster acéticos reunidos se lavan con ácido clorhídrico 2-n y agua, se secan y se filtran a través de una columna de 30 g de óxido de aluminio de la actividad II y se lava ulteriormente con éster acético. El residuo del filtrado evaporado se recristaliza en acetona-isopropiléter, obteniéndose el 21-valerato de la 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -flúor-16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (2,9 -dicloro-parametason-21-valerato), que funde a 188-191°.

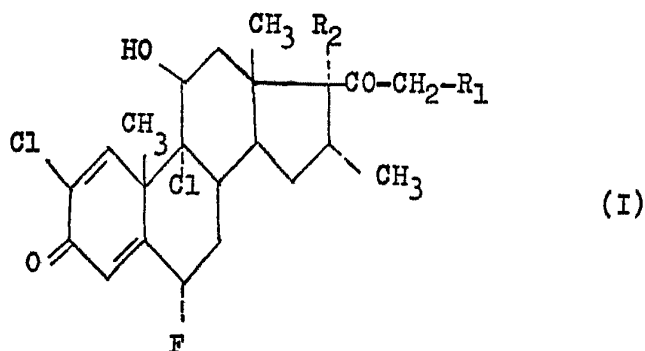
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de halogenopreg-  
nadienos, concretamente de compuestos de 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -  
flúor-16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-pregna-1,4 $\alpha$ -dien-3,20-  
diona de fórmula:

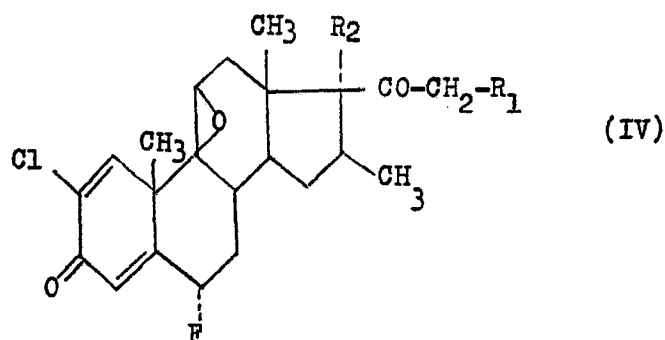
5.



10.

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> cada uno, significa un grupo hidroxil libre o es-  
terificado y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos también pueden significar un grupo  
17,21-diéster cíclico, caracterizado por un compuesto de  
fórmula general:

15.



20.

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado en la fórmula (I),  
se trata con ácido clorhídrico o un medio cededor de ácido  
clorhídrico y/o, si se desea, en los compuestos de fórmula (I),  
donde como mínimo uno de los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> está esterificado,  
como mínimo un grupo hidroxil esterificado se transforma en un  
grupo hidroxil libre o en los compuestos de fórmula (I), donde  
como mínimo uno de los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representa un grupo hi-  
droxil libre, en caso dado bajo protección intermediaria del  
grupo 11-hidroxil, se esterifica como mínimo un grupo hidroxil

25.

30.

libre, y/o, si se desea, hemiésteres de ácidos dicarboxílicos o de ácidos inorgánicos polibásicos se transforman en sus sales metálicas o sales con bases orgánicas.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los productos de partida se tratan con hidrógeno clorado en medio acuoso o en un disolvente orgánico.

10. 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque los grupos hidroxil esterificados en la posición 17 y/o 21 se transforman en grupos hidroxil libres por saponificación alcalina.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como agente de saponificación alcalina se emplea un carbonato o bicarbonato de metal alcalino en solución acuosa o acuoso-alcohólica.

15. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque un 17,21-diéster se trata para la hidrólisis selectiva del grupo 21-éster bajo formación de un 17-monoéster con ácido fuerte en solución alcohólica.

20. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque en un éster de ácido 17,21-ortocarboxílico cíclico, para la hidrólisis selectiva del grupo 21-éster bajo formación de un 17-monoéster se saponifica con un ácido débil.

25. 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque para la esterificación de los compuestos obtenidos como mínimo con un grupo hidroxil libre en la posición 17 y 21 se trata con un derivado funcional reactivo de un ácido.

30. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque antes de la esterificación el grupo 11-hidroxil

se protege por transformación en el grupo trifluoracetoxi.

9.- Procedimiento para la obtención de halogenopreg-nadienos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 2 MAR. 1978

Madrid,

CIBA-GEIGY AG.-

J. M. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ  
D. P. Fernando J. Suárez Díaz

