



ESPAÑA

Se concede a favor del solicitante el derecho de propiedad industrial sobre el procedimiento de preparación de la sustancia denominada 2-cetoglutarato de vincamina, en virtud de la solicitud de patente de invención de fecha 20 de febrero de 1979, de conformidad con el artículo 17.º de la Ley de Patentes de 1960.

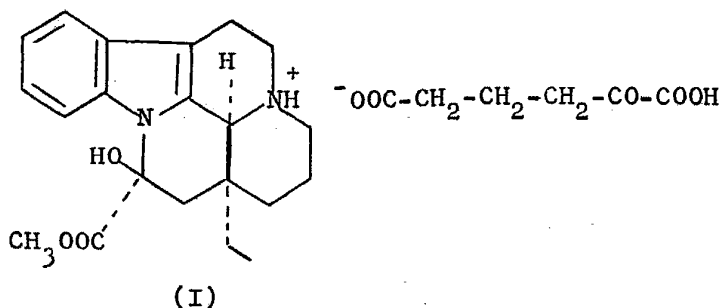
(11) ES	NUMERO	(10) A1
(21)	473701	
(22)	FECHA DE RESERVA	
	27 SET. 1978	

20 FEB. 1979 *[Firma]*

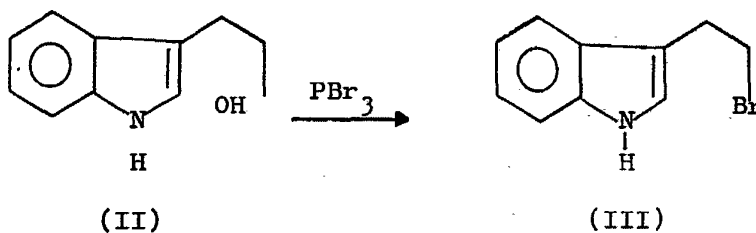
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
---	---	---
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 2-CETOGLUTARATO DE VINCAMINA"		
(71) SOLICITANTE (S)		
La Entidad española: ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (E.L.M.U., S.A.)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
MADRID C/Emilio Vargas, nº 2.		
(72) INVENTOR (ES)	Don Fernando MONTORO Don José CALATAYUD Don Angel VILAR Don Rafael DE LA FUENTE	
(73) TITULAR (ES)	ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (ELMU, S.A.)	
(74) REPRESENTANTE	---	

La presente invención tiene por objeto la síntesis del 2-cetoglutarato de vincamina, que responde a la fórmula:



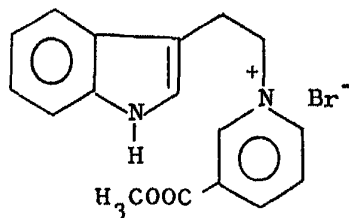
5.- La síntesis se desarrolla según un esquema nuevo, en cuya primera fase se transforma el triptofol (II) en 3-(2-bromoetil)-indol (III), siguiendo el método descrito por T. Hoshino y K. Shimodaira (Ann. 520, 19 (1953), que utiliza para la sustitución nucleófila del grupo hidroxilo, tribromuro de fósforo en un medio aprótico, tal como el éter dietílico.



.../...

A continuación se obtiene el bromuro de N-[β -(3-indolil) etil] nicotinato de metilo (IV) por condensación de (III) con nicotinato de metilo, calentando en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos a 60°C, 5.- según la técnica de Wenkert y col. (J. Org. Chem. 33, 747 (1968)). Al enfriar la mezcla de reacción precipita la sal de piridinio, con un rendimiento del 90%. La recristalización de esta sal en metanol proporciona el producto (IV), de punto de fusión 219-220°C.

10.-

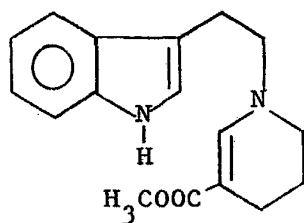


(IV)

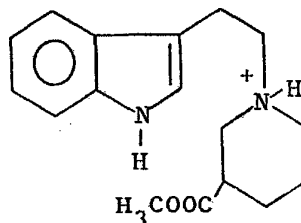
La hidrogenación del N-[β -(3-indolil) etil] nicotinato de metilo (IV) a N-[β -(3-indolil) etil]-1,4,5,6-tetrahidronicotinato de metilo (V), sólo es posible mediante un diseño experimental especial, que permite detener la hidrogenación en una Δ^2 piperideina. La reducción de (IV) se lleva a cabo con hidrógeno, en metanol y en presencia de una base orgánica, como la trietilamina; como catalizador se emplea paladio sobre carbón al 10% o al 5% y la hidrogenación se lleva a cabo a presión y a temperatura ambiente. Al emplear paladio/carbón al 10%, se obtiene (V), de punto de fusión 117-118°C, con un rendimiento del 76%, acompañado de un 10% de N-[β -(3-indolil) etil]-2'-carbometoxipiperidina (V-a); en cambio, con el empleo de paladio/carbón

../...

al 5% se obtiene un 45% de (V), acompañado de un 35% de (V-a).

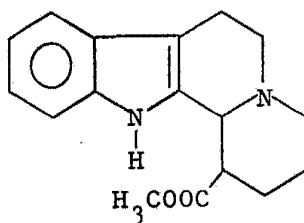


(V)



(V-a)

La ciclación de la piperideina (V) transcurre a 5.- temperatura ambiente, en metanol saturado de cloruro de hidrógeno. Después de 16 horas, se evapora a sequedad, se basifica ligeramente con amoníaco y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre cloruro cálcico anhidro, se evapora de nuevo a 10.- sequedad y se obtiene la 1-carbometoxi-1,2,3,4,6,7,12-12b-octahidro-indolo-(2,3-a) quinolicina (VI), con un rendimiento del 80%. La recristalización o la sublimación da un producto puro, de punto de fusión 143-144°C.

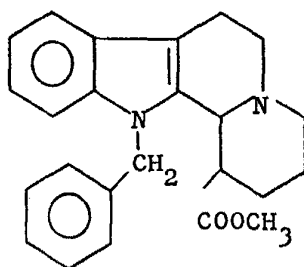


(VI)

15.- En este punto es necesario proteger el N-H indólico, susceptible de interferir en la etapa de alquilación inmediata. Con este propósito se bencila (VI)

.../...

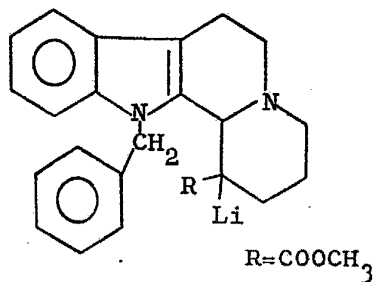
en amoniaco líquido, con cloruro de bencilo y amiduro
sódico, obteniéndose la 12-bencil-1-carbometoxi-1,2,3,-
4,6,7,12,12b-octahidroindolo-(2,3-a)-quinolicina (VII),
junto a (VI), que se separan por cromatografía en co-
5.- lumna de gel de sílice. La separación produce (VII), de
punto de fusión 154-155°C, con un rendimiento del 36%
y regenera (VI) inalterado que puede reciclarse.



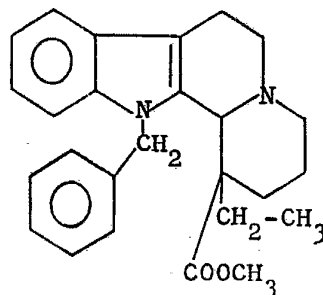
(VII)

El intermedio (VII) se trata con una disolución
10.- de ciclohexil-isopropilamiduro de litio (LiICA) en
tetrahydrofurano (THF) a -78°C en atmósfera de ni -
trógeno, obteniéndose así el enolato correspondien-
te (VIII), que se trata con bromuro de etilo a tem-
peratura ambiente, dando una mezcla de productos e-
15.- tilados, que se resuelve por cromatografía en gel
de sílice. Se obtiene un rendimiento del 20% en los
diastereómeros cis de la 12-bencil-1-carbometoxi-1-
etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo-(2,3-a)-
quinolicina (IX), con punto de fusión 181-183°C.

.../...

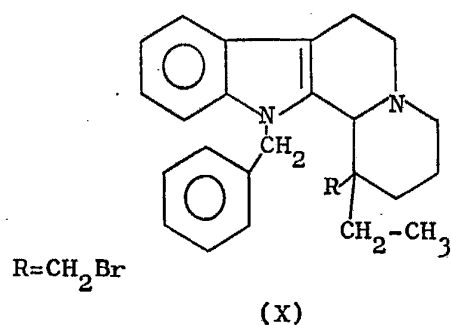


(VIII)



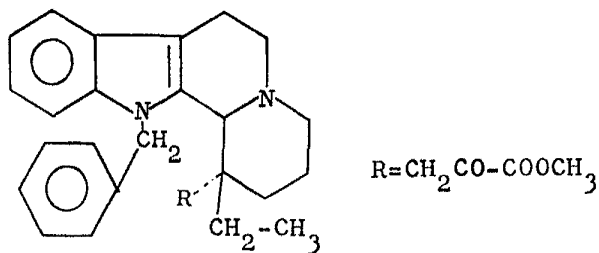
(IX)

El tratamiento de (IX) con aluminiohidruro de litio en éter etílico y atmósfera de nitrógeno, da lugar a la formación de 12-bencil-1-etil-1-hidroxime - 5.- til-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo-(2,3-a) quino - licina, que sin ulterior purificación se trata con tribromuro de fósforo, formando el correspondiente derivado halogenado 12-bencil-1-bromometil-1-etil- 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo (2,3-a) quinolici- 10.- na (X).



Mediante la acción del anión carbonil equivalen - te del dietil-mercaptoacetato de metilo, preparado según Herrmann y col. (T le 28, 2595 (1973), sobre 15.- (X) y sucesiva hidrólisis, se obtiene como interme - dio final el cetoácido (XI), que por hidrogenolisis elimina el grupo protector, dando directamente la

vincamina (I), junto con 16-epivincamina.



(XI)

El presente invento se desarrolla en los ejemplos siguientes, que, por otra parte, no tienen carácter limitante.

EJEMPLO DE OBTENCION DE 2-CETOGLUTARATO DE VINCAMINA

1ª fase: Preparación del Bromuro de N-[β-(3-indolil)-etil] nicotinato de metilo, (IV).

En un matraz de forma de corazón de 10 ml y con 10.- dos bocas, se disuelven 2,24 gr de 3-(2-bromoetil)-indol con 4 ml de metanol recién destilado y, a continuación, se disuelven 1,37 gr de nicotinato de metilo. Se hace burbujear nitrógeno y se coloca en un baño maría a 60°C durante 15 minutos. Se deja enfriar 15.- y reposar durante 24 horas. Se tritura con benceno y se filtra. El filtrado es lavado con benceno obteniéndose 3,03 gr (84%) de un sólido amarillo, que es la sal (IV).

Punto de fusión: 219-220°C.

.../...

2ª fase: Preparación del N-[β -(3-indolil)etil]-1,4,5,6-tetrahidronicotinato de metilo, (V).

1. Reducción con Pd/C al 10%.

- En un matraz de hidrogenación de 250 ml se forma
- 5.- una suspensión con 120 ml de metanol recién destilado, 0,5 gr de paladio sobre carbón al 10%, 0,7 ml de trietilamina y 3,64 gr (0,01 ml) de bromuro de N- β -(3-indolil)etil nicotinato de metilo. La anterior mezcla se coloca en un aparato de hidrogenación a presión y
 - 10.- temperatura ambiente y se deja reaccionar, hasta que no se observe más consumo de hidrógeno. Se filtra y lava el catalizador con metanol. La solución filtrada, así como las aguas de lavado, se evaporan conjuntamente a sequedad, dando un residuo sólido amarillo
 - 15.- verdoso (+). El sólido así obtenido se disuelve con benceno, quedando un residuo no soluble que se elimina por filtración. La solución bencénica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se cromatografía sobre silicagel, eluyéndose con una mezcla de benceno-
 - 20.- cloroformo (7:3) el producto (V). Se obtienen 2,18gr (76%) de un aceite que solidifica. La cristalización en benceno-hexano da unas agujas de punto de fusión 117-118°C. (+) En caso de existir agua absorbida puede procederse a eliminar ésta, destilándola aco-
 - 25.- trópicamente con benceno.

El residuo de reducción no soluble en benceno es tratado con cloroformo, filtrado y la capa clorofórmica evaporada a sequedad, obteniendo 370 mg de un producto amarillo, identificado como bromhidrato de N-[β -(3-indolil)etil]-2'-carbometoxipiperidina, (V-a). Punto de fusión 172-174°C.

2. Reducción con Pd/C al 5%.

Se ha procedido de la misma forma que en el caso anterior, pero utilizando como catalizador 1,0 gr de paladio sobre carbón al 5%.

5.- En este caso se ha obtenido 1,28 gr de (V), un 45% y 1,29 gr, un 35%, de (V-a).

3ª fase: Preparación de 1-carbometoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo-(2,3-a) quinolicina, (VI).

Se saturan 30 ml metanol recién destilado, con
10.- una corriente de ácido clorhídrico seco. En la anterior solución se disuelven 2,84 gr de N- $\left[\beta \text{-(3-indolil) etil} \right]$ -1,4,5,6-tetrahidronicotinato de metilo, se tapa y deja a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora el metanol y, el sólido así obtenido
15.- se basifica con cuidado, con amoníaco diluido hasta pH=8. Se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se evapora a sequedad, obteniéndose 2,25 gr (80%) de sólido, cuya recristalización en benceno-hexano (o sublimación) da un punto de fusión de 143-144°C.
20.-

4ª fase: Preparación de 12-bencil-1-carbometoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo 2,3-a quinolicina, (VII).

En un matraz de tres bocas de 500 ml, provisto de un capilar de seguridad y sumergido en un baño de nieve carbónica y acetona (-78°C), se disuelven 2,87 gr de 1-carbometoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo-2,3-a quinolicina con 300 ml de amoníaco líquido se-

../...

- co y se añaden 1,5 gr de amido sódico, se agita con agitador magnético durante 15 minutos, transcurridos los cuales se adicionan, gota a gota, 6,3 gr de cloruro de bencilo (5 veces en exceso) disueltos en 20 ml
- 5.- de éter anhidro. Se deja reaccionar en estas condiciones durante 6 horas, evaporando después el amoniaco. El residuo es extraido con una mezcla formada por éter-metanol-agua (2:1:1). La capa etérea es secada sobre cloruro cálcico y evaporada a sequedad, obteniéndose
- 10.- 5,3 gr de un aceite, del que se elimina por destilación a baja presión (+), el cloruro de bencilo que no ha reaccionado. El residuo de la destilación se disuelve con benceno y se cromatografía sobre silicagel, eluyéndose con benceno-cloroformo (8:2) el producto
- 15.- bencilado. Se obtienen 1,34 gr (36%) de producto, el cual, por recristalización en benceno-hexano, da un sólido blanco de punto de fusión 154-155°C.

ESPECTRO R M N en $CDCl_3$ -TMS

<u>ppm</u>	<u>integ.</u>	<u>asignación</u>
7.5-6.6	9	H aromáticos
5.16 (s)	2	CH_2 -Ph
3.78 (s)	3	$COO-CH_3$
3.4-1.5	12	CH_2 varios

(+) Punto de ebullición del cloruro de bencilo a

20.- 11 Torr 66°C.

4a fase: (2a procedimiento)

En un erlenmeyer esmerilado de 100 ml, provisto de un agitador magnético y tubo de cloruro cálcico,

..//...

se añaden 20 ml de dimetilsulfóxido seco y 2,25 gr (0,04 mol.) de pastillas de hidróxido potásico trituradas, agitándose durante 5 minutos. A continuación se agregan 2,84 gr (0,01 mol.) de 1-carbometoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo 2,3-a quinolicina (VI) disueltos en 5 ml de DMSO seco, agitándose la mezcla. Transcurrida una hora se le añaden 2,53 gr (0,02 mol.) de cloruro de bencilo, enfriándose ligeramente la mezcla. Se deja reaccionar durante dos horas.

- 10.- A la anterior mezcla se le añaden 50 ml de agua. Se extrae la mezcla con éter (3x50 ml) y cada extracto es lavado con agua. La mezcla de las capas etéreas se seca sobre cloruro cálcico y el éter y el cloruro de bencilo son eliminados por destilación a baja presión, obteniéndose una mezcla de productos, que se separan por cromatografía en columna (tal como se ha descrito en el ensayo 19). Se obtienen por este procedimiento 0,560 gr (15%) del producto bencilado(VII).
- 15.-

5ª fase: Preparación de la ciclohexilisopropilamida

20.- de litio (LiICA)

En un matraz de tres bocas de 100 ml, provisto de agitador magnético, termómetro y un embudo de adición, se colocan 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, se hace pasar una corriente de nitrógeno seco y libre de oxígeno y se añade 1,7 ml (0,01 mol.) de ciclohexilisopropilamina. Se enfría la solución hasta 0°C y se agita, agregándose, gota a gota, 11 ml de n-butil litio 0,93N (0,01 mol.), de forma que su adición no dure más

.. / ...

de 10 minutos. Se deja reaccionar a esta temperatura (0°C) durante 15 minutos, obteniéndose una solución de ciclohexilisopropilamida de litio.

NOTA: Se considera que todo el n-butil litio se transforma en ciclohexilisopropilamida de litio.

6ª fase: Preparación del 12-bencil-1-etil-1-carbometoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo 2,3-a quinolicina, (IX).

En un matraz de tres bocas de 250 ml, provisto de
10.- agitación magnética, termómetro para bajas temperaturas, entrada de gases y embudo de adición de presión constante, se coloca la solución de LiICA preparada según el apartado anterior. Se hace pasar una corriente de nitrógeno -seco y libre de oxígeno- y se enfría
15.- a -78°C mediante un baño de nieve carbónica-acetona.

Una vez conseguida la temperatura de -78°C se añaden, gota a gota, 3,74 gr de 12-bencil-1-carbometoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo 2,3-a quinolicina (VIII), disueltos en 20 ml de THF anhidro. Esta adición se
20.- realiza en unos 5 minutos y, una vez acabada, se deja reaccionar a esta temperatura durante 15 minutos. Acabada la reacción, se deja subir la temperatura hasta la del ambiente, obteniéndose así el enolato del éster (VII).

25.- En otro matraz de tres bocas de 100 ml, provisto de agitación magnética, entrada de gases y embudo de adición de presión constante, colócanse 1,2 ml (0,016 mol.) de bromuro de etilo anhidro, disueltos en 10 ml de THF anhidro y 5 ml de DMSO anhidro. Gota a gota es

añadido el enolato del éster ya preparado, dejándose reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Acabada la reacción se hidroliza con una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,01N. A continuación es neutralizada con carbonato sódico y extraída con cloroformo.

El extracto orgánico se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad a baja presión, obteniéndose una mezcla de productos, que se separan por cromatografía sobre silicagel. Rendimiento 20%.

10.- Punto de fusión 181-183°C.

ESPECTRO R M N en CDCl₃-TMS

<u>ppm</u>	<u>integ.</u>	<u>asignación</u>
7.5-6.6	9	H aromáticos
5.15 (s)	2	CH ₂ -Ph
3.8 (s)	3	COO-CH ₃
3.4-1.5	13	CH ₂ varios
1.15 (t)	3	CH ₃ unido a CH ₂

7ª fase: Preparación de la vincamina

A) Reducción del éster (IX). A 5 gr (12,4 mmol.) de éster (IX) en éter sulfúrico seco, a 0°C, en atmósfera de nitrógeno, se agregan 0,94 gr (25 mmol.) de aluminiohidruro de litio. La mezcla es agitada durante tres horas a temperatura ambiente, descomponiendo después el exceso de hidruro y el complejo, dejando gotear una disolución saturada de sulfato sódico sobre la mezcla de reacción, enfriada en un baño de hielo. El hidróxido de aluminio es separado por filtración y lavado cuidadosamente con éter. Las porciones orgánicas reunidas son lava-

../...

das con agua y disolución saturada de cloruro sódico, secándose con sulfato sódico anhidro. Después de eliminar el éter queda un residuo de 3,4 gr (9,0 mol.)

B) Obtención del bromuro (X). A 3,4 gr (9,0 mol.) del
5.- residuo anterior en benceno, se agregan lentamente, enfriando y con fuerte agitación 1,2 gr (4,5 mol.) de tribromuro de fósforo recién destilado. La temperatura se mantiene a 0°C, manteniendo la agitación durante tres horas, al cabo de las cuales se añaden 2 ml
10.- de metanol y después 10 ml de agua. Se separa la capa orgánica, se lava con disolución de bicarbonato sódico y el lavado se une a la capa acuosa, que después de alcalinizada a pH-14, mediante una disolución de hidróxido sódico, es extraída con cloroformo
15.- y el extracto se une a la capa orgánica anterior. Después de lavar con agua las porciones orgánicas reunidas, se secan con sulfato sódico anhidro. Al eliminar el disolvente queda un residuo de 2,2 gr.

C) Obtención del cetoácido (XI). A una disolución de
20.- carbanión del dietilmercaptoacetato de metilo en THF, preparada según Herrmann y col. Tetrahed. Letters -
28 2595 (1973), pero empleando como base LiICA, se añaden lentamente los 2,2 gr del residuo anterior, manteniendo la temperatura a 5°C. Después de 1 hora
25.- de permanencia, se hidroliza con una disolución de ácido clorhídrico 0,01N, se neutraliza con carbonato sódico y se extrae con cloroformo.

El producto de reacción seco se hidroliza con

N-bromosuccinimida en acetnitrilo acuoso, según Corey y Erickson (J. Org. Chem. 36, 3553 (1971), dando el cetoácido, que se somete a hidrogenolisis.

D) Hidrogenolisis del cetoácido a vincamina (I). La

- 5.- hidrogenolisis del grupo $N-CH_2C_6H_5$ se practica por hidrogenación catalítica, por el método de L. Birkofer, B. 75, 429 (1949) y da una mezcla de vincamina y 16-epivincamina. Esta mezcla puede epimerizarse a vincamina por el método siguiente:
- 10.- 300 mg de esta mezcla se disuelven en 100 ml de metanol y se agregan 84 mg (0,2 mmol.) de una solución al 40% en metanol, de hidróxido de benciltrimetilamonio. La disolución así obtenida se deja reposar durante una hora, a una temperatura de 30-40°C y después durante 4 horas a temperatura ambiente (20°C).
- 15.- Se añade a la mezcla de reacción 30 ml de agua, se extrae con tres porciones de 10 ml de cloroformo y el extracto orgánico se lava con agua. A la disolución clorofórmica se le realiza una cromatografía, utilizando como soporte, gel de sílice de 35 a 70 mallas (norma ASTM), utilizando como eluyente éter-acetato de etilo 1:1 en volumen, conteniendo cantidades crecientes de metanol. Se obtienen así 275 mg de vincamina.
- 20.-
- 25.- 8ª fase: Obtención del 2-cetoglutarato de vincamina.
- Se disuelven 1,2 gr de ácido 2-cetoglutárico (0,0082 mol.) en 20 ml de metanol. Se calienta esta disolución a ebullición y se añaden, con fuerte agitación y en pequeñas porciones, 2,25 gr (0,00635 mol.) de vincamina. Precipitan así 2,96 gr de 2-cetoglutarato

../...

de vincamina. (Rendimiento 93%).

Punto de fusión 214-215°C.

ANALISIS ELEMENTAL

	C	H	N
ENCONTRADO	62,18	6,30	5,30
CALCULADO	62,37	6,40	5,60

ESPECTRO INFRARROJO

El 2-cetoglutarato de vincamina presenta un espectro infrarrojo realizado en nujol, con bandas a 3420, 2750-2300, 1760, 1720, 1640, 740 cm^{-1}

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

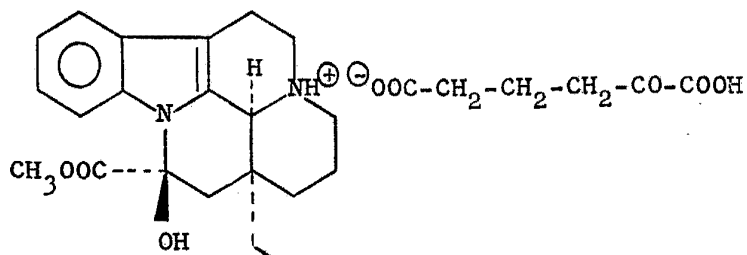
Disolvente: metanol

max. 267 \pm 2nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 173$

220 \pm 2 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 632$

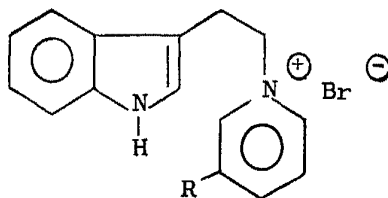
REIVINDICACIONES

1ª.-PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 2-CETOGLUTARATO DE VINCAMINA, caracterizado porque responde a la fórmula siguiente:



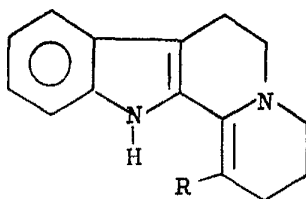
.../...

2a.-PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 2-CETOGLUTARATO DE VINCAMINA, según reivindicación anterior, caracterizado porque se somete a hidrogenación el bromuro de N-β-(3-indolil)etil nicotinato de metilo, de fórmula 5.- 1a (IV)



(IV)

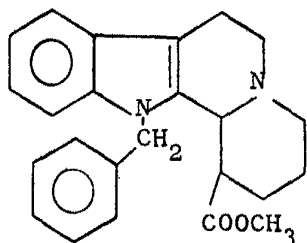
en la que R representa un grupo metoxycarbonilo COOCH₃ obteniéndose la piperidina de fórmula (V)



(V)

10.- en la que R representa el mismo grupo anterior.

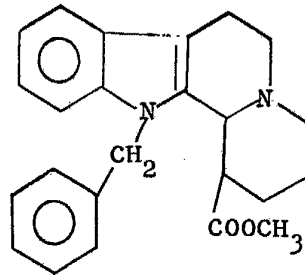
3a.-PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 2-CETOGLUTARATO DE VINCAMINA, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la 1-carbometoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo-(2,3-a) quinolicina de fórmula 15.- (VI), en la que se ha protegido el NH indólico, dando la 12-bencil-1-carbometoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo-(2,3-a) quinolicina de fórmula (VII)



(VII)

../.∴

se somete a alquilación con ciclohexil isopropilamido de litio (LiICA) y bromuro de etilo en tetrahydrofurano, dando la 12-bencil-1-carbometoxi-1-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo-(2,3-a) quinolina 5.- cina de fórmula (IX)



(VII)

4a.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 2-CETOGLUTARATO DE VINCAMINA, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la 12-bencil-1-carbometoxi-1-etil-10.- 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo-(2,3-a) quinolina de fórmula (IX) se somete, sucesivamente, a reducción con aluminiohidruro de litio, halogenación con tribromuro de fósforo, acción del anion carbonil-equivalente del dietilmercapto acetato de metilo, sucesiva hidrólisis e hidrogenolisis, dando una mezcla de vincamina y epivincamina y, esta mezcla tratada con hidróxido de benciltrimetilamonio, es cromatografiada sobre gel de sílice, dando vincamina como producto único.

20.- 5a.-PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 2-CETOGLUTARATO DE VINCAMINA, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la última fase del proceso se hace reaccionar la vincamina con ácido 2-cetoglutárico

hoy

co, utilizando metanol como medio de reacción, produciendo así el 2-cetoglutarato de vincamina.

6ª.-PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 2-CETOGLUTARATO DE VINCAMINA, según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 SET. 1978

Especialidades Látiuas - Medicamentos Universales
"ELMU", S. A.

Consejero-Delegado

be