



416 14

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY.

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana, ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LOS
ETERES DE 3-ALCOXI-CEFALOSPORINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 513.669 del 9.10.74.



1 La presente invención se relaciona con un pro-
cedimiento nuevo para preparar los ésteres de 3-alcoxi-cefa-
losporina que son útiles como intermediarios para la prepa-
ración de antibióticos de cefalosporina.

5 La familia de antibióticos de cefalosporina es
bien conocida e incluye un número de compuestos que ahora
son comúnmente utilizados para combatir las enfermedades in-
fecciosas. Las cefalosporinas están caracterizadas todas
10 por tener un sistema anular de beta-lactama de 4 miembros
condensado con un sistema anular de dihidrotiazina de 6
miembros. Las numerosas cefalosporinas conocidas difieren
unas de las otras principalmente en la naturaleza del gru-
po unido al grupo 7-amino y en la naturaleza del sustituye-
15 nte en la posición 3. La mayoría de las cefalosporinas co-
nocidas hasta la fecha poseen un grupo metilo o metilo sus-
tituido en la posición 3. Recientemente se ha descubierto
una nueva clase de cefalosporinas caracterizadas por tener
un grupo 3-hidroxi o 3-alcoxi.

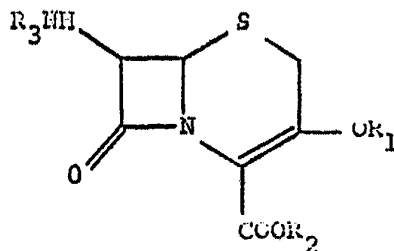
20 Esta invención proporciona un procedimiento pa-
ra preparar dichas 3-alcoxi-cefalosporinas mediante reac-
ción de los ésteres de 3-hidroxi-cefalosporina con alquil-
fluorosulfonatos. Se sabe que los alquilfluorosulfonatos
son agentes de alquilación potentes, y sus reacciones con
25 ciertos nucleófilos producen ácido fluorosulfónico, uno de
los ácidos más fuertes conocidos. Las aminas, amidas, éste-
res, éteres y sulfuros reaccionan fácilmente con los alquil-
fluorosulfonatos. Ciertas cetonas pueden convertirse en el
correspondiente enol el cual después se alquila con alquil-
fluorosulfonatos.

30 Un objeto de esta invención consiste en pro-



1 porcionar un procedimiento de eterificación simple y eficiente de los ésteres de 3-hidroxi-cefalosporina, utilizando un alquilfluorosulfonato como el agente de alquilación.

5 Esta invención se relaciona con un procedimiento nuevo para preparar los ésteres de 3-alcoxi-cefalosporina de la fórmula I



15 en donde R_1 es alquilo de C_1-C_4 , R_2 es un grupo formador de éster fácilmente removible, y R_3 es un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico, el cual comprende tratar un éster de ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico con una base no hidrofílica y un alquilfluorosulfonato de C_1-C_4 , en un disolvente orgánico no reactivo. Los compuestos así preparados son útiles como intermediarios y pueden convertirse fácilmente a los antibióticos de cefalosporina valiosos.

20

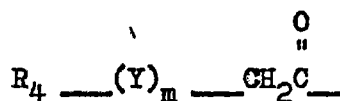
Como se utiliza en la presente, el término "alquilo de C_1-C_4 " se refiere a grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o t-butilo.

25 Ejemplos de un "grupo formador de éster fácilmente removible" incluyen ter-alquilo de C_4-C_6 , ter-alqueni-
lo de C_5-C_6 , ter-alquinilo de C_5-C_6 , bencilo, difenilmetilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,2,2-tricloroetilo y fenacilo. Grupos ter-alquilo de C_4-C_6 típicos incluyen ter-butilo, ter-amilo y ter-hexilo. Ejemplos de grupos ter-al-
30 quinilo de C_5-C_6 son ter-pentinilo y ter-hexinilo. "Los gru



1 pos formadores de éster fácilmente removibles" son bien co-
nocidos para los expertos en la materia y están bien reco-
nocidos como grupos que se utilizan para proteger el grupo
5 de ácido carboxílico de una cefalosporina o penicilina du-
rante las reacciones de la molécula en donde el grupo de áci-
do carboxílico libre puede interferir de otra manera. Los
métodos para la introducción y remoción de dichos grupos
protectores de ácido carboxílico son bien conocidos y están
bien documentados.

10 En la fórmula anterior, R_3 representa un resi-
duo acilo de un ácido carboxílico. R_3 incluye grupos que
tienen la fórmula



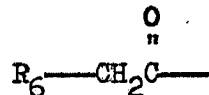
15 en donde R_4 es 1,4-ciclohexadienilo, fenilo o fenilo susti-
tuído por cloro, bromo, flúor, yodo, hidroxilo, nitro, amino,
ciano, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 ; Y es O ó S, y m
es 0 ó 1. Ejemplos típicos de dichos grupos acilo incluyen
20 3-clorofenilacetilo, 3-fluorofenilacetilo, p-hidroxifenil-
acetilo, 1,4-ciclohexadienilacetilo, fenoxiacetilo, 4-amino-
fenoxiacetilo, 3-cianofeniltioacetilo, 2-propilfenilaceti-
lo, 3-butoxifeniltioacetilo, 3-etoxifenoxiacetilo, 4-bromo-
feniltioacetilo, feniltioacetilo, 3-yodofeniltioacetilo,
25 4-nitrofenoxiacetilo, 2-metilfeniltioacetilo, 4-isobutoxife-
nilacetilo, 3-etilfenoxiacetilo, 4-ter-butilfenilacetilo,
4-cianofenoxiacetilo, 2-clorofeniltioacetilo, 3-yodofenoxi-
acetilo, 2-isopropilfenilacetilo o 2-cianofenilacetilo.

30 R_3 adicionalmente es un grupo acilo de la fór-
mula



1 alfa-metoxiacetoxi-alfa-(3-tienil)acetilo; y
 alfa-etoxicarboniloxi-alfa-(2-fluorofenil)ace-
 tilo.

5 R₃ adicionalmente es un grupo heteroarilaceti-
 lo de la fórmula



10 en donde R₆ es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo,
 5-tetrazolilo, 2-tiazolilo o 2-oxazolilo.

 Todos los grupos acilo anteriormente definidos
 son bien conocidos para los expertos en la técnica de las
 cefalosporinas y están bien documentados en la literatura
 de patentes.

15 El término "protegido" cuando se utiliza en re-
 ferencia a "amino protegido" se refiere a cualquiera de un
 número de grupos protectores de amino típicos tales como
 los grupos alcoxicarbonilo, especialmente ter-butoxicarboni-
 lo, isobutoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o la
20 enamina que se obtiene del metilacetoacetato. En forma si-
 milar, "hidroxilo protegido" se refiere a los grupos comu-
 nes que se utilizan para proteger un grupo hidroxilo duran-
 te una reacción química. Los grupos hidroxilo típicamente
 son protegidos por la conversión al éster de formato o de
25 acetato. Todos estos grupos protectores de amino e hidroxilo
 son bien conocidos y comúnmente utilizados.

 Se entenderá que durante el procedimiento de
 esta invención, los grupos que se sabe reaccionan con los
 alquilfluorosulfonatos, tales como los grupos amino, hidro-
30 xi o carboxilo, por ejemplo, serán protegidos en forma ade



1 cuada para evitar reacciones secundarias indeseables. El
procedimiento que se proporciona en la presente puede lle-
varse a cabo en las 3-hidroxi-cefalosporinas que tienen gru-
pos reactivos no protegidos en la porción de la cadena late-
5 ral de la molécula; sin embargo, generalmente se observan
rendimientos inferiores del derivado de 3-alcoxi deseado.
Alternativamente, el procedimiento de esta invención puede
llevarse a cabo en las cefalosporinas que tienen cadenas la-
terales que no requieren protección, tales como fenoxiaceti-
10 lo o 2-tienilacetilo, por ejemplo, y subsecuentemente diso-
ciando dicha cadena lateral y reaclándola con un grupo aci-
lo diferente. Estas disociaciones de cadena lateral y las
subsecuentes reaclaciones son procedimientos bien conoci-
dos.

15 En el procedimiento de la presente invención,
una 3-hidroxi-cefalosporinas se alquila mediante tratamien-
to con una base no hidroxílica y un alquilfluorosulfonato
para proporcionar la 3-alcoxi-cefalosporina correspondien-
te. Los alquilfluorosulfonatos típicos que se utilizan co-
20 múnmente incluyen el metilfluorosulfonato, el etilfluorosul-
fonato, o el isopropilfluorosulfonato. Cualquiera de un nú-
mero de bases no hidroxílicas fuertes pueden incorporarse
en la reacción. Las bases fuertes típicas que se utilizan
comúnmente incluyen las amidas de metal alcalino, tales co-
25 mo la amida de sodio, la dietilamida de litio, la diisopro-
pilamida de litio o la amida de potasio; los hidruros de
metal alcalino, por ejemplo el hidruro de sodio, el hidruro
de potasio o el hidruro de litio; y los alcóxidos de metal
alcalino, tales como el metóxido de litio, el etóxido de po-
30 tasio, el isopropóxido de sodio, el ter-butóxido de pota-



1 sio o el dimetiletimetóxido de sodio. Adicionalmente, pue
den utilizarse bases no hidroxílicas fuertes tales como
trifenilmetillitio, trifenilmetilsodio, trifenilmetilpotasio,
5 butillitio, fenillitio, dimisilo de sodio y similares.
Una base especialmente preferida es el ter-butóxido de potasio.

10 La 3-hidroxi-cefalosporina, la base y el alquilfluorosulfonato generalmente se emplean en cantidades aproximadamente equimolares, aunque puede utilizarse, si se desea, un exceso de cualquiera de las sustancias reactivas. La reacción se lleva a cabo en forma mejor en un disolvente no reactivo. Cualquiera de un número de disolventes no reactivos puede emplearse en el presente procedimiento. Un "disolvente no reactivo" como se utiliza en la presente se refiere a disolventes que sustancialmente no reaccionan con el alquilfluorosulfonato. Los disolventes típicos generalmente utilizados incluyen las amidas tales como la hexametilfosfortriamida o la dimetilacetamida, o los sulfóxidos tales como el sulfóxido de dimetilo o el sulfóxido de dietilo, o éteres tales como el éter de dietilo, el éter de diisopropilo o el dioxano. La hexametilfosfortriamida es un disolvente especialmente preferido para el procedimiento de la presente. La reacción de eterificación se lleva a cabo en mejor forma a una temperatura inferior a 30°C., por ejemplo a una temperatura entre -50°C. y 30°C., y de preferencia se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -20°C. a aproximadamente 15°C. La reacción por lo general queda sustancialmente completa dentro de aproximadamente 10 a 45 minutos, y ordinariamente es cortada después de aproximadamente 30 a 45 minutos. El éter producido puede ais-

15
20
25
30



1 larse diluyendo la mezcla de reacción con un disolvente in-
miscible en agua, tal como acetato de etilo, cloroformo o
benceno, y subsecuentemente lavando la solución orgánica
5 hasta que quede libre del disolvente de reacción, del exce-
so de base o del exceso de agente de alquilación, por ejem-
plo mediante lavados repetidos con agua. La remoción del di-
solvente de la solución orgánica que contiene el producto
después proporciona la 3-alcoxi-cefalosporina. Generalmen-
te no es necesaria la purificación adicional; sin embargo,
10 los procedimientos normales tales como la cromatografía o
cristalización pueden utilizarse, si se desea, para la puri-
ficación adicional del producto.

Como se indica en lo que antecede, un material
de partida requerido para el presente procedimiento es un
15 éster del ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxíli-
co. Estos compuestos 3-hidroxi se preparan tratando un és-
ter de 7-acilamido-3-exometilen-cefalosporina con ozono pa-
ra formar un ozonido intermediario, el cual al descomponer-
se, proporciona una 3-hidroxi-cefalosporina. Alternativa-
20 mente, un éster del ácido 7-amino-3-exometilencefam-4-carbo-
xílico se trata con ozono, y el ozonido así formado se des-
compone para proporcionar un éster del ácido 7-amino-3-hi-
droxi-3-cefem-4-carboxílico, el cual éster puede después
acilarse bajo las condiciones conocidas para proporcionar
25 el éster del ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxí-
lico correspondiente.

Más particularmente, una 3-exometilen-cefalos-
porina se trata con ozono a una temperatura de aproximada-
mente -50°C., generalmente en un disolvente tal como meta-
30 nol, acetato de etilo o diclorometano. La ozonólisis del



1375

1 grupo 3-exometileno se detiene tan pronto como se completa
la formación del ozonido, según se evidencia por ejemplo me
diante cromatografía en capa delgada, evitando de esta mane
ra la oxidación del átomo de azufre del sistema anular de
5 dihidrotiazina. Una vez que el ozonido de la 3-exometilen-
cefalosporina se forma, se agrega a la mezcla de reacción
un agente de reducción moderado, tal como bisulfito de so-
dio o dióxido de azufre, descomponiendo de esta manera el
ozonido intermediario para proporcionar la 3-hidroxi-cefa
10 losporina correspondiente. La 3-hidroxi-cefalosporina des-
pués se convierte en el derivado 3-alcoxi correspondiente
por medio del procedimiento de esta invención.

15 Ejemplos de las 3-alcoxi-cefalosporinas que se
preparan por medio del procedimiento de esta invención in-
cluyen:

7-fenoxiacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxi
lato de 2,2,2-tricloroetilo;

7-(2-tienilacetamido)-3-etoxi-3-cefem-4-carbo
xilato de ter-butilo;

20 7-(alfa-ter-butoxicarbonilamino-alfa-fenil)-
acetamido-3-n-propoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxiben
cilo;

7-(alfa-formiloxi-alfa-fenil)-acetamido-3-iso
propoxi-3-cefem-4-carboxilato de 2-(2-metil-3-butenilo);

25 7-(alfa-benciloxicarbonilamino-2-fenil)-aceta
mido-3-n-butoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo;

7-fenoxiacetamido-3-isobutoxi-3-cefem-4-carbo
xilato de difenilmetilo; y

30 7-(alfa-acetoxi-alfa-2-tienil)acetamido-3-meto
xi-3-cefem-4-carboxilato de ter-butilo.



1
5
10
15
20
25
30

Como se indica en lo que antecede, los ésteres de 3-alcoxi-cefalosporina que se preparan por medio del procedimiento de esta invención son útiles como intermediarios para la preparación de los ácidos de 3-alcoxi-cefalosporina que son antibióticos valiosos. Por ejemplo, un 7-fenoxi-acetamido-3-(alcoxi de C₁-C₄)-3-cefem-4-carboxilato de ter-butilo puede convertirse en el antibiótico del ácido 4-carboxílico. Alternativamente, el grupo 7-fenoxiacetilo puede removerse por medio de los métodos normales para proporcionar el 7-amino-3-alcoxi-3-cefem-4-carboxilato correspondiente, el cual puede reacilarse, si se desea, con cualquiera de un número de grupos acilo que se sabe imparten actividad antibacteriana a los núcleos de cefalosporina.

A fin de ilustrar adicionalmente el procedimiento de esta invención, se presentan los siguientes ejemplos detallados. Los aspectos particulares que se presentan en los siguientes ejemplos, sin embargo, no deben interpretarse como limitativos de la invención en ningún aspecto.

EJEMPLO 1

7-(2-tienilacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo

Una solución de 56 mg. de ter-butóxido de potasio en 8 cc. de hexametilfosfortriamida (HMPA) se agita bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfría a una temperatura de 0°C., en un baño de agua helada. Una solución de 247 mg. de 7-(2-tienilacetamido)-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 4 cc. de HMPA se agrega en una porción a la mezcla de reacción fría, después de lo cual se



1 agrega en una porción una solución de 0,99 cc. de fluorosul-
fonato de metilo. La mezcla de reacción se agita a una tem-
peratura de 0°C. durante 30 minutos, y después se vierte en
5 50 cc. de acetato de etilo. La solución de acetato de eti-
lo se lava cinco veces con porciones de 20 cc. de agua, se
seca, y el disolvente se remueve bajo presión reducida pa-
ra proporcionar 130 mg. de 7-(2-tienilacetamido)-3-metoxi-
3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

10 rnm (CDCl_3): delta 3,41 (s, 2H, metileno de C-2)
delta 3,82 (s, 2H, metileno de cadena la-
teral))
delta 3,84 (s, 3H, metoxi de C-3)
delta 5,08 (d, 1H, C-6)
15 delta 5,38 (q, 2H, metileno de éster)
delta 5,60 (m, 1H, C-7)

EJEMPLO 2

7-(alfa-ter-butoxicarbonilamino-alfa-fenil)-
acetamido-3-etoxi-3-cefem-4-carboxilato de ter-butilo.

20 A una solución fría de 505 mg. de 7-(alfa-ter-
butoxicarbonilamino-alfa-fenil)acetamido-3-hidroxi-3-cefem-
4-carboxilato de ter-butilo se agregan 20 cc. de HMPA con-
teniendo 70 mg. de etóxido de sodio. Después se agregan en
25 una porción 116 mg. de etilfluorosulfonato. La mezcla de
reacción se agita durante aproximadamente treinta y cinco
minutos a una temperatura de alrededor de 0°C, y después se
vierte en 50 cc. de diclorometano. La solución orgánica se
lava cinco veces con porciones de 20 cc. de agua, se seca
y el disolvente se remueve de la misma bajo presión reduci-
da, proporcionando el 7-(alfa-ter-butoxicarbonilamino-alfa-
30 fenil)acetamido-3-etoxi-3-cefem-4-carboxilato de ter-butilo.



EJEMPLO 3

7-(4-clorofeniltio)acetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

Una solución de 60 mg. de diisopropilamida de litio en 10 cc. de HMPA se enfría a una temperatura de 0°C. y se agregan en una porción 260 mg. de 7-(4-clorofeniltio)-acetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo. Después de agitar la mezcla de reacción durante un minuto, se agregan 70 mg. de metilfluorosulfonato, y la agitación se continúa durante treinta minutos. La mezcla de reacción se vierte en 50 cc. de acetato de etilo, se lava con agua y se seca. La remoción del disolvente bajo presión reducida proporciona el 7-(4-clorofeniltio)acetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

Los siguientes compuestos también se preparan por medio del procedimiento del ejemplo 1 a 3, a partir de los materiales de partida correspondientes:

El 7- \overline{N} -(t-butiloxicarbonil)-D-fenilglicilamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo

rmn (CDCl₃): delta 1,40 (s, 9H, t-butilo),
delta 3,25 (s, 2H, C₂H₂),
delta 3,77 (s, 3H, metoxilo de C₃),
delta 4,80-6,10 (m, 5H, CH₂ de cadena lateral, éster CH₃ y C₇H),
delta 7,20-8,30 (m, 9H, H aromático).

El 7- \overline{N} -(1-carbometoxi-2-propenil)-D-fenilglicilamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo

Análisis elemental para C₂₈H₂₈N₄O₉S:

Teórico: C, 56,37; H, 4,73; N, 9,39

Encontrado: C, 56,09; H, 4,57; N, 9,27.



1 El 7-(D-alfa-fenil-alfa-formiloxiacetamido)-3-metoxi-3-
cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo

rmn (CDCl₃): delta 3,32 (s, 2H, C₂H₂),
delta 3,80 (s, 3H, metoxi de C₃),
5 delta 5,01 (d, 1H, C₆H),
delta 5,29 (d, 2H, éster CH₂),
delta 5,52 (q, 1H, C₇H),
delta 6,26 (s, 1H, alfa-CH),
10 delta 7,25-8,25 (m, 11H, amida NH,
o-formilo, y H aromático).

El 7-(D-mandelamido)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitroben-
cilo

rmn (CDCl₃/D₂O): delta 3,30 (s, 2H, C₂H₂),
delta 3,78 (s, 3H, metoxilo de C₃)
15 delta 4,94 (d, 1H, C₆H)
delta 5,10 (s, 1H, CH de cadena la-
teral)
delta 4,25 (d, 2H, éster CH₂)
delta 5,42 (q, 1H, C₇H)
20 delta 7,34-8,25 (m, 9H, H aromáti-
co).

El 7-fenoxiacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de
metilo

rmn (CDCl₃): delta 3,40 (s, 2H, C₂H₂)
25 delta 3,80 (s, 3H, éster de metilo)
delta 3,87 (s, 3H, metoxi de C₃)
delta 4,57 (s, 2H, CH₂ de cadena late-
ral)
delta 5,07 (d, 1H, C₆H)
30 delta 5,60 (q, 1H, C₇H)



1978

1

delta 6,73-7,53 (m, 5H, H aromático)

delta 7,78 (d, 1H, amida NH).

El 7-fenoxiacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo

5

rmn (CDCl₃): delta 3,27 (s, 2H, C₂H₂)

delta 3,77 (s, 6H, p-OCH₃ y 3-OCH₃)

delta 4,55 (s, 2H, CH₂ de cadena lateral)

delta 5,00 (d, 1H, C₆H)

10

delta 5,15 (s, 2H, éster CH₂)

delta 5,53 (q, 1H, C₇H)

delta 6,67-7,50 (m, 9H, H aromático)

delta 7,75 (d, 1H, amida NH).

El 7-acetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro bencilo

15

rmn (DMSO d₆): delta 1,95 (s, 3H, 7-acetamido CH₃)

delta 3,70 (s, 2H, C₂H₂)

delta 3,90 (s, 3H, metoxilo)

delta 5,09 (d, 1H, C₆H)

20

delta 5,40 (s, 2H, éster CH₂)

delta 5,47 (q, 1H, C₇H)

delta 7,6-8,2 (m, 4H, H aromático).

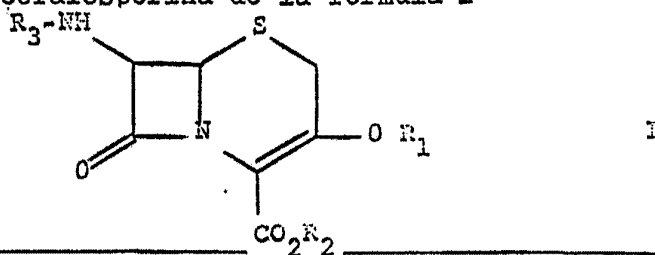
En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes

25

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar los éteres de 3-alcoxi-cefalosporina de la fórmula I

30





1 en donde:

R_1 es alquilo de C_1-C_4 ;

R_2 es un grupo formador de éster fácilmente
removible, y

5 R_3 es un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico, caracterizado por tratar un éster del ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico con una base no hidroxílica y un alquilfluorosulfonato de C_1-C_4 en un disolvente orgánico no reactivo.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el disolvente es hexametilfosfortriamida.

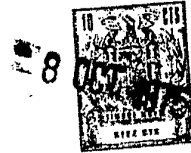
13 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que la base es ter-butóxido de potasio.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el alquilfluorosulfonato es metilfluorosulfonato.

20 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el alquilfluorosulfonato es etilfluorosulfonato.

25 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LOS ETÉRES DE 3-ALCOXI-CEFA
LOSPORINA.

30



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diecisiete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 8 Octubre 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.

Handwritten signature of Bernardo Ungria.

10

15

20

25

30