

443467

13 DIC. 1975

P.- 61.223

Case 2031X-33  
Spain  
Div. I

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de SCHERICO LTD.

entidad suiza

Int. Cl.:

C07D//K61K

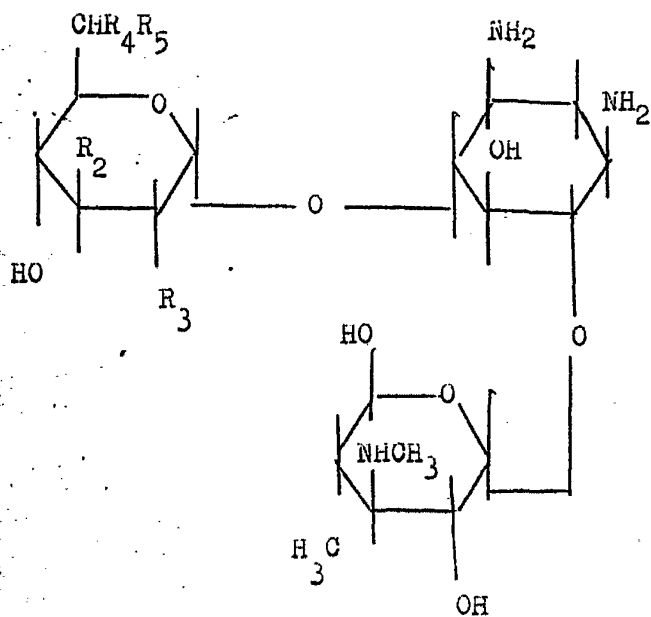
establecida en Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PSEUDOTRISACARIDOS ACTIVOS COMO ANTIBIOTICOS"

- 1 -

POOR  
QUALITY

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de pseudotrisacáridos activos como antibióticos de la fórmula general I



20 y sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sus derivados oxazolidínico de la base de Schiff, en que, en la fórmula

$R_2$  representa hidrógeno o hidroxilo;

$R_3$  representa hidroxilo, amino o alcohol inferior-amino monosustituído;

$R_4$  representa hidrógeno o alcohol inferior; y

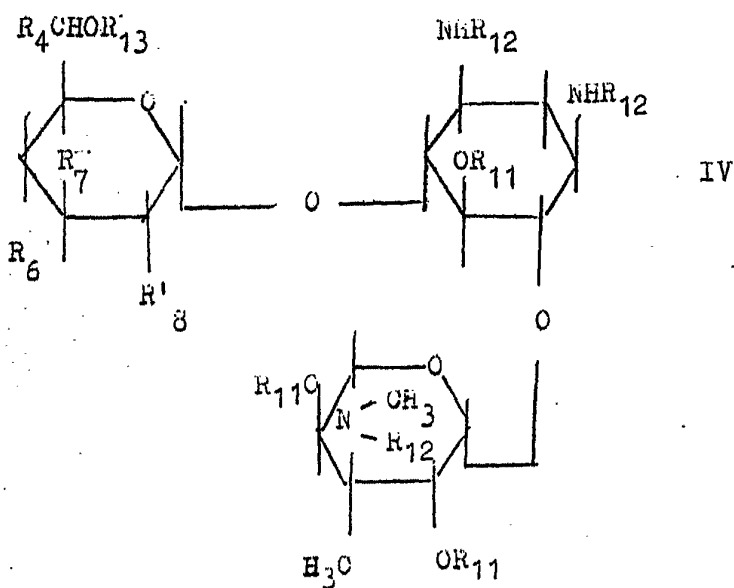
$R_5$  representa amino o alcohol inferior-amino mo-

25

nosustituído;

con la condición de que cuando  $R_2$  es hidroxilo,  $R_4$  es hidrógeno o metilo y  $R_3$  es amino o hidroxilo, entonces  $R_5$  debe ser alconil inferior-amino monosustituído.

El procedimiento comprende convertir el grupo  $-OR_{13}$  en posición 6' de un compuesto de la fórmula general



en que  $R_4$  es tal como arriba se ha definido, y  $R_6$  es  $OR_{11}$ ,  $R_7$  representa hidrógeno o  $-CR_{11}$ ,  $R'_8$  representa  $-OR_{11}$  o  $-NRR_{12}$ ,  $R$  es hidrógeno o alcoholo in-

5 inferior,  $R_{11}$  es hidrógeno o un grupo protector de hidróxi,  $R_{12}$  es un grupo protector de amino y  $R_{13}$  es un grupo protector de hidróxi, y en que  $R_{12}$  en posición 3" juntamente con  $R_{11}$  en posición 4" pueden representar un grupo protector; en el grupo -NHR, siendo R tal como arriba se ha definido, y someter al compuesto así obtenido a una eliminación de todos los grupos protectores presentes en la molécula, seguido, si se desea, por la preparación de una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable o un derivado oxazolidínico de base de Schiff's de un compuesto así obtenido de fórmula I.

10 Este procedimiento representa un modo conveniente de preparar 6'-amino- o 6'-alcohol inferior-amino monosustituído-pseudotrisacáridos a partir de los correspondientes compuestos 6'-hidroxílicos. Son ilustrativos el 3'-desoxi-6'-N-metil-antibiótico JI-20A preparado a partir de 3'-desoxigentamicina  $X_2$ , el 3'-desoxi-antibiótico JI-20A preparado a partir de 3'-desoxigentamicina  $X_2$ , el 6'-N-metil-antibiótico JI-20A preparados a partir de gentamicina  $X_2$ , y la 6'-N-metil-gentamicina B preparadas a partir de  $\alpha$ -D-glucopiranosil (1  $\rightarrow$  4) garamina. En el compuesto de fórmula IV  $R_{13}$  es preferiblemente tosilo y la conversión del grupo -OR<sub>13</sub> en el grupo -NHR se efectúa

túa o bien por reacción con  $\text{RNH}_2$  o  $\text{RNHNH}_2$  (seguida por hidrogenación catalítica), o por reacción con una azida y subsiguiente reducción del producto de la reacción.

5

El término "inferior" se utiliza aquí para describir grupos alcohilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo.

10

Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas de una manera convencional. Los ácidos preferidos para esta conversión son ácidos orgánicos e inorgánicos, comprendiendo ácidos carboxílicos o sulfónicos, monovalentes o polivalentes, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos. Ejemplos de ellos son ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos amino-carboxílicos, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido cinámico o hidrácidos halogenados tales como ácido clorhídrico. Los derivados oxazolidínicos de base de

15

20

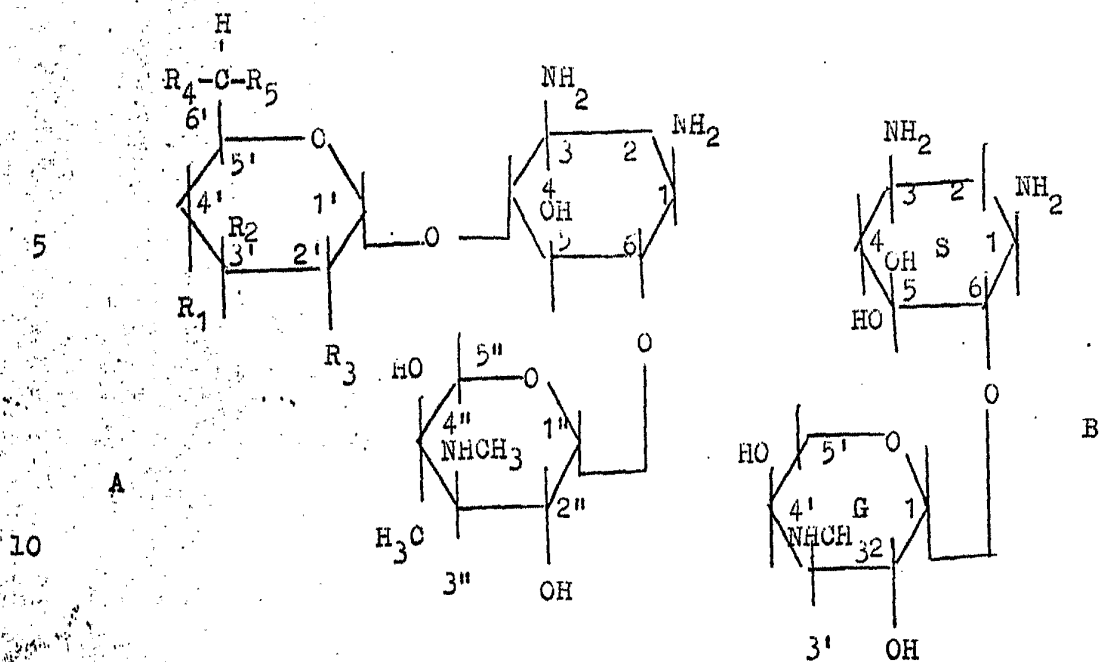
25

Schiffs de los compuestos de la fórmula I pueden obte-

nerse de acuerdo con técnicas normales (véase patente británica 1.314.058) y representan aquellos compuestos de la fórmula I en que un anillo de oxazolidina está condensado con el anillo de garosamina del pseudotrisacárido.

La nomenclatura aquí empleada puede ser descrita del siguiente modo:

Cuando el elemento estructural básico es el nombre genérico de un pseudotrisacárido (tal como gentamicina X<sub>2</sub>, gentamicina B) la numeración de las posiciones es tal como se indica en la fórmula A abajo dada, y cuando el elemento estructural básico es garamina  $\beta$ -L-arabinopiranosil-(1  $\rightarrow$  6)-2-desoxi-D-estreptamina la numeración de las posiciones es tal como se indica en la fórmula B abajo dada (la fórmula B muestra la estructura de garamina que está compuesta por el anillo 2-desoxi-D-estreptamina "S" y el anillo garosamina "G")



El término "grupo protector de amino" es bien conocido en química orgánica y se refiere a un gran número de grupos apropiados para bloquear temporalmente (término sinónimo de proteger) un radical amino en una molécula de las reacciones químicas a que ésta está siendo sometida, pero que son fácilmente eliminables después de que se ha efectuado una reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Ilustrativos de estos grupos son grupos arilo, arilalcoholo, acilo, alcóxicarbonilo y aralcoxicarbonilo no sustituidos, así como funcionalmente sustituidos. Ejemplos comunes de grupos protectores de amino son bencilo, 4-nitrobencilo, trifenilmetilo, 2,4-dinitrofenilo, acetilo,

propionilo, benzoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo, carbobenzoxi, y 4-metoxibenciloxi-carbonilo. Es particularmente preferido el grupo carbobenzoxi y, en algunos casos, el grupo acetilo o 2,4-dinitrofenilo.

El término "grupos protectores de hidroxí" es similarmente un término bien conocido en la técnica y se refiere a los grupos que son apropiados para bloquear temporalmente y proteger de este modo a un radical hidroxí en una molécula de reacciones químicas a que ésta está siendo sometida, pero que son fácilmente eliminables después de que se ha efectuado una reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Ilustrativos de estos grupos son grupos arilo, arilalcoholo, acilo, alcoxicarbonilo y aralcoxycarbonilo no sustituidos así como funcionalmente sustituidos. Ejemplos comunes de grupos protectores de hidroxí son bencilo, para-nitrobenzoilo, tosilo o acetilo. Se prefiere particularmente el grupo acetilo.

Los compuestos de fórmula IV pueden ser preparados bloqueando los grupos amino y, al menos, el grupo hidroxí en posición 6' de un pseudotrisacárido adecuadamente sustituido que tiene grupos amino e hidroxí libres. Los últimos compuestos son bien conocidos

o pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la patente belga 805.648. Un método preferido consiste en bloquear todos los grupos amino de un pseudotrisacárido que tiene grupos amino e hidroxilibrés, luego introducir el grupo protector de hidroxilibrés en posición 6', preferiblemente tosilo, y luego, si se desea, bloquear otros grupos hidroxilibrés con grupos protectores. Los compuestos de fórmula IV, en que todos los grupos amino y el grupo hidroxilibrés en posición 6' están protegidos son utilizados preferiblemente para reaccionar con  $RNH_2$  ó  $RNHNH_2$ , mientras que, si se desea trabajar pasando por la azida, el compuesto de partida preferido de fórmula IV es un pseudotrisacárido completamente protegido o un pseudotrisacárido en que todos los grupos amino e hidroxilibrés están protegidos con la excepción del 5-hidroxilibrés. El grupo tosilo en posición 6' puede ser introducido también bloqueando un pseudotrisacárido, en que todos los grupos amino están protegidos, con tritilo en posición 6', luego bloqueando todos los otros grupos hidroxilibrés con acetilo (exceptuando al hidroxilibrés en posición 5), y luego disociando el grupo tritilo e introduciendo el grupo tosilo deseado.

Tal como se utiliza aquí, el término "bloqueo" de un grupo amino o de un grupo hidroxilibrés o el

término "introducción de un grupo protector de hidrox-  
xi o amino" se utilizan para describir una reacción  
de condensación de un derivado reactivo de un compues-  
to que contiene el grupo protector con el compuesto  
5 que tiene uno o más grupos hidroxilo y/o amino libres.  
Ilustrativos de los derivados reactivos son anhídridos  
de ácidos o compuestos Pg-Z, en que Pg es el grupo  
protector y Z es un grupo apto para ser eliminado en  
las condiciones de reacción empleadas. Ejemplos espe-  
cíficos son cloruro de carbobenzoxilo, cloruro de  
10 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, anhídrido de ácido acé-  
tico, cloruro de tosilo, cloruro de tritilo, bromuro  
de bencilo, ácido tiolacético, 2,4-dinitrofluoroben-  
ceno, y 2,2-dimetoxipropano. La reacción se realiza en  
15 un disolvente orgánico inerte o en agua y, si es ne-  
cesario, en la presencia de un aceptador de ácido.  
Un disolvente y aceptador de ácido apropiado es piri-  
dina. Si se desea introducir el grupo carbonilo como  
un grupo protector formador de puente en posiciones 3  
20 y 4 del anillo de garosamina (posiciones 3' y 4' en  
garosamina), un compuesto que tiene un grupo hidroxilo  
libre en posición 4 y en que el átomo de nitrógeno  
en posición 3 juntamente con un grupo protector de  
amino forma un carbamato, es sometido a condiciones al-  
25 calinas. Condiciones alcalinas apropiadas pueden ser

proporcionadas por medio de hidróxido de amonio, óxido de bario, hidróxido de bario o hidruro de sodio.

#### Ejemplo 1

5 3'-desoxigentamicina X<sub>2</sub> (900 mg) fue disuelta en agua (25 ml) que contenía carbonato de sodio (0,5 g) y se añadió cloruro de carbobenzoxilo (4 ml). La mezcla fue agitada a 25°C durante dieciocho horas. El material insoluble fue separado por filtración, 10 secado y cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (110 x 2,5 cm) utilizando metanol al 5% en cloroformo en calidad de eluyente. Se obtuvo 1,3,2',3''-tetra-N-carbobenzoxi-3'-desoxigentamicina X<sub>2</sub> en forma de un sólido amorfo incoloro (1,06 g), (Encontrado: C, 60,90; H, 6,36; N, 5,70. C<sub>51</sub>H<sub>62</sub>N<sub>4</sub>O<sub>17</sub> requiere: C, 61,07; H, 6,23; N, 5,59%),  $[\alpha]_D^{26} + 76,5^{\circ}$  (DMSO),  $\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3300, 1690, 1540, 1035 cm.<sup>-1</sup>  $\delta$  (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\tau$  0,90 (3H, ancha, s, 4''-CH<sub>3</sub>), 2,98 (3H, ancha s, 3''-NCH<sub>3</sub>), 5,02 (8H, ancha s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCO) y 7,32 ppm (2OH, ancha s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCO).

15 20 25 1,3,2',3''-tetra-N-carbobenzoxi-3'-desoxigentamicina X<sub>2</sub> (0,99 g) y cloruro de tritilo (0,293 g) fueron disueltos en piridina anhidra (10 ml) y se dejó permanecer la mezcla de reacción a 25°C. Después de veinticuatro horas se añadió cloruro de tritilo

adicional (0,114 g). Tras cuarenta y seis horas la  
mezcla de reacción fue vertida en agua enfriada con  
hielo y el derivado de tritilo fue separado por fil-  
tración y secado (1,22 g). Este último fue recogido  
5 en piridina anhidra y se añadió anhídrido acético  
(4 ml). Después de dieciocho horas a 25°C la solución  
fue vertida en agua enfriada con hielo y el preci-  
pitado fue recogido. La cromatografía sobre una co-  
luna de gel de sílice (110 x 2,5 cm) utilizando me-  
tanol al 2% en cloroformo en calidad de eluyente dió  
10 4',2"-di-O-acetil-1,3,2',3"-tetra-N-carbobenzoxi-3'-  
desoxi-6'-O-tritil-gentamicina X<sub>2</sub> en forma de un sólido  
amorfo incoloro (0,9 g).

4',2"-di-O-acetil-1,3,2',3"-tetra-N-carbo-  
15 benzoxi-3'-desoxi-6'-O-tritilgentamicina X<sub>2</sub> (0,9 g)  
fue disuelta en ácido acético glacial (35 ml) y la so-  
lución fue calentada sobre un baño de vapor de agua  
durante tres horas. La mezcla fue evaporada hasta se-  
quedad y el residuo fue recogido en cloroformo, lava-  
do con agua, secado (sobre K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporado para  
20 dar 4',2"-di-O-acetil-1,3,2',3"-tetra-N-carbobenzoxi-  
-3'-desoxigentamicina X<sub>2</sub> en forma de un sólido amorfo  
incoloro (0,61 g). Este último fue disuelto en piridi-  
na (10 ml) y se añadió cloruro de tosilo (0,6 g). La  
mezcla de reacción fue dejada reposar a 25°C durante  
25

veintitrés horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua enfriada con hielo, fue extraída con cloroformo y este último extracto fue lavado con agua, secado (sobre  $MgSO_4$ ) y evaporado para dar una goma. El producto bruto fue cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (110 x 2,5 cm) y fue eluido con metanol al 3,5% en cloroformo para dar 4',2"-di-O-acetil-1,3,2',3"-tetra-N-carbobenzoxi-3'-desoxi-6'-O-tosilgentamicina  $X_2$  en forma de un sólido amorfo incoloro (163 mg), (Encontrado: C, 59,87; H, 5,87; N, 4,26; S, 2,75.  $C_{62}H_{72}N_4O_{21}S$  requiere: C, 59,99; H, 5,85; N, 4,51; S, 2,58%),  $\nu$  max ( $CHCl_3$ ) 3400, 3300, 1725, 1500, 1220, 1030  $cm^{-1}$ ,  $\delta$  ( $CDCl_3$ )  $\tau$  0,99 (3H, ancha s, 4"-CH<sub>3</sub>) 1,83 (6H, ancha s, 4',2"-OAc), 2,41 (3H, ancha s,  $CH_3C_6H_4SO_2O-$ ), 2,88 (3H, ancha s, 3"-NCH<sub>3</sub>), 5,02 (8H, ancha m,  $C_6H_5CH_2OCO$ ) y 7,27, 7,31, 7,69, 7:82 ppm (24H, ancha s, aromático H).

4',2"-di-O-acetil-1,3,2',3"-tetra-N-carbobenzoxi-3'-desoxi-6'-O-tosilgentamicina  $X_2$  (144 mg) fue disuelta en metanol anhidro (2 ml) y fue saturada con metilamina a 0°C. La solución fue calentada a 135°C en un tubo bomba herméticamente cerrado, durante dieciocho horas. La solución fue enfriada y evaporada hasta sequedad. El residuo fue calentado a reflujo con hidróxido de sodio acuoso al 5% (3 ml) durante dieciocho ho-

ras. La solución fue neutralizada con resina Amberlite  
IRC 50 y la suspensión fue transferida a una columna  
y lavada con agua. El antibiótico bruto fue eluido  
desde la resina con hidróxido de amonio 1,5 N y la  
5 solución fue evaporada hasta sequedad. El residuo fue  
calentado a reflujo con hidrato de hidrazina (1 ml)  
a 125°C durante veinticuatro horas, y luego fue evapo-  
rado hasta sequedad. El residuo fue cromatografiado  
sobre una columna de gel de sílice (110 x 1 cm) uti-  
lizando la fase inferior de un sistema de cloroformo-  
10 -metanol-hidróxido de amonio concentrado (1:1:1) en  
calidad de eluyente. Las fracciones oportunas fueron  
combinadas, hechas pasar sobre resina Amberlite MKA  
401S (forma OH<sup>-</sup>), y fueron liofilizadas para dar O-2-  
15 -amino-6-metilamino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-glucopira-  
nosil-(1 ---> 4)-garamina (20 mg) en forma de un só-  
lido amorfo incoloro, m/e (M<sup>+</sup> + 1) 480.

En general, los nuevos pseudotrisacáridos  
de este invento pueden ser utilizados para tratar di-  
20 versos tipos de infecciones microbianas, virales,  
helmínticas y protozoicas susceptibles. Estas acti-  
vidades antihelmínticas, antiprotozoicas, antimicro-  
bianas y antivirales pueden ser determinadas con fa-  
lidad mediante ensayos normales "in vivo" e "in vi-  
25 tro" bien conocidos para los técnicos en microbiolo-

gía y virología.

Los compuestos antibacterianos preferidos son 3'-desoxigentamicina B, 3'-desoxi-JI-20A, 3'-desoxi-6'-N-metil-gentamicina B, y 3'-desoxi-6'-N-metil-JI-20A.

5 El compuesto antitrichomonas preferido es 3'-desoxigentamicina B. El compuesto antiamebas preferido es 3'-desoxigentamicina B, Los agentes antihelmínticos preferidos son 3'-desoxi-gentamicina B, y 6'-N-metil-3'-desoxigentamicina B.

10 La actividad típica está ilustrada por las siguientes tablas que muestran actividades antibacterianas y antiprotozoicas.

15

20

25

TABLA I

Organismo	Concentración inhibitoria mínima (CIM) (mcg/ml)	
	3'-desoxi-JI-20A	3'-desoxi-6'-N-metil-gen tamicina B
<u>Staphylococcus aureus</u>	0,08-0,3	< 0,1-0,3
<u>Streptococcus pyogenes C</u>	0,0-7,5	< 0,1-17,5
<u>Bacillus subtilis</u>	< 0,05	< 0,1
<u>Escherichia coli</u>	0,08	< 0,1-0,75
<u>Escherichia coli</u> (resis- tente a N,K)	0,08-0,8	0,75-17,5
<u>Escherichia coli</u> (resis- tente a G)	> 25	7,5- > 25
<u>Escherichia coli</u> (resis- tente a T)	17,5	> 25
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	0,06-0,8	< 0,1-3,0
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> (resistente a G)	> 25	3,0- > 25
<u>Klebsiella pneumoniae</u> (resistente a N, K)	0,08	0,3-0,75
<u>Klebsiella pneumoniae</u> (resistente a G)	7,5-> 25	> 25
<u>Providencia</u>	> 25	3,0
<u>Proteus mirabilis</u>	0,3	0,75-3,0
<u>Salmonella typhimurium</u>	0,3	0,75
<u>Serratia marcessans</u>	3,0	3,0

N = neomicina; K = kanamicina; G = garamicina; T = tobramicina.

Los nuevos compuestos de este invento son  
útiles en cuanto a su aplicación farmacológica para tra-  
tar estados provocados por organismos susceptibles tan-  
to en seres humanos como en otras especies de animales.  
5 Además, los compuestos de este invento son capaces de  
proporcionar un método para conservar ciertos prepara-  
dos medicinales, veterinarios y cosméticos contra el  
deterioro causado por microbios, el cual comprende in-  
corporar dicho compuesto en el preparado en el que se  
10 desea la conservación.

Quando se utilizan por vía tópica o por vía  
local, los nuevos compuestos pueden ser formulados en  
formas de dosificación en que los compuestos represen-  
tan desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10%  
15 en peso. En aquellos casos en que la forma de dosifica-  
ción está proyectada para administración por vía oral,  
los compuestos de este invento pueden ser administra-  
dos para proporcionar desde aproximadamente 10 hasta  
aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal  
20 y por día. Si se emplea la vía parenteral se utiliza  
un margen de dosificación de aproximadamente 2 a apro-  
ximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal y  
por día.

Los compuestos de este invento pueden ser  
25 \* formulados en formas de dosificación como único ingre-

diente activo o pueden ser utilizados en combinación con otros ingredientes activos.

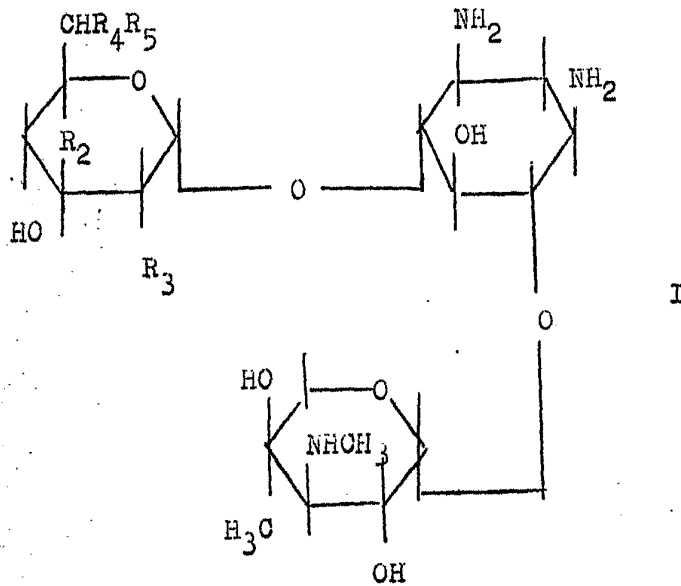
La presente solicitud que corresponde a las presentada en los Estados Unidos de América, el 27 de Agosto de 1.973, bajo el Número 351.914 y 1 de Octubre de 1.973, Número 14053/73, se acogen a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de pseudotrisacáridos activos como antibióticos que tie-

nen la fórmula general



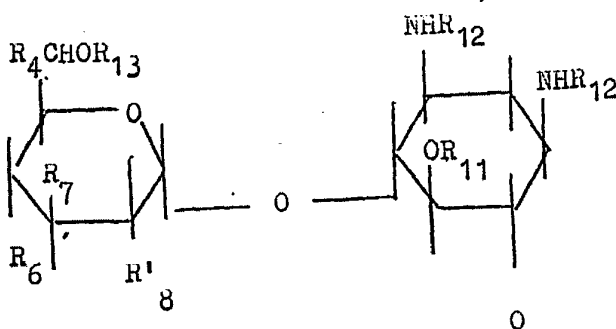
20 y de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables y de sus derivados oxazolidínicos de base de Schiff, en que, en la fórmula,  $R_2$  representa hidrógeno o hidroxilo;  $R_3$  representa hidroxilo, amino o alcohol inferior-amino monosustituído,  $R_4$  representa hidrógeno o alcohol inferior; y  $R_5$  representa amino o alcohol inferior-amino monosustituído con la condición de que cuando  $R_2$  es hidroxilo,  $R_4$  es hidrógeno o metilo y  $R_3$  es amino o hidroxilo, entonces  $R_5$  debe ser

25

alcohol inferior-amino monosustituído, que comprende  
 convertir el grupo  $-OR_{13}$  en posición 6' de un compues-  
 to de la fórmula general

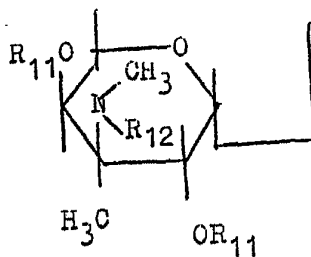
5

10



IV

15



20

en que  $R_4$  es tal como se define anteriormente,  $R_6$  es  
 $-OR_{11}$ ,  $R_7$  representa hidrógeno o  $-OR_{11}$ ,  $R'8$  represen-  
 ta  $-OR_{11}$  o  $-NRR_{12}$ ,  $R$  es hidrógeno o alcoholo inferior,  
 $R_{11}$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,  $R_{12}$   
 es un grupo protector de amino y  $R_{13}$  es un grupo pro-

25

5 tector de hidroxilo, y en que  $R_{12}$  en posición 3" juntamente con  $R_{11}$  en posición 4" pueden representar un grupo protector; en el grupo -NHR, siendo R tal como se define anteriormente, y someter al compuesto obtenido de este modo a una eliminación de todos los grupos protectores presentes en la molécula, y, si se desea, preparar una sal de adición de ácido o un derivado oxazolidínico de base de Schiff farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I así obtenido.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en que  $R_{13}$  en posición 6' es tosilo.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, en que la conversión se efectúa por medio de  $RNH_2$  o  $RNHNH_2$ , siendo R tal como se define en la reivindicación 1ª.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 2ª, en que el grupo -NHR es amino y la conversión se efectúa por medio de conversión de  $-OR_{13}$  en azido y subsiguiente reducción de éste.

20 5ª.- Procedimiento para la preparación de pseudotrisacáridos activos como antibióticos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25

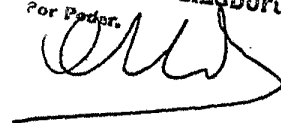
Esta Memoria consta de veintidós hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

13 DIC. 1975

P.A.

Alberto de Elizaburu  
por Poder.



11.10.75/RTA.-