



ESPAÑA

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

19 ES
21
22

NUMERO	471616
FECHA DE PRESENTACION	4-7-78

20 A 1

RAN 4303/7

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
813.068	5 Julio 1977	U.S.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PROS-GLANDINA"

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

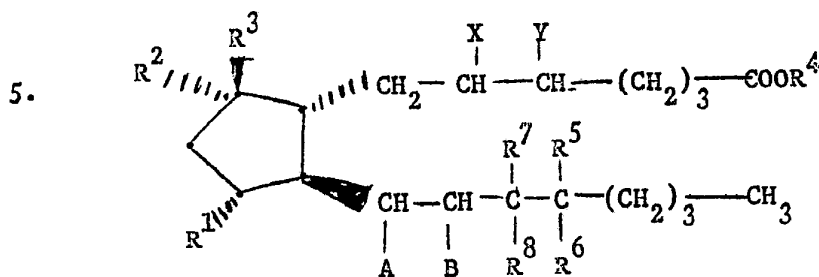
72 INVENTOR (ES)
PERRY ROSEN

73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE S.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos derivados de prostaglandina de la fórmula



en donde

10. R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;
 R^2 es hidroxilo;
 R^3 es hidrógeno; o
 R^2 y R^3 tomados juntos son oxo;
 R^4 es hidrógeno o alquilo inferior;
15. R^5 es flúor, alquilo inferior o trifluorometilo;
 R^6 es hidrógeno, flúor o alquilo inferior;
 R^7 es hidrógeno;
 R^8 es hidroxilo; o
 R^7 y R^8 tomados juntos son oxo;
20. A y B, y X e Y son, individualmente, hidrógeno o forman un enlace carbono a carbono;
con la salvedad de que R^2 y R^3 tomados juntos son oxo cuando R^7 y R^8 tomados juntos son oxo;
y con la salvedad ulterior de que A y B son hidrógeno cuando R^7 es hidrógeno;
- 25.

y con la tercera salvedad de que X e Y forman un enlace carbono a carbono cuando R¹ y R⁷ son ambos, simultáneamente, hidrógeno, sus enantiómeros y racematos.


5. El invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de los derivados de prostaglandina de la fórmula I y a los nuevos intermediarios formados en dicho procedimiento. En un aspecto ulterior el invento se refiere a nuevos preparados farmacéuticos que
10. contienen un derivado de prostaglandina de la fórmula I.

- Tal como se utiliza en esta solicitud el término "alquilo inferior" incluye grupos alquílicos de cadena lineal y de cadena ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo y etilo. Asimismo, tal como
15. aquí se utiliza, el término "ácidos alcanóicos inferiores" abarca un ácido alcanóico de 1 a 7 átomos de carbono tal como ácido fórmico y ácido acético. Igualmente tal como aquí se utiliza el término "halógeno" o "halo", a menos que se indique de otro modo, comprende flúor,
20. cloro, bromo y yodo.

- En el procedimiento de este invento todos los compuestos que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden producirse como mezclas racémicas. Estas mezclas racémicas que se obtienen pueden resol-
25. verse en las etapas apropiadas del procedimiento de

este invento siguiendo métodos bien conocidos en el arte, después de lo cual pueden obtenerse productos subsiguientes como los enantiómeros ópticamente puros correspondientes. Por otra parte, puede producirse

5. se el enantiómero o racemato de la fórmula I ópticamente activo reivindicado dependiendo de la forma óptica del compuesto de la fórmula II utilizado como material de partida.

10. En la representación gráfica de los compuestos que se exponen en esta solicitud, una línea de grosor en aumento () indica un sustituyente que se encuentra en la orientación beta (sobre el plano de la molécula), y una línea de trazos (////) indica un sustituyente que se encuentra en la orientación alfa (por debajo del plano de la molécula). Se entenderá que las representaciones gráficas de los compuestos que se exponen en toda la descripción se ofrecen por conveniencia y debe interpretarse que abarcan otras formas incluyendo enantiómeros y racematos y no deben interpretarse como limitadas a la forma particular representada.
- 15.
- 20.

- Asimismo, tal como aquí se utiliza, el termino "arilo" significa grupos hidrocarbónicos aromáticos mononucleares tal como fenilo, tolilo, etc. que pueden estar insustituídos o sustituidos en una o mas
- 25.

- posiciones un substituyente de alquilandioxilo inferior, halógeno, nitro, o alcoxilo inferior y grupos arílicos polinucleares tal como naftilo, antrilo, fenantrilo, azulilo, etc., que pueden estar substituidos por uno
5. o mas de los grupos antes citados. Los grupos arílicos preferidos son los grupos arílicos mononucleares substituidos o insubstituidos, particularmente fenilo. El término "aril-alquilo inferior" comprende grupos en donde arilo y alquilo inferior tienen el significado
10. antes indicado, particularmente bencilo.

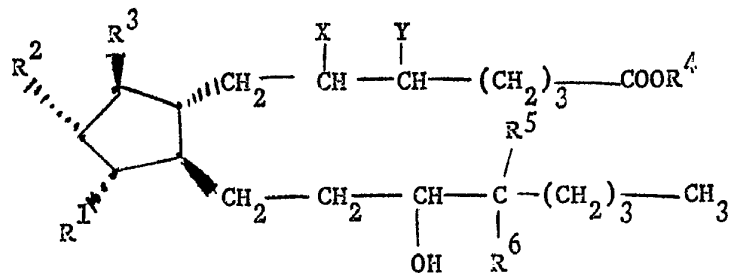
- Tal como también aquí se utiliza, el término "carboxilo protegido con un grupo convertible a éste por hidrólisis" comprende cualquier grupo protector de ácido orgánico convencional que puede separarse mediante
15. hidrólisis. Los grupos protectores de ácido orgánico preferidos son los ésteres. Cualquier éster convencional que pueda hidrolizarse para ofrecer el ácido puede utilizarse como el grupo protector. Ejemplos de ésteres útiles para esta finalidad son los ésteres de alquilo inferior,
20. particularmente los ésteres de metilo y etilo, los ésteres de arilo, particularmente el éster de fenilo y los ésteres de aril-alquilo inferior, particularmente el éster de bencilo.

- Tal como aquí se utiliza, el término "grupo
25. de éster o éter hidrolizable" designa cualquier éster o

éter que pueda hidrolizarse para proporcionar el grupo hidroxílico. Ejemplos de grupos de éster útiles para esta finalidad son aquellos en donde la fracción acilíca se deriva de un ácido alcanoico inferior, aril-alcanoico inferior, fosfórico, carbónico o alcan-dicarboxílico inferior. Entre los ácidos que pueden utilizarse para formar estos grupos de éster son los anhídridos de ácido y los haluros de ácido, de preferencia los cloruros y bromuros, prefiriéndose los anhídridos de ácidos alcanoico inferior, por ejemplo, anhídrido acético y anhídrido caproico, los anhídridos de ácido aril-alcanoico inferior, por ejemplo, anhídrido de ácido benzoico, anhídrido de ácido alcan-dicarboxílico inferior, por ejemplo anhídrido succínico, y cloroformatos, por ejemplo, tricloroetilcloroformato. Un grupo protector etéreo apropiado es, por ejemplo, el éter tetrahidropiránico o el éter 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-piranílico. Otros son los éteres arilmetílicos tal como los éteres de bencilo, bencidrilo, o tritilo o éteres de alfa-alcoxilo inferior-alquilo inferior, por ejemplo éteres metoximetílicos o alílicos, o éteres trialquil-silílicos tal como éter trimetil-silílico o éteres dimetil-tercibutil-silílicos.

Un grupo de los compuestos de la fórmula I puede representarse por la fórmula

25.



5.

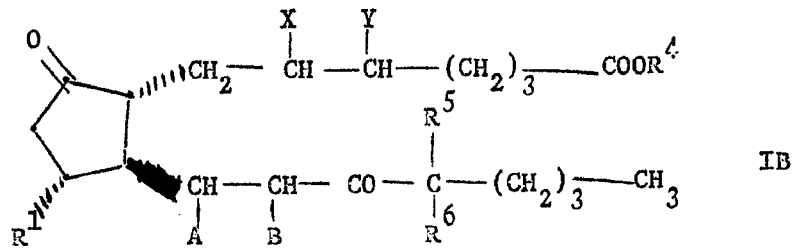
en donde

R^1 a R^6 , X e Y tienen el significado antes indicado con la salvedad de que X e Y forman un enlace de carbono a carbono cuando R^1 es hidrógeno.

10.

Otro grupo particularmente interesante de compuestos de la fórmula I se representa por medio de la fórmula

15.



20.

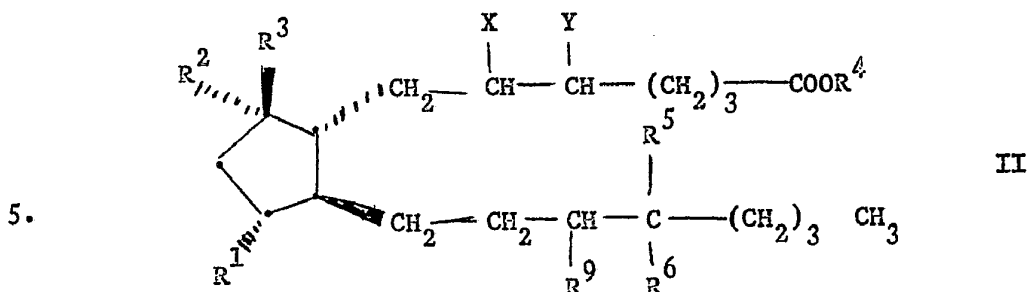
en donde

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , A, B, X e Y tienen el significado antes indicado.

25.

De conformidad con este invento los compuestos de la fórmula I se preparan siguiendo un procedimiento que comprende

a) someter un compuesto de la fórmula



en donde

R^9 es hidroxilo protegido con un grupo de éter o éster hidrolizable y

10.

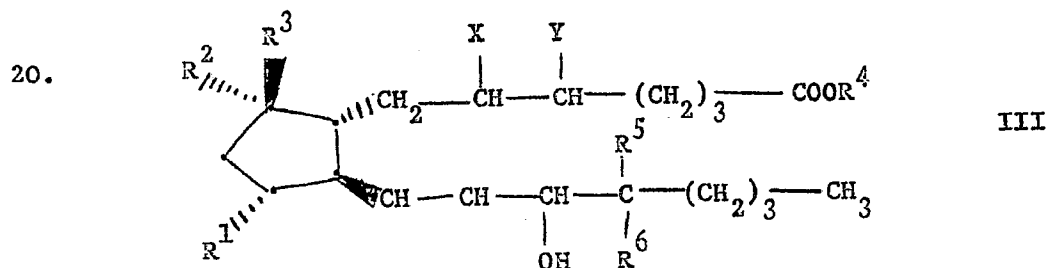
R^1 a R^6 , X e Y tienen el significado antes indicado,

o un enantiómero o racemato respectivo, a hidrólisis del grupo protector R^9 y, si se desea, hidrogenar un enlace carbono a carbono representado por X e Y, y/u oxidar

15.

un grupo hidroxílico para formar un grupo oxo; o bien

b) oxidar el grupo hidroxílico o grupos hidroxílicos en un compuesto de la fórmula



25.

en donde

R^1 a R^6 , X e Y tienen el significado antes indicado, o un enantiómero o racemato respectivo, para formar un compuesto de la fórmula I en donde R^2 y R^3 , R^7 y R^8 , respectivamente, tomados juntos son oxo.

5. La hidrólisis del grupo hidroxílico protegido R^9 puede efectuarse siguiendo cualquier método convencional de hidrólisis de éter y éster, respectivamente.

10. La hidrólisis acuoso ácida puede utilizarse cuando el grupo hidroxílico está protegido a través de un enlace etéreo. Entre los métodos preferidos de hidrólisis de éster se encuentra el tratar el compuesto de la fórmula II con un ácido inorgánico acuoso. Por otra parte, cuando R^9 forma un enlace estérico el grupo

15. hidroxílico puede regenerarse mediante tratamiento con una base en un medio acuoso. En esta conversión puede utilizarse cualquier método convencional de hidrólisis de éster. Entre las bases preferidas se encuentra el hidróxido sódico acuoso. La hidrólisis básica también

20. dosificará el grupo estérico en un compuesto de la fórmula II en donde R^4 es alquilo inferior para producir un compuesto de la fórmula I en donde R^4 es hidrógeno. Por consiguiente, cuando se desea producir un compuesto de la fórmula I en donde R^4 es alquilo en la formación del sustituyente

25. R^9 debe utilizarse un grupo protector de éter tal como

tetrahidropiranióxido.

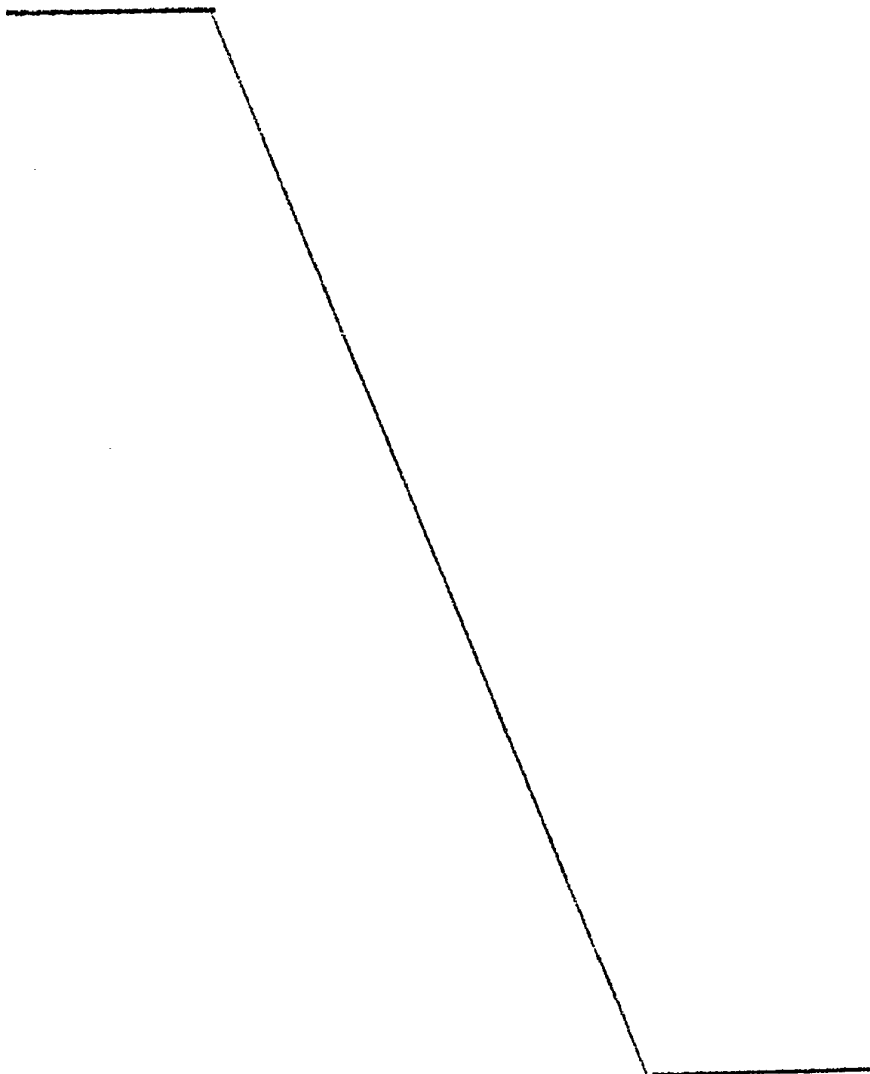
5. La hidrogenación de un enlace carbono a carbono representado por X e Y subsiguiente a la hidrólisis de R⁹ en un compuesto de la fórmula II puede llevarse a cabo siguiendo cualquier método convencional de hidrogenación tal como hidrogenación catalítica.

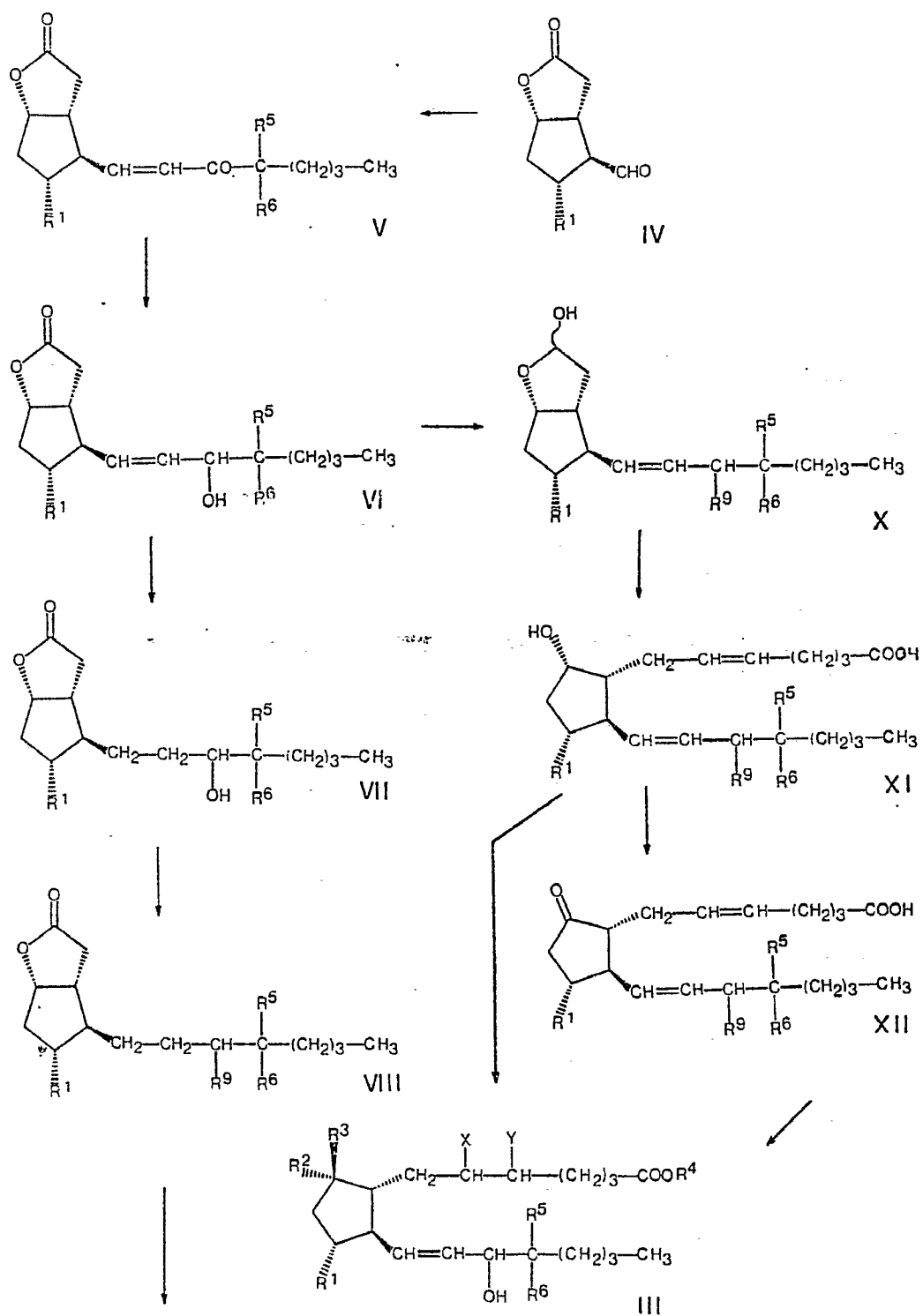
10. Entre los métodos preferidos de hidrogenación se encuentra el hacer reaccionar estos compuestos con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino u óxido de platino. Para llevar a cabo esta conversión puede utilizarse cualquier catalizador de hidrogenación convencional. Las condiciones utilizadas en esta reacción son las condiciones convencionales para la reacción de hidrogenación.

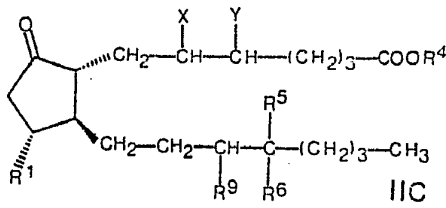
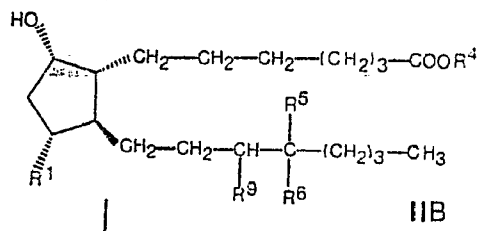
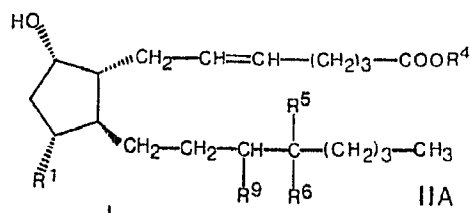
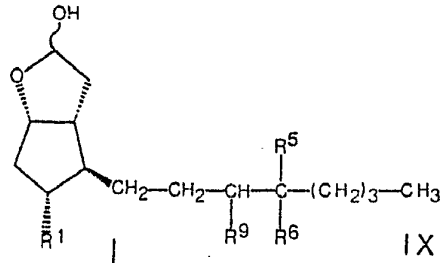
15. La oxidación de un grupo hidroxílico subsiguiente a la hidrólisis de R⁹ en un compuesto de la fórmula II y la oxidación del grupo hidroxílico o grupos hidroxílicos en un compuesto de la fórmula III puede llevarse a cabo por medio de agentes de oxidación convencionales capaces de oxidar un grupo hidroxílico a un grupo ceto. Entre los agentes oxidantes preferidos se incluyen los agentes de oxidación de cromato tal como trióxido de cromo. En esta conversión puede utilizarse cualquiera de las condiciones convencionales en la oxidación con estos agentes oxidantes.
- 20.
- 25.

Según sea la forma particular del compuesto de la fórmula I deseada, el compuesto de la fórmula II o III que se utiliza como material de partida puede ser un racemato o puede adoptar forma de sus antípodas ópticos.

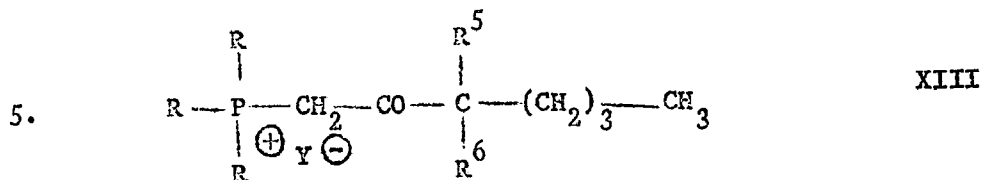
- Los compuestos de partida de la fórmula
5. II y III pueden prepararse siguiendo una secuencia reaccional tal como se expone a continuación







El compuesto de la fórmula IV se convierte en un compuesto de la fórmula V mediante reacción con una sal de fosfonio de la fórmula



en donde

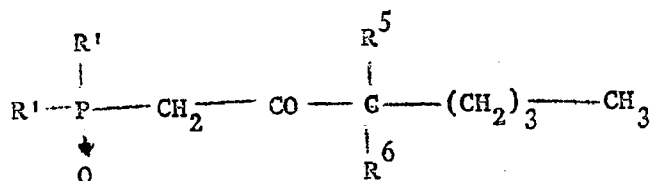
R^5 y R^6 tienen el significado antes indicado, y

R es arilo o di(alquilamino inferior) e

10.

Y es halógeno

o un fosfonato de la fórmula



15.

en donde

R^5 y R^6 tienen el significado antes indicado y

R' es arilo, ariloxilo o alcoxilo inferior.

La reacción del compuesto de la fórmula

IV con la sal de fosfonio para producir un compuesto de

20.

la fórmula V se lleva a cabo a través de una reacción

de Wittig. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse cualquiera de las condiciones convencionales en

las reacciones de Wittig.

La reacción del compuesto de la fórmula IV

25.

con el fosfonato para producir un compuesto de la fórmula V

se lleva a cabo a través de una reacción de Horner. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse cualquiera de las condiciones convencionales en las reacciones de tipo Horner.

5. Los compuestos de la fórmula VI pueden obtenerse tratando el compuesto de la fórmula V con un agente reductor. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse cualquier agente reductor convencional que reduzca selectivamente un grupo ceto o un grupo hidroxílico. Los agentes reductores preferidos son los hidruros, particularmente los hidruros de aluminio, tal como los hidruros aluminicos de metal alcalino, y los borohidruros, tal como los borohidruros de metal alcalino, prefiriéndose mas particularmente el borohidruro de zinc. Para llevar a cabo esta reacción la temperatura y la presión no son críticas y la reacción puede llevarse a cabo a la temperatura del ambiente y la presión atmosférica o a temperatura y presiones elevadas o reducidas. Por lo general se prefiere llevar a cabo esta reacción a una temperatura comprendida entre -30°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Esta reacción de reducción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte convencional, tal como los disolventes orgánicos inertes convenciona
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

les antes citados. Entre los disolventes preferidos se encuentra el metanol, dietoxi-etilenglicol y los éteres, tal como el tetrahidrofurano, éter dietílico y dioxano.

- La conversión de un compuesto de la fórmula VI a un compuesto de la fórmula VII se lleva a
5. cabo mediante hidrogenación. La hidrogenación puede efectuarse bajo las condiciones anteriormente descritas en conexión con la hidrogenación de un enlace carbono a carbono representado por X e Y subsiguiente a la hidrólisis de R⁹ en un compuesto de la fórmula II.
- 10.

- El compuesto de la fórmula VII se convierte en el compuesto de la fórmula VIII esterificando o eterificando el grupo hidroxílico libre con un grupo protector de éter o éster hidrolizable. Esta esterificación o eterificación puede llevarse a cabo siguiendo procedimientos de esterificación o eterificación convencionales. Entre los grupos de éster hidrolizables preferidos se encuentra el alcanoiloxilo inferior, prefiriéndose especialmente el acetoxilo. Entre los grupos de éter hidrolizables preferidos se incluye el tetrahidropiraniilo.
- 15.
- 20.

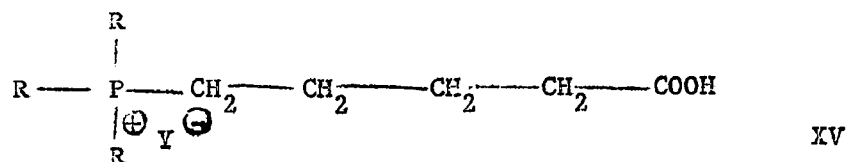
- El compuesto de la fórmula VIII se convierte en el compuesto de la fórmula IX tratando el compuesto de la fórmula VIII con un agente reductor. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse cualquier agente reductor convencional que reduzca selectivamente una lactona a un
- 25.

- lactol. Entre los agentes reductores se incluyen los hidruros, así como los borohidruros de metal alcalino, prefiriéndose particularmente el hidruro de di-isobutil-aluminio. Asimismo esta reacción puede llevarse a cabo utilizando di-(alquilo inferior de cadena ramificada) boranos tal como bis-(3-metil-2-butil)borano). Para llevar a cabo esta reacción la temperatura y la presión no son críticas y la reacción puede llevarse a cabo a la temperatura del ambiente y presión atmosférica o temperatura y presiones elevadas o reducidas. Por lo general se prefiere llevar a cabo esta reacción a una temperatura comprendida entre -70°C y la temperatura del ambiente (20°C). Esta reducción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte convencional.
- Entre los disolventes preferidos se encuentra el dimetoxi-etilenglicol y los éteres tal como tetrahidrofurano, éter dietílico y dioxano.

- El compuesto de la fórmula II-B en donde R^4 es hidrógeno se obtiene del compuesto de la fórmula IX haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula IX con sales de fosfonio de la fórmula

25.





en donde

5. R es arilo o di(alquilo inferior) amino e
Y es halógeno.

- Los compuestos de la fórmula IX reaccionarán con la sal de fosfonio para producir un compuesto de la fórmula II-B con un doble enlace predominantemente cis en la posición 5 de la cadena ácida
10. en un medio disolvente conteniendo hexametilfosforamida con el empleo de bis-trimetil-sililamida sódica en calidad de base. Cuando se utiliza disolventes distintos de hexametilfosforamida o bases distintas de bis-trimetil-sililamida sódica, el compuesto de la fórmula II-B puede
15. formarse con rendimientos mas pobres. Sin embargo, pueden mezclarse disolventes orgánicos inertes convencionales con la hexametilfosforamida para formar el medio disolvente de conformidad con este invento. Cuando
20. se utilizan otros disolventes, estos disolventes pueden ser disolventes orgánicos inertes convencionales. Por otra parte, el sistema disolvente puede contener solo la hexametilfosforamida. Por consiguiente, esta reacción
25. se lleva a cabo utilizando hexametilfosforamida en calidad de disolvente y bis-trimetilsilil-amida sódica en calidad

de base. Para llevar a cabo esta reacción la temperatura y la presión no son críticas y esta reacción puede llevarse a cabo a la temperatura y presión del ambiente. Sin embargo si se desea, pueden utilizarse temperaturas superiores o inferiores. Por lo general se prefiere llevar a cabo esta reacción a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C.

5. El compuesto de la fórmula II-A en donde R^4 es hidrógeno puede convertirse, si se desea, en el compuesto correspondiente de la fórmula II-A en donde R^4 es alquilo inferior siguiendo procedimientos de esterificación convencionales tal como mediante reacción con diazometano.

15. La conversión de los compuestos de la fórmula VI en los compuestos de la fórmula X puede efectuarse en analogía a la conversión de los compuestos de la fórmula VIII en los compuestos de la fórmula IX. De modo análogo la conversión $X \rightarrow XI$ puede efectuarse en analogía a $IX \rightarrow II-A$ y la hidrogenación del doble enlace en la conversión de XI o XII a III puede efectuarse tal como se ha descrito antes para la reacción $II-A \rightarrow II-B$. La esterificación del grupo carboxílico en los compuestos de la fórmula XI y XII puede efectuarse de modo análogo a la esterificación de un ácido carboxílico de la fórmula II-A.

25. Los compuestos de la fórmula I, sus

antípodas ópticos y racematos son útiles como productos farmacéuticos. En particular son útiles como broncodilatadores, agentes antisecretorios, antihipertensivos, agentes antiulcerogénicos y agentes para rebajar la presión sanguínea y para combatir la gastrohiperacidez.

5.

Los compuestos de la fórmula I-A y sus antípodas ópticos y racematos son activos como agentes anti-secretorios, rebajadores de la presión sanguínea y anti-ulcerogénicos y como agentes antihipertensivos.

10.

Los compuestos de la fórmula I-B y sus antípodas ópticos y racematos en donde A y B forman un doble enlace, son también activos como agentes anti-secretorios, agentes rebajadores de la presión sanguínea y agentes antiulcerogénicos.

15.

Los compuestos de la fórmula I-B y sus antípodas ópticos y racematos en donde A y B son hidrógeno, son útiles como agentes anti-secretorios y anti-ulcerogénicos.

20.

La actividad de los compuestos de este invento como agentes rebajadores de la presión sanguínea puede apreciarse a partir de la administración de ácido 11R-metil-16R-fluoro-9,15-dioxo-prosta-(Z)-5-(E)-13-dienoico nat. a ratas mediante la prueba siguiente:

25.

En el presente estudio se utilizaron ratas macho Charles River con un peso de 170-210 gramos.

- La hipertensión DOCA-Na se induce en estas ratas mediante nefrectomía unilateral seguido de implantación subcutánea de una pella de acetato de deoxicorticosterona de 25 ng. Los animales se disponen en jaulas individuales y
5. reciben solución acuosa de cloruro sódico al 0,9% en peso y dieta de comida para rata ad libitum. Se dejan transcurrir dos semanas desde la implantación para el desarrollo de la hipertensión, o sea presión sanguínea sistólica superior a 150 mm de Hg. La presión sanguínea sistólica
 10. se mide indirectamente a partir de la cola de ratas no anestesiadas (retenidas en sujetadores calentados durante 5-10 minutos a 37,38°C) utilizando un transductor de impulsos neumático (cristal piezoeléctrico y puño ocluser). El transductor y puño ocluser se acomplan
 15. a un registrador de dos canales. Las lecturas de control se toman antes de la administración del fármaco y 1, 3, 6, 24, 48 y 72 horas después de la administración del fármaco. Todos los fármacos se preparan frescos en una mezcla de tris(hidroximetil)amino metano
 20. en etanol al 95% (5% en peso/v) y se administran oralmente a las ratas. El placebo utilizado fue la mezcla de tris(hidroximetil)amino-metano en etanol sin fármaco.

Los resultados de esta prueba fueron

25. como sigue:

Actividad oral de análogos de prostaglandina
sobre presión sanguínea sistólica en el modelo
de rata hipertensa DOCA-Na

Dosis (mg/ kg p.o)	N	Presión sanguínea sistólica						
		Tiempo (Horas)						
		0	1	3	6	24	48	72
1,0	6	196±6	200±6	205±6	203±8	199±6	---	---
5,0	6	197±3	175±2 ^{NS}	167±4 ^{NS}	166±3 ^{NS}	163±4 ^{NS}	171±7 ^{NS}	193±6

$P < 0,05$

La actividad de los compuestos de este

invento como agentes anti-secretorios y anti-ulcerogénicos

15. puede apreciarse con la administración de los compuestos

siguientes:

Compuesto A = ácido 11R-metil-16R-fluoro-15R-hidroxi-9-oxo-
prost-(Z)-5-enoico nat.

Compuesto B = ácido 11R-metil-16R-fluoro-9,15-dioxo-prost-

20. -(Z)-5-enoico nat. a ratas mediante la prueba siguiente:

Los compuestos se probaron como depresores

secretorios gástricos en la rata sin anestesia con fistula

gástrica aguda. El día anterior al experimento se catete-

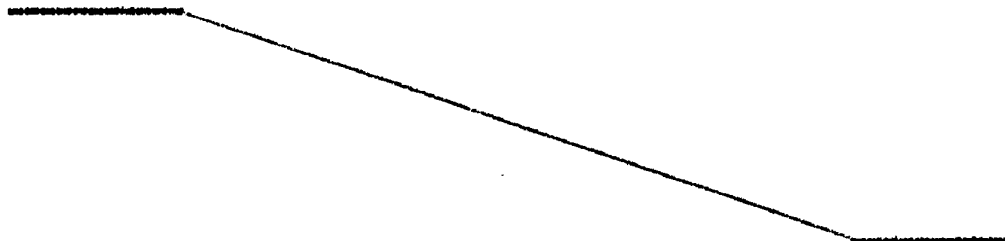
rizaron quirúrgicamente ratas hembra en ayunas (Peso medio

250 g) en la vena cava inferior (para la infusión constante

25. de solución salina y administración de compuestos), el conducto

biliar común (para apartar las secreciones biliares y pancreáticas que pueden afluir causando la contaminación de los contenidos gástricos), el rumen (para la infusión de un pequeño volumen de agua durante el experimento)

5. y el estómago glandular (para la recogida de los contenidos gástricos y su control continuo por medio de un microelectrodo de pH). El día del experimento se inició la infusión de agua a través del estómago durante un período de 60 minutos antes de la administración del fármaco. Durante
10. este período de partida el pH del flujo secretorio fue de alrededor de 1,5 para cada animal. Se recogieron muestras individuales a intervalos de 10 minutos durante este período de partida para controlar el pH. El compuesto disuelto en solución salina se administró por vía intra-
15. venosa (i.v.), 16 microgramos/kg i.v., después de este período de partida y se recogieron continuamente muestras durante 60 minutos. Las muestras de los contenidos gástricos se ensayaron subsiguientemente con respecto al pH, volumen, contenido ácido total ($\mu\text{Eq/cc}$) y secreción de ácido total
20. durante 10 minutos ($\mu\text{Eq}/10$ minutos). Los resultados de esta prueba son los siguientes:



ACTIVIDAD ANTI-SECRETORIA DE ANALOGOS DE PROTAGLANDINA EN LA RATA CONSCIENTE CON

FISTULA GASTRICA AGUDA

Minutos des- pués de la - administrat- ción	Compuesto A ^e		Compuesto B ^e	
	pH ^a	Volumen ^b	pH ^a	Volumen ^b
		Acido Conc. c	Acido Conc. c	Secrec. d
10	5	0	4	0
20	6	0	17	6
30	4	58	33	11
40	5	21	26	2
50	9	9	43	15
60	9	0	25	19
N ^f =		3		2

a% Incremento sobre el punto de partida

b% Inhibición

c% Inhibición (calculada a partir de μ Eq/cc de concentración total de ácido).

d% Inhibición (calculada a partir de μ Eq/período de 10 minutos de secreción total de ácido).

e Cifras redondeadas: 0 = Sin efecto, o aumento en la concentración de iones de hidrógeno.

f Número de ratas probadas.

Los compuestos de la fórmula I-A y I-B

pueden utilizarse por las artes farmacéuticas y veterinarias en una variedad de preparados farmacéuticos o veterinarios.

En estos preparados los nuevos compuestos son administrables

5. en forma de pastillas, píldoras, polvos, cápsulas, inyectables, soluciones, supositorios, emulsiones, dispersiones, pre-mezclas alimenticias y en otras formas apropiadas.

Los preparados farmacéuticos y veterinarios que contienen el compuesto de la fórmula I se combinan, convenientemente,

10. con un vehículo orgánico farmacéutico atóxico o un vehículo inorgánico farmacéutico atóxico. Los vehículos farmacéuticamente aceptables típicos son, por ejemplo,

agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina

15. y otros vehículos aceptables en farmacia utilizados convencionalmente. Los preparados farmacéuticos pueden contener

también sustancias auxiliares atóxicas tal como agentes emulgentes, conservadores y humectantes y similares, como

por ejemplo, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina,

20. polioxietilen-sorbitan, sulfosuccinato dioctil-sódico y similares.

La dosis diaria administrada para los

compuestos variará, evidentemente, según los nuevos compuestos particulares utilizados debido a la propia potencia de

25. los compuestos, la vía de administración elegida y el

tamaño del recipiente. La dosificación administrada no está sujeta a límites definidos sino que se administrará en cantidades efectivas de la función farmacológica de la prostaglandina. Un método típico representativo para

5. la administración de los compuestos de prostaglandina de la fórmula I es por la vía de administración de tipo inyectable. Por esta vía puede administrarse intravenosamente una solución esteril conteniendo la prostaglandina de la fórmula I en la proporción de 0,1 microgramo a 0,30 microgramos por día y por kilo de peso corporal,
- 10.

Los compuestos que han de administrarse por la vía inyectable adoptan forma apropiada para inyección tal como mezclados con una solución acuosa esteril que tiene incorporado un agente que retarda la adsorción tal como

15. monoestearato de aluminio y similar.

- Para la administración de los compuestos de la fórmula I a animales domésticos o animales de laboratorio los compuestos se preparan en forma de una pre-mezcla alimenticia tal como mezclándolos con pienso de pescado seco, harina de avena y similares y la
20. premezcla preparada se adiciona a un pienso regular con lo que se administra el compuesto a los animales domésticos o de laboratorio en forma de un pienso.

- El invento se ilustra por medio de
25. los ejemplos siguientes. En los ejemplos de éter es

éter dietílico. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados. El reactivo de Jones es una solución 2,4-molar de trióxido de cromo en ácido sulfúrico, HMPA tal como se utiliza en los ejemplos es hexametil-fosforamida.

EJEMPLO 1.

A una solución de 100 mg de ácido 11R-metil-16R-fluoro-15R-hidroxi-9-oxoprostano-5(Z),13(E)-dienoico nat o ácido 11R-metil-16R-fluoro-15S-hidroxi-9-oxoprostano-5(Z),13(E)-dienoico nat en 10 cc de una solución de dietil-éter acetona 5:1 partes en volumen se adicionó 0,15 cc de reactivo de Jones. Después de treinta minutos se terminó la reacción adicionando 50 cc de éter. Luego se lavó la solución con solución acuosa diluida de cloruro sódico. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se separó el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener 80 mg de ácido 11R-metil-16R-fluoro-9,15-dioxoprostano-5(Z),13(E)-dienoico nat en forma de un líquido incoloro, $[\alpha]_D^{25} -13^{\circ}$ (EtOH).

EJEMPLO 2.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 se convirtió ácido 11R-metil-16S-fluoro-15R-hidroxi-9-oxoprostano-5(Z),13(E)-dienoico en ácido 11R-metil-16S-fluoro-9,15-dioxoprostano-5(Z),13(E)-dienoico nat.

EJEMPLO 3.

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se convirtió ácido 16R-fluoro-15R-hidroxi-9-oxoprostá-5(Z),13(E)-dienoico nat en ácido 16R-fluoro-9,15-dioxoprostá-5(Z),13(E)-dienoico nat., un aceite incoloro.
- Espectro de masa M^+ (e/m 352);
- UV (etOH) lambda max 238 nm (épsilon = 10600).

EJEMPLO 4.

10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se convirtió 16R-trifluorometil-15R-hidroxi-9-oxoprostá-5(Z),13(E)-dienoico nat en ácido 16R-trifluorometil-9,15-dioxoprostá-5(Z),13(E)-dienoico nat.

EJEMPLO 5.

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se convirtió 11R,16,16-trimetil-15R-hidroxi-9-oxoprostá-5(Z),13(E)-dienoico en ácido 11R-16,16-trimetil-9,15-dioxoprostá-5(Z),13(E)-dienoico nat, un aceite incoloro.
- Espectro de masa M^+ (e/m 376)
- UV (EtOH) lambda max 235 nm (épsilon = 7425).

20. EJEMPLO 6.

25. Se disolvió 750 mg de ácido 11R-metil-16R-fluoro-15R- $\sqrt{2}$ -tetrahidro-(2H)-piraniloxi-9-oxoprostá-5(Z)-enoico nat. en 15 cc de una solución de ácido acético-agua 5:1 y se calentó a 49° durante 1 hora y media.
- Luego se separó el disolvente bajo alto vacío y se purificó

el residuo mediante cromatografía, lo que dió 400 mg de ácido 11R-metil-16R-fluoro-15R-hidroxi-9-oxoprost-5(Z)-enoico nat. un aceite espeso incoloro:
Espectro de masa e/m 370, 352, 332.

5. El compuesto de partida se preparó como sigue:

Una mezcla de 1 g de 3,3aR,4,5,6,6aS-hexahidro-4R-(4R-fluoro-3R-hidroxi-1 (E)-octenil)-5R-metil-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona, 100 mg de PtO₂ pre-reducido y 75 cc de acetato de etilo se hidrogenó a la temperatura del ambiente y presión atmosférica hasta que se efectuó la absorción teórica de hidrógeno. Luego se filtró la mezcla y se separó el disolvente bajo presión reducida. La trituración del residuo con hexano dió 700 mg de 3,3aR,4,5,6,6aS-hexahidro-4R-(4R-fluoro-3R-hidroxi-octanil)-5R-metil-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona, punto de fusión 52-55°.

A una solución de 730 mg de 3,3aR,4,5,6,6aS-hexahidro-4R-(4R-fluoro-3R-hidroxi-octanil)-5R-metil-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona en 50 cc de cloruro de metileno, se adicionaron 50 mg de ácido pata-toluensulfónico y un cc de dihidropirano. Se agitó la solución a la temperatura del ambiente durante tres horas. A la solución resultante se adicionaron luego 10 gotas de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico seguido de 200 cc

de éter. Luego se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se separaron los disolventes bajo presión reducida.

La purificación del residuo se llevó a cabo mediante

5. cromatografía, lo que dió 3,3aR,4,5,6,6aS-hexahidro-4R-
- $\sqrt{4R}$ -fluoro-3R- $\sqrt{2}$ -tetrahidro-(2H)-piraniloxi- $\sqrt{}$ -octanil- $\sqrt{}$ -
-5R-metil-2H-ciclopenta \sqrt{b} -furan-2-ona. Este producto
bruto se disolvió en 10 cc de tolueno seco y se trató
bajo argón a $-70^\circ C$ con 2 cc de una solución 1,5 N de
10. hidruro de diisobutil-aluminio en tolueno.

Después de 1 hora se adicionó lentamente metanol y se calentó la reacción hasta la temperatura del ambiente, adicionándose luego 2 cc de agua. A continuación se filtró la mezcla a través de celite y se separó el disolvente

15. bajo presión reducida, lo que dió, después de cromatografía,
3,3aR,4,5,6,6aS-hexahidro-4R- $\sqrt{4R}$ -fluoro-3R- $\sqrt{2}$ -tetrahidro-
-(2H)-piraniloxi- $\sqrt{}$ -octanil- $\sqrt{}$ -5R-metil-2H-ciclopenta \sqrt{b} -furan-
-2-ol en forma de un aceite incoloro espeso;

Espectro de masa e/m 372, 354, 269.

20. Se disolvió bis(trimetilsilil)amida
sódica (4,8 g) en 50 cc de HMPA mientras se insuflaba con-
tinuamente a través de la solución una corriente de argón.
Luego se adicionó bromuro de (4-carboxi-butil)-trifenilfosfo-
nio (5,8 g) y se agitó la suspensión hasta que se formó una
25. solución de color rojo intenso. A esta solución se

- adicionó luego 2 g de 3,3aR,4,5,6,6aS-hexahidro-4R/4R-fluoro-3R-(tetrahidro-(2H)-2-piranihoxi)-octanil/5R-metil-2H-ciclopenta/b/7-furan-2-ol disuelto en 20 cc de HMPA. La solución resultante se agitó a la temperatura
5. del ambiente durante 15 minutos, a lo que siguió la instilación de 1 cc de ácido acético glacial hasta que la solución se volvió de color paja. Luego se separó el HMPA bajo alto vacío. Al residuo se adicionó luego 55 cc de hidróxido sódico 1 N y se agitó la mezcla durante
10. 18 horas. Luego se filtró el precipitado y se acidificó la solución acuosa con ácido clorhídrico diluido. Luego se extrajo la mezcla resultante con éter, se secó la solución etérea (Na_2SO_4) y se separó el disolvente bajo vacío. La cromatografía del residuo dió 2,4 g de ácido
15. HR-metil-16R-fluoro-15R/2-tetrahidro-(2H)-piranihoxi/9S-hidroxi prost-5(Z)-enoico en forma de un aceite incoloro espeso:
- Espectro de masa e/m 456, 438.

- A una solución agitada con rapidez de
20. 838 mg de ácido HR-metil-16R-fluoro-15R/2-tetrahidro-(2H)-piranihoxi/9S-hidroxi prost-5(Z)-enoico nat. en 100 cc de éter-acetona (5:1) se adicionó, a 0°C y con agitación, 0,6 cc de reactivo de Jones. Después de 10 minutos se adicionaron varias gotas de isopropanol seguido,
25. después de varios minutos, de la adición de 1,5 g de

bicarbonato sódico y 5 cc de agua. Luego se adicionaron a la mezcla 100 cc de éter, que se filtró a continuación y se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico. Luego se secó la solución eterea y se separó

5. el disolvente bajo presión reducida, lo que dió ácido 11R-metil-16R-fluoro-15R- $\sqrt{2}$ -tetrahydro-(2H)-piraniloxi7-9-oxoprost-5(Z)-enoico nat. bruto.

EJEMPLO 7.

A una solución de ácido 11R-metil-16R-

10. -fluoro-15R-hidroxi-9-oxoprost-5(Z)-enoico nat. (600 mg) disuelto en 50 cc de solución de éter-acetona 5:1 partes en volumen se adicionó reactivo de Jones. Después de proceder como en el ejemplo 1 se obtuvo, mediante cromatografía, ácido 11R-metil-16R-fluoro-9,15-dioxoprost-5(Z)-
15. -enoico nat. puro en forma de un aceite incoloro espeso: Espectro de masa e/m 386, 350, 349.

EJEMPLO 8.

Siguiendo el procedimiento de los ejemplos

- 6 y 7, se convirtió ácido 11R-metil-16R-fluoro-15S- $\sqrt{2}$ -tetra-
20. hidro-(2H)piraniloxi7-9S-hidroxi-prost-5(Z)-enoico nat. en ácido 11R-metil-16R-fluoro-15S hidroxi-9-oxoprost-5(Z)-enoico nat, un aceite incoloro espeso: Espectro de masa e/m 370, 352.

El compuesto de partida se preparó a partir

25. de:

3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R- $\sqrt{4}$ R-fluoro-3S-hidroxi-
-1(E)-octenil $\sqrt{7}$ -5R-metil-2H-ciclopenta \sqrt{b} /furan-2-ona
via 3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R-(4R-fluoro-3S-hidroxi-
-octanil)-5R-metil-2H-ciclopenta \sqrt{b} /furan-2-ona;

5. 3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R- $\sqrt{4}$ R-fluoro-3S- $\sqrt{2}$ -tetra-
hidro-(2H)-piraniloxi $\sqrt{7}$ -octanil $\sqrt{7}$ -5R-metil-2H-ciclopenta-
- \sqrt{b} /furan-2-ol y
ácido 11R-metil-16R-fluoro-15S- $\sqrt{2}$ -tetrahidro-(2H)-
-piraniloxi $\sqrt{7}$ -9S-hidroxi prost-5(Z)-enoico.

10. EJEMPLO 9.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1

se convirtió ácido 11R-metil-16,16-difluoro-15R-hidroxi-
-9-oxoprost-5(Z)-13(E)-dienoico nat. en ácido 11R-metil-
-16,16-difluoro-9,15-dioxo-prosta-5(Z),13(E)-dienoico nat.

15. EJEMPLO 10.

Siguiendo el procedimiento de los ejemplos

6 y 7, se convirtió ácido 16,16-dimetil-9S-hidroxi-15R-
- $\sqrt{2}$ -tetrahidro-(2H)-piraniloxi $\sqrt{7}$ -prost-5(Z)-enoico nat. en
ácido 16,16-dimetil-15R-hidroxi-9-oxoprost-5(Z)-enoico nat.

20. El compuesto de partida se preparó

a partir de:

3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R- $\sqrt{4}$, 4-dimetil-3R-hidroxi-
-1(E)-octenil $\sqrt{7}$ -2H-ciclopenta \sqrt{b} /furan-2-ona via

25. 3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R-(4, 4-dimetil-3R-hidroxi-
octanil)-2H-ciclopenta \sqrt{b} /furan-2-ona; y

3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R-[4, 5-dimetil-3R- $\sqrt{2}$ -
-tetrahidro-(2H)-piraniloxi]octanil]-2H-ciclopenta[b]-
furan-2-ol.

EJEMPLO 11.

5. Siguiendo el procedimiento de los ejemplos 6 y 7, se convirtió ácido 16R9trifluorometil-16R, 11R-dimetil-15R- $\sqrt{2}$ -tetrahidro-(2H)-piraniloxi]-9S-hidroxi-prost-5(Z)-enoico nat. en ácido 16R-trifluorometil-16R, 11R-dimetil-15R-hidroxi-9-oxoprost-5(Z)-enoico nat.

10. El compuesto de partida se preparó a partir de:

3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R-[4R-metil-4R-trifluorometil-3R-hidroxi-1(E)-octenil]-5R-metil-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona via 3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R-(4R-metil-4R-trifluorometil-3R-hidroxi-octanil)-5R-metil-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona y

15. 3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R-[4R-metil-4R-trifluorometil-3R- $\sqrt{2}$ -tetrahidro-(2H)-piraniloxi]octanil]-5R-metil-2H-ciclopenta[b]furan-2-ol.

20. EJEMPLO 12.

Siguiendo el procedimiento de los ejemplos 6 y 7 se convirtió ácido 16R-trifluorometil-16R-fluoro-15R- $\sqrt{2}$ -tetrahidro-(2H)-piraniloxi]-1R-metil-9S-hidroxi-prost-5(Z)-enoico nat. en ácido 16R-trifluorometil-16R-fluoro-15R-hidroxi-11R-metil-9-oxoprost-5(Z)-enoico nat.

25.

El compuesto de partida se preparó

a partir de:

- 3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R- $\sqrt{4R}$ -trifluorometil-4R-fluoro-
-3R-hidroxi-1(E)-octenil $\sqrt{5R}$ -metil-2H-ciclopenta \sqrt{b} -furan-
5. -2-ona via 3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R-(4R-trifluorometil-
-4R-fluoro-3R-hidroxi-octanil)-5R-metil-2H-ciclopenta-
 \sqrt{b} -furan-2-ona y
3, 3aR, 4, 5, 6, 6aS-hexahidro-4R- $\sqrt{4R}$ -trifluorometil-4R-fluoro-
-3R- $\sqrt{2}$ -tetrahidro-(2H)-piraniloxi $\sqrt{5R}$ -metil-2H-
10. -ciclopenta \sqrt{b} -furan-2-ol.

EJEMPLO 13.

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 7,
se convirtió ácido 16,16-dimetil-15R-hidroxi-9-oxoprost-
-5(Z)-enoico nat. en ácido 16,16-dimetil-9,15-
15. -dioxoprost-5(Z)-enoico nat.

EJEMPLO 14.

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 7,
se convirtió ácido 16R-trifluorometil-16R,11R-dimetil-15R-
-hidroxi-9-oxoprost-5(Z)-enoico nat. en ácido 16R-trifluoro-
20. metil-16R,11R-dimetil-9,15-dioxoprost-5(Z)-enoico nat.

EJEMPLO 15.

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 7
se convirtió ácido 16R-trifluorometil-16R-fluoro-15R-
-hidroxi-11R-metil-9-oxoprost-5(Z)-enoico nat. en
25. ácido 16R-trifluorometil-16R-fluoro-11R-metil-9,15-dioxo-

prost-5(Z)-enoico nat.

EJEMPLO 16.

Se calentó a 40° durante 18 horas

5. ácido 11R-metil-16R-fluoro-15R- $\sqrt{2}$ -tetrahydro-(2H)-piraniloxi-9S-hidroxi-prost-5(Z)-enoico (500 mg) con 50 cc de una mezcla de ácido acético-agua-tetrahidrofurano (55-30-15 partes en volumen). Después de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite residual se purificó mediante cromatografía de columna sobre
10. gel de sílice utilizando en calidad de eluyente acetato de etilo/benceno 0-60%, lo que dió 400 mg (97%) de ácido 11R-metil-16R-fluoro-9S,15R9dihidroxi-prosta-5(Z)-enoico en forma de un aceite incoloro.

EJEMPLO 17.

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 16 se convirtió ácido 16,16-dimetil-9S-hidroxi-15R- $\sqrt{2}$ -tetrahydro-(2H)-piraniloxi-prost-5(Z)-enoico nat. en ácido 16,16-dimetil-9S,15R-dihidroxi-prost-5(Z)-enoico nat.

20. EJEMPLO A.

Se preparó una pastilla conteniendo los ingredientes siguientes:

For pastilla

- Acido 11R-metil-16R-fluoro-9,15-
25. -dioxoprost-5(Z),13(E)-dienoico nat. 200 mg

	<u>Por pastilla</u>
Fosfato dicálcico dihidrato, sin moler	235 mg
Almidón de maíz	70 mg
5. FD & C YELLOW # 5 - Aluminum	
Lake 25%	2 mg
Durkee Duratex ^M	25 mg
Estearato cálcico	<u>3 mg</u>
Peso total	535 mg
10. + Aceite de semilla de algodón hidrogenado (totalmente saturado)	

Se mezclaron todos los ingredientes anteriormente citados hasta que se combinaron a fondo en un contenedor de tamaño apropiado. El polvo se envasó en cápsulas de gelatina de cáscara dura, de dos piezas y del N^o 2, hasta un peso aproximado de 350 mg utilizando una máquina encapsuladora.

EJEMPLO B.

Se preparó una pastilla conteniendo:

	<u>Por pastilla</u>
20. Acido 11R-metil-16R-fluoro-9,15-dioxoprostano-5(Z),13(E)-dienoico nat.	25 mg
Fosfato dicálcico dihidrato, sin moler	175 mg
Almidón de maíz	24 mg
25. Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>

Por pastilla

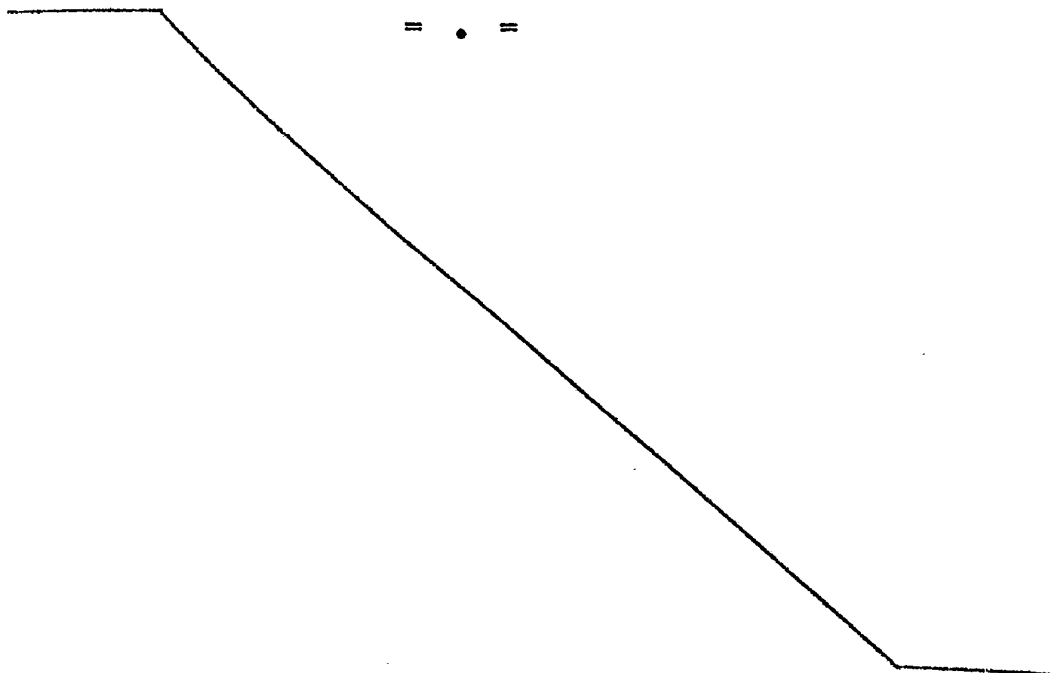
Peso total

225 mg

Se mezcló el ingrediente activo y el

5. almidón de maíz y se hizo pasar a través de un tamiz del nº 100 de un aparato fitzmill Modelo "J" con mazos hacia delante. Esta mezcla previa se combinó luego con fosfato dicálcico y la mitad del estearato de magnesio, se pasó a través de un tamiz Nº 1A de un aparato Fitzmill
10. Modelo "J" con cuchillas hacia delante y se formaron trociscos. Los trociscos se pasaron a través de una placa Nº 2A de un aparato Fitzmill Modelo "D" a lenta velocidad con cuchillas hacia delante y se adicionó el estearato de magnesio restante. Se combinó la mezcla
15. y se comprimió.

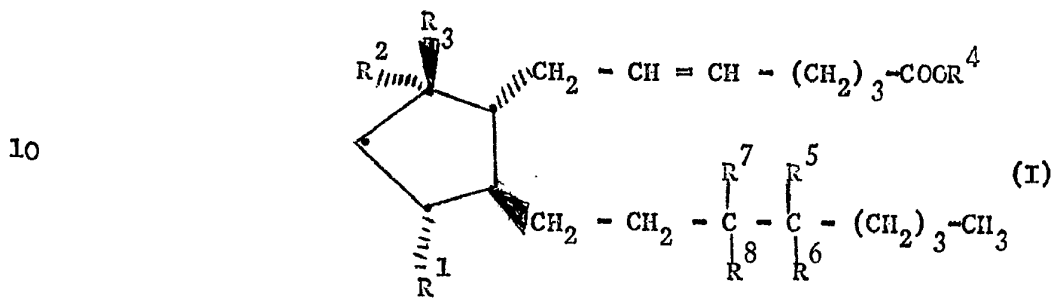
= . =



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

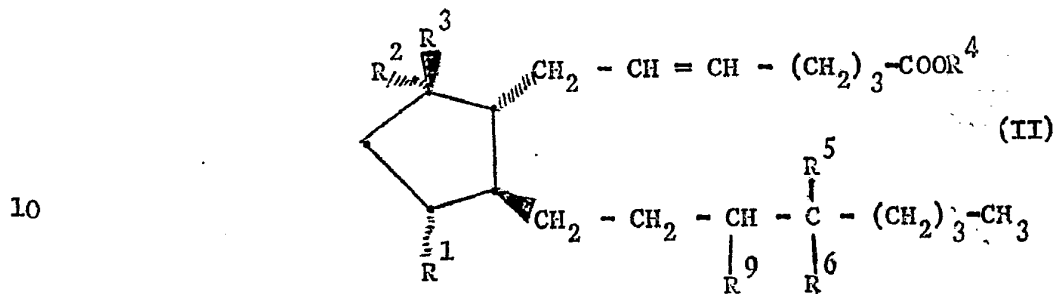
5 1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



en donde

- 15 R¹ es hidrógeno o alquilo inferior;
 R² es hidroxilo;
 R³ es hidrógeno; o
 R² y R³ tomados juntos son oxo;
 R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;
- 20 R⁵ es fluor, alquilo inferior o trifluorometilo;
 R⁶ es hidrógeno, fluor o alquilo inferior;
 R⁷ es hidrógeno;
 R⁸ es hidroxilo; o
 R⁷ y R⁸ tomados juntos son oxo;
- 25 con la salvedad de que R² y R³ tomados juntos

son oxo cuando R^7 y R^8 tomados juntos son oxo;
 y con la salvedad ulterior de que R^5 es fluor
 o trifluorometilo cuando R^1 es hidrógeno y R^8
 es hidroxilo, sus enantiómeros y racematos,
 5 caracterizado porque comprende soletter un compuesto de la
 fórmula



en donde

R^9 es hidroxilo protegido con un grupo de éter o
 éster hidrolizable y

15

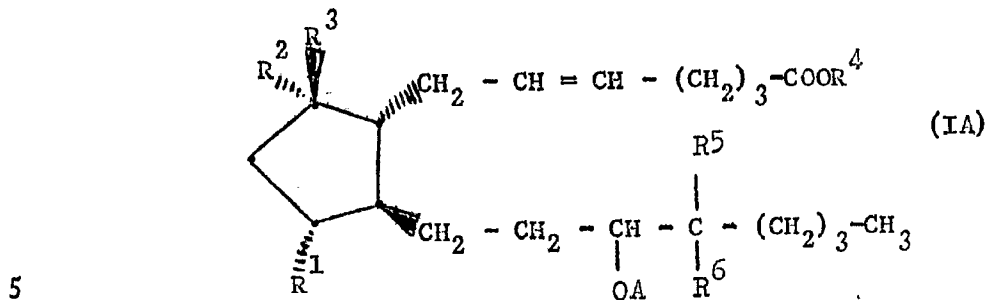
R^1 a R^6 tienen el significado antes indicado, o

un enantiómero o racemato respectivo, a hidrólisis del
 grupo protector R^9 y, si se desea oxidar un grupo hidroxili-
 lico para formar un grupo oxo;

20

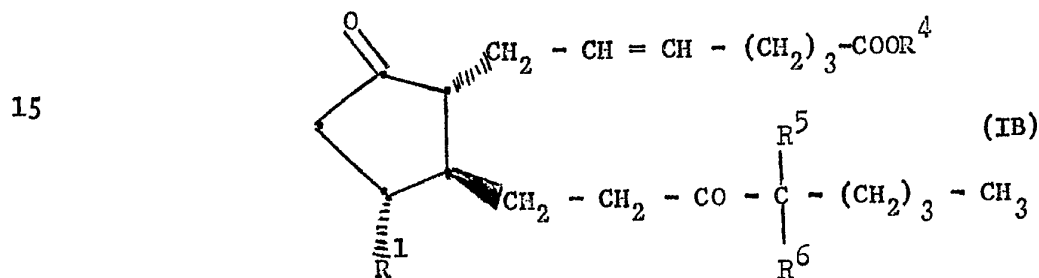
2.- Un procedimiento, de conformidad con la
 reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un com-
 puesto de la fórmula





en donde R¹ a R⁶ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, con la salvedad de que R⁵ es fluor o CF₃ cuando R¹ es hidrógeno, un enantiómero o racemato respectivo.

10 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula



en donde

20 R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, un enantiómero o racemato respectivo.

4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara

25 ácido 11R-metil-16R-fluoro-15R-hidroxi-9-oxo-prost-(z)-5-

-enoico nat.

5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara ácido 11R-metil-16R-fluoro-9,15-dioxo-prost-(Z)-5-enoico nat.


6.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de prostaglandina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 42 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 4 de Julio de 1978

p.a.

JAIME ISERN
p. p.



Firmado: JESUS PICAZO

mc.