

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	21 NUMERO	20 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	22	22-Febrero-1.979

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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
20675/78	23-2-78	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	C07D / A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION  
 "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO 3-CLORO-3-CEFEM-4-CARBOXILICO SUSTITUIDO EN 7β CON IMIDAZOLIDINILO"

71 SOLICITANTE (ES) (BB. 29547)  
 SHIONOGI & CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)  
 Yoshinobu Ko'oka, Mariko Munekage e Hitoshi Minato

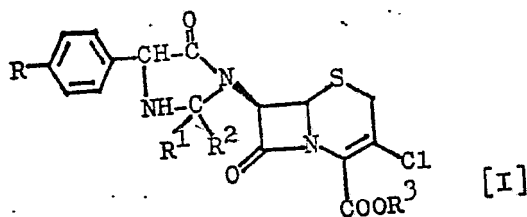
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
 DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-71.290)

MCS/.

## I. Compuestos.

Esta invención se refiere a ácidos 3-cloro-3-cefem-4-carboxílicos sustituidos en  $7\beta$  con imidazolidinilo, de la fórmula siguiente:



(donde R es hidrógeno o hidroxilo;  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno de ellos hidrógeno, alcoholo, aralcoholo o arilo o, si se toman juntos, representan alcoholeno que tiene opcionalmente un heteroátomo en su esqueleto; y  $R^3$  es hidrógeno o un grupo de base orgánica o inorgánica para formar un grupo de sal carboxilato).

Cada uno de los símbolos de la fórmula anterior y de la definición, se explican a continuación:

Los alcoholos de  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser alcoholos rectos, ramificados, cíclicos o parcialmente cíclicos, de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, pentilo, isopentilo, neopentilo, terpentilo, hexilo, octilo, ciclohexiletilo, nonilo, decilo, adamantilo, dodecilo, hexadecilo, o alcoholos similares.

Los alcoholos preferidos son metilo, etilo y propilo.

Los aralcoholos de  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser aralcoholos de 7 a 10 átomos de carbono, opcionalmente substi-

tuídos, por ejemplo, por halógeno, amino, alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, alcancilamino de 2 a 5 átomos de carbono, o alcanciloxi de 2 a 5 átomos de carbono. Aquellos pueden ser bencilo, halobencilo, metoxibencilo, aminobencilo, alcancilaminoben-  
5 cilo, fenetilo, fenilpropilo, tienilmetilo o aralcoholos similares. Los aralcoholos preferidos para  $R_1$  y  $R_2$  son bencilo, clorobencilo, metoxibencilo y fenetilo.

Los arilos de  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser un grupo aromático monocíclico o dicíclico, carbocíclico o heterocí-  
10 clico, opcionalmente substituído, por ejemplo, por halóge-  
no, nitro, amino, alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, alcancilamino de 2 a 5 átomos de carbono, o alcanciloxi de 2 a 5 átomos de carbo-  
15 no. Pueden ser fenilo, tolilo, xililo, mesitilo, clorofe-  
nilo, aminofenilo, metoxifenilo, propoxifenilo, acetaminofenilo, naftilo, tienilo, piridilo o arilos similares. Los arilos preferidos para  $R^1$  y  $R^2$  son fenilo, tolilo, clorofenilo, metoxifenilo y tienilo.

Los alcoholenos de  $R^1$  y  $R^2$ , conteniendo opcionalmente un heteroátomo en su esqueleto, pueden ser, tomados juntos, alcoholeno de 4 a 10 átomos de carbono, que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno en lugar del metileno en la cadena de carbono. Pueden ser tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, azapentametileno, oxazapentametileno o alcoholenos similares. Los grupos divalentes preferidos para  $R^1$  y  $R^2$  son tetrametileno, pentametileno y hexametileno.

El grupo de sal 4-carboxilato de  $R^3$  puede ser un grupo de sal de base inorgánica u orgánica, farmacéu-

5 típicamente aceptable, convencional en el campo de los medicamentos de penicilina y cefalosporina. Incluye una sal de metal alcalino, por ejemplo, sal sódica o potásica, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo sal de calcio o magnesio, sal de aluminio, sal de amonio; o una sal de base orgánica, por ejemplo, procaína, dibencilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-etilpiperidina, o sales similares. Las sales carboxilato preferibles para R<sup>3</sup> son las sales sódicas, potásicas y cálcicas.

10 A menos que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sean iguales o simétricas, la posición 2 del anillo de imidazolidina es asimétrica, y el compuesto es difícilmente cristalizable. Por lo tanto, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son preferiblemente iguales o simétricos. Especialmente, cuando R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> son arilo, el producto tiende a estar en forma de base de Schiff, y puede  
15 aislarse en una forma pura, una menor cantidad del compuesto de imidazolidinilo. Por lo tanto, es preferible una estructura no conjugada con la posición 2 del anillo de imidazolidina. Si R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> son más grandes, el compuesto  
20 se hace liófilo y preferible para las preparaciones farmacéuticas que requieren tal carácter.

Son representativos de los compuestos (I), los siguientes:

25 Acido  $7\beta$ -(2-etil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

ácido  $7\beta$ -(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

ácido  $7\beta$ -(2-etil-2-metil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

30 ácido  $7\beta$ -(2-isobutil-2-metil-5-oxo-4-fenil



-4-p-hidroxifenil-5-oxo-1-imidazolidinil)penicilánico;

Publicación de patente japonesa, examinada, número 43-17194: ácido  $7\beta$ -(2,2-dimetil-4-fenil-5-oxo-1-imidazolidinil)cefalosporánico;

5

Publicación de patente japonesa examinada número 47-42795: ácido  $7\beta$ -(2,2-dimetil-4-fenil-5-oxo-1-imidazolidinil)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico;

10

Publicación de patente japonesa, sin examinar, número 48-64094: ácido  $7\beta$ -(2,2-hidrógeno, alcohol o aril-4-tienil o fenil-5-oxo-1-imidazolidinil)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico;

15

Publicación de patente japonesa, examinada, número 46-4825. ácido  $7\beta$ -(2,2-dimetil-3-nitroso o hidrógeno-5-oxo-1-imidazolidinil)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico; y

20

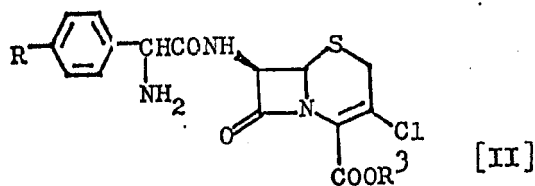
Publicación de patente japonesa, examinada, 48-40794: ácido  $7\beta$ -(2,2-dimetil-3-nitroso-4-fenil-5-oxo-1-imidazolidinil)-3-bromometil-3-cefem-4-carboxílico l-óxido y sus derivados éster.

25

Los inventores de estas solicitudes de patente reivindican la estabilización de sus compuestos, especialmente en solución acuosa, en comparación con los compuestos de arilglicilamino de que derivan, su no toxicidad, su buena absorción por administración oral, y su buen carácter farmacológico en el cuerpo humano. Se dice también que son útiles como compuestos intermedios.

III. Material de partida.

El material de partida de la fórmula



5

10

15

20

25

30

23039

(donde R y R<sup>3</sup> son ambos iguales a como se ha mencionado arriba) ha sido preparado de acuerdo con el método que se describe en la publicación de patente japonesa, sin examinar, número 49-110.689. Por ejemplo, el ácido 7-fenoxiacetamidocefalosporánico se trata con tiourea para dar una sal de isotiouronio, y se reduce con zinc y con una cantidad en exceso de ácido fórmico del 90%, para dar ácido 7-fenoxiacetamido-3-exometilencefem-4-carboxílico. El producto se esterifica con bromuro de para-nitrobencilo, en presencia de un aceptador de halogenuro de hidrógeno, y se somete a ozonólisis en cloruro de metileno a -70°C, seguida por una fisión reductora con dióxido de azufre, que da el éster para-nitrobencílico del ácido 7-fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico. Este se trata con dicloruro de fósforo en N,N-dimetilformamida, para clorar la posición 3 y, seguidamente, se trata con pentacloruro de fósforo mediante la acción de piridina, metanol y agua sucesivamente, para dar el éster para-nitrobencílico del ácido 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico. Este último compuesto se acila con clorhidrato de cloruro de para-fenilglicilo o con clorhidrato de cloruro de D-p-hidroxifenilglicilo, para dar el éster p-nitrobencílico de ceftaxidim que proporciona el compuesto objetivo (II) por fisión del grupo éster para-nitrobencílico.

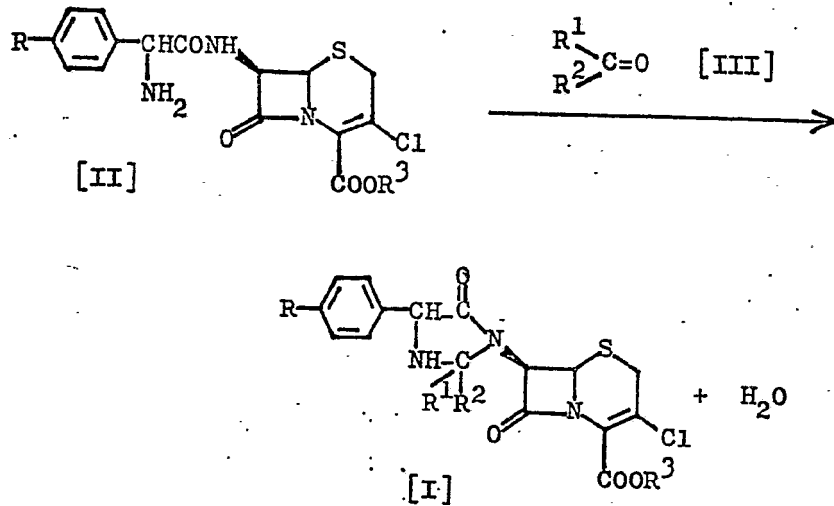
El material de partida (II) (R=H) que muestra

una excelente actividad antibacteriana por sí mismo, es un compuesto muy conocido y se denomina genéricamente cefaclor.

#### IV. Síntesis.

##### 1. Ciclisación.

Los compuestos (I) pueden prepararse por reacción de ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -D-fenilglicil)amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico o sus sales (II), con un aldehído o cetona (III).



agua como disolvente, se prefiere hacer neutro o ligeramente básico el medio de reacción. Es posible utilizar una cantidad en gran exceso de aldehído o cetona, que sirve igualmente como reactivo y como disolvente.

5

Esta reacción progresa suficientemente a la temperatura ambiente o enfriando, aunque es acelerada mediante calentamiento. El material de partida (II) es difícilmente soluble en un disolvente orgánico aprótido o en un medio neutro acuoso, pero se disuelve, a medida que avanza la reacción, hacia el final de la reacción. La reacción termina cuando el material de partida se disuelve por completo.

10

15

Esta reacción puede ser acelerada por eliminación del agua producida durante la reacción, por ejemplo, mediante destilación azeotrópica, adición de carbonato cálcico, carbonato magnésico, tamices moleculares o carbonato sódico, y métodos similares.

20

En acetona acuosa la reacción está en equilibrio, favoreciendo el producto objetivo (I) el medio neutro o básico.

25

Por lo tanto, los compuestos preparados (I) pueden ser aislados mediante la adición de disolventes insolubles (por ejemplo, metanol, etanol, agua, éter de petróleo-hexano, benceno), por extracción con disolvente orgánico, por recristalización y por otros métodos convencionales. Estos métodos pueden emplearse sólo o en combinación.

30

## 2. Desprotección en el grupo 4-carboxílico.

Los compuestos (I) cuyo grupo carboxi en el anillo cefem está protegido opcionalmente, se desprotegen

de una manera convencional, para dar el compuesto objetivo.

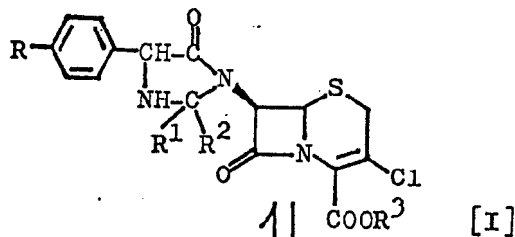
Grupos carboxi protectores significan grupos protectores convencionales en la química de la penicilina o de la cefalosporina, por ejemplo, grupos formadores de ésteres, tales como grupos aciloximetilo, aciloxietilo, ftalidilo, indanilo, bencilo, anisilo, nitrobencilo, tricloroetilo o fenacilo, o grupos protectores carboxi similares, descritos en la publicación de patente japonesa, no examinada, número 49-110689.

La desprotección puede realizarse, convencionalmente, en condiciones en que no se provoque la rotura del anillo de imidazolina. La condición se establece de acuerdo con el tipo de grupos protectores.

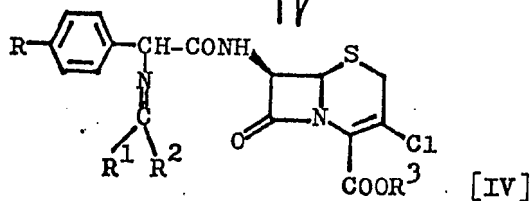
3. Rotura del anillo de imidazolina versus cierre.

Los compuestos (I) y (IV) están en equilibrio. Como resultado de ello, el compuesto (IV) puede ser ciclado para obtener el compuesto objetivo (I), mediante ajuste del pH, de la polaridad, de la temperatura de reacción o de similares factores de las condiciones de reacción.

5



10



#### V. Características.

15

Los compuestos (I) se manipulan con más facilidad que el compuesto (II), debido a que los cristales son: 1) grandes, 2) fáciles de purificar, y 3) muy estables.

Las características de estabilidad se muestran en la Tabla I.

20

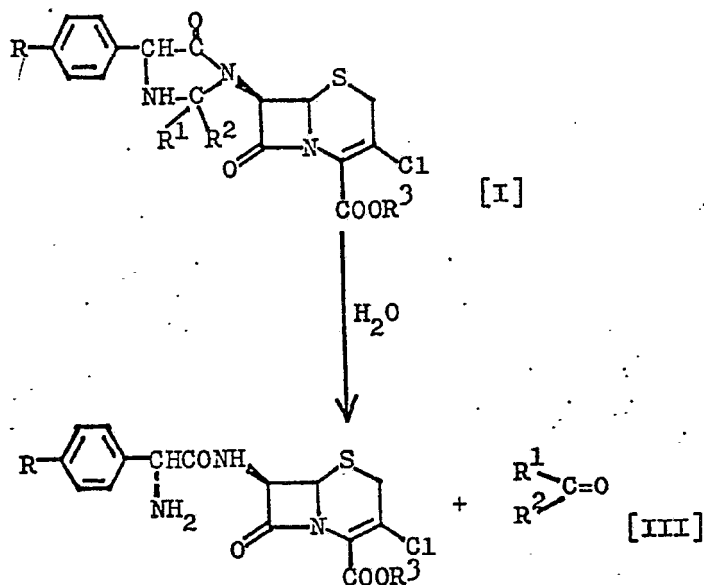
Tabla I. Datos sobre la estabilidad del compuesto (I)  
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me)

25

	Calor (105°C, 3 horas)	Luz ensayo de decoloración, 50.000 Lux, 10 horas	Humedad 37% de humedad relativa, 90%, 2 semanas.
Compuesto (I)	Rojizo pálido	Incoloro	Amarillento ligeramente pálido
Compuesto de partida (II)	Amarillo pálido	Amarillento pálido	Amarillo pálido

30

Los compuestos (I) pueden ser utilizados para reproducir el compuesto de partida (II) mediante hidrólisis.



(donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen todos ellos el mismo significado que se ha mencionado arriba).

Esta reacción puede realizarse también en un disolvente polar, tal como alcoholes, dioxano, tetrahydrofurano, amidas o sulfóxidos, halogenoalcanos, ésteres o disolventes similares.

Esta reacción puede realizarse a 0-100°C, preferiblemente, a la temperatura ambiente. La reacción se completa ordinariamente en 2 horas. Cuando la temperatura de reacción es baja, o el material de partida no es tan reactivo, la reacción lleva más tiempo. La reacción se acelera por adición de ácidos, tales como ácidos minerales, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos o similares.

Los compuestos (II) pueden ser obtenidos fá-

5 cilmente en forma de cristales, ajustando un pH aproximado de 4 a 5, con un ácido o una base regulados a una concentración adecuada, seguido por filtración y secado de una manera convencional. Los compuestos (II) pueden formar las sales correspondientes.

10 Por lo tanto, el ácido  $7\beta$ -( $\alpha$ -D-fenilglicil)amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico preparado está en forma de grandes prismas, que tienen un punto de fusión de  $199^{\circ}\text{C}$ , y es relativamente estable. Esta reacción puede emplearse como nuevo procedimiento para la preparación de los compuestos (I).

15 Por lo tanto, se ha resuelto mediante el procedimiento anterior, que consiste en (II  $\longrightarrow$  I  $\longrightarrow$  II), un punto difícil en la preparación de cefalosporina de partida muy inestable.

#### IV. Cómo utilizarlos.

20 Todos los compuestos (I) son sustancias nuevas, que muestran una potente actividad antibacteriana y que son útiles como medicinas, medicamentos veterinarios y desinfectantes. Por ejemplo, se administran convencionalmente, por vía oral o parenteral, a los seres humanos o a los animales, a una dosis diaria de, por ejemplo, 0,05 a 200 mg/kg de peso corporal.

25 Son valiosos antibióticos, tan activos como los compuestos de partida (II) contra diversas bacterias gram-positivas y gram-negativas, y son útiles como medicamentos para los seres humanos y para usos veterinarios. Pueden ser utilizados para tratar o evitar las infecciones provocadas por las bacterias gram positivas (por ejemplo, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Bacillus

subtilis, Bacillus cereus, Streptococcus pneumoniae) o las bacterias gram negativas (por ejemplo, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Haemophilis influenza). Los compuestos pueden ser utilizados también como desinfectantes para evitar que se estropeen los artículos perecederos, como aditivos para las sustancias alimenticias, o para evitar el desarrollo bacteriano en los materiales higiénicos.

Además, los compuestos (I) son también útiles como compuestos intermedios para la preparación de antibióticos útiles, dentro o más allá del alcance de los compuestos (I).

Los compuestos (I) pueden ser utilizados en una amplia diversidad de formas de dosificación para administración por vía oral o parenteral, sólo o en mezcla con otras sustancias coadyuvantes. Las composiciones farmacéuticas pueden ser una mezcla de 0,01 a 99% del compuesto (I) con un vehículo farmacéutico, que puede ser un material sólido o un material líquido, en el cual los compuestos están disueltos, dispersados o suspendidos. Pueden estar en una forma de dosificación unitaria. Las composiciones sólidas pueden adoptar la forma de tabletas, polvos, jarabes secos, trociscos, gránulos, cápsulas, píldoras, supositorios, o preparaciones sólidas similares. Las composiciones líquidas pueden adoptar las formas de inyecciones, ungüentos, dispersiones, sustancias para inhalación, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires. Estas pueden ser aromatizadas, coloreadas y las tabletas, los gránulos y las cápsulas, pueden ser recubiertos.

Pueden utilizarse toda clase de diluyentes (por ejemplo, almidón, sacarosa, lactosa, carbonato cálcico, caolín); agentes para dar voluminosidad (por ejemplo, lactosa, azúcar, sal, glicina, almidón, carbonato cálcico, fosfato cálcico, caolín, bentonita, talco, sorbita); aglomerantes (por ejemplo, almidón, goma arábica, gelatina, glucosa, alginato sódico, tragacanto, carboximetilcelulosa, jarabe, sorbita, polivinilpirrolidona); agentes desintegradores (por ejemplo, almidón, agar, carbonatos, laurilsulfato sódico); lubricantes (por ejemplo, ácido estearílico, talco, parafina, ácido bórico, sílice, benzoato sódico, polietilenglicol, aceite de cacao, estearato magnésico), agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, goma arábica); agentes de suspensión (por ejemplo, sorbita, metilcelulosa, glucosa o jarabe de azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, grasas hidrogenadas); disolventes (por ejemplo, agua, soluciones tampón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de metilo); agentes de conservación (por ejemplo, para-hidroxibenzoato de metilo o de etilo, ácido sórbico); agentes colorantes comestibles, sustancias aromáticas, agentes solubilizantes, tamponadores, agentes estabilizantes, analgésicos, agentes dispersantes, agentes humectantes, antioxidantes y similares, si los agentes no ejercen un efecto perjudicial sobre los compuestos, de acuerdo con los métodos convencionales en la técnica.

Los compuestos (I) que tienen un grupo de sal de ácido carboxílico, son solubles en agua y se utilizan, convenientemente, en forma de solución para inyección in-

travenosa, intramuscular o subcutánea, de acuerdo con un método convencional. Los compuestos pueden disolverse en disolventes acuosos u oleosos para inyección, para dar una solución en una ampolla, pero, en general, son posibles almacenamientos más prolongados, preparando una preparación en vial, que contiene cristales, polvos, microcristales o liofilizado del compuesto (I), y disolviendo o suspendiendo el medicamento antes del uso, con dichos disolventes para inyección. La preparación puede contener preferiblemente dicho agente de conservación. La preparación en viales o en inyectables puede administrarse a un paciente en una dosis diaria de, por ejemplo, 5 a 50 mg/kg de peso corporal, dependiendo de la bacteria origen de la infección, de las condiciones del paciente, y de los intervalos de administración.

Además, los compuestos (I) pueden ser utilizados en forma de supositorios, ungüentos para uso tópico u ocular, polvos para uso tópico, y preparaciones similares que pueden ser preparadas de acuerdo con métodos muy conocidos por los expertos en la técnica. Las bases representativas para supositorios son manteca de cacao, glicerogelatina, macrogol y similares, y las bases representativas para ungüentos, son vaselina, parafina, parafina líquida, lanolina purificada, glicoles y similares. La preparación puede contener de 0,01 a 99% del compuesto (I), junto con la cantidad necesaria de vehículo farmacéutico indicada arriba y, si es necesario, junto con una pequeña cantidad de agente tensioactivo. Puede aplicarse una cantidad necesaria, por ejemplo de 1 microgramo a 100 miligramos, de la preparación.

Los compuestos (I) pueden ser absorbidos a través del órgano digestivo, y pueden ser administrados a seres humanos o a animales, en forma de polvos, tabletas, gránulos, cápsulas, jarabe seco, emulsiones, soluciones, suspensiones y preparaciones orales similares. Estos pueden ser compuestos puros o una composición que comprende compuestos (I) y dicho vehículo farmacéutico. La preparación puede efectuarse de acuerdo con los métodos convencionales en la técnica, y puede ser administrada a un paciente, en una dosis diaria de, por ejemplo 10 a 50 mg/kg de peso corporal, dependiendo del estado del paciente y de las enfermedades.

Esta invención proporciona también un método para tratar o evitar las infecciones bacterianas en los seres humanos o en los animales, mediante la administración al ser humano o al animal de una cantidad eficaz de compuesto (I), en una dosis diaria de, por ejemplo, 5 a 50 mg/kg de peso corporal, por inyección, o, por ejemplo, de 5 a 200 mg/kg de peso corporal, por administración oral, o de 10 microgramos a 1 mg, por aplicación tópica, en un intervalo de, por ejemplo, 3 a 12 horas.

El método es aplicable para tratar o evitar algunas enfermedades provocadas por bacterias sensibles a los compuestos (I), por ejemplo, neumonía, bronquitis, neumonitis, infecciones del tracto respiratorio, enfisema, nasofaringitis, tonsilitis, rinitis, dermatitis, pustulosis, ulceraciones, abscesos, infecciones en heridas y en tejidos blandos, infecciones del oído, osteomielitis, septicemia, gastroenteritis, enteritis, infecciones del tracto urinario, y pielonefritis, cuando son causadas por bacte-

rias sensibles al compuesto (I).

Preferiblemente, los compuestos (I) se administran a un paciente, en forma de preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, polvos, jarabe seco, tabletas, trociscos, gránulos, cápsulas, píldoras, supositorios, inyecciones, unguentos, dispersiones, sustancias para inhalar, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires. Pueden estar en una forma de dosis unitaria, por ejemplo, tabletas, trociscos, cápsulas, inyecciones, viales, gránulos o polvos, en un recipiente o envase separado.

Los más preferidos para los métodos y preparaciones farmacéuticas, son los siguientes compuestos:

Ácido  $7\beta$ -(2-etil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

sal farmacéuticamente aceptable del ácido  $7\beta$ -(2-etil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

ácido  $7\beta$ -(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

sal farmacéuticamente aceptable del ácido  $7\beta$ -(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

ácido  $7\beta$ -(2-etil-2-metil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

sal farmacéuticamente aceptable del ácido  $7\beta$ -(2-etil-2-metil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

ácido  $7$ -(2-isobutil-2-metil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

sal farmacéuticamente aceptable del ácido

7 $\beta$ -(2-isobutil-2-metil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7 $\beta$ -(2,2-tetrametilen-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

5 sal farmacéuticamente aceptable del ácido

7 $\beta$ -(2,2-tetrametilen-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7 $\beta$ -(2,2-pentametilen-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

10 sal farmacéuticamente aceptable del ácido

7 $\beta$ -(2,2-pentametilen-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7 $\beta$ -(2,2-etilenaminoetilen-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

15 sal farmacéuticamente aceptable del ácido

7 $\beta$ -(2,2-etilenaminoetilen-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7 $\beta$ -(2-fenetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

20 sal farmacéuticamente aceptable del ácido

7 $\beta$ -(2-fenetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7 $\beta$ -(2,2-dimetil-5-oxo-4-p-hidroxifenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico; y

25 sal farmacéuticamente aceptable del ácido

7 $\beta$ -(2,2-dimetil-5-oxo-4-p-hidroxifenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico.

Los siguientes ejemplos se dan para demostrar la realización de esta invención. Los puntos de fusión se determinan a partir de curvas de análisis térmico

30

23039

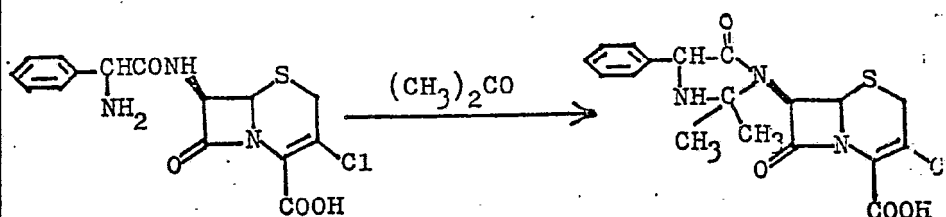
diferencial.

Cuando  $R^1$  y  $R^2$  son diferentes entre sí, el producto (I) es una mezcla de estereoisómeros en el carbono asimétrico 2 del anillo de imidazolidina.

5

Ejemplo 1.

10



15

1) Una suspensión de 4 g de ácido 7β-(α-D-fenilglicil)amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico en 300 ml de acetona, se pone a reflujo durante 2 horas, se concentra hasta 100 ml, se pone a reflujo nuevamente, calentando, durante una hora y, seguidamente, se concentra para separar la acetona. El residuo se mezcla con 30 ml de metanol y se agita a la temperatura ambiente. El sólido separado se recoge por filtración y se seca bajo presión reducida para dar 3,8 g de ácido 7β-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico con un 87,0 % de rendimiento. Punto de fusión 194°C (descomposición).

25

$$[\alpha]_D^{20} + 190^\circ\text{C} (0,1\text{N-HCl})$$

IR :  $\checkmark$  <sup>KBr</sup> máx 3400 ancha, 1789, 1718, 1600, 1417, 1365, 1258, 1170, 1124  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN :  $\delta$   $CD_3SOCD_3$  1,37s3H, 1,43s3H, (3,64+3,88)ABq(18Hz)2H,  
ppm 4,70slH, (5,07+5,40)ABq(4Hz), 7,60-7,25  
ancha, 7,95m.

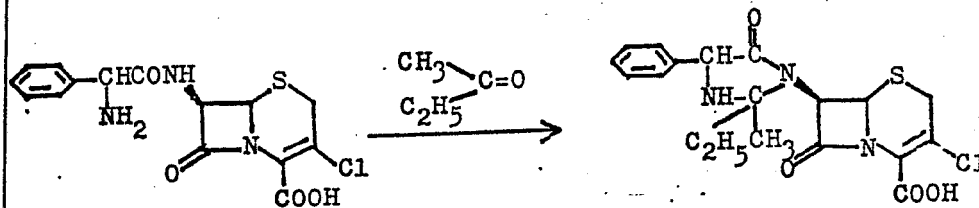
5

2) A una solución de 0,15 g de ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -  
-D-fenilglicil)-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico en 30  
ml de agua se añaden 30 ml de tampón de acetato 0,1 N y 30  
ml de acetona, y se deja la mezcla en reposo a la tempera-  
tura ambiente, durante 2 horas. Seguidamente, un cromato-  
grama de capa fina sobre polvo de celulosa, utilizando como agen  
te revelador tetrahidrofurano y agua (1:5), muestra las  
manchas de cantidades aproximadamente iguales de ácido  
7 $\beta$ -(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-  
-3-cefem-4-carboxílico y el material de partida.

10

15

Ejemplo 2.



20

25

Una suspensión de 1,76 g de ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -D-  
-fenilglicil)-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico en 200  
ml de metiletiletona, se calienta a reflujo durante una  
hora, mientras se separa el agua resultante por medio de  
tamices moleculares 4A en un separador de agua de Dean  
Stark, y la solución transparente resultante se concentra  
hasta 5 ml aproximadamente, se mezcla con 10 ml de metanol  
y se deja en reposo durante 30 minutos. El precipitado se-  
parado se recoge por filtración y se seca bajo presión re-

30

23039

ducida, para dar ácido 7 $\beta$ -(2-etil-2-metil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico.

Punto de fusión 188-189,5°C (descomposición).

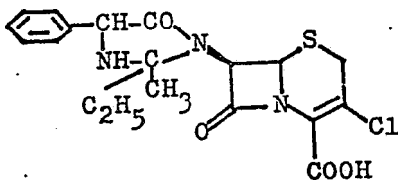
5 IR :  $\nu$   $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \\ / \end{matrix}$  1788, 1766(inflexión), 1710, 1595(ancha)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN :  $\int$   $\begin{matrix} \text{D}_2\text{O} \\ \text{ppm} \end{matrix}$  1,00t(7Hz)3H, 1,60-2,05m2H, 3,57+3,93ABq(18Hz) 2H, 4,85s, 5,28s2H, 7,57s5H (patrón interno : DSS).

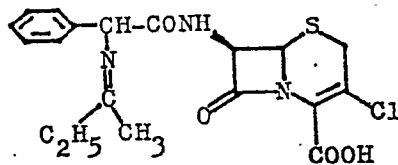
10

El producto se deja en reposo para dar ácido 7 $\beta$ -[ $\alpha$ -D-fenil-(2-butilidenamino)acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico, puesto que se produce la siguiente reacción.

15



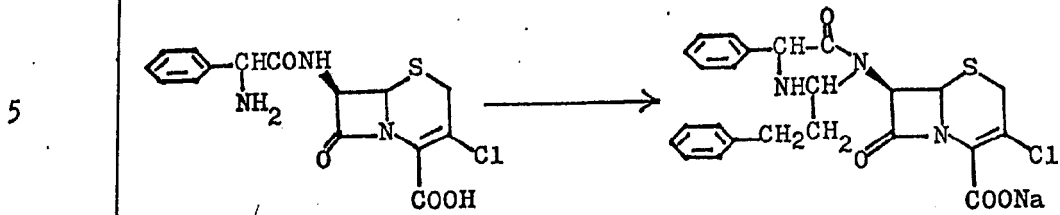
20



25

RMN :  $\int$   $\begin{matrix} \text{D}_2\text{O} \\ \text{ppm} \end{matrix}$  1,00t(7Hz)3H, 2,21s3H, 2,58q(7Hz)3H, 3,40+3,80 ABq(18Hz), 4,74s, 5,13d(4,5Hz), 5,70(4,5Hz), 7,53s5H (patrón interno : DSS).

30

Ejemplo 3

10 A 100 ml de una suspensión acuosa de 6 g de ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -D-fenilglicil)amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico se añade una mezcla de 2,3 ml de 2-fenilpropionaldehido y 2,5 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 20%, para dar 7-(2-fenetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato sódico, y este último se

15 mezcla con ácido clorhídrico 3 N para dar el correspondiente ácido libre.

Ejemplo 4.

Los compuestos mostrados en la Tabla 2 pueden prepararse a partir de ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -D-fenilglicil)amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico y el correspondiente aldehido o cetona, de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, 2 ó 3.

20

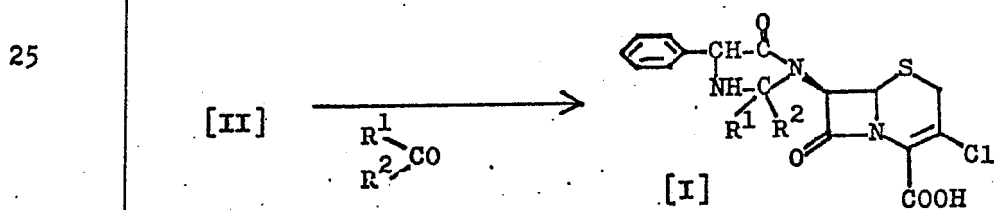
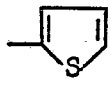
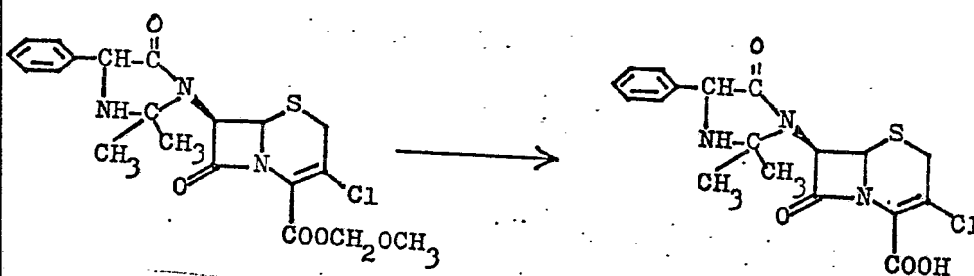


Tabla 2

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
2	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
3	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>
4	-H	
5	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
7	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
9	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

## Ejemplo 5



25

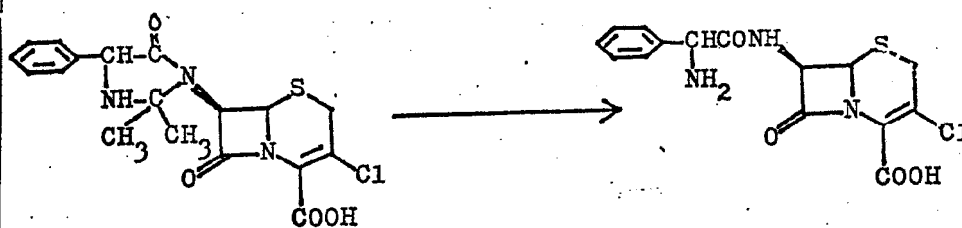
30

23039

Una solución de 0,5 g de 7 $\beta$ -(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de metoximetilo en 10 ml de metanol, se pone a reflujo durante una hora y se concentra la mezcla de reacción hasta un tercio de su volumen, y se agita durante 30 minutos enfriando con hielo. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca bajo presión reducida, para dar 0,4 g de ácido 7 $\beta$ -(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico.

El material de partida puede prepararse por esterificación de ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -D-fenilglicil)amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico con cloruro de metoximetilo, seguido por tratamiento con acetona.

#### Ejemplo 6



Una solución de 3 g de ácido 7 $\beta$ -(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico en una mezcla de 55 ml de metanol y 5 ml de ácido clorhídrico 0,5 N se ajusta a pH 4-5, con amoníaco acuoso. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua fría y se seca a 25°C bajo presión reducida, para dar 2,2 g de ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -D-fenilglicilamino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico, en forma de prismas puros, con un 81% de rendimiento.

Punto de fusión 199°C (descomposición)

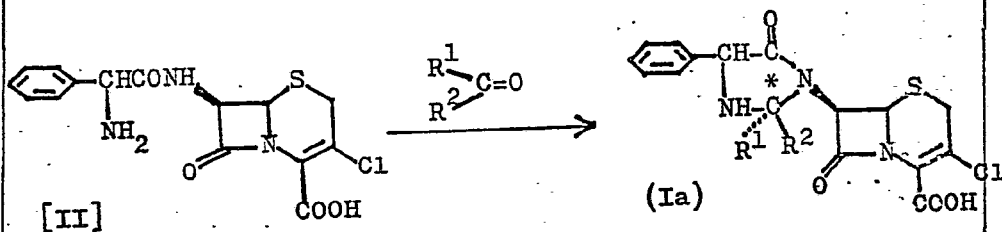
$$[\alpha]_D^{20} + 116^{\circ} \text{ (agua)}$$

$$\text{UV : } E_{1\text{cm}}^{1\%} 249$$

$$\text{IR : } \left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{máx} \end{array} \right\} \begin{array}{l} 3340, 3030, 1790, 1710, 1620, 1520, 1370, \\ 1270, 1253, 1190, 1145, 1112, 1025 \text{ cm}^{-1}. \end{array}$$

$$\text{RMN : } \left. \begin{array}{l} \text{D}_2\text{O+DCl} \\ \text{ppm} \end{array} \right\} \begin{array}{l} (3,82+3,48)\text{ABq} (J=18,6\text{Hz}), (3,48+3,82)\text{ABq} \\ (J=18,6\text{Hz}), 4,88\text{s}, 5,15\text{d} (J=6\text{Hz})\text{m}, 5,27\text{s}, \\ 5,75\text{d} (J=6\text{Hz}), 7,55\text{s}. \end{array}$$

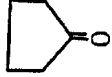
Ejemplo 7



20

Como se muestra en la Tabla 2, una reacción del compuesto de carbonilo con el material de partida (II) produce el compuesto (Ia), incluso utilizando agua como disolvente.

Tabla 2

Compuesto Nº	Cantidad de compuesto (II) mg/mi- limoles)	H <sub>2</sub> O (ml)	Reactivo (mg)	Tempera- tura	Tiempo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendimiento	
								mg	%
1	184 (0,5)	2	NaHCO <sub>3</sub> (42) CH <sub>3</sub> CHO (80)	ta.	5 h	-CH <sub>3</sub>	-H -CH <sub>3</sub>	142	72
						-H			
2	184 (0,5)	2	NaHCO <sub>3</sub> (42) CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (0,75 ml)	ta.	6,5 h	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	51,0	24,2
						-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		50,8	24,1
3	184 (0,5)	3	NaHCO <sub>3</sub> (42)  (286)	ta.	7,5 h	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		100	46,1

(Observación) h = hora, ta = temperatura ambiente.

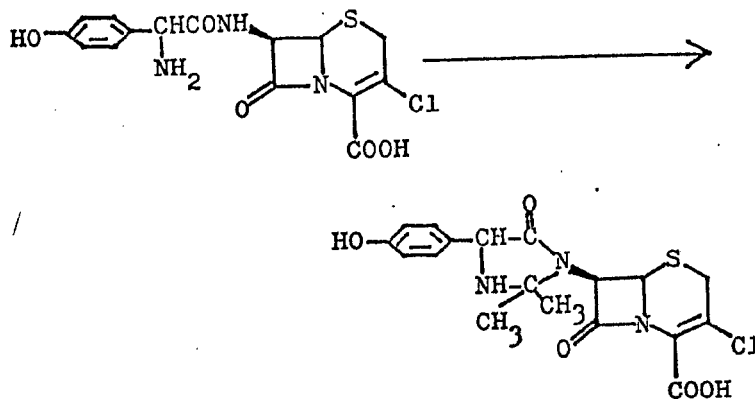
Por ejemplo, el compuesto número 2 proporciona el (Ia) en la siguiente reacción:

5 1) A una suspensión de 184 mg (0,5 milimoles) de ácido  $7\beta$ -( $\alpha$ -D-fenilglicil)amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (II) en 2 ml de agua, se añaden 42 mg (0,5 milimoles) de bicarbonato sódico, y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se mezcla con 0,75 ml de metiletiletona, se agita de nuevo a la temperatura ambiente durante 6,5 horas, se ajusta a pH 1,5 - 2,0 con 10 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N, y se extrae con 5 ml de acetato de etilo. Se separa la capa acuosa, se satura con cloruro sódico, y se vuelve a extraer dos veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavan con salmuera saturada, se secan y se evaporan para obtener 15 167,6 mg del residuo en forma de polvo amarillo pálido.

2) Una parte del residuo anterior (61,9 mg) se lava con cloruro de metileno para dar 51,0 mg de ácido  $7\beta$ -(2-etil-2-metil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (Ia) en forma de polvo amarillo pálido.

25 3) Una parte del residuo (95,2 mg) se lava con metanol para dar 50,8 mg de ácido  $7\beta$ -(2-metil-2-etil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (Ia).

Las constantes físicas de los productos (Ia) preparados en las condiciones descritas en la Tabla 3, se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo 8

A una suspensión de 190 mg de ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -D-p-hidroxifenilglicil)amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico en 25 ml de acetona se añaden 10 mg de ácido paratoluen sulfónico monohidrato, y la mezcla se pone a reflujo durante 2 horas, calentando. Después de enfriar, se filtra la mezcla y se concentra el filtrado bajo presión reducida. El residuo se mezcla con acetona y los materiales insolubles se separan por filtración para dar 110 mg de ácido 7 $\beta$ -(2,2-dimetil-5-oxo-4-p-hidroxifenilimidazolidin-1-il)-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo amorfo.

IR :  $\nu$  Nujol máx 3200 ancha, 1778, 1692, 1610, 1515, 1270, 1240, 1178  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN :  $\delta^{\text{DMSO-d}_6}$  1,38s3H, 1,43s3H, (3,72+3,88)ABq(18Hz)2H, 4,67s1H, (5,18+5,40)ABq(4Hz)2H, 6,75-7,4m4H.

CCF : Rf 0,15  $\square$  placa recubierta previamente ( $\text{SiO}_2$ ).

EtOAc:AcOH:H<sub>2</sub>O=8:1:1  $\square$

Experimento 1 (supositorios)

Se mezclaron entre sí, acetona de cefaclor (compuesto de ensayo : 500 mg) o cefaclor (compuesto de

referencia : 500 mg) y Witepsol W-35 (glicéridos sintéticos distribuidos por Dynamit Novel Chemicals AG : 5 g), hasta formar una suspensión uniforme. 60 mg de un supositorio se administraron por vía rectal a una rata macho que pesaba 200  $\pm$  30 g. A los 15, 30 y 60 minutos después de la administración de cada una de las muestras, se sacrificaron tres ratas, una en cada uno de esos tres momentos. Se recogió la sangre de la vena cava inferior. La sangre se centrifugó para obtener plasma. El plasma se mezcló con metanol y se centrifugó para separar la proteína del suero. Cuando la muestra era cefaclor, el plasma obtenido se lavó con cloroformo para separar la sustancia fisiológica oleosa que posee un comportamiento similar al cefaclor en el cromatograma. El plasma obtenido se sometió a una cromatografía líquida de alto rendimiento. Se midió el pico de la muestra y se calculó el nivel en sangre, en términos de microgramos de muestra por ml de sangre de la rata. Los datos se resumen a continuación en la Tabla. Los valores indicados son valores medios procedentes de las tres ratas tratadas de igual modo.

Tabla. Nivel en sangre (microgramos/ml) en diversos momentos (minutos) después de la aplicación del medicamento

Tiempo / Compuesto	15	30	60
Cefaclor (referencia)	0,8	1,5	1,4
Acetonida de cefaclor	2,0	2,4	3,2

Experimento 2 (Cápsulas)

Doscientos gramos del compuesto (I)

( $R^1 = R^2 = CH_3$ ;  $R^3 = H$ ) se mezclan íntimamente con 50 g de almidón de maíz, 5 g de talco y 1 g de estearato magnésico, y se pulverizan. Con el polvo así preparado se llenan un millar de cápsulas de gelatina dura, para dar cápsulas que contenían cada una de ellas 200 mg del ingrediente activo. Se administra una cápsula, tres veces al día, a un paciente adulto que adolecía de una infección en el tracto respiratorio.

5

10

Tabla 4

Compuesto N°	punto de fusión	IR: $\nu$ KBr máx (cm <sup>-1</sup> )	RMN : (El valor Hz representa la constante de acoplamiento)	
			D <sub>6</sub> -DMSO (patrón interno ppm no : TMS)	D <sub>2</sub> O (patrón interno ppm no : DSS)
1	240°C (descomposición) - 165°C (se colorea)	1765, 1727, 1585 (br, w).	<u>isómero A</u> 1,32d(6Hz)3H, 3,65+4,08 ABq(18Hz), 4,65s, 4,83q (6Hz), 5,23d(5Hz), 5,44d(5Hz), 7,25-7,72m. <u>isómero B</u> 1,40d(6Hz)3H, 3,67+3,85 ABq(18Hz), 4,65s, 4,83q (6Hz), 5,20d(5Hz), 5,40d(5Hz), 7,25-7,72m 5H.	<u>isómero A</u> 1,46d(6Hz)3H, 3,58+3,95 ABq(18Hz), 4,77s, 4,94q (6Hz), 5,30s2H, 7,58s5H. <u>isómero B</u> 1,51d(6Hz)3H, 3,49+3,88 ABq(18Hz), 4,77s, 4,94q(6Hz), 5,30s2H, 7,58s5H.

Tabla 4 (cont.)

Com- pues- to Nº	punto de fu- sión	IR : $\checkmark$ KBr (cm <sup>-1</sup> ) máx	PMN : (El valor Hz representa la constante de acoplamiento)	D <sub>2</sub> O (patrón interno : DSS) ppm
	<p><u>Tratamiento con cloruro de metileno</u></p> <p>290°C (descom- posición) - 150°C (se colo- rea)</p>	<p><u>isómero A</u></p> <p>0,93t(7Hz)3H, 1,37s3H, 1,46- 1,88m2H, 3,66+3,91ABq(18Hz), 4,76s1H, 5,22d(4,5Hz), 5,32- 5,51m, 7,25-7,70.</p> <p><u>isómero B</u></p> <p>1,08t(7Hz)3H, 1,42s3H, 1,46- 1,88m2H, 3,66+3,91ABq(18Hz), 4,76s1H, 5,22d(4,5Hz), 5,32- 5,51m, 7,25-7,70.</p>	<p><u>isómero A</u></p> <p>1,00t(7Hz)3H, 1,53s3H, 1,87q (7Hz)2H, 3,58+3,95ABq(18Hz), 4,86s, 5,30s2H, 7,59s5H.</p> <p><u>isómero B</u></p> <p>1,00t(7Hz)3H, 1,53s3H, 1,87q (7Hz)2H, 3,58+3,95ABq(18Hz), 4,86s, 5,30s2H, 7,59s5H.</p>	<p><u>isómero A</u></p> <p>1,00t(7Hz)3H, 1,60-2,05m 2H, 3,57+3,93ABq(18Hz)2H, 4,85s, 5,28s2H, 7,57s5H.</p> <p><u>isómero B</u></p> <p>1,00t(7Hz)3H, 1,60-2,05m 2H, 3,57+3,93ABq(18Hz)2H, 4,85s, 5,28s2H, 7,57s5H.</p>
2	<p><u>Tratamiento con metanol</u></p> <p>188 - 189,5°C (descomposi- ción)</p>	<p>1780, 1765sh, 1711, 1595, (br. w).</p>	<p><u>isómero A</u></p> <p>1,00t(7Hz)3H, 1,60-2,05m 2H, 3,57+3,93ABq(18Hz)2H, 4,85s, 5,28s2H, 7,57s5H.</p> <p><u>isómero B</u></p> <p>1,00t(7Hz)3H, 1,60-2,05m 2H, 3,57+3,93ABq(18Hz)2H, 4,85s, 5,28s2H, 7,57s5H.</p>	<p><u>isómero A</u></p> <p>1,00t(7Hz)3H, 1,60-2,05m 2H, 3,57+3,93ABq(18Hz)2H, 4,85s, 5,28s2H, 7,57s5H.</p> <p><u>isómero B</u></p> <p>1,00t(7Hz)3H, 1,60-2,05m 2H, 3,57+3,93ABq(18Hz)2H, 4,85s, 5,28s2H, 7,57s5H.</p>

Tabla 4 (cont.)

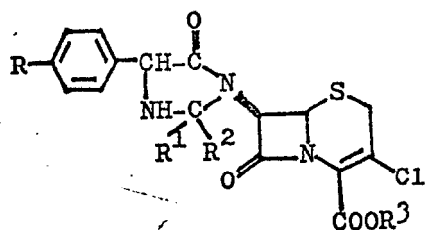
Compuesto N°	punto de fusión	IR : $\nu$ KBr max ( $\text{cm}^{-1}$ )	RMN : (El valor Hz representa la constante acoplamiento)	
			D <sub>6</sub> -DMSO (patrón interno : TMS) ppm	D <sub>2</sub> O (patrón interno : DSS) ppm
3	180 - 198°C (descomposición) - 150°C (se colorea)	1780, 1690br, 1610 (br, w).	1,45-2,15m8H, 3,64+3,87ABq (18Hz), 4,65s, 5,22d(5Hz) 1H, 5,34d(5Hz)1H, 7,31-7,77m.	

Observaciones: sh = inflexión, br = ancha, w = débil.

## - REINVIDICACIONES -

5 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:

10 1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de ácido 3-cloro-3-cefem-4-carboxílico sustituido en 7β con imidazolidinilo de la fórmula:

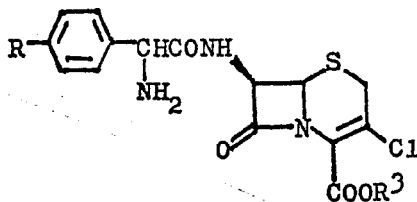


15

20

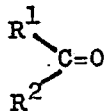
(donde R es hidrógeno o hidroxilo; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos hidrógeno, alcoholo, aralcoholo o arilo o, si se toman juntos, representan alcoholeno que tiene opcionalmente un heteroátomo en su esqueleto; y R<sup>3</sup> es hidrógeno o un grupo de base orgánica o inorgánica para formar un grupo de sal carboxilato), que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25



30

con una cetona o aldehído de la fórmula



5 (donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen todos ellos el mismo significado que se ha mencionado arriba).

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el cual esta reacción se realiza en un disolvente.

10 3<sup>a</sup>.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 2<sup>a</sup>, en el cual el disolvente es un disolvente industrial altamente polar.

15 4<sup>a</sup>.- Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el cual esta reacción se realiza separando el agua producida durante la reacción.

5<sup>a</sup>.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO 3-CLORO-3-CEFEM-4-CARBOXILICO SUSTITUIDO EN 7 $\beta$  CON IMIDAZOLIDINILO".

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

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03. ABR. 1979

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder