



ESPAÑA

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

10 ES	11 NUMERO 485.439	10 AT
21	22 FECHA DE PRESENTACION 26-10-1979	

PATENTE DE INVENCION

66 PRIORIDADES: 67 NUMERO 42164/78 42165/78			68 FECHA 27-10-1978 27-10-1978			69 PAIS Gran Bretaña Gran Bretaña		
64 FECHA DE PUBLICIDAD		61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 501/56; A61K31/545			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
63 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA"								
60 SOLICITANTE (S) GLAXO GROUP LIMITED (3.131-192 CE 264)								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Clarges House, 6-12 Clarges Street, Londres W1Y 8DH, Inglaterra								
69 INVENTOR (ES) Cynthia Hilda O'Callaghan, Barry Edward Ayres, David George Hubert Livermore, Christopher Earle Newall, Derek Ronald Sutherland y Niall Galbraith Weir								
70 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-73.237)								

1 Esta invención se refiere a compuestos de cefalosporina que poseen propiedades antibióticas valiosas.

Los compuestos de cefalosporina de esta memoria se denominan con referencia a "cefam", según J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, refiriéndose el término "cefem" a la estructura cefam básica con un doble enlace.

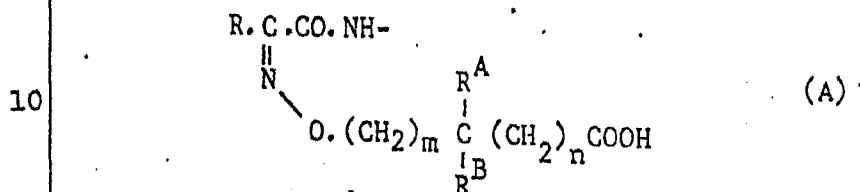
Los antibióticos de la cefalosporina son ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias patógenas en los seres humanos y en los animales, y son especialmente útiles para el tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias que son resistentes a otros antibióticos, tales como compuestos de penicilina, y para el tratamiento de los pacientes sensibles a la penicilina. En muchos casos, es conveniente emplear un antibiótico de cefalosporina que muestra actividad contra microorganismos, tanto gram-positivos como gram-negativos, y se ha dedicado un significativo grado de esfuerzos de investigación al desarrollo de diversos tipos de antibióticos de cefalosporina de amplio espectro.

20 Así, por ejemplo, en nuestra memoria de patente británica número 1.399.086, describimos una nueva clase de antibióticos de cefalosporina que contienen un grupo β -(α -oximino -eterificado)-acilamido, teniendo el grupo oximino la configuración sin. Esta clase de compuestos antibióticos se caracteriza por su alta actividad antibacteriana contra una gama de organismos gram-positivos y gram-negativos, unida a una estabilidad particularmente elevada frente a las β -lactamasas producidas por diversos organismos gram-negativos.

30 El descubrimiento de esta clase de compuestos

1 ha estimulado la investigación adicional en el mismo campo, en un intento de encontrar compuestos que tengan propiedades mejoradas, por ejemplo, contra clases particulares de organismos, especialmente, organismos gram-negativos.

5 En nuestra memoria de patente británica número 1.496.757, describimos antibióticos de cefalosporina que contienen un grupo β -acilamido de la fórmula



(donde R es un grupo tienilo o furilo; R^A y R^B pueden variar ampliamente y pueden ser, por ejemplo, grupos alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono o, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden formar un grupo cicloalcoholideno de 3 a 7 átomos de carbono, y m y n son cada uno de ellos 0 ó 1, de tal modo que la suma de m y n sea 0 ó 1), siendo los compuestos isómeros sin o mezclas de isómeros sin y anti, que contienen por lo menos un 90% del isómero sin. La posición 3 de la molécula de cefalosporina puede estar sin substituir o puede contener un substituyente de entre una amplia diversidad de substituyentes posibles. Se ha encontrado que estos compuestos tienen una actividad particularmente buena contra los organismos gram-negativos.

25 Se han desarrollado a partir de estos compuestos otros compuestos de estructura similar, en un intento adicional de encontrar antibióticos que tengan una mejorada actividad antibiótica de amplio espectro y/o una alta actividad frente a los organismos gram-negativos. Tales desarro

30

1 llos han implicado variaciones no solamente en el grupo
7 β -acilamido de la fórmula (A), sino también la introduc-
ción de grupos particulares en la posición 3 de la molécula
de cefalosporina.

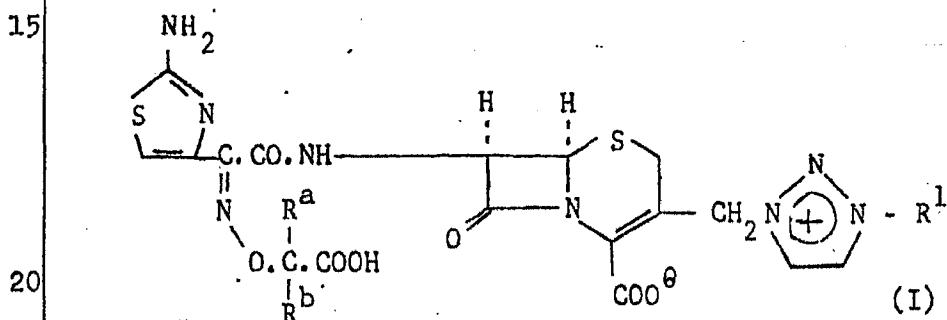
5 Así, por ejemplo, la memoria de patente suda-
fricana 78/1870 describe antibióticos de cefalosporina, en
los que la cadena lateral 7 β -acilamido es, entre otros, un
grupo 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(alcoximino opcionalmente
10 substituído)-acetamido, y la posición 3 puede estar substi-
tuída, por ejemplo, con el grupo $-\text{CH}_2\text{Y}$, en el que Y repre-
senta el resto de un nucleófilo, conteniendo la memoria nu-
merosos ejemplos de tales nucleófilos, incluidos los nucleó-
filos de nitrógeno. La memoria contiene, entre otros numero-
sos ejemplos, referencias a compuestos, en los que el grupo
15 alcoximino opcionalmente substituído y anteriormente mencio-
nado es un grupo carboxialcoximino o carboxicicloalcoxiimi-
no. La memoria de patente sudafricana 78/2168 describe, en
términos generales, compuestos de sulfóxido que correspon-
den a los sulfuros descritos en la memoria últimamente men-
20 cionada.

Además, la memoria de patente belga número
836.813 describe compuestos de cefalosporina, en los que el
grupo R de la fórmula (zA) anterior puede estar reemplazado
por ejemplo, por 2-aminotiazol-4-ilo, y el grupo oximino es
25 un grupo hidroximino o hidroximino bloqueado por ejemplo,
un grupo metoximino. En tales compuestos, la posición 3 de
la molécula de cefalosporina está substituída con un grupo
metilo, el cual puede estar, a su vez, substituído opcional-
mente con cualquiera de un gran número de restos de compues-
30 tos nucleófilos descritos en ella. En la memoria anteriormen

1 te mencionada no se atribuye actividad antibiótica a tales
 2 compuestos, los cuales se mencionan solamente como compues-
 3 tos intermedios para la preparación de los antibióticos des-
 4 critos en esa memoria.

5 La solicitante ha descubierto ahora que me-
 6 diante una selección apropiada de un pequeño número de gru-
 7 pos particulares en la posición 7 β , en combinación con un
 8 grupo 3-alcohol-1,2,3-triazolio-1-ilmetilo en la posición 3,
 9 pueden obtenerse compuestos de cefalosporina que tienen una
 10 actividad particularmente ventajosa (descrita con más deta-
 11 lle en lo que sigue) frente a una amplia gama de organismos
 12 patógenos que se encuentran comunmente.

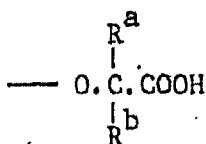
13 La presente invención proporciona antibióti-
 14 cos de cefalosporina de la fórmula general:



(donde R^a y R^b , que pueden ser iguales o diferentes, repre-
 21 sentan cada uno de ellos un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos
 22 de carbono (preferiblemente, un grupo alcoholo de cadena rec-
 23 ta, es decir, un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo
 24 y, en particular, un grupo metilo o etilo) o R^a y R^b , junto
 25 con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un gru-
 26 po cicloalcoholideno de 3 a 7 átomos de carbono, preferible-
 27 mente, un grupo cicloalcoholideno de 3 a 5 átomos de carbo-
 28 no; y R^1 representa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de car-
 29 no;

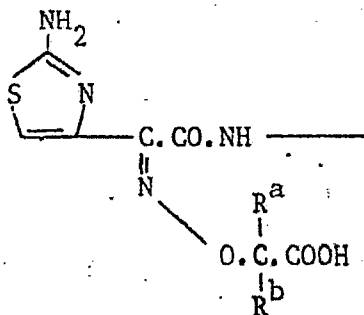
1 bono, por ejemplo un grupo metilo) y sus sales no tóxicas y sus esteres no tóxicos y metabólicamente lábiles.

Los compuestos de acuerdo con la invención son isómeros sin. La forma isómera sin se define por la con-
5 figuración del grupo



10

con respecto al grupo carboxamido. En esta memoria, la configuración sin se designa estructuralmente como



15

20

Se entenderá que puesto que los compuestos de acuerdo con la invención son isómeros geométricos, puede darse alguna mezcla con el correspondiente isómero anti.

La invención incluye también dentro de su alcance, los solvatos (especialmente los hidratos) de los com-
25 puestos de la fórmula (I). Incluye también dentro de su alcance, las sales de esteres de compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en formas tautómeras (por ejemplo, con relación al grupo 2-aminotiazolilo) y se entenderá que
30 tales formas tautómeras, por ejemplo la forma 2-iminotiazol-

1 linilo, están incluidas dentro del alcance de la invención. Además, los compuestos de la fórmula (I) descritos arriba, pueden existir también en formas alternativas anfóteras, por ejemplo, en las que el grupo 4-carboxilo está protonizado, 5 y el grupo carboxilo de la cadena lateral 7, está desprotonizado. Estas formas alternativas, así como mezclas de formas anfóteras, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Se apreciará, también, que cuando R^a y R^b en 10 la fórmula anterior representan diferentes grupos alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono, el átomo de carbono al cual están unidos, consistirá en un centro de asimetría. Tales compuestos son diastereoisómeros y la presente invención abarca los diastereoisómeros individuales de estos compuestos, 15 así como sus mezclas.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran una actividad antibiótica de amplio espectro. Frente a los organismos gram-negativos, la actividad es desusadamente alta. Esta alta actividad se extiende a numerosas 20 cepas gram-negativas productoras de β -lactamasa. Los compuestos poseen también una alta estabilidad frente a las β -lactamasas producidas por una gama de organismos gram-negativos y gram-positivos.

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención muestran una actividad desusadamente alta 25 contra cepas de organismos pseudomonas, por ejemplo, cepas de pseudomonas aeruginosa, así como una alta actividad contra diversos miembros de las enterobacteriaceas (por ejemplo, cepas de Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhimurium, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, 30

1 *Serratia marcescens*, especies de la *Providencia*, *Proteus mirabilis* y, especialmente, organismos de *Proteus* de índole positiva, tales como *Proteus vulgaris* y *Proteus morganii*) y cepas de *Haemophilus influenzae*.

5 Las propiedades antibióticas de los compuestos de acuerdo con la invención, son favorablemente comparables con las de los aminoglicósidos, tales como amicacina o gentamicina. En particular, esto es aplicable a su actividad frente a las cepas de diversos organismos *pseudomonas*, que
10 no son susceptibles a la mayoría de los compuestos antibióticos existentes disponibles en el comercio. A diferencia de los aminoglicósidos, los antibióticos de cefalosporina muestran normalmente una baja toxicidad para el hombre. El uso de aminoglicósidos en la terapia humana tiende a limitarse y a complicarse por la toxicidad relativamente alta de
15 estos antibióticos. Los antibióticos de cefalosporina de la presente invención poseen, por lo tanto, grandes ventajas potenciales con relación a los aminoglicósidos.

Los derivados salinos no tóxicos que pueden
20 formarse por reacción de cualquiera de los grupos carboxilo, o de ambos, presentes en los compuestos de la fórmula general (I), incluyen sales de bases inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas y potásicas) y sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales cálcicas); sales de aminoácidos (por ejemplo, sales de
25 lisina y de arginina); sales de bases orgánicas (por ejemplo, sales de procaína, feniletilbencilamina, dibenciletilenodiamina, etanolamina, dietanolamina y N-metilglicosamina). Otros derivados salinos no tóxicos incluyen sales de adición
30 de ácido; por ejemplo, las formadas con ácidos clorhídrico,

1 bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico y tri-
fluoroacético. Las sales pueden estar también en forma de
resinatos formados, por ejemplo, con una resina de polies-
tireno o con una resina de copolímero de poliestireno-divi-
5 nilbenceno reticulado, que contiene grupos amino o amino
cuaternario o grupos de ácido sulfónico, o con una resina
que contiene grupos carboxilo, por ejemplo, una resina de
ácido poliacrílico. En las aplicaciones terapéuticas pueden
utilizarse sales de bases solubles (por ejemplo, sales de
10 metales alcalinos, tales como la sal sódica) de compuestos
de la fórmula (I), debido a la rápida distribución de tales
sales en el organismo, después de la administración. Sin
embargo, cuando se desean sales insolubles de los compues-
tos (I) para una aplicación particular, por ejemplo, para
15 ser utilizadas en preparaciones de acción retardada, tales
sales pueden formarse de la manera convencional, por ejem-
plo, con aminas orgánicas apropiadas.

Estos y otros derivados salinos, tales como
las sales con ácidos tolueno-para-sulfónicos y metanosulfó-
20 nicos, pueden emplearse como compuestos intermedios para la
preparación y/o purificación de los presentes compuestos de
la fórmula (I), por ejemplo, en los procedimientos descri-
tos en lo que sigue.

Los derivados éster, metabólicamente lábiles
25 y no tóxicos, que pueden formarse por esterificación de
cualquiera de los grupos carboxilo, o de ambos, del compues-
to de procedencia de la fórmula (I), incluyen ésteres aci-
loxialcohólicos, por ejemplo, ésteres alcanoiloxi inferior-
-metílicos o alcanoiloxi inferior-etílicos, tales como los
30 ésteres acetoxi-metílico o acetoxi-etílico o pivaloiloxi

1 metílico. Además de los derivados éster anteriores, la pre-
 sente invención incluye dentro de su alcance, compuestos de
 la fórmula (I) en forma de otros equivalentes fisiológica-
 mente aceptables, es decir, compuestos fisiológicamente acep-
 5 tables, los cuales, al igual que los esteres metabólicamen-
 te lábiles, se convierten in vivo en el compuesto antibióti-
 co de procedencia de la fórmula (I).

Los compuestos preferidos de acuerdo con la
 presente invención, incluyen aquellos compuestos de la fór-
 10 mula (I), en los que R^1 representa un grupo metilo. Se indi-
 ca preferencia, también, por aquellos compuestos en los que
 R^a y R^b representan ambos grupos metilo o, junto con el áto-
 mo de carbono al cual están unidos, forman un grupo ciclo-
 butilideno. Los compuestos particularmente preferidos de
 15 acuerdo con la invención, incluyen los siguientes compuestos
 de la fórmula (I) y sus sales no tóxicas y sus esteres meta-
 bólicamente lábiles y no tóxicos: (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-ami-
 notiazol-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oximinio)acetamido]-3-(3-
 -metil-1,2,3-triazolio-1-il)metil-cef-3-em-4-carboxilato; y
 20 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1-carboxiciclobut-
 -1-oximinio)acetamido]-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)me-
 til-cef-3-em-4-carboxilato.

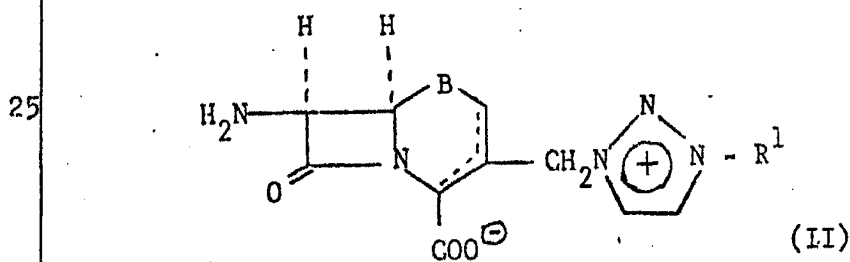
Otros compuestos de acuerdo con la presente
 invención, incluyen aquellos en los que, por ejemplo, los
 25 grupos R^a , R^b y R^1 son los siguientes:

R^a	R^b	R^1
a) grupos alcoholo		
$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$
$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$
30 $-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$

1	R^a	R^b	R^1
	a) grupos alcoholilo		
	$-CH_3$	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$
	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$
5	b) grupos cicloalcoholilideno		
	$(R^a - C - R^b)$		
	ciclopropilideno		$-CH_3$
	ciclopentilideno		$-CH_3$
	ciclopropilideno		$-C_2H_5$
10	ciclobutilideno		$-C_2H_5$
	ciclopentilideno		$-C_2H_5$

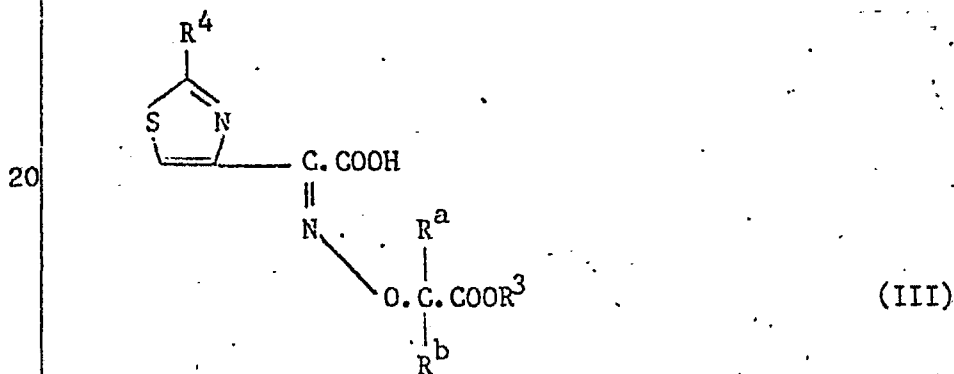
Los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse para el tratamiento de una diversidad de enfermedades provocadas por bacterias patógenas en los seres humanos y en los animales, tales como las infecciones del tracto respiratorio y las infecciones del tracto urinario.

De acuerdo con otra realización de la invención, la solicitante suministra un procedimiento para la preparación de un compuesto antibiótico de la fórmula general (I) tal como se ha definido en lo que antecede, o de una sal no tóxica o éster metabólicamente lábil y no tóxico, del mismo, que comprende acilar un compuesto de la fórmula:



30 (donde R^1 es como se ha definido arriba; B es $>S$ o $S \rightarrow O$ (α - o β -); y la línea de puntos que puentea las posicio-

1 nes 2, 3 y 4, indica que el compuesto es un compuesto cef-2-
 -em o cef-3-em) o una sal, por ejemplo, una sal de adición
 de ácido (formada, por ejemplo, con un ácido mineral, tal
 como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o
 5 fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido metanosul-
 fónico o tolueno-para-sulfónico) o un derivado N-sililo del
 mismo, o un compuesto correspondiente, que tiene un grupo
 de la fórmula $-COOR^2$ en la posición 4 (donde R^2 es un átomo
 de hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo, por ejem-
 10 plo, el resto de un alcohol alifático o aralifático formador
 de éster o de un fenol, silanol o estannanol formadores de
 éster (conteniendo dichos alcohol, fenol, silanol o estanna-
 nol, preferiblemente, de 1 a 20 átomos de carbono) y que
 tiene un anión asociado A^{\ominus} , tal como un halogenuro, por ejem-
 15 plo, cloruro o bromuro, o un anión trifluoroacetato, con un
 ácido de la fórmula



25 (donde R^a y R^b son como se han definido en lo que antecede;
 R^3 representa un grupo de bloqueo del carboxilo, por ejemplo,
 tal como se ha descrito para R^2 ; y R^4 es un grupo amino o
 amino protegido) o con un agente acilante que corresponda a
 aquel; después de lo cual, si es necesario y/o se desea en
 30 algún caso, se llevan a cabo cualquiera de las siguientes

- 1 reacciones, en cualquier secuencia apropiada:
- i) conversión de un isómero Δ^2 en el deseado isómero Δ^3
 - ii) reducción de un compuesto, donde B es $> S \rightarrow O$, para formar un compuesto donde B es $> S$,
 - 5 iii) conversión de un grupo carboxilo en una sal no tóxica o en una función éster metabólicamente lábil y no tóxica, y
 - iv) separación de cualesquiera grupos de bloqueo del carboxilo y/o protectores del N.

En el procedimiento arriba descrito, el mate-
10 rial de partida de la fórmula (II) es preferiblemente un com-
puesto, en el que la línea de puntos representa un compuesto
cef-3-em.

Los agentes de acilación que pueden emplear-
se para la preparación de los compuestos de la fórmula (I),
15 incluyen halogenuros de ácido, particularmente cloruros o
bromuros de ácido. Tales agentes de acilación pueden prepara-
rarse por reacción de un ácido (III) o de una sal del mismo,
con un agente de halogenación, por ejemplo, pentacloruro de
fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

20 Las acilaciones que emplean halogenuros de
ácido pueden efectuarse en medios de reacción acuoso y no
acuoso, convenientemente a temperaturas dentro del margen
de -50 a $+50^\circ\text{C}$, preferiblemente de -20 a $+30^\circ\text{C}$, si se de-
sea, en presencia de un agente de fijación de ácido. Los me-
25 dios de reacción adecuados incluyen cetonas acuosas, tales
como acetona acuosa, esteres, tales como acetato de etilo,
hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno,
amidas, tales como dimetilacetamida, nitrilos, tales como
acetonitrilos o mezclas de dos o más de tales disolventes.
30 Los agentes de fijación de ácido adecuados incluyen aminas

1 terciarias (por ejemplo, trietilamina o dimetilanimina), ba-
ses inorgánicas (por ejemplo, carbonato cálcico o bicarbona-
to sódico), y oxiranos, tales como óxidos de 1,2-alcoholeno
5 no), que fijan el halogenuro de hidrógeno liberado en la
reacción de acilación.

Los ácidos de la fórmula (III) pueden ser uti-
lizados, a su vez, como agentes de acilación para la prepa-
ración de compuestos de la fórmula (I). Las acilaciones que
10 emplean ácidos (III) se llevan a cabo, deseablemente, en pre-
sencia de un agente de condensación, por ejemplo, una carbo-
diimida, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o N-etil-N'-
- γ -dimetilaminopropilcarbodiimida; un compuesto de carboni-
lo, tal como carbonildiimidazol; o una sal de isoxazolio,
15 tal como perclorato de N-etil-5-fenilisoxazolio.

La acilación puede efectuarse, también, con
otros derivados de ácidos de la fórmula (III) formadores de
amidas, tales como, por ejemplo, un éster activado, un anhi-
drido simétrico o un anhídrido mixto (por ejemplo, formado
20 con ácido piválico o con un halógeno formiato, tal como un
halógeno formiato de alcohol inferior). Los anhídridos mix-
tos pueden formarse también con ácidos fosforados (por ejem-
plo, ácidos fosfórico o fosforoso), con ácido sulfúrico o
con ácidos alifáticos o sulfónicos aromáticos (por ejemplo,
25 ácido tolueno-para-sulfónico). Se puede formar convenientemente
in situ un éster activado, utilizando, por ejemplo,
1-hidroxibenzotriazol, en presencia de un agente de conden-
sación como los que se han indicado arriba. Alternativamen-
te, se puede formar previamente el éster activado.

30 Las reacciones de acilación que implican a

1 los ácidos o a sus derivados formadores de amidas anterior-
mente mencionados, se llevan a efecto, convenientemente, en
un medio de reacción anhidro, por ejemplo, cloruro de meti-
leno, tetrahidrofurano, dimetilformamida o acetonitrilo.

5 Si se desea, las reacciones de acilación an-
teriores pueden realizarse en presencia de un catalizador,
tal como 4-dimetilaminopiridina.

Los ácidos de la fórmula (III) y los agentes
de acilación correspondientes a éstos, pueden prepararse y
10 emplearse, si se desea, en forma de sus sales de adición de
ácido. Así, por ejemplo, los cloruros de ácido pueden emplear
se convenientemente en forma de sus sales clorhidrato, y los
bromuros de ácido, en forma de sus sales bromhidrato.

El producto de reacción puede separarse des-
15 de la mezcla de reacción, la cual puede contener, por ejem-
plo, material de partida de cefalosporina inalterado y otras
substancias, mediante una diversidad de procedimientos, que
incluyen la recristalización, la ionoforesis, la cromatogra-
fía en columna y el uso de resinas cambiadoras de iones (por
20 ejemplo, por cromatografía con resinas cambiadoras de iones)
o resinas macrorreticulares.

Los derivados de éster Δ^2 -cefalosporina ob-
tenidos de acuerdo con el procedimiento de la invención,
pueden convertirse en el correspondiente derivado Δ^3 , por
25 ejemplo, por tratamiento del éster Δ^2 con una base, tal
como piridina o trietilamina.

También puede oxidarse un producto de reac-
ción cef-2-em, para dar el correspondiente 1-óxido de cef-
-3-em, por ejemplo, por reacción con un perácido, por ejem-
30 plo, ácido peracético o ácido meta-cloroperbenzoico; si se

1 desea, el sulfóxido resultante puede reducirse subsiguientemente, como se describe en lo que sigue, para dar el correspondiente sulfuro de cef-3-em.

5 Cuando se obtiene un compuesto en el que B es $> S \rightarrow O$, éste puede convertirse en el sulfuro correspondiente, por ejemplo, por reducción de la correspondiente sal de aciloxisulfonio o de alcoxi sulfonio, preparada in situ por reacción, por ejemplo, con cloruro de acetilo en el caso de una sal de acetoxisulfonio, efectuándose la reducción, por ejemplo, mediante ditionito sódico o mediante 10 ión yoduro, como en una solución de yoduro potásico, en un disolvente miscible con el agua, por ejemplo, ácido acético, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción puede efectuarse a una temperatura 15 entre -20 y $+50^{\circ}C$.

Los derivados éster metabólicamente lábiles, de los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal o derivado protegido del mismo, con un agente de esterificación 20 apropiado, tal como un halogenuro de aciloxialcoholo (por ejemplo, yoduros), convenientemente, en un disolvente orgánico inerte, tal como dimetilformamida o acetona, seguida, si es necesario, por la separación de cualesquiera grupos protectores.

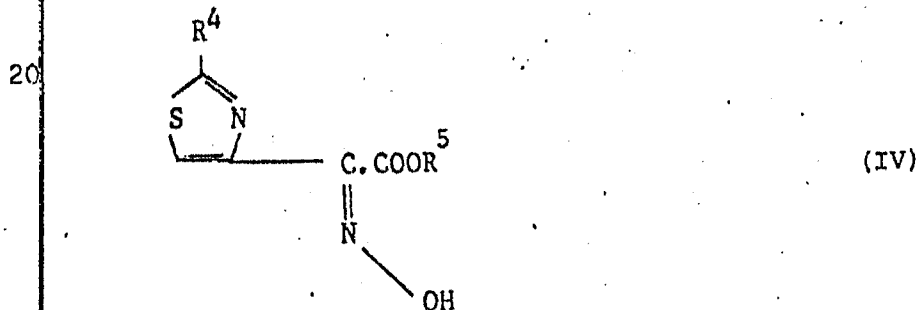
25 Las sales de bases de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse por reacción de un ácido de la fórmula (I) con la base apropiada. Así, por ejemplo, las sales sódicas o potásicas pueden prepararse utilizando la respectiva sal 2-etilhexanoato o bicarbonato. Las sales de adición 30 de ácido pueden prepararse por reacción de un compues-

1 to de la fórmula (I) o de un derivado éster metabólicamente
lábil del mismo, con el ácido apropiado.

5 Cuando se obtiene un compuesto de la fórmula
(I) como una mezcla de isómeros, el isómero sin puede obte-
nerse, por ejemplo, por métodos convencionales, tales como
cristalización o cromatografía.

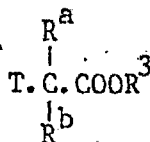
10 Para utilizarlos como materiales de partida
para la preparación de compuestos de la fórmula general (I)
de acuerdo con la invención, se utilizan preferiblemente com-
puestos de la fórmula general (III) y halogenuros y anhidri-
dos de ácido correspondientes a ellos, en su forma isómera
sin o en la forma de mezclas de isómeros sin y los corres-
pondientes isómeros anti, que contienen por lo menos un 90%
del isómero sin.

15 Se pueden preparar ácidos de la fórmula (III)
(siempre que R^a y R^b , junto con el átomo de carbono al cual
están unidos, no formen un grupo ciclopropilideno), por este-
rificación de un compuesto de la fórmula



25 (donde R^4 es como se ha definido en lo que antecede y R^5 re-
presenta un grupo de bloqueo del carboxilo), por reacción
con un compuesto de la fórmula general

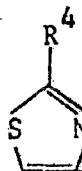
30



(V)

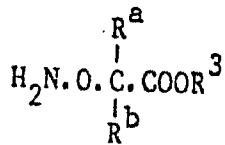
5 (donde R^a , R^b y R^3 son como se han definido en lo que antecede y T es halógeno, tal como cloro, bromo o yodo; sulfato; o sulfonato, tal como tosilato), seguidas por separación del grupo R^5 de bloqueo del carboxilo. La separación de isómeros
 10 puede efectuarse bien sea antes o después de tal eterificación. La reacción de eterificación se realiza, generalmente, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico o hidruro sódico y se lleva a cabo, preferiblemente, en un disolvente orgánico, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, un
 15 éter cíclico, tal como tetrahidrofurano o dioxano, o una amida N, N-disustituida, tal como dimetilformamida. En estas condiciones, la configuración del grupo oximino permanece substancialmente inalterada por la reacción de eterificación. La reacción debe efectuarse en presencia de una base, si se
 20 utiliza una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula (IV). La base debe utilizarse en una cantidad suficiente para neutralizar rápidamente el ácido en cuestión.

25 También se pueden preparar ácidos de la fórmula general (III), por reacción de un compuesto de la fórmula

CO.COOR⁵

(VI)

1 (donde R⁴ y R⁵ son como se han definido en lo que antecede)
 con un compuesto de la fórmula



(VII)

5
 (donde R^a, R^b y R³ son como se han definido antes), seguida
 por la separación del grupo R⁵ del bloque de carboxilo y,
 en caso de que sea necesario, por la separación de los isó-
 10 meros sin y anti.

La reacción últimamente mencionada es particu-
 larmente aplicable a la preparación de ácidos de la fórmula
 (III), donde R^a y R^b, junto con el átomo de carbono al cual
 están unidos, forman un grupo ciclopropilideno. En este ca-
 15 so, los compuestos de importancia de la fórmula (VII) pueden
 prepararse de una manera convencional, por ejemplo, por me-
 dio de la síntesis descrita en la memoria de patente belga
 número 866.422 para la preparación del 1-amino-oxiciclopro-
 pano carboxilato de ter-butilo.

20 Los ácidos de la fórmula (III) pueden conver-
 tirse en los correspondientes halogenuros y anhídridos de
 ácido y sales de adición de ácido, por métodos convenciona-
 les, por ejemplo, tales como los que se han descrito en lo
 que antecede.

25 Los materiales de partida de la fórmula (II)
 son compuestos nuevos. Estos compuestos pueden prepararse de
 una manera convencional, por ejemplo, por desplazamiento nu-
 cleofílico del correspondiente compuesto 3-acetoximetílico
 con el nucleófilo apropiado.

30 Un método adicional para la preparación de

1 los materiales de partida de la fórmula (II) comprende des-
proteger un compuesto correspondiente a β -amino protegido,
de una manera convencional, por ejemplo, utilizando pentaclo-
ruro de fósforo.

5 Se apreciará que en algunas de las transfor-
maciones anteriores, puede ser necesario proteger cualesquiera
grupos sensibles de la molécula del compuesto en cuestión,
con el fin de evitar reacciones secundarias indeseables. Por
ejemplo, durante cualesquiera de las secuencias de reacción
10 a que se hace referencia arriba, puede ser necesario prote-
ger el grupo NH_2 de la entidad aminotiazolilo, por ejemplo,
por tritilación, acilación (por ejemplo, cloroacetilación),
protonización u otro método convencional. El grupo protector
puede separarse, después, de cualquier manera conveniente
15 que no provoque la destrucción del compuesto deseado, por
ejemplo, en el caso de un grupo tritilo, utilizando un áci-
do carboxílico opcionalmente halogenado, por ejemplo, ácido
acético, ácido fórmico, ácido cloroacético o ácido trifluoro-
acético, o utilizando un ácido mineral, por ejemplo, ácido
20 clorhídrico o mezclas de tales ácidos, preferiblemente, en
presencia de un disolvente prótico, tal como agua o, en el
caso de un grupo cloroacetilo, por tratamiento con tiourea.

Los grupos de bloqueo del carboxilo utiliza-
dos en la preparación de compuestos de la fórmula (I) o en
25 la preparación de los materiales de partida necesarios, son,
deseablemente, grupos que puedan ser fácilmente separados
en una etapa adecuada de la secuencia de reacción, conve-
nientemente, en la última etapa. Sin embargo, puede ser con-
veniente, en algunos casos, emplear grupos de bloqueo del
30 carboxilo, metabólicamente lábiles y no tóxicos, tales como

1 grupos aciloxi-metilo o aciloxi-etilo (por ejemplo, acetoxi
metilo o acetoxi etilo o pivaloiloximetilo) y conservar és-
tos en el producto final, para obtener un derivado éster
apropiado de un compuesto de la fórmula (I).

5 Los grupos de bloqueo del carboxilo adecua-
dos son muy conocidos en la técnica, incluyéndose una lista
de grupos carboxilo bloqueados representativos, en la paten-
te británica número 1.399.086. Los grupos carboxilo bloquea-
dos preferidos incluyen grupos ariloalcoxi inferior-carboxi-
10 lo, tales como para-metoxibenciloxicarbonilo, para-nitroben-
ciloxicarbonilo y difenilmetoxicarbonilo; grupos alcoxi in-
ferior-carbonilo, tales como ter-butoxicarbonilo; y grupos
halógeno alcoxi inferior-carbonilo, tales como 2,2,2-tricloro-
roetoxicarbonilo. El grupo o grupos de bloqueo del carboxi-
15 lo pueden separarse, subsiguientemente, mediante cualquiera
de los métodos apropiados descritos en la bibliografía; así,
por ejemplo, en muchos casos es aplicable la hidrólisis cata-
lizada por ácido o por base, así como las hidrólisis cata-
lizadas enzimáticamente.

20 El siguiente ejemplo ilustra la invención.
Todas las temperaturas están en grados centígrados. El éter
de petróleo utilizado es de un punto de ebullición compren-
dido entre 40 y 60°C.

Los espectros de resonancia magnética protó-
25 nica (r.m.p.) se incluyen cuando resulta apropiado y fueron
determinados a 100 megaherzios. Las integrales están de acuer-
do con las asignaciones, las constantes de acoplamiento, J,
están en herzios, no estando determinados los signos; s =
singlete, d = doblete, dd = doble doblete, y ABp = cuartete
30 AB.

1. Preparación 1.(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(hidroximino)acetato de etilo

A una solución, enfriada con hielo y agitada, de 292 g de acetoacetato de etilo en 296 ml de ácido acético
5 co glacial, se añadió una solución de 180 g de nitrito sódico en 400 ml de agua, a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de los 10°C. Se continuó la agitación y el enfriamiento durante unos 30 minutos, momento en el cual se añadió una solución de 160 g de cloruro
10 ro potásico en 300 ml de agua. La mezcla resultante se agitó durante una hora. La fase oleosa inferior se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. El extracto se combinó con el aceite, se lavó sucesivamente con agua y con salmuera saturada, se secó y se evaporó. El aceite residual,
15 que solidificó por reposo; se lavó con éter de petróleo y se secó a vacío sobre hidróxido potásico, para dar (Z)-2-(hidroximino)-3-oxobutirato de etilo (309 g).

Una solución, agitada y enfriada con hielo, se 150 g de (Z)-2-(hidroximino)-3-oxobutirato de etilo en
20 400 ml de diclorometano, se trató, gota a gota, con 140 g de cloruro de sulfurilo. La solución resultante se mantuvo a la temperatura ambiente durante 3 días y, después, se evaporó. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó con
25 agua hasta que las aguas de lavado fueron casi neutras, se secó y se evaporó. Los 177 g del aceite residual se disolvieron en 500 ml de etanol, 77 ml de dimetilanilina, y se añadieron, con agitación, 42 g de tiourea. Al cabo de 2 horas se filtró la mezcla y se lavó el residuo con etanol, y se secó para dar el compuesto del título (73 g); punto de
30 fusión 188° (descomposición).

1 Preparación 2

Clorhidrato de (Z)-2-hidroxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetato de etilo.

Se añadieron, en porciones, a lo largo de 2
5 horas, 16,75 g de cloruro de tritilo a una solución agitada
y enfriada (-30°C) de 12,91 g del producto de la preparación
1 y 8,4 ml de trietilamina en 28 ml de dimetilformamida. La
mezcla se dejó calentar a 15°C durante una hora, se agitó
durante 2 horas más y, después, se repartió entre 500 ml de
10 agua y 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separó,
se lavó con agua (2 x 500 ml) y, después, se agitó mediante
sacudidas con 500 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se recogió el
precipitado, se lavó sucesivamente con 100 ml de agua, 200
ml de acetato de etilo y 200 ml de éter, y se secó a vacío
15 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco
(16,4 g; punto de fusión 184 a 186° (descomposición)).

Preparación 3

(Z)-2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-tritilamino-
tiazol-4-il) acetato de etilo.

20 Se añadieron 34,6 g de carbonato potásico y 24,5
g de 2-bromo-2-metilpropionato de ter-butilo a una solución
agitada, bajo nitrógeno, de 49,4 g del producto de la prepa
ración 2 en 200 ml de sulfóxido de dimetilo, y se agitó la
mezcla a la temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla
25 se vertió en 2 litros de agua, se agitó durante 10 minutos
y se filtró. El sólido se lavó con agua y se disolvió en 600
ml de acetato de etilo. La solución se lavó sucesivamente
con agua, con ácido clorhídrico 2 N, con agua y con salmuera
saturada, se secó y se evaporó. El residuo se recristalizó
30 en éter de petróleo para dar el compuesto del título (34 g).

1 punto de fusión 123,5 a 125°.

Preparación 4

Acido (Z)-2-(2-t-butoxicarbonilnnon-2-oximidino)-2-(2-triti-
laminotiazol-4-il)acético

5 2 g del producto de la preparación 3 se disol-
vieron en 20 ml de metanol y se añadieron 3,3 ml de hidróxi-
do sódico 2 N. La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5
horas y, seguidamente, se concentró. Se recogió el residuo
10 en una mezcla de 50 ml de agua, 7 ml de ácido clorhídrico
2 N y 50 ml de acetato de etilo. Se separó la fase orgánica
y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las solu-
ciones orgánicas se mezclaron, se lavaron sucesivamente con
agua y con salmuera saturada, se secaron y se evaporaron.
El residuo se recristalizó en una mezcla de tetracloruro de
15 carbono y éter de petróleo, para dar el compuesto del títu-
lo (1 g), punto de fusión 152 a 156° (descomposición).

Ejemplo

a) Sal bromuro de 1-óxido de (1S, 6R, 7R)-7-formamido-3-(3-
-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metilcef-3-em-4-carboxilato de
20 difenilmetilo.

Una solución de 1 g de 1-óxido de (1S,6R,7R)-
-3-bromometil-7-formamido cef-3-em-4-carboxilato de difenil-
metilo en 3 ml de N,N-dimetilformamida se agitó durante 19
horas a 22° con 1,10 g de 1-metil-1,2,3-triazol. La mezcla
25 de reacción se añadió, gota a gota, sobre éter, para dar 1,13
g del compuesto del título, en forma sólida; ν_{\max} (Nujol)
3390 (NH), 1795 (β -lactama), 1726 (CO_2R) y 1684 cm^{-1} (CONH)
y τ (DMSO- d_6) 1,07 y 1,22 (2s triazol-4H y 5H respectivamen-
te), 1,77 (s, HCONH), 3,82 (dd, J 9 y 5Hz, 7-H), 4,84 (d, J
30 5Hz, 6-H), 5,73 (s, $\overset{\ominus}{\text{N}}\text{-Me}$) y 5,90 y 6,19 (ABq J 18Hz, 2-H₂).

1 b) Sales bromuro y clorhidrato de 1-óxido de (1S,6R,7R)-7-amino-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)metilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

5 Una suspensión agitada de 1,00 g del producto de la etapa a) en metanol anhidro, se trató con 0,48 ml de cloruro de fosforilo, a 0-5°C, durante 2 horas. La solución resultante se añadió, gota a gota, sobre 100 ml de éter, para dar una goma que se agitó con 50 ml de acetato de etilo, durante hora y media.

10 El polvo resultante se lavó con éter para dar 0,700 g del compuesto del título, en forma sólida; λ_{max} (EtOH 278 nm ($\epsilon_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 107) ν_{max} (Nujol) 3700 a 2200 (NH_3), 1805 (β -lactama) y 1729 cm^{-1} (CO_2R).

15 c) Sal bromuro de 1-óxido de (1S, 6R, 7R)-3-(3-metil-1,2,3-triazolio-1-il)-metil-7-[(Z)-2-(2-t-butoxicarbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

20 0,11 g de pentacloruro de fósforo en 10 ml de diclorometano anhidro, a 0°C, se trataron con 0,295 g del producto de la preparación 4 y se agitó la solución durante 30 minutos a 0°C. Se añadieron 0,16 ml de trietilamina y se continuó la agitación durante 10 minutos a 0°C. La solución resultante se añadió, gota a gota, durante 5 minutos, a una suspensión vigorosamente agitada de 0,303 g del producto de la etapa b) en 15 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó a 0-15°C durante $1\frac{3}{4}$ horas, y la solución resultante se almacenó a -20°C, durante 15 horas. La solución se vertió en 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua y con salmuera y, después, se secó y se evaporó a vacío para dar 0,4 g

1 de una espuma. Esta espuma se agitó con 30 ml de éter duran-
te 30 minutos, para dar un sólido que se lavó con éter para
dar 0,35 g del compuesto del título, en forma de sólido;

$[\alpha]_D^{22} -16^\circ$ (c 1,0, DMSO), λ_{inf} (CHCl₃) 267 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 169).

5 Seguidamente, el compuesto del título puede
convertirse en (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-
-carboxioprop-2-oxiimino) acetamido)-3-(3-metil-1,2,3,-tria-
zolio-1-il)metil-3-cef-em-4-carboxilato, de una manera con-
vencional, por ejemplo, como se describe en nuestra solici-
10 tud de patente española en tramitación (CE 264-D1).

Los compuestos antibióticos de la invención
pueden formularse para su administración de cualquier mane-
ra conveniente, por analogía por otros antibióticos, por lo
que la invención incluye dentro de su alcance las composicio-
15 nes farmacéuticas que comprenden un compuesto antibiótico de
acuerdo con la invención, destinado a ser utilizado en medi-
cina humana o veterinaria. Tales composiciones pueden presen-
tarse para el uso de una manera convencional, con la ayuda
de cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticos nece-
20 sarios.

Los compuestos antibióticos de acuerdo con la
invención pueden formularse para inyección, y pueden presen-
tarse en forma de dosis unitaria, en ampollas, o en recipien-
tes de dosis múltiples, si es necesario, con un agente de con-
25 servación añadido. Las composiciones pueden adoptar también
formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en
vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de
formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizado-
res y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente acti-
30 vo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con

1 un vehículo adecuado, por ejemplo, agua esterilizada y exen-
ta de pirógenos, antes de su utilización.

Si se desea, tales formulaciones en polvo pue-
den contener una base no tóxica apropiada, con el fin de me-
5 jorar la solubilidad en agua del ingrediente activo y/o de
garantizar que cuando el polvo se reconstituya con agua, el
pH de la formulación acuosa resultante sea fisiológicamente
aceptable. Alternativamente, la base puede estar presente en
el agua con la que se reconstituye el polvo. La base puede
10 ser, por ejemplo, una base inorgánica, tal como carbonato so-
dico, bicarbonato sódico o acetato sódico, o una base orgáni-
ca, tal como lisina o acetato de lisina.

Los compuestos antibióticos pueden formular-
se, también, en forma de supositorios, por ejemplo, conte-
15 niendo bases convencionales para supositorios, tales como
manteca de cacao u otros glicéridos.

Para medicar los ojos o los oídos, las prepa-
raciones pueden formularse en forma de cápsulas individuales,
en forma líquida o semisólida, o pueden utilizarse como go-
20 tas.

Las composiciones para medicina veterinaria
pueden formularse, por ejemplo, en forma de preparaciones
intramamarias, en bases bien sea de acción prolongada o bien
sea de liberación rápida.

25 Las composiciones pueden contener de 0,1 %
en adelante, por ejemplo, de 0,1 a 99%, del material activo,
dependiendo del método de administración. Cuando las compo-
siciones comprenden unidades de dosis, cada unidad debe con-
tener, preferiblemente, de 50 a 1500 mg del ingrediente ac-
30 tivo. La dosis tal como se emplea para el tratamiento de se-

1 res humanos adultos, oscilará, preferiblemente, entre 500 y
6000 mg diarios, dependiendo de la vía y frecuencia de la
administración. Por ejemplo, para el tratamiento de seres
humanos adultos, será suficiente, normalmente, con entre
5 1000 y 3.000 mg diarios, administrados por vía intravenosa
o por vía intramuscular. En el tratamiento de las infeccio-
nes por pseudomonas, pueden ser necesarias dosis diarias más
altas.

Los compuestos antibióticos de acuerdo con la
10 invención pueden administrarse en combinación con otros agen-
tes terapéuticos, tales como antibióticos, por ejemplo, pe-
nicilinas u otras cefalosporinas.

15

20

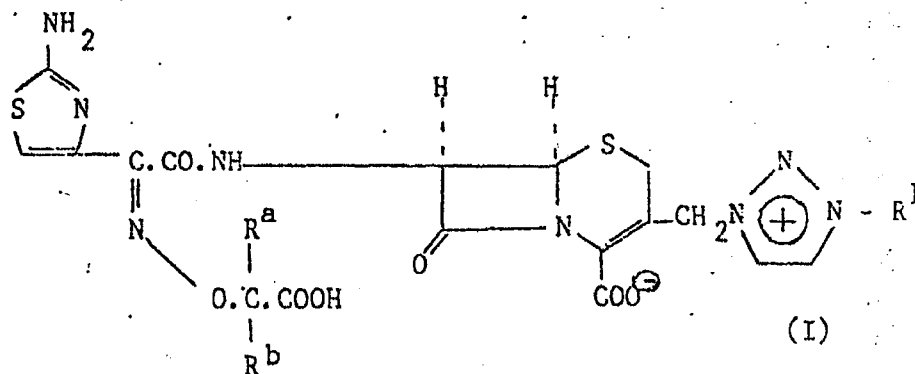
25

30

REIVINDICACIONES

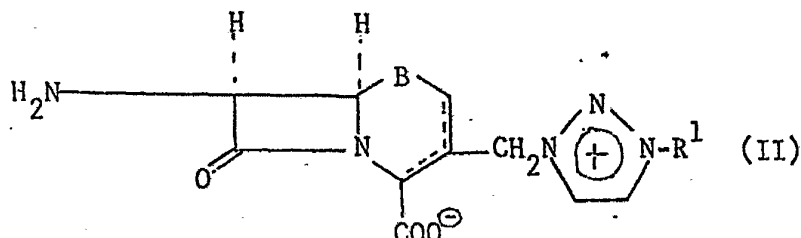
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Un procedimiento para la preparación de antibióticos de cefalosporina de la fórmula general



(donde R^a y R^b , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R^a y R^b , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalcoholilideno de 3 a 7 átomos de carbono; y R^1 representa un grupo alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono) y sus sales no tóxicas y sus ésteres metabólicamente lábiles no tóxicos, que comprende acilar un compuesto de la fórmula

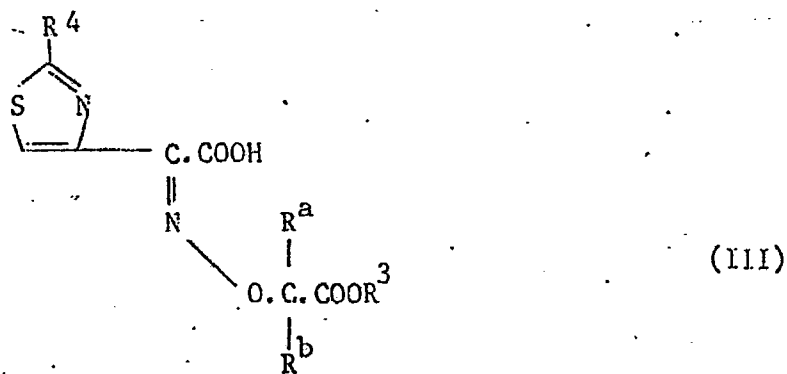
1



5

(donde R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1a; B es $>S$ o $>S \rightarrow O$, y la línea de puntos que puentea las posiciones 2, 3 y 4 indica que el compuesto es un compuesto cef-2-em o cef-3-em), o una sal o derivado N-sililo del mismo, o un compuesto correspondiente que tiene un grupo de la fórmula $-COOR^2$ en la posición 4 (donde R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo) y que tiene un anión asociado A^\ominus , con un ácido de la fórmula

15



20

(donde R^a y R^b son como se han definido en la reivindicación 1a; R^3 representa un grupo de bloqueo del carboxilo; y R^4 es un grupo amino o amino protegido) o con un agente de acilación correspondiente a aquel; después de lo cual, si es necesario y/o se desea en algún caso, se realizan cualesquiera de las siguientes reacciones, en cualquier secuencia apro

30

1 piada: i) conversión de un isómero Δ^2 en el isómero desca-
do Δ^3 , ii) reducción de un compuesto donde B es $>S \rightarrow O$
para formar un compuesto donde B es $>S$, iii) conversión
de un grupo carboxilo en una sal no tóxica o en una función
5 éster metabólicamente lábil y no tóxica, y iv) separación
de cualesquiera grupos de bloqueo de carboxilo y/o protecto-
res del N.

2a.- Un procedimiento según la reivindicación
1a, para la preparación de compuestos de la fórmula (I), don
10 de por lo menos uno de los R^a y R^b representa un grupo meti-
lo o etilo.

3a.- Un procedimiento según la reivindicación
1a, para la preparación de compuestos de la fórmula (I), don
de R^a y R^b , junto con el átomo de carbono al cual están uni-
15 dos, forman un grupo cicloalcoholileno de 3 a 5 átomos de
carbono.

4a.- Un procedimiento según la reivindicación
1a, para la preparación de compuestos de la fórmula (I), don
de R^1 representa un grupo metilo.

20 5a.- Un procedimiento según la reivindicación
1a, para la preparación de (6R,7R)-7- $\left\langle \begin{array}{l} (Z) \end{array} \right\rangle$ -2-(2-aminotiazol-
-4-il)-2-(2-carboxiprop-2-oxiimino)-acetamido-3-(3-metil-
-1,2,3-triazolio-1-il)metil-cef-3-em-4-carboxilato.

25 6a.- Un procedimiento según la reivindicación
1a, para la preparación de (6R,7R)-7- $\left\langle \begin{array}{l} (Z) \end{array} \right\rangle$ -2-(2-aminotiazol-
-4-il)-2-(1-carboxiciclobut-1-oxiimino)-acetamido-3-(3-me-
til-1,2,3-triazolio-1-il)metil-cef-3-em-4-carboxilato.

7a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ANTIBIOTICOS DE CEFALOSPORINA".

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que

1 antecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 06.NOV.1979

5

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder

10

15

20

25

30