

380395



SECRETARIA DE ECONOMIA
C. 607 A. 61
S. F. K

380395
PATENTE DE INVENCION
Case 6784/E.

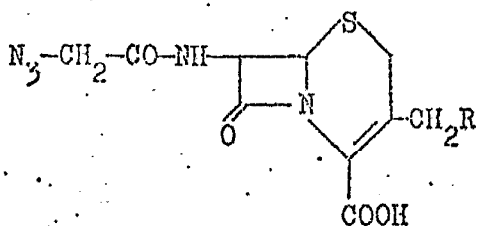
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO
7-AMINOCEFALOSPORANICO.

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

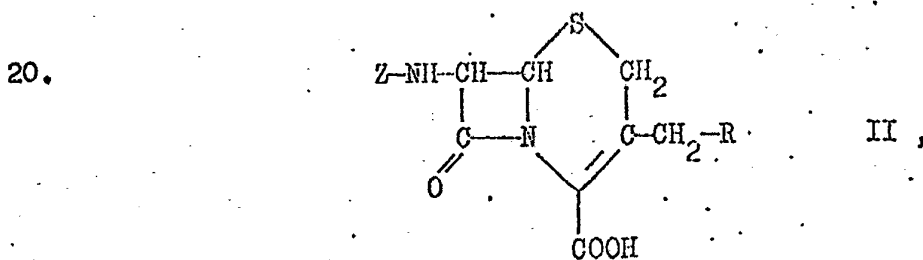
Objeto del invento es la obtención de
nuevos derivados, con actividad terapéutica, del
ácido 7-aminocefalosporánico (ACA), de fórmula I.



5. en donde R es hidrógeno o un grupo hidroxilo esterificado por un ácido carboxílico, en donde los átomos de oxígeno del grupo éster pueden ser sustituidos por átomos de azufre pero no el grupo acetoxi, un grupo carbamoiloxi, en caso dado sustituido en el N, en donde
10. los átomos de oxígeno pueden ser sustituidos por átomos de azufre-, o un grupo amino custerinario y en ciertos casos sus sales internas.

Los compuestos de fórmula I son obtenidos según métodos conocidos, si

15. a) se hace reaccionar con una azida metálica, especialmente de metal alcalino, tal como azida de sodio o potasio, compuestos de fórmula II:



25. en donde Z es un resto hidroxiacetilo esterificado,

380395



- 3 -

- capaz de reaccionar, y R es hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado (en donde, en el grupo éster, los átomos de oxígeno pueden ser sustituidos por azufre)
5. b) o si se acila con el grupo N_3-CH_2-CO- compuestos de la fórmula II, en donde Z es hidrógeno y R hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado (pudiendo ser sustituidos por átomos de azufre los átomos de oxígeno del grupo éster).
10. c) o de compuestos de la fórmula I, en donde el grupo carboxilo está protegido con un grupo separable, se desdobra este grupo y los compuestos obtenidos -en donde R es el grupo acetoxi- se transforman en compuestos con grupo hidroxilo libre o grupo amino susternario R y compuestos con grupo hidroxilo R libre
15. se transforman en compuestos que contienen otro grupo éster que el acetoxi (en el que en ciertos casos los átomos de oxígeno pueden ser sustituidos por átomos de azufre) o en un grupo carbamoiloxi en caso dado N-sustituido (en el que los átomos de oxígeno pueden ser sustituidos por átomos de azufre); y si se desea, en los compuestos obtenidos, en los que R representa un grupo hidroxilo esterificado por un ácido carboxílico excepto el acético, este grupo se sustituye por un grupo amino susternario y en caso dado, si se desea
20. los compuestos obtenidos se transforman en sus sales metálicas de uso terapéutico, como sales alcalinas o
- 25.

380395

- 4 -



de metales alcalino-térreos, o sales con amoniaco o bases orgánicas, o de las sales obtenidas se formen los ácidos carboxílicos libres o, en caso dado, sus sales internas.

5. En la transformación de acuerdo con el proceso a), un resto hidroxiacetilo esterificado capaz de reaccionar es sobre todo un resto hidroxiacetilo esterificado con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales o con ácidos sulfónicos orgánicos fuertes tales como sus derivados alquílicos de cadena corta o arílicos, por ejemplo toluolsulfónicos.
10. Z es, principalmente, un grupo hidroxiacetilo esterificado por un ácido halogenado, como por ejemplo, ácido fluorhídrico, clorhídrico, yodhídrico, o especialmente, bromhídrico. La reacción del compuesto II, en donde
15. Z es un grupo hidroxiacetilo esterificado reaccionsable, con una azida metálica transcurre a temperatura ambiente, o ligeramente mayor o menor, preferentemente entre 20 y 40°. Como disolvente puede utilizarse agua o una disolución acuosa de un compuesto orgánico, por ejemplo una mezcla de agua y alcoholes miscibles con ella como metanol o etanol.
- 20.

25. La acilación, según el proceso b), del compuesto II, donde Z es hidrógeno, se efectúa según el método conocido de acilación de aminoácidos, por ejemplo por medio de un halogenuro de ácido, especialmente ácido clorhídrico, una azida de ácido o de un an-

380395

- 5 -



5. hidrido, especialmente un anhídrido mixto, por ejemplo, por medio de un anhídrido mixto formado con ácido carbónico monoesterificado, ácido piválico o tricloroacético, o con el ácido libre, incluso en presencia de un medio de condensación, como una carbodiimide, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimide.

10. En el procedimiento c), como grupos protectores facilmente separables, entran en consideración especialmente, aquellos que pueden ser separados en condiciones ácidas, neutras o débilmente básicas, principalmente grupos ésteres separables por hidrólisis ácida o alcoholisis, por ejemplo grupos p-metoxi- o p-nitro-benciloxi, en ciertos casos benzhidriloxi sustituido, butilo terciario, amilo terciario y sililo y estennilo,
15. (comparése por ejemplo la patente británica 1.073.530 y el informe holandés 67.17107).

20. La transformación del compuesto de fórmula I, donde R es el grupo acetoxi, en un compuesto con grupo hidroxilo libre y su esterificación con otros ácidos excepto ácido acético, o su transformación en derivados de carbamoilo o compuestos donde R es un grupo amino cuaternario transcurre según el método conocido.

25. Como grupos hidroxilos R esterificados, en los cuales los átomos de oxígeno pueden ser sustituidos por azufre, hay que nombrar grupos de cadena corta alcanciloxi, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por átomos de halógeno, especialmente cloro, tales como



- oxiformilo, oxipropionilo, oxibutirilo, oxipivaloilo, cloroscetoxi, así como grupos oxiarilcarbonilo mono o dicíclicos o oxitiocarbonilo, arilcarbonilmercapto o tiocarbonilmercapto -especialmente el grupo benzoilmercapto- sustituidos en caso dado, por ejemplo, por restos de cadena corta alquílicos, alcoxi o alquilmercapto, átomos de halógeno o el grupo nitro.

Otros ejemplos para R son:

10. a) Un grupo carbamoiloxi de fórmula $-O-CO-NH-R_1$, en donde R_1 es un resto alifático, arilalifático o heterocíclico, especialmente un resto alquílico de cadena corta lineal o ramificada, no sustituido o sustituido, en este caso, preferentemente por uno o varios grupos alcoxi de cadena corta o átomos de halógeno, como el grupo metilo, etilo y especialmente el β -cloroetilo;
15. b) Un grupo tiocarbamoilmercapto de fórmula



25. donde R_2 tiene el significado mencionado y R_3 es hidrógeno o igual a R_2 ;

c) Un grupo amina cuaternario con el átomo de nitrógeno cuaternario formando, por ejemplo, parte de un anillo aromático como quinoleina, isoquinoleina o pirimidina, pero especialmente un anillo de pirimidina sus-

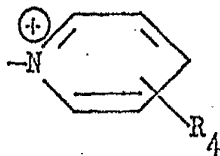
380395

4



tituido o sin sustituir, por ejemplo, de acuerdo a la fórmula

5.



10.

donde R_4 es hidrógeno o uno o varios grupos alquilo o alcóxicarbonilo, de cadena corta, carbamoilo o carboxilo, o bien uno o varios átomos de halógenos.

15.

Las sales de los compuestos son sales metálicas, especialmente de metales alcalinos o alcalinotérreos, de uso terapéutico, tales como sales de sodio, potasio, amonio, calcio o sales de bases orgánicas, por ejemplo, de trietilamina, N-etilpiperidina, dibenciletilendiamina, proceina. Si el grupo R es básico, se pueden formar sales internas.

20.

Los nuevos compuestos muestran una buena actividad antibacteriana. Son activos tanto frente a las bacterias gram-positivas, como, sobre todo, frente a las gram-negativas, por ejemplo, frente al *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella typhosa*, como se ha comprobado en experimentos con animales, por ejemplo en ratones. En este caso, 1-100 mg/kg, según la clase de infección bacteriana, muestran actividad terapéutica

25.

8-380395



por aplicación subcutánea. Además, los compuestos pueden ser utilizados para combatir infecciones producidas por estos microorganismos y también para adiconar a los plenos, conservar alimentos o como agente desinfectante.

5.

Los derivados de cefalosporina utilizados como materiales de partida son conocidos o pueden ser obtenidos de acuerdo a procesos conocidos. Los compuestos de la fórmula II, donde Z es hidrógeno y R un grupo ester distinto del acetoxi, son obtenidos ventajosamente según el método descrito en la solicitud suiza número 8379/68 (Case 6300/6217).

10.

El invento concierne también a aquellas formas de realización del proceso, según las cuales se parte de un compuesto obtenido como producto intermedio en cierto estadio del proceso y se llevan a cabo los pasos que faltan o se interrumpe el proceso en cierto estadio o se formen los materiales de partida bajo las condiciones de reacción o los componentes de la reacción se presentan en casos dados en forma de sus sales.

15.

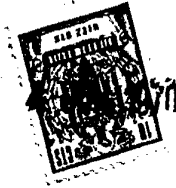
20.

Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen los compuestos mezclados con un excipiente farmacéutico orgánico o inorgánico, en forma sólida o líquida, apropiado para la aplicación enteral, topical o parenteral.

25.

Para la formación del excipiente se toman en consideración aquellos materiales que no reaccionan con los nuevos com-

380395



- 9 -

- puestos, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, alcohol esteárico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, goma, propilenglicol, polialquilenglicoles, vaselina, colestestina u otros conocidos excipientes para medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden presentarse por ejemplo en forma de tabletas, grageas, pomadas, cremas, cápsulas o en forma líquida como disoluciones, suspensiones o emulsiones. En ciertos casos estén esterificados y/o contienen remedios auxiliares como agentes de conservación estabilización, humectantes o emulsionantes, facilitadores de la disolución o sales para variar la presión osmótica o sustancias tampón. Pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico. Los preparados se obtienen según los métodos usuales.
5. .
10. .
15. .

El invento se describe en el siguiente ejemplo. Las temperaturas dan en grados Celsius.

Para el ácido 7-aminocefalosporánico se utiliza en lo que sigue la abreviatura 7-ACA.

20. .
- En la cromatografía en capa fina sobre placas de gel de sílice se utilizan los siguientes sistemas:

Sistema 52 = n-butanol-ácido acético-agua
(75:7.5:21)

25. .
- Sistema 101 A = n-butanol-piridina-ácido acético-agua (42:24:4:30)



EJEMPLO 1

5. Se disuelven 3,93 g de bromoacetilo-7ACA en una mezcla de 680 ml de etanol absoluto y 20 ml de agua a 30°. Se mantiene la disolución a esta temperatura y se añade, bajo agitación, una disolución de 13 g de azida sódica en 50 ml de agua, calentada a 30°. Se deja enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente y reaccionar en la oscuridad durante 30 segundos.
10. Después, a vacío de trompa de agua, se separa por destilación el disolvente en un refrigerante de -60°. Se recoge el residuo, aún húmedo, en 50 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo, se agitan y se separan las fases. A la fase acuosa se añaden 200 ml de acetato de etilo y enseguida se ajusta a pH 1,5 con ácido clorhídrico concentrado. La operación hay que realizarla en una buena vitrina puesto que se produce ácido nítrico en gran abundancia. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces, cada una con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan
15. dos veces con disolución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato sódico. Se filtran por una columna con 10 g de gel de sílice y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 12 ml de etanol y se deja cristalizar durante la noche a -20°.
20. El 7-azidoacetil-ACA funde a 132-133°. Las aguas madres
- 25.

380395



- 11 -

4 JUN

- se disuelven en poco metanol y por medio de α -etilhexano-
 nosta de sodio en metanol se transforman en la sal sódica que al poco tiempo precipita en forma cristalina.
 $[\alpha]_D^{20} = +129 \pm 1$ (c=1 en agua, como sal sódica);
 5. Rf 52= 0,27; Rf 101A = 0,45;

El espectro ultravioleta (en agua) de la sal sódica muestra un máximo a $\lambda = 260$ nm ($\epsilon = 9000$)

- 5,44 g de sal sódica de azidoetil-7ACA y 3,02 g de sulfocianuro potásico se disuelven en 15 ml de agua. Se le añaden 3 ml de piridina y se ajusta el pH de la disolución a 6,4 por adición de 0,26 ml de ácido fosfórico al 85%. Se calienta la mezcla durante 6 horas a 60°. Se extrae 6 veces la disolución, cada vez con 75 ml de una disolución de acetato de amberlite
10. LA - 1 en metilisobutilcetona, una vez con 75 ml de metilisobutilcetona y 2 veces con 75 ml de acetato de etilo (Se prepara la disolución del intercambiador de iones líquido agitando durante media hora con 160 ml de agua una mezcla de 200 ml de amberlite LA-1, 24 ml de acético glacial y 600 ml de metilisobutil-cetona, utilizándose la fase orgánica que se separa después de dejarlo reposar). Se mezcla la disolución acuosa con un litro de alcohol. Se deja dos horas en baño de hielo y se separa del precipitado floculento por filtración,
15. Se evapora el precipitado al vacío, el residuo todavía húmedo se disuelve en 60 ml de agua y se filtra por una columna que de abajo a arriba contiene 10 ml de "Sephadex" CM C-25 (en forma, H⁺) 40 ml de "Alox", 10 ml
- 20.
- 25.

380395



- 12 -

- de "Zeo-Carb 226 (en forma H⁺) 40 ml de "Alox", 10 ml de "Dowex-1" (forma de acetato) y 10 ml "Sephadex" CM C-25 (en forma H⁺). Se lava la columna con 200 ml de agua, se reúnen los eluidos y se evaporan hasta sequedad al vacío. Se digiere el residuo con 10 ml de alcohol absoluto y se obtiene el ácido 3-(desacetoximetil)-3-piridinometil-7-(azidoacetilamino)-cefalosporánico puro (dihidrato) $[\alpha]_D^{20} = +369 \pm 12$ (c=0,77 en agua).
- 5.
10. Ref 52 = 0,02, Rf 101A = 0,2
- El espectro U.V. (en agua) muestra un máximo a $\lambda = 258$ nm ($\epsilon = 13'150$).
- EJEMPLO 2
- 4,53 g de la sal sódica 7-azidoacetilamino-cefalosporánico se disuelven en 300 ml de agua, se calientan a 37° y se ajustan a pH 7,4 con 2,4 ml de hidróxido sódico 0,1 N. Se le añaden 120 mg de acetiltransferasa (del *Bacillus subtilis* ATCC 6633, véase patente belga 1 080 904) en aprox. 4 ml de agua y se neutraliza el ácido acético formado con hidróxido sódico 0,1 N (ajuste a pH 7,3, temperatura 37°). Después de 4 /34 horas, la reacción ha terminado. Se ajusta el pH a 6,5, se filtra la disolución por una fritta de vidrio G4 y se liofiliza. Se obtienen 5,34 g de una resina amarilla de la sal sódica del ácido 7-azidoacetilamino-0-desacetil-cefalosporánico.
- 15.
- 20.
- 25.

380395



1970

- 13 -

- 4,47 g de este producto bruto se disuelven directamente en una mezcla de 50 ml de dimetilformamida absoluta y 14,0 ml de trietilemina, se mezclan con 8,4 ml de β -cloroetilisocianato y se agita durante media hora a la temperatura ambiente. Se separa el disolvente a alto vacio y se separa el residuo resinoso tres veces cada una con 250 ml de éter absoluto. El residuo insoluble en éter se recoge en 125 ml de solución tampón de fosfato al 10% de pH 6,7 y se agita con 750 ml de acetato de etilo. Cuando se separan las fases, se tira la superior y la inferior se trata nuevamente con 750 ml de acetato de etilo. Por adición de 45 ml de ácido clorhídrico 2N, se ajusta a 2,8 el pH de la fase acuosa. Por agitación fuerte se separan las fases y se satura a continuación la acuosa con cloruro sódico y se extrae todavía dos veces con 500 ml de acetato de etilo cada una. Las fases orgánicas se lavan dos veces con porciones de 75 ml de solución saturada de cloruro sódico se seca con sulfato sódico y se evapora a sequedad al vacío. La resina resultante se recoge en una mezcla de acetona y cloroformo (5:95) y se cromatografía en una columna (diámetro 3 cm, altura 25 cm) de 85 g de gel de sílice con proporciones crecientes de acetona mezclada con cloroformo. El producto se eluye con acetona del 20 al 35 % en volumen. Se unen los eluidos de coloración ligeramente amarilla y se evaporan al va-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



5. Se disuelve el residuo en 6 ml de metanol se añaden 1,35 ml de una solución 3 M de α -etilhexanoato sódico en metanol, se diluye con 10 ml de acetona y se somete al vacío lentamente hasta que se produce un enturbiamiento. Se inocula (o se raspa con la espátula) y después de varias horas de reposo a -10° se producen cristales incoloros. Se filtra a la trompa, se lava con acetona, se seca a vacío elevado y se obtiene la sal sódica pura del ácido 0-desacetil-0-(β -cloroetil-carbamoil)-7-azidoacetilaminocefalosporánico.
- 10.

- Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{max}} = 261 \text{ m}\mu$
 ($\epsilon = 9350$). Rotación óptica $[\alpha]_D^{20} = 114^{\circ}10'$ ($c=0,75$
 en agua). Cromatografía en capa fina sobre gel de sílice: $R_f_{101A} = 0,62$; R_f en el sistema acetato de etilo-piridina-ácido acético-agua (62:21:6:11) = 0,39.
- 15.

EJEMPLO 3

- 9,06 mg de la sal sódica del ácido 8-azidoacetilaminocefalosporánico se disuelven en 250 ml de agua y a 37° , por medio de 240 mg de acetilesterasa, se transforman en la sal sódica del ácido 7-azidoacetilamino-0-desacetil-cefalosporánico (10,47 g) en la forma descrita en el ejemplo 2.
- 20.

- 8,79 g de este producto bruto se suspenden en 100 ml de dimetilformamida absoluta y se mezclan con 0,15 ml de tri-n-butil-óxido de estaño ($(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$). Se añaden gota a gota durante 15 minutos una disolu-
- 25.

380395



JUN 1970

- 15 -

- ción de 5,2 ml de isocianato de metilo en 45 ml de dimetilformamida y se agite durante una hora. Se filtra la mezcla de la reacción y se evapora el filtrado a sequedad en alto vacío. Se trata el residuo resinoso tres veces
5. con 500 ml de éter absoluto por vez (se separa y tira la parte soluble en éter) y se recoge en 250 ml de solución tampón de fosfato al 10% de pH 6,7- Se extrae sucesivamente con 1,5 litros y 0,5 litros de acetato de etilo. Se extraen las fases orgánicas dos veces con 100 ml de
10. tampón de pH 6.7 y se tiran. Se unen las fases acuosas, se recubren con 1,5 litros de acetato de etilo, se ajustan a pH 2,4 por edición con agitación, de ácido clorhídrico 2N y se separan las fases. Después de saturar con cloruro sódico se extrae otras dos veces la fase
15. acuosa con 1 litro de acetato de etilo cada vez, se lavan sucesivamente las fases orgánicas con dos porciones de 200 ml de disolución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se filtra por una columna de 100 g de gel de sílice (diámetro de la columna 4,5 cm). Se lava
20. la columna con 500 ml de acetato de etilo reciente y los eluidos reunidos se evaporen al vacío a sequedad. Se obtienen 4,5 g de un residuo amorfo que cristaliza por edición de 15 ml de metanol. Se separa el cristalizado, se disuelve otra vez en acetato de etilo húmedo, se filtra
25. nuevamente por una columna de 10 g de gel de sílice y se transforma el residuo seco del eluido en la sal só-



dica cristalina por medio de α -etilhexanoato sódico en solución metanólica. Se recristaliza en metanol y si es necesario se decolora con un poco de carbón animal (Norit). Se obtiene así la sal sódica pura del ácido

5. O-desacetil-O-metilcarbamoil-7-azidoacetilamino-cefalosporenico que retiene muy fuertemente en la red cristalina medio Mol de metanol.

Espectro U.V. $\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8750$).

Rotación óptica $[\alpha]_D^{20} = +117.1^{\circ}$ (c = 0,88 en agua) Cromatografía en capa fina sobre gel de sílice: $R_f = 0,5$ $R_{f101A} = 0,5$.

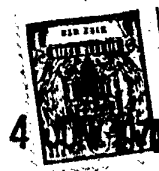
10.

- N O T A -

15. Descripta suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También, debe hacerse constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Suiza nº 8656/69 de 6 de junio de 1.969 y nº de 21 de mayo de 1.970, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
20. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

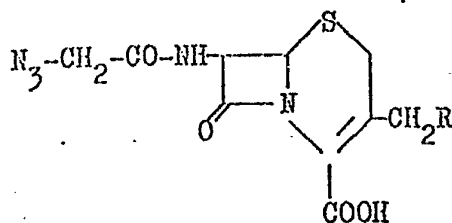
380395

- 17 -



1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 7-aminocefalosporánico, de fórmula I

5.



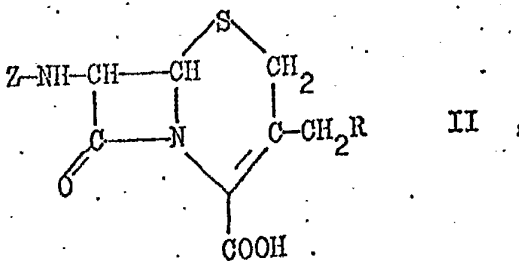
10.

donde R es hidrógeno o un grupo hidroxilo esterificado por un ácido carboxílico, pudiendo ser sustituidos los átomos de oxígeno del grupo éster por átomos de azufre, pero no el grupo acetoxi, un grupo carbamilo en casos dados N-sustituidos donde los átomos de oxígeno pueden ser sustituidos por átomos de azufre, o un grupo amina cuaternario y en ciertos casos sus sales internas. Se

15.

caracteriza porque se hace reaccionar con una azida metálica compuestos de fórmula II

20.



donde Z es un resto hidroxiacetilo esterificado reacc-

380395

- 18 -

4 JUN 1947



cionable y R es hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado (donde en el grupo ester los átomos de oxígeno pueden ser sustituidos por átomos de azufre);

5. Se scila con el grupo $N\frac{1}{2}CH_2-CO-$ un compuesto de la fórmula II, donde Z es hidrógeno y R es hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado (en donde los átomos de oxígeno del grupo ester pueden ser sustituidos por átomos de azufre);

10. de compuestos de la fórmula I, donde el grupo carboxilo está protegido con un grupo fácilmente separable, se desdobra este grupo, y los compuestos obtenidos, en los que R es el grupo acetoxi, se transforman en compuestos con grupo hidroxilo libre o grupo amino cuaternario R y compuestos

15. con grupo hidroxilo libre R se transforman en compuestos que contienen otro grupo ester que no sea el acetoxi (en donde en casos dados los átomos de oxígeno pueden ser sustituidos por átomos de azufre) o en un grupo carbamoiloxi, en casos dados N-sustituidos en el

20. que los átomos de oxígeno pueden ser sustituidos en átomos de azufre. Si se desea en los compuestos obtenidos, en los que R represente un grupo hidroxilo esterificado por un ácido carboxílico a excepción del acético, este grupo se sustituye por un grupo amino cuaternario y en casos dados, si se desea, las combinaciones obtenidas se transforman en sus sales metálicas

25.



de uso terapéutico como las de metales alcalinos o alcalino-terreos, o sales con amoniaco o bases orgánicas, o de las sales obtenidas se forman los ácidos carboxílicos libres o en casos dados sus sales internas.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como azida metálica se utiliza una azida de metal alcalino.

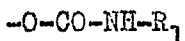
10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula II - en donde Z es el resto bromoscetilo- se trata con azida sódica o potásica.

15. 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula I en donde R es el grupo piridinio.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado por la obtención de compuestos de la fórmula I en las que R es un grupo piridinio sustituido.

20. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado por la obtención de compuestos de la fórmula I en donde R es un grupo de cadena corta alquilo-carbamoiloxi.

25. 7.- Procedimiento según uno de los requisitos 1-3, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula I, en donde R es un grupo carbamoilo de la fórmula





en la que R_1 es un resto alquílico corto sustituido por uno o varios grupos alcoxi cortos o átomos de halógeno.

5. 8.- Procedimiento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado por la obtención de compuestos de la fórmula I en las cuales R es un grupo carbamoiloxi de la fórmula $-O-CO-NH-R_1$, donde R_1 es un resto alquílico corto sustituido por uno o varios átomos de cloro.

10. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado por la obtención de compuestos de la fórmula I, donde R es el grupo β -cloro-etilcarbamoiloxi.

15. 10.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 7-aminocefalosporánico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

4 JUN. 1970

Madrid,

CIQA SOCIETE ANONYME,

I. GOMEZ ACEBO Y MODEI

n. n. Firmado: F. Hernández Ruiz