

404745

404745

-1 SET



P.- 51.524

MPP-418
Takeda

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años

A nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

Int. Cl.: C07D//A61K

establecida en 27, Doshomachi-2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CEFALOSPORINAS"

(Clase Internacional C07d, A61k)

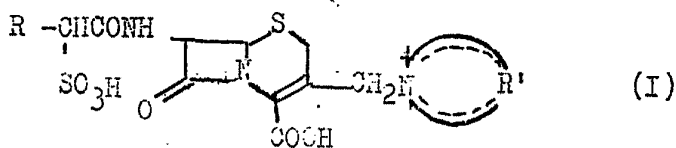
POOR
QUALITY

404745



Este invento se refiere a nuevas cefalosporinas y a su preparación. Más particularmente, el invento se refiere a cefalosporinas de la fórmula

5



10

en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo, arilo o tienilo; y R' es un grupo que constituye, juntamente con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, y a un procedimiento para prepararlas.

15

Ya desde el descubrimiento de la cefalosporina C, se han desarrollado diversos derivados de antibióticos del tipo de cefalosporina que estaban sustituidos en las posiciones 7 y 3. No obstante, todavía no se ha informado acerca de compuestos que sean eficaces en concentraciones prácticas contra Pseudomonas aeruginosa.

20

25

30

35

40

45

Los presentes inventores han encontrado

404745



el hecho de que las nuevas cefalosporinas representadas por la antedicha fórmula (I) no solo son eficaces para la terapia de diversas enfermedades infecciosas derivadas de bacterias patógenas gram-positivas y gram-negativas, sino que también manifiestan marcadas actividades en bajas concentraciones contra Pseudomonas aeruginosa. En las cefalosporinas (I) del presente invento, grupos de ácido sulfónico en los sustituyentes en las posiciones 7 han sido unidos directamente a átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto se deberá entender que las cefalosporinas del presente invento incluyen compuestos de cefalosporina del tipo D, del tipo L y del tipo DL.

Las cefalosporinas (I) del presente invento pueden ser preparadas convirtiendo el grupo 5-amino-5-carboxivalerilo en la posición 7 de la cefalosporina C para formar el grupo α -sulfoacilo y convirtiendo el grupo acetoxi en la posición 7 en el grupo heterocíclico nitrogenado. Cualquiera de las conversiones, en la posición 3 ó en la posición 7, puede ser conducida en primer lugar, seguida por la conversión en la otra posición.

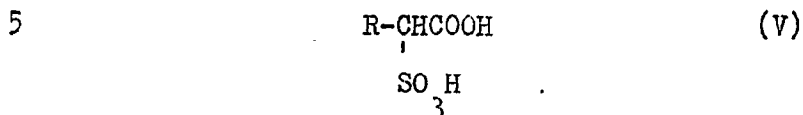
A) Métodos para conducir en primer lugar la conversión en la posición 7 y luego en la posición 3:

24.8.72

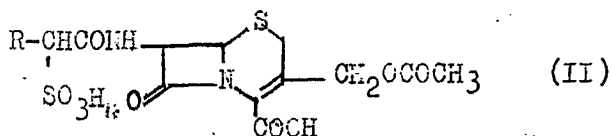
404745



Se hace reaccionar ácido 7-aminocefalospo-
 ránico (designado en lo que sigue como "7-ACA") con
 un ácido α -sulfocarboxílico de la fórmula



o con uno de sus derivados funcionales, con lo cual
 se puede obtener un ácido sulfocefalosporánico de
 10 la fórmula,



15

(Memoria de patente belga número 762.725). Cuando
 un compuesto representable por la fórmula general
 20 (II) es sometido a la subsiguiente reacción, es de-
 seablemente en una forma tal que R en la fórmula sea
 un átomo de hidrógeno; un grupo alcoholo tal como
 un grupo metilo, etilo, isopropilo, butilo, ciclo-
 hexilo o dodecilo; o un grupo arilo tal como un
 25 grupo fenilo, nitrofenilo, aminofenilo, tolilo,

24.8.72

404745



naftilo, o tienilo. Además, siempre que no se produzca ningún efecto perjudicial en la subsiguiente reacción de conversión en la posición 3, el grupo carboxilo en la posición 4 y/o el grupo sulfo en la

5 cadena lateral del mismo pueden formar una sal, por ejemplo, con sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio o trietilamina. En algunos casos, el grupo carboxilo en la posición 4 puede ser un grupo fácilmente separable, por ejemplo un grupo benciloxicarbonilo,

10 β -metilsulfoniletíl-oxicarbonilo, benzhidrilo-oxicarbonilo o trimetilsilil-oxicarbonilo.

Subsiguientemente, el ácido sulfocefalosporánico (II) es hecho reaccionar con un compuesto heterocíclico nitrogenado de la fórmula

15



(III)

que es un compuesto de anillo con 5 ó 6 miembros que

20 contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno y que contiene al menos un doble enlace en el anillo. Deseablemente, el anillo es un anillo aromático. El compuesto heterocíclico nitrogenado (III) puede ser un anillo condensado que comunmente tiene 2 átomos de carbono

25 adyacentes en los anillos. Estos anillos pueden

24.8.72

404745

-1 SE



tener como sustituyente un grupo alcoholilo tal como un grupo metilo o etilo; un grupo amino, carboxilo, carbamilo, hidrazincarbonilo, sulfo, carbinol aldehido; o un halógeno tal como bromo o cloro. Ejemplos de dicho compuesto heterocíclico nitrogenado (III) incluyen derivados de piridina tales como quinoleína; picolina; ácido nicotínico; amida de ácido nicotínico; amida de ácido isonicotínico; hidrazina de ácido isonicotínico; derivados de piridina tales como, por ejemplo, meta-bromopiridina, ácido piridinsulfónico, piridin-meta-carbinol (3-hidroximetilpiridina), piridinaldehido e isoquinoleína; pirazina, amida de ácido pirazínico (2-carbamoilpirazina); piridazina; pirimidina; imidazol y 1-metilimidazol.

La reacción del ácido sulfocefalosporánico (II) con el compuesto heterocíclico nitrogenado (III) se efectúa de acuerdo con un método de por sí conocido. Generalmente, es ventajoso llevar a cabo la reacción en agua o en un disolvente de fuerte polaridad. La reacción se conduce a alrededor de un pH neutro, preferiblemente un pH de 5 a 8. Ordinariamente, el compuesto nitrogenado se utiliza en una proporción de aproximadamente 1 a 10 moles por mol del ácido sulfocefalosporánico. Además, la reacción se puede conducir en presencia de un catalizador

404745



tal como compuestos de isocianato, tioisocianato o tiol en una proporción de aproximadamente 1 a 40 moles, preferiblemente de aproximadamente 5 - 20 moles, por mol del ácido sulfocefalosporánico (II), por lo cual el producto final puede obtenerse con un alto rendimiento. El catalizador antes mencionado es introducido en la posición 3 del ácido sulfocefalosporánico para llevar a este último a la forma de un derivado funcional. Este derivado funcional es aislado o no aislado, y es hecho reaccionar con el compuesto heterocíclico nitrogenado (III). La temperatura y el tiempo de reacción varían dependiendo de la clase de reactivo y de la clase de disolvente que se utilizan para la reacción. En la mayor parte de los casos, sin embargo, la reacción se efectúa a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y 100°C, preferiblemente de 40 a 70°C, durante 1 a 48 horas. El producto de reacción (I) así obtenido es purificado y recuperado por medios conocidos, por ejemplo extracción con disolventes, concentración, cromatografía, liofilización y recristalización.

B) Métodos para conducir en primer lugar la conversión en la posición 3 y luego en la posición 7:

La conversión del grupo acetoxi en la posición 3 de cefalosporina C puede efectuarse de acuer-

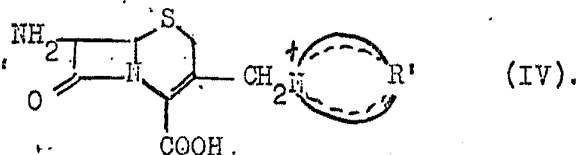
404745

F-1 SET.



do con el procedimiento descrito, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos números 3.225.038 ó 3.217.000 o en la patente alemana número 1.817.121. La cefalosporina resultante que tiene el grupo heterocíclico nitrogenado en la posición 3 puede ser convertida con facilidad, de acuerdo con el procedimiento descrito, por ejemplo, en la patente holandesa número 6401421, la patente británica número 1.041.985 ó la patente de los Estados Unidos número 3.575.970, en un correspondiente derivado de ácido aminocefalosporánico de la fórmula

15



Alternativamente, el derivado de ácido aminocefalosporánico (IV) puede ser preparado por desacilación de cefalosporina C y luego sustitución de la posición 3 del 7-ACA resultante. Es innecesario decir que el derivado de ácido aminocefalosporánico (IV) puede estar en una cualquiera de formas tales como sales y ésteres, igual que en el caso del antedicho ácido sulfocefalosporánico (II).

24.8.72

404745



La reacción del derivado de ácido aminoce-
falosporánico (IV) con el ácido α -sulfocarboxílico
(V) o con un derivado funcional del mismo se puede
realizar también de acuerdo con un método de por sí
5 conocido. En el caso de que el ácido α -sulfocarbo-
xílico (V) se utilice en una forma libre, es prefe-
rible llevar a cabo la reacción en presencia de un
agente de condensación. El agente de condensación es,
por ejemplo, una carbodiimida disustituida en N,N',
10 por ejemplo N,N'-d ciclohexilcarbodiimida; un com-
puesto de azolida, por ejemplo N,N'-tionilimidazol;
N-etoxicarbonil-2-ctoxi-1,2-dihidroquinoleína, oxi-
cloruro de fósforo o alcoxiacetileno. En calidad de
éster reactivo del ácido (V) se utilizan cualquiera
15 de los halogenuros, anhídridos, azidas y ésteres ace-
tivos de ácido carboxílico. La anterior reacción de
acilación se desarrolla ventajosamente y con facili-
dad en un disolvente. En calidad de disolvente, se
utilizan convenientemente disolventes convencionales
20 tales como, por ejemplo, agua, acetona, tetrahidro-
furano, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, dicloro-
metano, dicloroetileno, piridina, dimetilanelina,
dimetilformamida, dimetilacetamida, o dimetilsulfóxi-
do. La temperatura de reacción no está limitada de
25 modo particular. Ordinariamente, no obstante, la reac

404745-1 SET.



ción se efectúa con enfriamiento o a la temperatura ambiente. El producto de reacción puede ser purificado y recuperado, utilizando las propiedades del producto final de cefalosporina (I), por ejemplo de acuerdo con cromatografía en columna, extracción, precipitación en el punto isoeléctrico, distribución o reparto en contracorriente o recristalización.

Las cefalosporinas (I) pueden ser aplicadas a los mismos usos que las cefalosporinas convencionales, si bien sus usos varían en mayor o menor grado dependiendo de la clase de compuesto heterocíclico nitrogenado en la posición 3 y/o del grupo acilo en la posición 7. Los presentes compuestos (I) son útiles como productos farmacéuticos, ya que tienen intensas actividades antibacterianas contra un amplio margen de bacterias patógenas incluyendo Pseudomonas aeruginosa, para las que los preparados convencionales de cefalosporina han sido sustancialmente ineficaces.

Las cefalosporinas (I) del presente invento son administradas generalmente en una forma inyectable, etc. de una manera similar a los preparados conocidos de cefalosporina, pero sus dosificaciones, formas de dosificación, etc, varían con sus grupos sustituyentes en la posición 3 y sus grupos acilo en

404745



la posición 7. Por ejemplo, la dosis eficaz de N-7-
(Δ -sulfofenilacetamido)-cef-3-em-3-ilmetil7-piridi-
nio-4-carboxilato de sodio es de aproximadamente 0,25
a 2,5 g. cada 4 a 6 horas para un ser humano adulto.

5 El presente invento se ilustra seguidamen-
te con más detalle haciendo referencia a ejemplos,
pero se ha de entender que los ejemplos se dan sola-
mente a título de ilustración y no han de ser consi-
derados como limitaciones del invento, y que se pue-
de recurrir a efectuar muchas variaciones sin apar-
tarse del espíritu y alcance del invento. En esta
10 memoria descriptiva, "g", "mg.", "l", "ml.", "cm.",
"mm.", "kg", "mcg.", "p. de f." y "descomp." son
abreviaturas de "gramo", "milígramo", "litro", "mi-
lilitro", "centímetro", "milímetro", "kilógramo",
15 "microgramo", "punto de fusión" y "con descomposi-
ción", respectivamente; todas las temperaturas están
sin corregir.

20 Ejemplo 1

(1) Preparación de Δ -sulfobencil-cefalosporina:

Una solución que comprendía 2,5 ml de una
solución 1N de NaOH y 5 ml. de agua fue enfriada con
hielo a 0 hasta 5°C, y se disolvieron en la solución
25 680 mg. de ácido 7-aminocefalosporánico con agitación

404745



a fondo. A la solución resultante se añadió gota a gota con agitación durante un periodo de 15 minutos una solución de 585 mg. de cloruro de ácido α -sulfofenilacético en 7 ml. de dietiléter. Subsiguientemente, la capa acuosa fue separada, ajustada a pH 1,5 por adición de HCl 1N y luego fue extraída dos veces con 15 ml. de n-butanol, y el extracto fue lavado dos veces con 5 ml. cada porción de agua, y fue extraído con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El extracto resultante fue ajustado a pH 6,5, lavado con éter y luego sometido a liofilización para obtener 385 mg. del producto deseado en la forma de sal de sodio.

15 IR $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\}$ (cm.⁻¹): 1755 (lactama, acetato), 1612 (-COO⁻), 1680 (-CONH-), 1225 (-SO₂-), 1046 (-SO₃Na). RMN (D₂O) ppm: 2,09 (3H, singulete), 3,42 (2H, cuartete, J₁=18,0 c/s, J₂=18,0 c/s), 4,75 (2H), 5,09 (1H, singulete), 5,10 (1H, doblete, J=4,5 c/s), 5,70 (1H, doblete, J=4,5 c/s), 7,52 (5H, multiplete). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$: 259 m μ : (7ml x 10³)

20

2) Preparación de N-7-(α -sulfofenilacetamido)-cef-

3-em-3-ilmetilpiridinio-4-carboxilato de sodio:

0,355 g. (6,9 x 10⁻⁴ moles) de ácido 7-(α -sul-

fopenilacetamido)cefalosporánico (α -sulfoencilcefalosporina), 0,34 g. (3,5 x 10⁻³ moles) de tiociana-

25

24.8.72

404745



to de potasio y 0,15 ml. ($1,88 \times 10^{-3}$ moles) de piridina fueron disueltos en 0,75 ml. de agua (pH 6,5).

La solución resultante fue calentada a 60°C durante 6 horas, purificada por cromatografía por utilización de una columna de resina Amberlite XAD-2, marca registrada de Rohm & Haas Co. USA, 16 x 700 mm,

eluyente: agua, bajo la vigilancia de un espectrómetro de U. V. (240 m μ). Las fracciones que contienen la cefalosporina deseada son recogidas y luego

secadas por congelación para obtener 126 mg. del

producto deseado. IR^{KBr}_{max} (cm.⁻¹):

3400 (OH), 3020 (CH), 1760 (β -lactama), 1670 (-CONH-), 1610 (-COO⁻), 1525 (meseta), 1490, 1380, 1350 (SO₂), 1220 (SO₂), 1037 (-SO₂-), 700 (no se detectó -SCN).

RMN (60Mc, D₂O): 3,02, 3,48 (2H, doblete, J₁=J₂=18 c/s,

C metileno), 5,28, 5,40 (2H, CH_2 -), 5,05 (H, singulete, -CH-CO-), 5,07 (1H, doblete, J=5,3 c/s, pro-

tón C₆), 5,68 (1H, doblete, J=5,3 c/s, protón C₇),

7,32, 7,45 (5H, protón fenilo); 7,8-9,0 (5H, multiplete, protón piridina).

Concentración inhibitoria mínima:

Pseudomonas aeruginosa (Pd 1) 2 (μ g./ml.)

" (Pd 12) 10 "

24.8.72

404745

29



	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	(T-3)	5 (µg./ml.)
	"	(NCTC 10490)	1 "
	"	(Pa 13)	5 "
	<u>Staphylococcus aureus</u>	(209P)	1 "
5	"	(resistente a penicilin-G)	2 "

Ejemplo 2

0,292 g. de N-(7-aminocef-3-em-3-ilmetil)-piridinio-4-carboxilato y 0,17 g. de bicarbonato de sodio fueron disueltos en 7 ml de agua. A la solución resultante se añadieron gota a gota con enfriamiento 3 ml. de una solución en cloroformo que contenía 0,234 g. de cloruro de α -sulfofenilacetilo. Después de completarse la adición gota a gota, se

15 continuó la agitación adicionalmente con enfriamiento durante 40 minutos para terminar la reacción. Después de retirar la capa orgánica, la capa acuosa fue ajustada a pH 6 y sometida a cromatografía utilizando Amberlite XAD-2, y las fracciones resultantes que

20 contenían el producto deseado fueron secadas por congelación para obtener N-[7-(α -sulfofenilacetamido)-cef-3-em-4-ilmetil]piridinio-4-carboxilato de sodio.

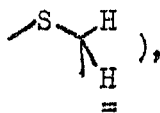
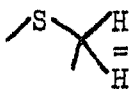
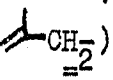

Ejemplo 3

Preparación de N-[7-(α -sulfofenilacetamido)cef-3-em-3-ilmetil]-4'-carbamoil-piridinio-4-carboxilato de sodio.

25

404745



0,514 g. (1×10^{-3} moles) de ácido 7-(β -sul-
 fofenilacetamido)-cefalosporánico, 0,366 g. (3×10^{-3}
 moles) de isonicotinamida y 2,0 g. ($2,06 \times 10^{-2}$ mo-
 les) de tiocianato de potasio fueron disueltos en
 5 2,5 ml. de agua. La solución resultante fue dejada
 reposar y calentada durante 20 horas en un termos-
 tato mantenido a 50°C, y luego fue purificada direc-
 tamente por cromatografía utilizando una columna de
 Amberlite XAD-2 (16 x 880 mm). Subsiguientemente,
 10 las fracciones que contenían cefalosporina fueron
 recogidas y sometidas a liofilización para obtener
 270 g. del producto deseado en la forma de un polvo
 blanco amarillento pálido. IR $\left. \begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix} \right\}$ (cm.^{-1}): 3330 (CH, NH),
 3200 (OH, ancha), 1765 (C=O, β -lactama), 1680 (-CONH-),
 15. 1610 (-COO⁻), 1552 (-NH₂, deformación), 1455, 1390 (C=C,
 SO₂), 1200 (SO₂, ancha), 1120, 1040 (-SO₃⁻), 850, 810, 700.
 RMN (60Mc, D₂O): 2,93 (1H, doblete, J=18 c/s, ,
 3,52 (1H, doblete, J=18 c/s, , 5,08 (1H,
 20 singulete, -CH-), 5,35 (1H, , 5,50 (1H, doble-
 te, J=5 c/s, -CH₂-), 5,09 (1H, doblete, J=6 c/s,
 protón en posición 6), 5,71 (1H, doblete, J=4,5 c/s,
 protón en posición 7), 7,25-7,6 (5H, multiplete, fe-
 25 nilo), 8,25 (2H, doblete, J=6,5 c/s, protón piridi-

24.8.72

15 -

404745



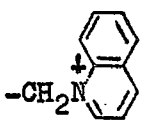
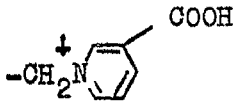
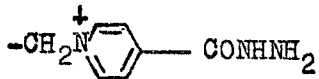
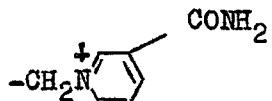
na), 9,03 (2H, doblets, $J=6,5$ c/s, protón piridina).

Concentración inhibitoria mínima:

<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	(Pd 1)	1 ($\mu\text{g.}/\text{ml.}$)
"	(NCTC)	0,5 "

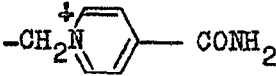
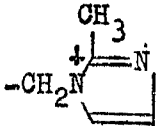
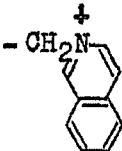
5 Ejemplo 4

El Ejemplo 3 se repitió, excepto que se utilizó, en lugar de la isonicotinamida, cada uno de los compuestos quinoleína, ácido nicotínico, hidrazida de ácido isonicotínico, nicotinamida, 2-metilimidazol e isoquinoleína. Las concentraciones inhibitorias mínimas de los compuestos resultantes fueron las indicadas en la siguiente tabla:

15	Sustituyente en la posición 3	CIM ($\mu\text{g.}/\text{ml.}$) frente a <u>Pseudomonas aeruginosa</u> (Pd 1)
		5
20		5
		10
25		1



(continuación tabla)

Sustituyente en la posición 3	CIM ($\mu\text{g./ml.}$) frente a <u>Pseudomonas aeruginosa</u> (Pd 1)
5 	0,5
10 	10
	5

15 Ejemplo 5

Preparación de N-[7-(α -sulfofenilacetamido)cef-3-em-4-ilmetil]-2'-metilpiridinio-4-carboxilato de sodio:

0,355 g. ($0,9 \times 10^{-4}$ moles) de 7-(α -sulfofenilacetamido)cefalosporanato disódico, 0,175 g. (1,88 $\times 10^{-3}$ moles) de α -picolina y 0,15 g. (1,55 $\times 10^{-3}$ moles) de tiocianato de potasio fueron disueltos en 0,8 ml. de agua. La solución resultante fue calentada a 50°C. durante 20 horas y lavada dos veces con 0,5 ml. cada vez de cloruro de metileno. Después de esto, la capa acuosa fue recuperada, añadida a una columna de Amberlite XAD-2 (16 x 900 mm)

404745



y luego purificada por cromatografía utilizando agua como revelador. Subsiguientemente, fracciones que contenían cefalosporina fueron recogidas y sometidas a liofilización para obtener 220 mg. del producto deseado en la forma de polvo amarillento pálido.
KBr

IR ν_{\max} (cm.⁻¹): 3390 (OH), 3025 (CH), 1759 (β -lactama), 1670 (-CONH-), 1610 (COO), 1525 (C=C), 1490, 1450 (C=C), 1390-1340 (SO₂), 1220 (SO₂), 1038 (SO₃).

Concentración inhibitoria mínima:

10	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	(Pd 1)	3	(μ g./ml.)
	"	(NCTC 10490)	2	"

Ejemplo 6

15 Preparación de N-7-(α -sulfopropionamido) cef-3-em-3-ilmetil-7-piridinio-4-carboxilato de sodio:

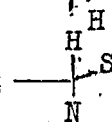
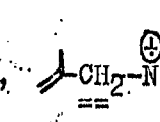
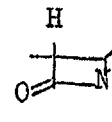
20 436 mg. (1×10^{-3} moles) de 7-(α -sulfopropionamido)cefalosporanato disódico, 395 mg (5×10^{-3} moles) de piridina y 485 mg. (5×10^{-3} moles) de KSCN fueron disueltos en 1,0 ml. de agua, y la solución resultante fue dejada reposar a 50°C. durante 5 horas. Subsiguientemente, la solución de reacción fue purificada por cromatografía en columna utilizando Amberlite XAD-2 para obtener 70 mg. del producto


404745




deseado. IR $\sqrt{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm $^{-1}$): 1760 (β -lactama),
1670 (-CONH-), 1610 (-COONa), 1040 (-SO $_3$ Na).

RMN δ (D $_2$ O): 1,58 (3H, doblete, J=6,5 c/s, CH $_3$ -),
3,54 (2H, s, H), 3,95 (1H, cuartete, J=6,5 c/s, -CH \langle),

5,20 (1H; ) , 5,55 (2H, ) , 5,73 (1H; )

8,15 (2H, cuartete, J=1,5, 6,5 c/s, ) ,

8,54 (1H, ) , 8,94 (2H, cuartete, J=1,5,

6,5 c/s, ) .

Ejemplo 7

Preparación de N-7-(α -sulfocaproamido)
cef-3-em-3-ilmetil7-piridinio-4-carboxilato de so-
dio:

450 mg. (1×10^{-8} moles) de N-7-(α -sulfo-
caproamido)cefalosporanato disódico, 395 mg (5×10^{-3}
moles) de piridina y 485 mg. (5×10^{-3} moles) de

KSCN fueron disueltos en 1,0 ml. de agua, y la so-
lución resultante fue dejada reposar a 60°C. duran-
te 5 horas. Subsiguientemente el líquido de reacción

fue purificado por cromatografía en columna utili-
zando Amberlite XAD-2 para obtener 80 mg. del pro-

ducto deseado. IR $\sqrt{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm $^{-1}$): 1763 (β -lactama),



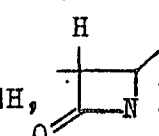
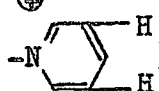
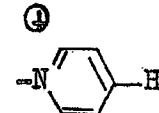
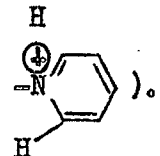
1673 (-CONH-), 1613 (-COONa), 1038 (-SO $_3$ Na). RMN δ (D $_2$ O):

24.8.72

404745



29 DIC. 1972

0,93 (3H, CH₃), 1,37 (4H, -(CH₂)₂-), 1,97 (2H, -CH₂-CH<),
 3,54 (2H, S ) , 3,83 (1H, -CH<SO₃Na), 5,21 (1H, ) ,
 5,50 (2H, -CH₂-N⁺), 5,75 (1H, ) , 8,17 (2H, cuar-
 teta, J=1,5, 6,5 c/s, ) , 8,56 (1H, ) ,
 8,97 (2H, cuartete, J=1,5, 6,5 c/s, ) .

Concentración inhibitoria mínima:

<u>Staphylococcus aureus</u>	(No. 87, resis- tente a penici- lin-G)	2 (mcg./ml.)
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	(10490)	2 "

15 Ejemplo 8

Preparación de 7-sulfoacetamido-3-(piridi-
nio)-metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio:

638 mg. de 7-sulfoacetamido-cefalosporana-
to disódico, 1,75 g. de KSCN y 240 mg. de piridi-
na fueron disueltos en 2 ml. de agua, y la solución
resultante fue calentada a 60°C. durante 7 ho-
ras. Subsiguientemente, el líquido de reacción fue
purificado por cromatografía en columna utilizando
Amberlite XAD-2 para obtener 400 mg. del produc-
to deseado, con un rendimiento de 57%. IR $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} (\text{cm.}^{-1})$
 1766 (β -lactama), 1670 (-CONH-), 1620 (-CO₂⁻),
 1550, 1485, 1395, 1370, 1330, 1210, 1047, (-SO₃⁻).

27.12.72

- 20 -

POOR
QUALITY

404745



RMN δ (D_2O): 3,30 (1H, doblete, $J=18$ c/s, S_{H}),
 3,70 (1H, doblete, $J=18$ c/s, S_{H}), 3,92 (2H,

$\text{CH}_2 \begin{matrix} \swarrow \\ \searrow \end{matrix} \text{SO}_3\text{Na}$), 5,20 (1H, doblete, $J=5$ c/s, $C_6\text{-H}$),

5,80 (1H, doblete, $J=5$ c/s, $C_7\text{-H}$), 5,4, 5,7 (2H, AB_q ,
 $J=15$ c/s, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7,9-9,2 (5H, multiplete, pi-
 ridina).

Ejemplo 9

(1) Preparación de cloruro de ácido α -sulfo- ϕ -(para-
 ra-nitrofenil)acético:

6,58 g. ($5,7 \times 10^{-2}$ moles) de cloruro de
 tionilo, 2 ml. de éter y 2 gotas de dimetilformami-
 da fueron añadidos a 1,5 g. ($5,7 \times 10^{-3}$ moles) de
 ácido α -sulfo- ϕ -(para-nitrofenil)acético para ha-
 cerlos reaccionar durante 14,5 horas a la tempera-
 tura ambiente. El producto de reacción fue sometido
 a evaporación hasta sequedad a presión reducida pa-
 ra obtener un producto bruto deseado. Rendimiento
 81,3%.

RMN (60Mc, ODD_3): 5,93 (CH, singulete),
 8,06 (fenilo, cuartete, $J=8$ c/s, $J=14$ c/s).

(2) Preparación de 7- α -sulfo- α -(para-nitrofenil)
 acetamido γ cefalosporanato disódico:

4,45 ml. de NaOH 1N y 24 ml. de agua fue-
 ron añadidos a 1,2 g. ($4,45 \times 10^{-3}$ moles) de ácido.

24.8.72

404745



7-aminocefalosporánico para preparar una solución.
Se añadieron a la solución, bajo enfriamiento con
hielo, 0,87 g. ($1,04 \times 10^{-2}$ moles) de NaHCO_3 , y lue-
go una solución de 1,4 g. ($4,45 \times 10^{-3} \times 1,13$ moles)
5 del cloruro de ácido α -sulfo- β -(para-nitrofenil)
acético bruto obtenido arriba en (1) en 8 ml. de
acetona fue añadida lentamente durante 10 minutos
gota a gota a la misma. Se continuó la agitación a
0-2°C durante 20 minutos y a 5°C durante 1,5 horas,
10 después de que estuvo completa la adición. La solu-
ción fue concentrada hasta 8 ml. a presión reduci-
da a la temperatura ambiente. La solución fue hecha
pasar a través de una columna (6 x 100 cm.) rellena
con 1,8 l. de resina Amberlite XAD-2 y se efectuó
15 elución con 8 ml. de agua. Las fracciones números
1 a 15 obtenidas fueron secadas por congelación pa-
ra obtener 1,2 g. del producto deseado.

IR $\overset{\text{KBr}}{\underset{\text{max}}{\vee}}$ (cm.^{-1}): 3450 (-OH), 1760 (lacta-
ma), 1685 (amida de ácido), 1620 (carboxilato),
20 1520, 1350 ($-\text{NO}_2$), 1230, 1045 ($-\text{SO}_3\text{Na}$).

(3) Preparación de 7- α -sulfo- β -(para-nitro-
fenil)-acetamido-3-(piridinometil)cef-3-em-4-
carboxilato de sodio:

0,306 ml. ($3,87 \times 10^{-3}$ moles) de piridi-
25 na, 2,5 g. ($2,58 \times 10^{-2}$ moles) de KSCN y 1,2 ml.

404745



de agua fueron añadidos a 0,8 g. ($1,43 \times 10^{-3}$ moles) de 7- α -sulfo- α -(para-nitrofenil)acetamido/cefalosporanato disódico. La solución, después que su pH fue controlado a un valor de 6,5 se dejó reposar durante 6 horas en un termostato mantenido a 60°C y durante la noche con enfriamiento.

5

(4) Preparación de 7- α -sulfo- α -(para-aminofenil)acetamido/3-(piridinometil)cef-3-em-4-carboxilato de sodio:

10

La solución obtenida anteriormente en (3) fue disuelta en 100 ml. de agua y hecha reaccionar durante 50 minutos a 25°C bajo una presión inicial de hidrógeno de 100 kg/cm² en presencia de 1 g. de níquel Raney. Absorción de hidrógeno: 333%. La solución de reacción fue filtrada y luego el producto filtrado fue concentrado a 10 ml. bajo presión reducida. El concentrado fue hecho pasar a través de una columna (4,0 x 70 cm) rellena con 0,5 litros de resina Amberlite XAD-2, y fue eluida con 1,6 litros de agua. Las fracciones números 1 a 9 fueron liofilizadas para obtener el producto arriba indicado.

15

20

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3400 (-OH), 1760 (lactama), 1675 (amida de ácido), 1620 (-COONa), 1220, 1040 (-SO₃Na).

25

Concentración inhibitoria mínima:

11-12-73

404745 1/3



Staphylococcus aureus 209 P 5 meg./ml.

Pseudomonas aeruginosa 5 "

Ejemplo 10

5 Preparación de 7-(α -sulfo- α -fenil)acetamido-3-(para-acetaminopiridinometil)cef-3-em-4-carboxilato de sodio:

200 mg. ($3,87 \times 10^{-4}$ moles) de 7-(α -sulfo- α -fenilacetamido)-cefalosporanato disódico, 120 mg. ($8,82 \times 10^{-4}$ moles) de 4-acetaminopiridina y 570 mg. (59 $\times 10^{-3}$ moles) de KSCN fueron mezclados con 4 ml. de agua aunque quedó sin disolver algo de 4-acetaminopiridina. Esta solución, que contenía algo de compuesto no disuelto, fue hecha reaccionar a 50°C durante 18 horas en un recipiente de vidrio (8 ml.). Después de completarse la reacción, incluso la 4-acetaminopiridina no disuelta se disolvió completamente, para obtenerse una solución transparente. La solución fue purificada por medio de cromatografía y liofilizada para obtener 143 mg. del producto arriba mencionado. Rendimiento: 60%.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3500, 1760, 1720, 1670, 1510, 1455, 1360, 1315, 1225, 1200, 1040, 845, 700.

RMN (60Mc, D₂O): 2,308 (-NHCOCH₃).

Ejemplo 11

25 Preparación de 7-(α -sulfo- α -fenil)acetamido-

404745

19

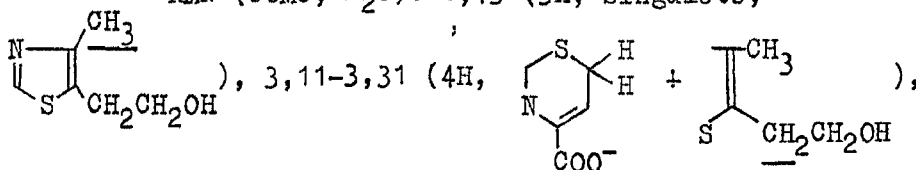


do-3-(4'-metil-5'-hidroxietiltiazolinio)cef-3-em-4-
-carboxilato de sodio:

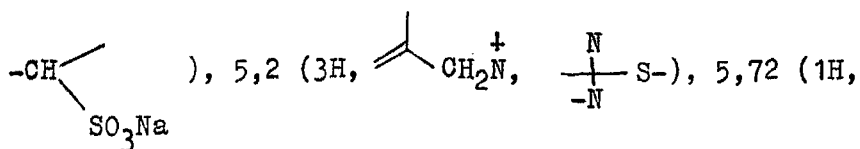
500 mg. ($9,69 \times 10^{-4}$ moles) de 7-(α -sulfo-
- α -fenilacetamido)cefalosporanato disódico, 1,68 g.
5 (1,73 $\times 10^{-3}$ moles) de KSCN y 415 mg. ($2,9 \times 10^{-3}$
moles) de tiazol fueron disueltos en 2 ml. de agua y
hechos reaccionar durante 18 horas en un termostato
mantenido a 50°C. La solución así obtenida fue some-
tida a cromatografía utilizando resina Amberlite
10 XAD-2 y fue liofilizada para obtener 264 mg. del pro-
ducto arriba indicado. Rendimiento 42,8%.

IR $\left\{ \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right.$ (cm^{-1}): 3400, 3050, 1770, 1680,
1615, 1530, 1350, 1210, 1110, 1040, 700.

RMN (60Mc, D_2O): 2,43 (3H, singulete,



3,84 (2H, triplete, $J=4,5$ c/s), 5,09 (1H, singulete,



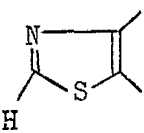
doblete, $J=5,0$ c/s,), 7,44 (5H, cuarte-

25

11-12-73

- 25 -

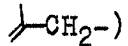

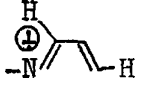
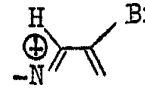
404745¹⁹

te), 9,12 (1H, ).

Ejemplo 12

5 514 mg. de N-7-(α -sulfofenil-acetamido)ce-
falosporanato disódico y 1,2 g. de KSCN fueron disuel-
tos en 1,5 ml. de agua y se añadieron a la solución
1,58 g de 3-bromo-piridina. Se añadió a la mezcla una
pequeña cantidad de dimetilformamida, y luego la solu-
10 ción resultante fue dejada reposar a 60°C durante 10
horas. Subsiguientemente, la solución de reacción fue
purificada por cromatografía en columna utilizando Am-
berlite XAD-2. Las fracciones que contenían el produc-
to deseado fueron liofilizadas para obtener N-7-(α -
15 -sulfofenilacetamido)cef-3-em-3-(3'-bromopiridinio)-
metil-4-carboxilato de sodio.

IR ν_{max} (KBr) (cm⁻¹): 1778 meseta, 1765 (β -lac-
tama), 1725 meseta, 1670 (-CONH-), 1615 (-CO₂-), 1210,
1038 (-SO₃⁻).

20 RMN δ (D₂O): 3,5 (2H, ancho, C-2), 5,17
(1H, C₆-H), 5,26 (1H, S, -CH <), 5,4 (2H, ,
5,72 (1H, C₇-H), 7,6 (5H, fenilo), 8,0 (1H, );
25 8,7-9,1 (2H, ), 9,33 (1H, ).

404745



Ejemplo 13

(1) Con enfriamiento y agitación se suspendieron 1,34 g. (0,0068 moles) de 7-ACA en 25 ml. de agua y se añadieron gota a gota a la suspensión 6,8 ml. de una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio para disolver el 7-ACA.

Por otro lado, a una suspensión de 1,5 g. (0,0068 moles) de ácido α -sulfo-3-tienilacético en 10 ml. de éter se añadieron gota a gota 5,5 ml. de cloruro de tienilo y 3 gotas de dimetilformamida, y luego la solución resultante fue agitada durante 5 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción fue sometida a evaporación hasta sequedad a presión reducida para dar cloruro de α -sulfo-3-tienilacetilo en forma de un residuo. El residuo fue disuelto en 10 ml. de acetato de etilo y la solución fue añadida gota a gota a la solución de 7-ACA arriba mencionada, seguido por agitación durante 30 minutos. La capa acuosa fue separada de la solución de reacción y se ajustó su pH a 6,5 añadiendo una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La solución resultante fue liofilizada para obtener 3,6 g. de un producto bruto. El producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando Amberlite XAD-2 para obtener 1,6 g. (42%) de ácido 7-(α -sulfo-3'-tienil-

404745



acetamido)cefalosporánico.

IR $\overset{\text{KBr}}{\underset{\text{max}}{\vee}}$ (cm.⁻¹): 1750 (β -lactama, -COCH₃),
1677 (-CONH-), 1605 (-COONa), 1225 (-SO₃Na, -OAC),
1043 (SO₃Na).

RMN δ (D₂O): 2,13 (3H, singulete, -CO₂CH₃),

5

3,54 (2H, ancho, $\begin{matrix} \text{S} & \text{H} \\ & \diagdown \diagup \\ & \text{C} \\ & \diagup \diagdown \\ \text{N} & \text{H} \end{matrix}$), 5,10 (2H, doblete, J=4,7
c/s, $\begin{matrix} \text{H} & \text{S} \\ | & | \\ \text{---} & \text{---} \\ | & | \\ \text{N} & \text{H} \end{matrix}$), 5,24 (1H, singulete, -CH<), 5,70
(1H, doblete, J=4,7 c/s, $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$), 7,36-7,67 (3H, mpl-

tiplote, $\begin{matrix} \square \\ | \\ \text{S} \end{matrix}$).

10

(2) 260 mg. ($0,5 \times 10^{-3}$ moles) de ácido 7-
(α -sulfo-3-tienilacetamido)-cefalosporánico y 97
mg. (1×10^{-3} moles) de KSCN fueron añadidos a una
solución de 240 mg. (3×10^{-3} moles) de piridina
disueltos en 2 ml. de agua y la solución resultante
fue dejada reposar durante 24 horas a 40°C. La mez-
cla de reacción fue lavada con éter. La capa acuosa
separada fue purificada por cromatografía en colum-
na utilizando Amberlite XAD-2 para obtener N-[[7-
(α -sulfo-3-tienilacetamido)cef-3-em-3-ilmetil]pi-
ridinio-4-carboxilato de sodio.

15

20

Concentración inhibitoria mínima:

<u>Pseudomonas aeruginosa</u> (Pd 1)	2 ($\mu\text{g/ml.}$)
" (NCTC 10450)	1 "




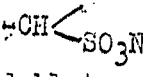
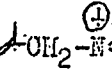




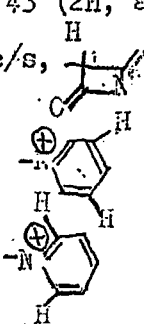
25

24.8.72

404745



IR $\overset{\text{KBr}}{\vee}$ max (cm.⁻¹): 1764 (β -lactama), 1675 (-CONH-), 1614 (-CO₂Na).

5 RMN δ (D₂O): 3,46 (2H, ancho, )^S, 5,14 (1H, doblete, J=4,7 c/s, )^S, 5,22 (1H, singulete, )^N), 5,43 (2H, ancho, )⁺, 5,71 (1H, doblete, J=4,7 c/s, )⁺), 7,35-7,58 (3H, ancho, )^S), 8,08 (2H, ancho, )⁺), 8,54 (1H, ancho, )⁺), 8,91 (2H, ancho, )⁺).


10

15

20

25

Ejemplo 14.

Una mezcla de 1,5 ml. de dimetilformamida, 1 ml. de agua y 307 mg. (2,5 x 10⁻³ moles) de pirazinamida fue calentada a 50°C para obtener una solución uniforme. La solución fue añadida a una solución de 360 mg. (0,5 x 10⁻³ moles) de ácido 7-(α -sulfo-3-tienilacetamido)cefalosporánico y 97 mg. (1 x 10⁻³ moles) de KSCN disueltos en 1 ml. de agua. La solución mezclada fue dejada reposar a 45°C durante 24 horas, seguido por enfriamiento. Los cristales precipitados fueron separados por filtración y el producto filtrado fue purificado por cromatografía en columna utilizando Amberlite XAD-2 para proporcionar N-7-(α -sulfo-3'-tienilacetamido)-cef-

404745





-3-em-3-ilmetil-7-carbamoil-pirazinio-4-carboxilato de sodio.


IR \int $\overset{\text{KBr}}{\text{max}}$ (cm.⁻¹): 1757 (β -lactama),
1660 (-CONH-, $\overset{\text{max}}{\text{CONH}_2}$), 1615 (-COONa), 1040
5 (-SO₃Na).

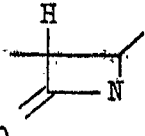
Ejemplo 15

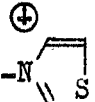
213 mg. (2,5 x 10⁻³ moles) de tiazol, 97
mg. (1 x 10⁻³ moles) de KSCN y 260 mg. (0,5 x 10⁻³
moles) de ácido 7-(α -sulfo-3-tienilacetamido)cefa-
10 losporánico fueron disueltos completamente en 0,8
ml. de agua. La solución fue dejada reposar a 50°C
durante 20 horas y luego purificada por cromatografía
en columna utilizando Amberlite XAD-2 para obtener
80 mg. de N-[7-(α -sulfo-3'-tienilacetamido)]
15 cef-3-em-3-ilmetil-7-tiazolio-4-carboxilato de sodio:

IR \int $\overset{\text{KBr}}{\text{max}}$ (cm.⁻¹): 1757 (β -lactama),
1670 (-CONH-, -N=C), 1617 (-COONa), 1038 (-SO₃Na).

RMN \int (D₂O): 3,5 (2H, S )
5,1 (1H, )
20

5,25 (1H, singuleta, -CH )
SO₃Na), 5,3 (2H, -CH₂-N),

5,7 (1H, )
7,37-7,6 (3H, tiofeno), 8,15,
25

8,35, 10,0 (1H, cada, )
S).

404745




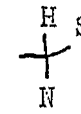
Ejemplo 16



408 mg. (3×10^{-3} moles) de 4-acetamino-
 piridina, 485 mg. (5×10^{-3} moles) de KSCN y 260
 mg. ($0,5 \times 10^{-3}$ moles) de ácido 7-(Δ -sulfo-3-tienil-
 5 acetamido)cefalosporánico fueron disueltos en 1 ml.
 de agua y la solución fue dejada reposar a 50°C.
 durante 10 horas. La solución de reacción fue puri-
 ficada por cromatografía en columna utilizando Am-
 berlite XAD-2 para obtener N-7-(Δ -sulfo-3-tienil-
 10 acetamido)cef-3-en-3-ilmetil-7-4'-acetamido-piridi-
 nio-4-carboxilato de sodio.

IR \downarrow $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ (cm.⁻¹): 1760 (β -lactama), 1670
 (-COOH-, -NH-COCH₃), 1610 (+COONa), 1040 (-SO₃Na).

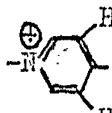
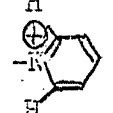
RMN δ (D₂O): 2,3 (3H, singulete, -COCH₃),

15

3,4 (2H, ) , 5,1 (1H, ) , 5,2 (-CH<SO₃Na),

5,3 (2H, ) , 5,65 (1H, ) , 7,4-7,6 (3H,

20

tiófeno), 8,1 (2H, ) , 8,6 (2H, ) .

Ejemplo 17

420 mg. (3×10^{-3} moles) de 4- β -hidro-
 xi-etil-, -metiltiazol, 485 mg. (5×10^{-3} moles) de
 KSCN y 260 mg. ($0,5 \times 10^{-3}$ moles) de ácido 7-(Δ sul-
 25 fo-3-tienilacetamido)-cefalosporánico fueron disuel-

404745



tos en 1 ml. de agua y la solución así obtenida fue
dejada reposar a 50°C durante 10 horas. La solución
de reacción fue purificada por cromatografía en co-
lumna utilizando Amberlite XAD-2 para obtener N-7-
5 (α-sulfo-3'-ticionilacetamido)-cef-3-en-3-il-metil-
-4''-(β-hidroxi-etil-5''-metil-tiazolio-4-carboxi-
lato de sodio.

IR) $\overset{\text{KBr}}{\text{max}}$ (cm.⁻¹): 1760 (β-lactama), 1675
(-CONH-, $\overset{\ddagger}{\text{N}}=\text{C}$), 1615 (-COONa), 1040 (-SO₃Na).

10

PMR) $\overset{\delta}{\text{D}_2\text{O}}$: 2,43 (3H, singlete, $\text{S} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$),

3,2-3,5 (4H, $\text{S} \begin{array}{l} \text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, $\text{S} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$), 3,84 (2H,

15

triplete, J=4,5 c/s, $\text{I} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$), 5,1 (1H,

doblete, J=4,9 c/s, $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{N} \end{array} \text{S}$), 5,20 (1H, singlete,

te, $-\text{CH} \begin{array}{l} \text{H} \\ \swarrow \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$), 5,3 (2H, $\text{CH}_2 \begin{array}{l} \oplus \\ | \\ \text{N} \end{array}$) 5,70 (1H, doble-

20

te, J=4,9 c/s, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array}$), 7,3-7,6 (3H, tiofeno),

9,12 (1H, singlete, $\begin{array}{c} \oplus \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{S} \text{II}$)).

Ejemplo 18

25

558 mg. (2 x 10⁻³ moles) de 7-aminocefa-
losporanato de sodio, 790 mg. (1 x 10⁻³ moles) de

404745



piridina y 1,94 g. (2×10^{-3} moles) de KSCN fueron disueltos en 2 ml. de agua y la solución resultante fue dejada reposar a 50°C durante 8 horas. La solución de reacción fue purificada por cromatografía en columna utilizando Amberlite XAD-2 para obtener 7-aminocefalosporanato de piridinio que fue disuelto en 10 ml de agua, y la solución fue hecha reaccionar con 235 mg. de cloruro de α -sulfo-3-tienilacetilo para obtener N-[7-(α -sulfo-3'-tienilacetamido)cef-3-em-3-il-metil]-piridinio-4-carboxilato de sodio. Este compuesto fue identificado con el producto obtenido en el Ejemplo 13 por medio de análisis de IR y de RMN.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Japón, con fecha 17 de Julio de 1.971, bajo el Número 53466/71 y 22 de Octubre de 1.971, N° 84130/71, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

24.8.72

404745



5

- REIVINDICACIONES -

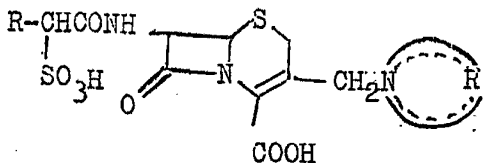
10

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 siguientes:

15

1.- Un procedimiento para preparar, de acuerdo con un método de por sí conocido, un compuesto, o una de sus sales farmacológicamente aceptables, representado por la fórmula general

20



25

en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo al-

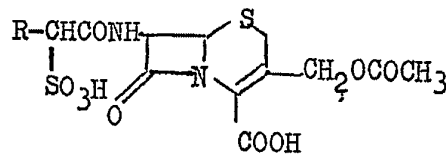
24.8.72



cohilo, arilo o tienilo; y R' es un grupo que juntamente con el átomo de nitrógeno adyacente constituye un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

5 2.- Un procedimiento para preparar el compuesto de la reivindicación 1, que comprende (1) hacer reaccionar un ácido sulfocefalosporánico, o uno de sus derivados funcionales que tiene un sustituyente en la posición 3 representado por la fórmula general

10 la general



20 en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo, arilo o tienilo, con un compuesto heterocíclico nitrogenado representado por la fórmula general



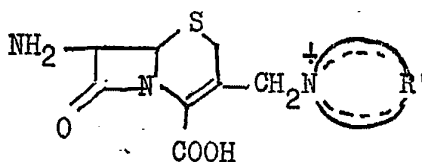
MR

404745



en donde R' es un grupo que juntamente con el átomo
de nitrógeno adyacente constituye un anillo de 5 ó
6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno;
o (2) hacer reaccionar un ácido aminocefalosporáni-
co representado por la fórmula general

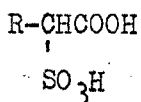
10



15

en donde R' es como se ha descrito anteriormente,
o una sal o éster fácilmente descomponible del
mismo, con un ácido α -sulfocarboxílico, o un deri-
vado funcional del mismo, representado por la fór-
mula

20



en donde R es tal como se define arriba, y si es
necesario formar una sal farmacéuticamente acepta-
ble.

25

3.- Un procedimiento para preparar cefa-
losporinas.

24.8.72

- 35 -

404745



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

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, = 1 SET. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

24.8.72/RTA.-