



19 ES	11 21	NUMERO 452.779	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 27 OCT 1976	

PATENTE DE INVENCION

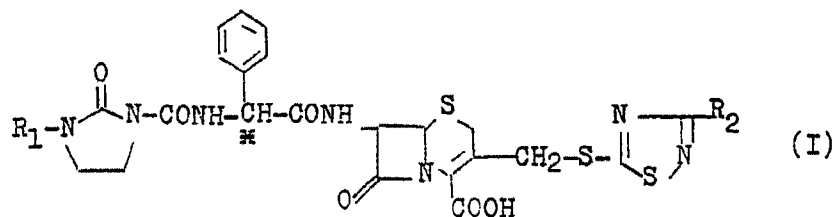
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 48 247.7	28.10.75	República Federal Alemana.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CEFALOSPORINAS.		
71 SOLICITANTE (S) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.		
72 INVENTOR (ES) Dr. Hans-Bodo König, Dr. Karl Georg Metzger, Dr. Wilfried Schröck,		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.		

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas cefaloesporinas, útiles como medicamentos en la medicina humana y animal, como medio terapéutico en aves, mamíferos y peces, como aditivos a los piensos y como medio fomentador del crecimiento en los animales, especialmente para empleo oral y parenteral como agente antibacterial en las enfermedades infecciosas provocadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas.

Es sabido que determinados ácidos acetamidocefaloesporánicos, por ejemplo, la cefaloglicina, que en la posición α del grupo acetamido llevan un resto arilo y un grupo amino, se pueden obtener sintéticamente y se pueden utilizar como agentes antibacteriales. Estos se describen en las publicaciones alemanas DOS Nº 1.670.625, 1.795.188 y 1.795.292, en las patentes US 3.303.193, 3.352.858, 3.485.819 y 3.624.416, en la solicitud japonesa Nº 16.871/66, así como en la patente británica Nº 1.073.530. Sin embargo, no son capaces de combatir las infecciones que se originan, por ejemplo, por bacterias del grupo de las pseudomonas.

Otros ácidos acetamidocefaloesporánicos sustituidos en determinada manera se describen en la publicación alemana DOS 2.428.139.

Se han descubierto las nuevas cefaloesporinas de fórmula general I:



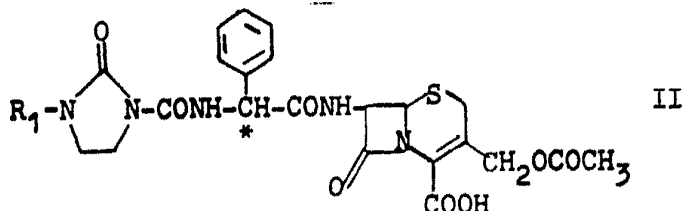
30.

donde R_1 significa hidrógeno, alquilo, acilo o alquilsulfonilo y R_2 significa hidrógeno, alquilo o arilo, y que con respecto a su centro de quiralidad C^* se pueden presentar en las dos configuraciones posibles R y S y como mezclas de los diastereómeros de ellas resultantes, y sus sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles.

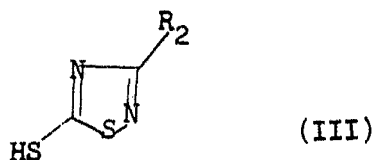
Sorprendentemente muestran los compuestos de la invención un efecto antibacterial considerablemente superior, especialmente contra las bacterias de las familias de los Enterobacteriaceae y Pseudomonadaceae, que, por ejemplo, las cefaloesporinas cefalexina y cefalotina conocidas por el estado de la técnica.

Las sustancias de la presente invención representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

También se ha descubierto que las nuevas cefaloesporinas de fórmula general I se obtienen si, compuestos de fórmula general II

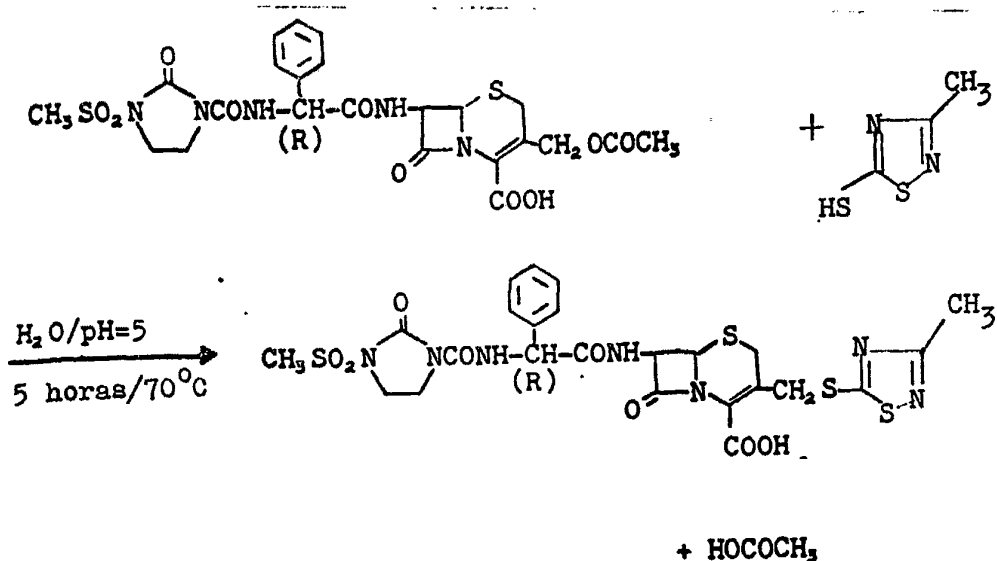


donde R_1 y C^* tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general III



5 donde R_2 tiene el significado indicado, en agua, en disolventes acuosos o en disolventes anhídros a un pH de 2 - 9 y a una temperatura de 20 - 100°C en presencia de una base y las cefalosporinas obtenidas se transforman en caso dado en el ácido libre o en sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles.

10 Empleando, por ejemplo, ácido 7- $\{D-\alpha$ -[(2-oxo-3-metilimidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido $\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico y 3-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tiadiazol, como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



15 En las fórmulas generales significa R_1 preferentemente hidrógeno, C_1-C_3 -alquilo, C_1-C_4 -acilo o C_1-C_2 -alquilsulfonilo, donde R_1 aquí significa preferentemente hidrógeno, metilo, acetilo o metilsulfonilo. R_2 significa preferentemente hidrógeno, C_1-C_3 -alquilo, fenilo o metilo y C tiene la configuración R.

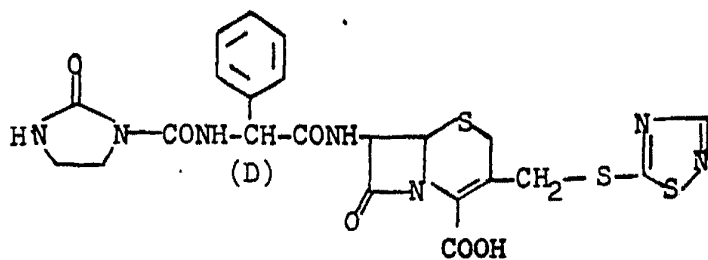
A las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, arriba mencionadas, de los compuestos de fórmula I pertenecen las sales del grupo carboxilo ácido, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y amonio, y las sales de amonio sustituidas no tóxicas con aminas, tales como di- y trialkilaminas (preferentemente C₁-C₄-alquilo), procaína, dibencilamina, N,N'-dibenciletilediamina, N-bencil-β-feniletilamina, N-metil- y N-etilmorfolina, 1-efenamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietiletilediamina, N-alquilo inferior-piperidina y otras aminas empleadas generalmente en la química farmacéutica, por ejemplo, aquéllos que también se emplean para la formación de las sales de penicilinas.

Sales preferentes de los compuestos de fórmula I son las sales sódicas.

Todas las formas cristalinas, sales y formas de hidrato de los compuestos de fórmula general I son en igual forma adecuados como agentes antibacteriales en el sentido de la presente invención. Así son en igual forma adecuados como agentes antibacteriales en el sentido de la presente invención, por ejemplo, los ácidos libres y las sales sódicas, tanto en forma amorfa como en forma cristalina y tanto en forma anhídrido como en distintas formas de hidrato, por ejemplo, como monohidrato.

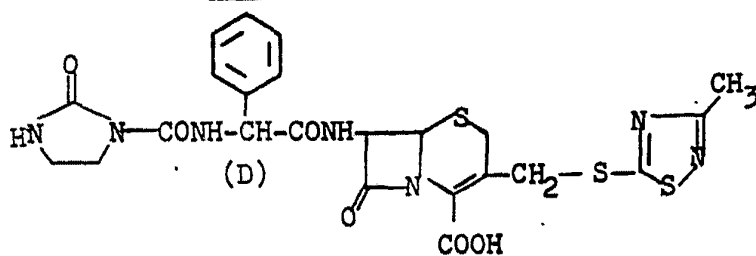
Como compuestos de fórmula general I sean mencionados, por ejemplo:

ácido 7- {D-α-[2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenil-acetamido }-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico

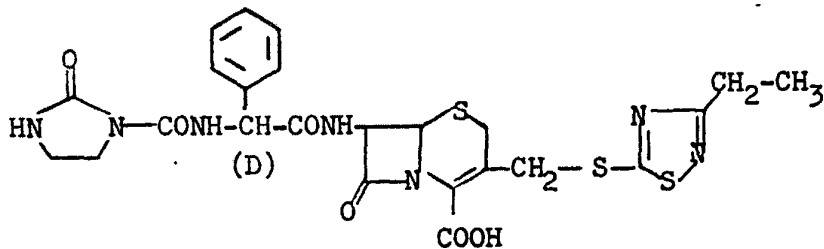


ácido 7- $\{D-\alpha$ - $\left[\left(2\text{-oxo-imidazolidin-1-il} \right)\text{-carbonilamino} \right]$ -fenil-acetamido $\}$ -3- $\left[\left(3\text{-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il} \right)\text{-tiometil} \right]$ -cef-3-em-4-carboxílico

5



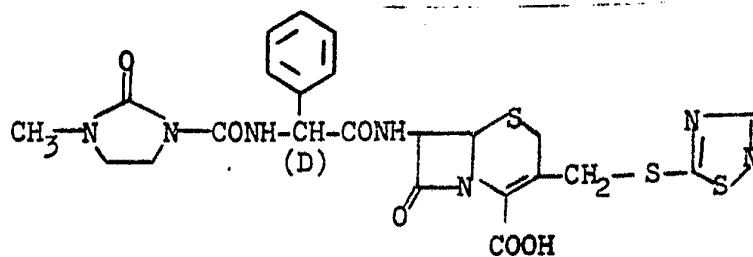
ácido 7- $\{D-\alpha$ - $\left[\left(2\text{-oxo-imidazolidin-1-il} \right)\text{-carbonilamino} \right]$ -fenil-acetamido $\}$ -3- $\left[\left(3\text{-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il} \right)\text{-tiometil} \right]$ -cef-3-em-4-carboxílico



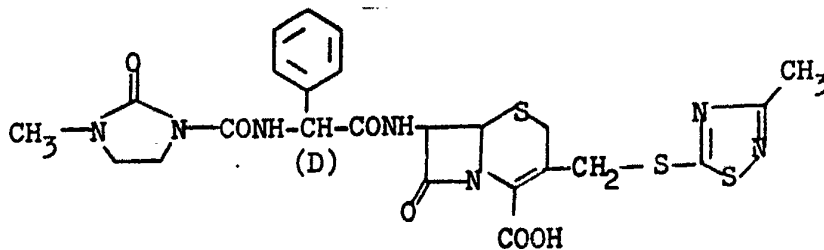
10

ácido 7- $\{D-\alpha$ - $\left[\left(2\text{-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il} \right)\text{-carbonilamino} \right]$ -fenilacetamido $\}$ -3-(1,2,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-

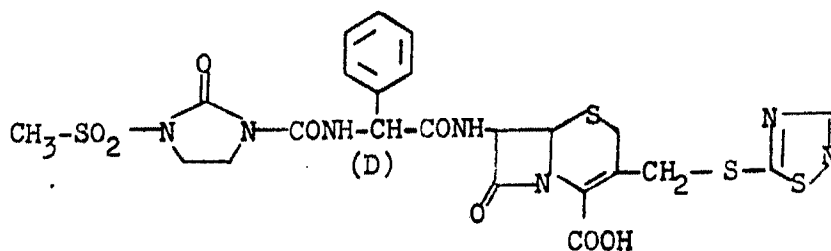
carboxílico



5 ácido 7- { D- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilami-
no]-fenilacetamido } -3-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil]-
cef-3-em-4-carboxílico

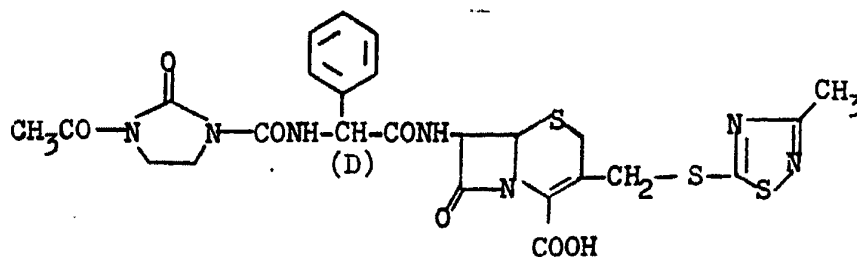


10 ácido 7- { D- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilami-
no]-fenilacetamido } -3-(1,2,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-
4-carboxílico

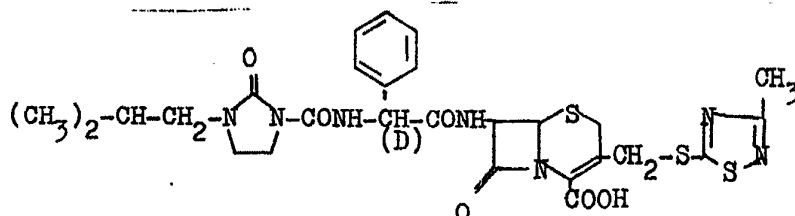


ácido 7- { D- α -[(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilami-
no]-fenilacetamido } -3-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiome-

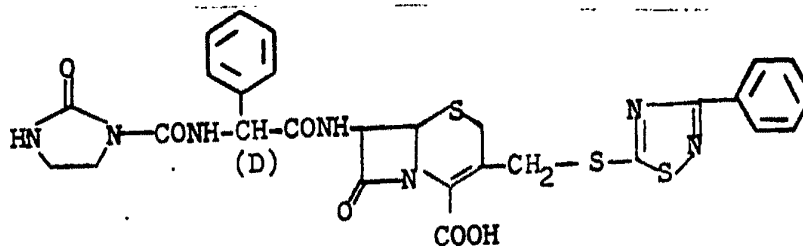
metil/cef-3-em-4-carboxílico



5 ácido 7- { D- α -/(2-oxo-3-isobutiril-imidazolidin-1-il)-carbonil-amino/ -fenilacetamido } -3-/(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tio-
metil/cef-3-em-4-carboxílico

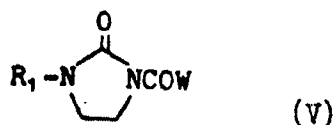


10 ácido 7- { D- α -/(2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino/ -fenil-acetamido } -3-/(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carboxílico



ácido 7- { D- α -/(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilami-no/ -fenilacetamido } -3-/(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiome-til/cef-3-em-4-carboxílico

dades aproximadamente equimolares de los compuestos de fórmula
V

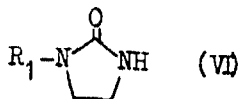


5 donde R₁ tiene el significado arriba indicado y W significa
halógeno, especialmente cloro, a temperaturas entre preferente-
mente 0 y 25°C, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo/agua.
Aquí se mantiene, mediante adición de bases, por ejemplo,
trietilamina, el pH entre unos 7,0 hasta 7,5. Como disolvente
se puede emplear, por ejemplo, un 20 % (partes en volúmen)
10 de tetrahidrofurano (THF) acuoso. Se sigue agitando hasta que
para mantener este pH ya no se necesite agregar más trietilami-
na. Después se diluye con agua, el pH se ajusta en caso dado a
7,0, el tetrahidrofurano se elimina ampliamente en el evaporador
rotativo, la solución que queda se lava una vez con éster acé-
15 tico, después se recubre con éster acético fresco, bajo agita-
ción y enfriamiento se acidifica con ácido clorhídrico diluido
hasta un pH de 2,0, se separa la fase orgánica, la fase acuosa
se vuelve a agitar con éster acético y después, los extractos
éster acéticos reunidos, una vez lavados con solución de sal
20 común saturada, se secan sobre MgSO₄. Después de retirar el
agente secador se diluye con el mismo volúmen de éter y, median-
te adición de una solución aproximadamente 1-molar de 2-etil-
hexanoato sódico en éter (que contiene aproximadamente un 10 %
de metanol) se precipita la sal sódica del compuesto de fórmula
25 II, se separa por filtración y se seca.

Los compuestos de fórmula IV ya son conocidos o se ob-
tienen según métodos conocidos, (véase, por ejemplo, E.H. Flynn,
Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York y

London, 1972).

Los compuestos de fórmula V son conocidos o bien se obtienen según métodos conocidos. Se pueden obtener, por ejemplo, en la forma usual por reacción de los compuestos heterocíclicos de fórmula general VI:



donde R_1 tiene el significado arriba indicado, con, por ejemplo, cantidades molares de fosgeno en disolventes orgánicos inertes, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o en mezclas de agua y disolventes orgánicos inertes, tal como, por ejemplo, cloroformo, a temperaturas de 0 a 25°C bajo ausencia o en presencia de la cantidad molar de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, y ulterior elaboración y purificación.

Los compuestos de fórmula general II se pueden emplear como productos de partida para la presente invención en forma de todas sus formas cristalinas, formas de hidrato, sales o de los derivados fácilmente dissociables del grupo carboxilo ácido, tal como, por ejemplo, de los ésteres fácilmente dissociables, amidas o hidrazidas.

Los compuestos de fórmula general III son en sí conocidos. Su obtención se describe, por ejemplo, en Ber. 90, 182, (1957).

Como disolventes en la reacción de la presente invención de los compuestos de fórmula general II con los compuestos de fórmula III son adecuados, en primer lugar, el agua; sin embargo, también se pueden emplear como medio de reacción las mez-

5 clas de agua con acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, isopropanol, etanol, sulfóxido dimetílico y otros disolventes miscibles con agua, o los disolventes aquí mencionados (individualmente o como mezclas) sin la adición de agua.

El pH de la reacción de la presente invención se puede variar entre amplios límites mediante la adición de ácidos o bases o mezclas tampón, por ejemplo, entre 2 y 9, tiene, sin embargo, preferencia un pH de 5.

10 Como bases se pueden emplear para ello los hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, óxidos alcalinotérreos, carbonatos e hidrógenocarbonatos alcalinos y alcalinotérreos, aminas secundarias y terciarias, alifáticas y aromáticas estéricamente impedidas, así como aminas terciarias heterocíclicas. Como ejemplo sean mencionados el hidróxido sódico, potásico y cálcico, 15 óxido de calcio, carbonato sódico y potásico, hidrógenocarbonato sódico y potásico, diisopropilamina, trietilamina, dimetilamina y N-metilmorfolina.

20 Como mezcla tampón sea mencionado, por ejemplo, el tampón de fosfato.

Las temperaturas de reacción se pueden variar entre un amplio margen. Por lo general, se trabaja entre unos +20 y unos 100°C, preferentemente entre 50 y 80°C.

25 Como en la mayoría de las reacciones químicas se pueden emplear temperaturas más altas o más bajas a las indicadas en los ejemplos. Si se sobrepasan, sin embargo, considerablemente los valores allí indicados, se presentarán cada vez en mayor escala reacciones secundarias, que reducen el rendimiento o que 30 influyen desventajosamente la pureza de los productos. Por otra parte, unas temperaturas de reacción demasiado bajas reducen

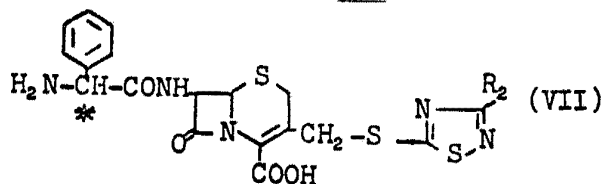
la velocidad de reacción tanto que se pueden presentar rendimientos más inferiores.

5 La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más reducida o más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

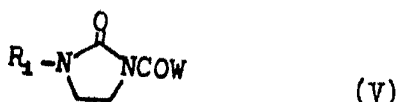
10 En la realización del procedimiento de la presente invención se pueden hacer reaccionar entre sí los reactantes en cantidades equimoleculares. Sin embargo, frecuentemente es conveniente emplear los compuestos de fórmula III en un exceso de 0,5-2,5 moles-equivalentes, para alcanzar una reacción total con los reactantes de fórmula general II.

15 La elaboración de los preparados de reacción para la obtención de las cefaloesporinas de la presente invención y de sus sales se efectúa por regla general en la forma conocida en la química de las cefaloesporinas.

También se ha descubierto que se obtienen los nuevos compuestos de fórmula general I si compuestos de fórmula general VII

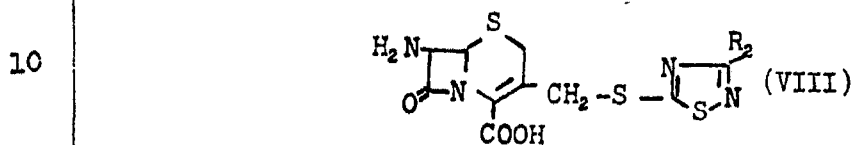


20 donde R₂ y C* tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general V

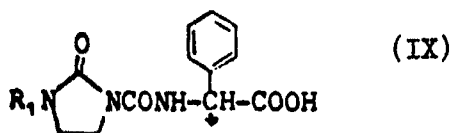


5 donde R_1 y W tienen los significados arriba indicados, en disolventes anhidro o acuosos o en agua en presencia de una base a una temperatura en la zona entre -20 hasta $+50^\circ\text{C}$ y las cefaloesporinas, así obtenidas, se transforman en caso dado en sus sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles.

También se ha descubierto que los nuevos compuestos de fórmula general I se obtienen asimismo si compuestos de fórmula general VIII



10 donde R_2 tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general IX



15 donde R_1 y C^* tienen los significados arriba indicados y en la forma en general conocida en la química de los péptidos, de las penicilinas y de las cefaloesporinas se activan en el grupo carboxilo. La activación se puede efectuar, por ejemplo, por

transformación en un éster activado, por ejemplo, con p-nitro-
fenol o N-hidroxisuccinimida, o por transformación en un anhí-
drido mixto, por ejemplo, por reacción con ésteres de ácido clo-
rofórmico, cloruro pivaloílico, cloruro dimetilcloroformimídico
5 o cloruro tetrametilcloroformamídico, o por reacción con una
carbodiimida, tal como dicitclohexilcarbodiimida. La activación
se puede efectuar también, por ejemplo, por transformación de
los ácidos carboxílicos de fórmula general IX en los haluros
de ácido o azidas.

10 Las sustancias activas de la presente invención mues-
tran, con reducida toxicidad, una fuerte eficacia antimicrobial.
Estas propiedades permiten su empleo como sustancias activas
químico-terapéuticas, en la medicina, así como sustancias para
la conservación de materiales inorgánicos y orgánicos, especial-
15 mente de materiales orgánicos de toda clase, por ejemplo, polí-
meros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera y
de alimentos y del agua.

Las sustancias activas de la presente invención son
eficaces contra un espectro de microorganismos muy amplio. Con
20 su ayuda se pueden combatir bacterias gram-negativas y gram-po-
sitivas y los microorganismos similares a las bacterias, así
como evitar, mejorar y/o curar las enfermedades provocadas por
estos agentes patógenos.

Las sustancias activas de la presente invención son
25 especialmente eficaces contra bacterias y microorganismos simi-
lares a las bacterias. Son, por lo tanto, especialmente adecua-
das para la profilaxis y quemoterapia de infecciones locales y
sistémicas en la medicina humana y veterinaria provocadas por
estos agentes patógenos.

30 Por ejemplo, se pueden tratar y/o evitar enfermedades

locales y/o sistémicas provocadas por los siguientes agentes patógenos o por mezclas de los siguientes agentes patógenos:

- 5 Micrococcaceae, tales como estafilococos, por ejemplo, Staphylococcus aureus, Staph. epidermidis, Staph. aerogenes y Gaffkya tetragena (Staph. = Staphylococcus);
- 10 Lactobacteriaceae, tales como estreptococos, por ejemplo, Streptococcus pyogenes, estreptococos α - o bien, β -hemolizantes, estreptococos no (γ)-hemolizantes, Str. viridans, Str. faecalis (enterococos) Str. agalactiae, Str. lactis, Str. equi, Str. anaerobis y Diplococcus pneumoniae (pneumococos) (Str. = streptococcus);
- 15 Neisseriaceae, tales como neisserias, por ejemplo, Neisseria gonorrhoeae (gonococos), N.meningitidis (meningococos), N. catarrhalis y N.flava (N. = Neisseria);
- 15 Corynebacteriaceae, tales como corinebacterias, por ejemplo, Corynebacterium diphtheriae, C.pyogenes, C.diphtheroidea, C. acnes, C.parvum, C.bovis, C.renale, C.ovis, C.murisepiticum.
- 20 Enterobacteriaceae, tales como Escherichiae-bacterias del grupo coli;
- 20 Escherichia-bacterias, por ejemplo, Escherichia coli, Enterobacter-bacterias, por ejemplo, E.aerogenes, E.cloacae, Klebsiella-bacterias, por ejemplo, K.pneumoniae, K.ozaenae, Erwiniae, por ejemplo, Erwinia spec., Serratia, por ejemplo, Serratia marcescens (E. = Enterobacter) (K. = Klebsiella);
- 25 Proteae - bacterial del grupo Proteus: Proteus, por ejemplo, Proteus vulgaris, Pr. morgani, pr. rettgeri, Pr. mirabilis, Providencia, por ejemplo, Providencia sp. (Pr. = Proteus), Salmonelleae : Salmonella-bacterias, por ejemplo, Salmonella paratyphi A y B, S.typhi, S.enteritidis, S.cholerae suis,
- 30 S.typhimurium (S. = Salmonella), Shigella-bacterias, por ejem-

plo, *Shigella dysenteriae*, *Sh. ambigua*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii*,
Sh. sonnei (*Sh.* = *Shigella*);

Pseudomonadaceae, tales como *Pseudomonas*-bacterias, por ejemplo,
Pseudomonas aeruginosa, *Ps. pseudomallei*, (*ps.* = *pseudomonas*),
5 *Aeromonas*-bacterias, por ejemplo, *Aeromonas liquefaciens*, *A.*
hydrophila, (*a.* = *Aeromonas*);

Parvobacteriaceae o Brucellaceae, tales como *Pasteurella*-bac-
terias, por ejemplo, *Pasteurella multocida*, *Past. pestis*,
(*Yersinia*), *Past. pseudotuberculosis*, *Past. tularensis* (*past.* =
10 *Pasteurella*), *Brucella*-bacterias, por ejemplo, *Brucella abortus*,
Br. melitensis, *Br. suis* (*Br.* = *Brucella*);

Haemophilus-bacterias, por ejemplo, *Haemophilus influenzae*,
H. ducreyi, *H. suis*, *H. canis*, *H. aegyptiacus* (*H.* = *Haemophilus*).

Bacteroidaceae, tales como *Bacteroides*-bacterias, por ejemplo,
15 *Bacteroides fragilis*, *B. serpens* (*B.* = *Bacteroides*).

Bacillaceae, tales como formadores de esporas aerobos, por ejem-
plo, *Bacillus anthracis*, (*B. subtilis*, *B. cereus*) (*B.* = *Bacillus*);
formadores de esporas anaerobos clostridios, por ejemplo, *Clos-*
tridium perfringens, *Cl. septicum*, *Cl. oedematiens*, *Cl. histolyti-*
20 *cum*, *Cl. tetani*, *Cl. botulinum* (*Cl.* = *Clostridium*).

La enumeración de los agentes patógenos de arriba es sólo ejemplar y no se debe considerar como limitativa.

Como enfermedades que se pueden evitar, mejorar y/o curar mediante las sustancias activas de la presente invención sean mencionadas como ejemplo: las enfermedades de las vías res-
25 piratorias y de la boca: otitis, faringitis, pneumonie, peritonitis, pielonefritis, cistitis, endocarditis, infecciones sistémicas, bronquitis, artritis.

La presente invención comprende los preparados farma-
30 céuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes, farma-

céuticamente compatibles, contienen una o varias sustancias activas de la presente invención o que se componen de una o varias de las sustancias activas de la presente invención, así como a procedimientos para la obtención de estos preparados.

5 La presente invención comprende asimismo los preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de piezas individuales, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios, y ampollas, cuyo contenido en sustancia activa es una fracción
10 o un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales ó 1/2, 1/3 ó 1/4 de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la cantidad de sustancia activa que se administra en una aplicación y que generalmente corresponde a una dosis diaria total, a 1/2 ó a 1/3 ó a 1/4 de una
15 dosis diaria.

 Bajo excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles se entienden los diluyentes, materiales de carga y auxiliares de formulación de toda clase, sólidos, semi-
20 sólidos o líquidos.

 Como preparados farmacéuticos preferentes sean mencionadas las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, las pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

25 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la o las sustancias activas junto con los excipientes usuales tales como (a) materiales de carga, y diluyentes, por ejemplo, féculas, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, celulosa carboximética, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) humec
30

tantes, por ejemplo, glicerina, (d) desintegrantes, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico, (e) facilitadores de la solución, por ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios, (g) agentes tensioactivos, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes de adsorción, por ejemplo, caolina y bentonita y (i) lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias mencionadas bajo (a) a (i).

Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y granulados pueden estar dotados de los revestimientos y envolturas conteniendo los agentes opaquizadores, en caso dado, usuales, y estar compuestos de manera que cedan la o las sustancias activas sólo o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, en caso dado en forma retardada, empleándose como sustancias de encamado, por ejemplo, sustancias polímeras y ceras.

La o las sustancias activas se pueden presentar, en caso dado, con uno o varios de los excipientes arriba mencionados también en forma microcapsulada.

Los supositorios contienen además de la o las sustancias activas, los excipientes hidrosolubles o hidróinsolubles usuales, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, grasa de cacao, ésteres superiores (por ejemplo, alcohol-C₁₄ con ácido graso-C₁₆) o mezclas de estas sustancias.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles, pueden contener, además de la o las sustancias activas, los excipientes usuales, por ejemplo, grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, féculas, traganta, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estas sustancias.

Los polvos y sprays, pueden contener, además de

la o las sustancias activas, los excipientes usuales, por ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los agentes de propulsión usuales, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados.

Las soluciones y las emulsiones pueden contener, además de la o las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la solución y emulsio- nantes, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerinformal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido gra- so del sorbitano o mezclas de estas sustancias.

Las suspensiones pueden contener, además de la o de las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propi- lenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoes- tearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y sorbi- tano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bento- nita, agar-agar y traganta o mezclas de estas sustancias.

Las formas de formulación mencionadas pueden contener también colorantes, agentes de conservación, así como aditivos mejoradores del olor y sabor, por ejemplo, aceite de menta y acei- te de eucalipto y edulcorantes, por ejemplo, sacarina.

Para la aplicación parenteral se pueden presentar las soluciones y emulsiones también en forma esterilizada y sangre-

isotónica.

Los compuestos terapéuticamente eficaces deberán presentarse en los preparados farmacéuticos arriba mencionados preferentemente en una concentración de un 0,1 a 99,5, preferentemente de un 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

Los preparados farmacéuticos arriba mencionados pueden contener, además de las sustancias activas de la presente invención, ulteriores sustancias activas farmacéuticas.

La preparación de los preparados farmacéuticos arriba mencionados se efectúa en la forma usual según métodos conocidos, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con el o los excipientes.

La presente invención comprende también el empleo de las sustancias activas de la presente invención, así como de los preparados farmacéuticos que contienen una o varias de las sustancias activas de la presente invención, en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y/o curar las enfermedades arriba indicadas.

Las sustancias activas o los preparados farmacéuticos se pueden aplicar en forma local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o rectal, preferentemente oral o parenteralmente, así como intravenosa o intramuscularmente.

Por lo general ha demostrado ser ventajoso, tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria, administrar la o las sustancias activas de la presente invención en cantidades totales de aproximadamente unos 6 hasta unos 800, preferentemente 15 a 300 mg/kg de peso corporal, cada 24 horas, en caso dado en forma de varias, por ejemplo, de 3 administraciones individuales, para lograr los resultados deseados. Una administración individual contiene la o las sustancias activas

de la presente invención, preferentemente, en cantidades de aproximadamente 2 a unos 300, especialmente 5 a 100 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, pudiera ser necesario variar las dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y el peso corporal del objeto a tratar, de la clase y la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como del período o bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad inferior de sustancia activa a la arriba mencionada, mientras en otros casos se ha de superar la cantidad de sustancia activa arriba mencionada. La fijación de la dosificación óptima necesaria y la clase de aplicación de las sustancias activas se puede efectuar por cualquier especialista en base de sus conocimientos.

En el caso de emplear los nuevos compuestos como aditivos a los piensos se pueden agregar éstos en las concentraciones y preparados usuales junto con el pienso o con los preparados de pienso o con el agua de beber. De esta manera se pueden evitar, mejorar y/o curar las infecciones originadas por bacterias gram-negativas o gram-positivas y, asimismo, alcanzarse un fomento del crecimiento y una mejora en el aprovechamiento del pienso.

Las nuevas cefalosporinas se caracterizan por fuertes efectos antibacteriales, que se pueden comprobar in vivo e in vitro y por una resobción oral.

Las cefalosporinas de la presente invención se pueden combinar para ampliar el espectro de eficacia y para aumentar la eficacia con antibióticos de aminoglicósidos, tales como gentamicina, canamicina, sisomicina, amicacina y tobramicina.

La eficacia de las cefalosporinas de la presente invención se puede demostrar como ejemplo mediante los ensayos in

vitro e in vivo siguientes:

a) Ensayos in vitro

Las cefaloesporinas de los ejemplos 1, 2 y 3, que se pueden considerar como representantes típicos de los compuestos de la presente invención se diluyeron con caldo de cultivo de Müller-Hinton bajo adición de un 0,1 % de glucosa a un contenido de 100 µg/cc. En el caldo del cultivo se encontraban, en cada caso, 1×10^5 hasta 2×10^5 de bacterias por mililitro. Los tubitos con este preparado se incubaron, en cada caso, durante 24 horas y a continuación se determinó el grado de enturbiamiento. La libertad de enturbiamiento indica eficacia. Con una dosificación de 100 µg/cc estaban libres de enturbiamiento los siguientes cultivos de bacterias (sp. = species);

Klebsiella pneumoniae; Enterobacter aerogenes sp.; Providencia; Serratia marcescens; E.coli BE; Salmonella sp.; Shigella sp.; Proteus, indolnegativo e indolpositivo; Pasteurella pseudotuberculosis; Brucella sp.; Haemophilus influenzae; Staphylococcus aureus 133; Neisseria catarrhalis sp.; Diplococcus pneumoniae sp.; Streptococcus pyogenes W.; Enterococcus sp.; Lactobacillus sp.; Corynebacterium diphtheriae gravis; Corynebacterium pyogenes M; Clostridium botulinum; Clostridium tetani;

b) Ensayo in vivo

De la tabla 1 se desprende el efecto de una de las cefaloesporinas de la presente invención, que se puede considerar como típica para los compuestos según la presente invención, contra una serie de bacterias en ensayos en el ratón blanco. Los ratones blancos de la familia CF₁ se infectaron intraperitonealmente con la clase de bacterias indicada en cada caso.

Tabla 1 Ensayo con el ratón blanco

Determinación del ED₅₀ después de 24 horas

5	Germen	Dosis en mg del compuesto del ejemplo 5 por kg de peso corporal (subcutáneamente)
	E. coli Neumann	1 x 100
	Klebsiella 63	2 x 100

Terapia: 1 vez: 30 minutos después de la infección

2 veces: a) 30 minutos

10

b) 90 minutos después de la infección

El ED₅₀ es la dosis en la que un 50 % de los animales infectados sobreviven después de 24 horas.

El procedimiento de la presente invención se explica mediante los ejemplos siguientes:

15

Explicación de las abreviaciones empleadas:

Ester acético = éster etílico de ácido acético

DMSO = sulfóxido dimetílico

Eter = dietiléter

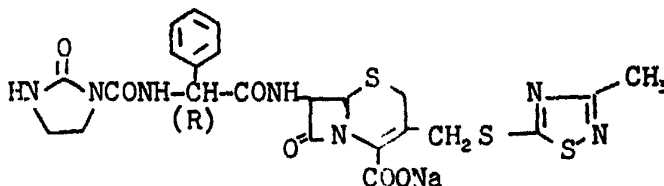
Mesilo = metilsulfonilo

20

Todas las indicaciones de rendimiento en % se refieren al % de la teoría. Todas las temperaturas se indican en °C.

Ejemplo 1

a)

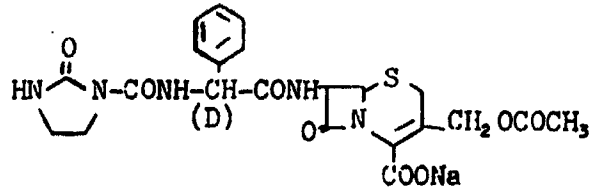


La mezcla de 1,08 partes en peso de 7- $\{D-\alpha$ - $\left[2\text{-oxo-imidazolidin-1-il}\right]\text{-carbonilamino}\}$ -fenilacetamido $\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico, 0,3 partes en peso de 3-metil-5-mercapto-1,2,4-tiadiazol y 15 partes en volúmen de tampón de fosfato 1-molar (pH = 7) se agita bajo atmósfera de nitrógeno y manteniendo un pH de 5 durante 6 horas a 70°C, a continuación se enfría a temperatura ambiente, se ajusta a un pH de 7 y se extrae dos veces, cada una con 10 partes en volúmen de éster acético, que se desecha. Se recubre con 20 partes en volúmen de éster acético fresco, se acidifica con HCl 2-n a un pH de 2, se separa el éster acético y la fase acuosa se extrae aún dos veces, cada una con 20 partes en volúmen de éster acético. Las fases orgánicas reunidas se lavan una vez con agua, se seca sobre MgSO₄ y se mezcla con 2 partes en volúmen de una solución 1-molar de 2-etilhexanoato sódico en éter metanólico. Se evapora en el evaporador rotativo a un cuarto de su volúmen, se enfría a 0°C y bajo agitación se mezcla con 100 partes en volúmen de éter enfriado con hielo, el precipitado obtenido se separa por succión y se lava en primer lugar con éster acético/éter 1 : 3 y en segundo lugar con éter. El producto se seca durante 24 horas en el secador de vacío sobre P₂O₅. Rendimiento en 7- $\{D-\alpha$ - $\left[2\text{-oxo-imidazolidin-1-il}\right]\text{-carbonilamino}\}$ -fenilacetamido $\}$ -3- $\left[3\text{-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il}\right]\text{-tiometil}\}$ -cef-3-em-4-carboxilato sódico: 59 %.

Contenido en β -lactama según el espectro IR y RMN: 75 %.
Bandas IR en 3290, 1760, 1735, 1710, 1653, 1604, 1530, 1280 y 1270 cm⁻¹ (en Nujol).

Señales RMN en τ = 2,25-2,85(5H), 4,25(1H), 4,4(1H), 5,0(1H), 5,3(1H), 5,65(1H), 5,85-6,85(6H) y 7,35 ppm (3H) (en CD₃OD).

b)



La suspensión de 1,3 partes en peso de dihidrato de cefaloglicina en 15 partes en volumen de tetrahydrofurano acuoso al 80 % se ajusta con trietilamina a un pH de 7,5 y en porciones se mezcla en el transcurso de 10 minutos con 0,51 partes en peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-imidazolidina, manteniéndose el pH entre 7 y 8 con trietilamina. Se sigue agitando hasta que para mantener el pH de 7-8 no se precise de agregar más trietilamina. Se mezcla con 20 partes en volumen de agua, el tetrahydrofurano se extrae a temperatura ambiente en el evaporador rotativo, la solución acuosa se extrae 1 vez con éster acético y se separa por filtración. Se recubre con 20 partes en volumen de éster acético y se acidifica enfriando con hielo con HCl 2-n a un pH de 2, con lo que se precipita cristalinamente el ácido libre de la cefalosporina que es de difícil solubilidad en agua y éster acético. Se separa por succión y se lava con éster acético. El producto se seca brevemente en el evaporador rotativo y después se disuelve en 5 partes en volumen de dimetilacetamida y se mezcla con 3 partes en volumen de una solución 1-molar de 2-etilhexanoatin-éter sódico, que contiene algo de metanol. La solución se introduce y agita bajo enfriamiento con hielo en 30 partes en volumen de mezcla éter-metanol (proporción en volumen 10 : 1). Se deja asentar, el disolvente se decanta, se suspende con éter y se succiona hasta secar. Se seca en el secador de vacío sobre P₂O₅ y recortes de parafina durante 24 horas.

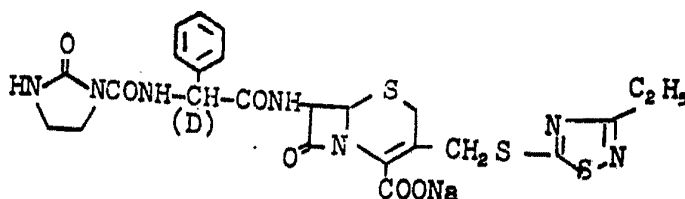
Rendimiento en 7- { D- α - [(2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico

co: 80 %.

Bandas IR en 3250, 3060, 1765, 1723, 1652, 1607, 1540, 1274,
1235 y 1032 cm^{-1} .

5 Señales RMN en $\tau = 2,55(\text{s}, 5\text{H}), 4,27 + 4,95(\text{AS}, \text{IH} + \text{IH}),$
 $4,5(\text{s}, 1\text{H}), 5,2(\text{s}, 2\text{H}), 6,05 - 6,8(\text{AS}, 4\text{H}),$
 $6,5 + 6,8(\text{AB}, 2\text{H})$ y 7,9 ppm (s, 3H)
(en D_2O).

Ejemplo 2

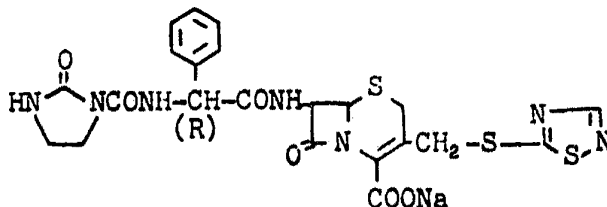


10 Esta cefaloesporina se obtiene en la forma descrita
en el ejemplo 1 a) de 1,08 partes en peso de 7- { D- α - [(2-oxo-
imidazolidin-1-il)-carbonilamino] -fenilacetamido } -3-acetoxime-
til-cef-3-em-4-carboxilato sódico y 0,31 partes en peso de
3-etil-5-mercapto-1,2,4-tiadiazol en un rendimiento del 36 %.

15 Contenido en 7- { D- α - [(2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino] -
fenilacetamido } -3- [(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil] -
cef-3-em-4-carboxilato sódico : 85 %, según el espectro IR y
RMN.

Bandas IR en 3290, 1770, 1720, 1655, 1603 y 1530 cm^{-1} (en Nujol).

20 Ejemplo 3



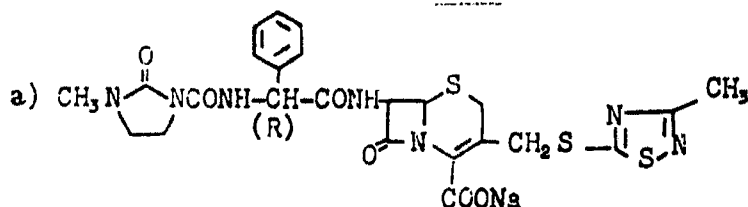
Esta cefaloesporina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 a) de 1,08 partes en peso de 7- $\{D-\alpha$ - $\{2$ -oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino $\}$ -fenilacetamido $\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico y 0,36 partes en peso de 5-mercapto-1,2,4-tiadiazol en un rendimiento del 34 %.

Contenido en 7- $\{D-\alpha$ - $\{2$ -oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino $\}$ -fenilacetamido $\}$ -3-(1,2,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxilato sódico: 80 % según el espectro infrarrojo y RMN.

10 Bandas IR en 3290, 1760, 1715, 1650, 1600, 1528, 1325, 1262, 1030, 726 y 697 cm^{-1} (en Nujol).

Señales RMN en $\tau = 0,75(2H)$, $1,4(1H)$, $2,35-3,0(6H)$, $4,1-4,7(2H)$, $5,1(1H)$, $5,5(2H)$ y $5,9-6,9$ ppm (6H) (en DMF- d_7).

15 Ejemplo 4



Esta cefaloesporina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 a) de 2,0 partes en peso de 7- $\{D-\alpha$ - $\{2$ -oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino $\}$ -fenilacetamido $\}$ -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico y 0,93 partes en peso de 3-metil-5-mercapto-1,2,4-tiadiazol en un rendimiento del 31 %.

Como al acidificar la solución acuosa - recubierta con éster acético - se precipita una parte del ácido cefaloesporínico, se separa por succión, se disuelve en dimetilacetamida/ metanol, se mezcla con 2 partes en volumen de 2-etilhexanoato sódico en éter metanólico y a continuación con éter puro, se se-

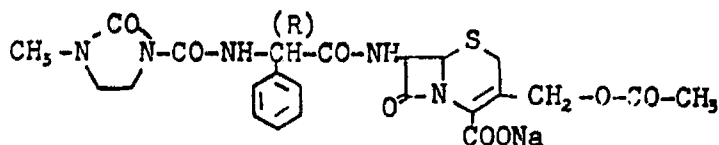
para por succión, se lava con metanol/éter (1 : 10) y después con éter y se seca sobre P_2O_5 en el secador de vacío. De esta manera se obtiene una segunda fracción en un rendimiento del 44 %, de manera que el rendimiento total en 7- $\{D-\alpha$ - $\{2$ -oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino $\}$ -fenilacetamido $\}$ -3- $\{3$ -metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil $\}$ -cef-3-em-4-carboxilato sódico asciende a un 75 %.

Ambas fracciones tienen, según el espectro IR y RMN, un contenido en β -lactama del 70 %.

10 Bandas IR en 3260, 1763, 1720, 1660, 1608, 1542, 1292, 1263, 1030, 1012 y 757 cm^{-1} (en Nujol).

Señales RMN en $\tau = 2,3-3,0(5H)$, $4,2(1H)$, $4,4(1H)$, $4,95(1H)$, $5,7(2H)$, $6,0-6,9(6H)$, $7,2(3H)$ y $7,5$ ppm $(3H)$ (en D_2O).

15 b)



2,2 partes en peso de cefaloglicina se disuelven en 30 partes en volumen de tetrahidrofurano acuoso al 80 % justamente con la cantidad necesaria de trietilamina. A $20^{\circ}C$ se introducen entonces bajo agitación 0,81 partes en peso de 1-cloro-carbonil-2-oxo-3-metil-imidazolidina. Mediante adición correspondiente de trietilamina se mantiene ahora y a continuación el pH en 7,0. Se sigue agitando hasta que para mantener un pH de 7,0 no necesite ser agregada más trietilamina, (aproximadamente 1 hora). Después se diluye con el mismo volumen de agua, el pH se ajusta a 6,5, el tetrahidrofurano se retira en vacío, la solución acuosa que queda se recubre con una mezcla de éter y

20

25

acetato de etilo (1:1), se acidifica bajo agitación y ligero enfriamiento a un pH de 2, la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y la sal sódica de la cefaloesporina se precipita con una cantidad aproximadamente 1-
5 molar de 2-etilhexanoato sódico en éter metanólico. La sal sódica se obtiene como precipitado gelatinoso pero succionable. Después de lavar con éter se seca en el secador.

Rendimiento: 2,1 partes en peso de 7- { D- α -[3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-acetoxi-
10 metil-cef-3-em-4-carboxilato sódico.

Contenido en β -lactama: aproximadamente un 75 %.

Bandas IR en la zona carbonilo 1780, 1720, 1650, 1610 y
1540 cm^{-1} (en Nujol).

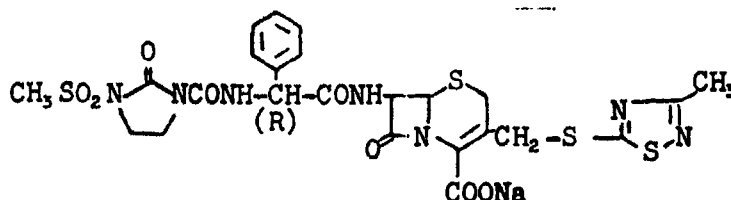
Señales RMN en τ = 2,4-2,8(5H), 4,15-4,35(2H), 4,9-5,2(3H),
15 6,2-6,8(6H), 7,2(3H) y 7,95 ppm (3H).

La 1-clorocarbonil-2-oxo-3-metil-imidazolidina empleada como compuesto de partida se obtuvo de 1-metil-2-oxo-imidazolidina y fosgeno en tetrahidrofurano.

Punto de fusión: 94-95°C.

20 Ejemplo 5

a)



Esta cefaloesporina se obtuvo en la forma descrita en el ejemplo 1 a) de 1,0 partes en peso de 7- { D- α -[2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino]-fenilacetamido } -3-aceto-
25 ximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico y 0,24 partes en peso de

3-metil-5-mercapto-1,2,4-tiadiazol en un rendimiento del 66 %.
Contenido en 7- { D- α -/(2-oxo-3-mesil-imidazolidin-1-il)-carbo-
nilamino/ -fenilacetamido } -3-/(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-
tiometil/ -cef-3-em-4-carboxilato sódico: 85 % según los espec-
tros IR y RMN.

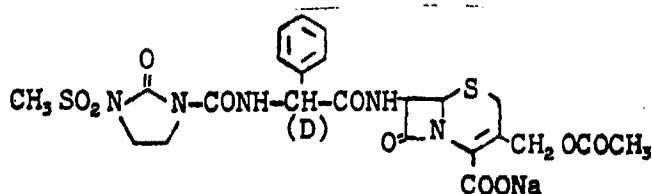
5

Bandas IR en 3260, 1770, 1735, 1675, 1655, 1595, 1520, 1345,
1245, 1155, 1115, 970, 750 y 696 cm^{-1} (en Nujol).

Señales RMN en τ = 0,5(1H), 0,95(1H), 2,2-2,8(5H), 4,0-4,4
(2H), 4,9(1H), 5,45(2H), 6,0(4H), 6,5
(5H) y 7,4 ppm (3H) (en DMF-d₇).

10

b)



7- { D- α -/(2-oxo-3-mesil-imidazolidin-1-il)-carbonil-
amino/ -fenilacetamido } -3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato
sódico se prepara en la forma descrita en el ejemplo 1 b) de 1,3
partes en peso de dihidrato de cefaloglicina y 0,77 partes en
peso de 1-clorocarbonil-2-oxo-3-mesil-imidazolidina en un rendi-
miento del 71 %.

15

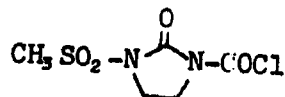
Bandas IR en 3230, 1760, 1727, 1654, 1598, 1518, 1250, 1230,
1157, 1120 y 973 cm^{-1} .

20

Señales RMN en τ = 2,3-2,7(m,5H), 4,25 + 4,95(AS,1H+1H),
4,4(s,1H), 5,1(d,2H), 6,05(s,4H), 6,6
(m,5H) y 7,9 ppm (3H).

En el electroferograma se presenta sólo una mancha con
eficacia antibiótica.

c) 1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-imidazolidinona(2):



16,4 partes en peso de 1-metilsulfonilimidazolidinona-
(2) se hierve en dioxano durante 3 días, con 27 partes en peso
5 de trimetilclorosilano y 20 partes en peso de trietilamina.
Se separa por filtración del hidrocloreuro de trietilamina preci-
pitado, se mezcla con 11 partes en peso de fosgeno y se deja re-
posar durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se
evapora hasta sequedad y se recristaliza en acetona hirviendo.

10 Rendimiento: 70 %, p.f. = 178°C

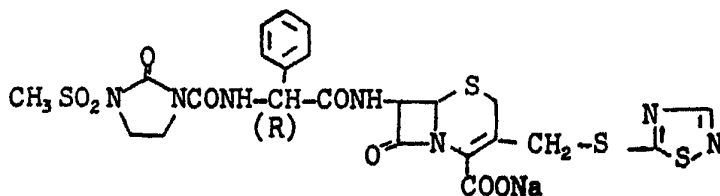
Calculado : C 26,5 H 3,1 Cl 15,7 N 12,4 S 14,1

hallado : C 27,2 H 3,4 Cl 15,3 N 12,0 S 14,1

Señales RMN en τ = 5,6-6,2(4H) y 6,6 ppm (3H).

Bandas IR en 3010, 1807, 1721, 1360, 1165, 984 y 742 cm^{-1} .

15 Ejemplo 6



Esta cefaloesporina se obtiene en la forma descrita
en el ejemplo 1 a) de 1,24 partes en peso de 7- $\{D-\alpha$ - $\{2$ -oxo-
3-metil-imidazolidin-1-il)-carbonilamino $\}$ -fenilacetamido $\}$ -3-
20 acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato sódico y 0,36 partes en peso
de 5-mercapto-1,2,4-tiadiazol en un rendimiento del 81 %.

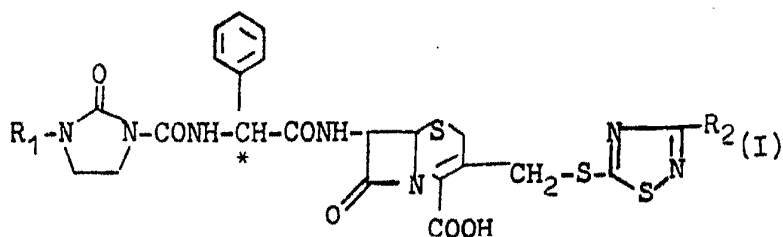
Contenido en 7- {D- α -/(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-carbo-
nilamino/}-fenilacetamido } -3-(1,2,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-
cef-3-em-4-carboxilato sódico según el espectro IR y RMN: 75 %.

5 Bandas IR en 3410, 3280, 1760, 1730, 1650, 1590, 1515, 1340,
1245, 1225, 1153, 1117, 1025 y 970 cm^{-1} (en Nujol).
Señales RMN en τ = 0,7(1H), 1,1(1H), 1,4(1H), 2,35-2,9(5H),
4,1-4,5(2H), 5,0(1H), 5,4(2H), 6,1(4H) y
6,6 ppm (5H) (en DMF-d₇).

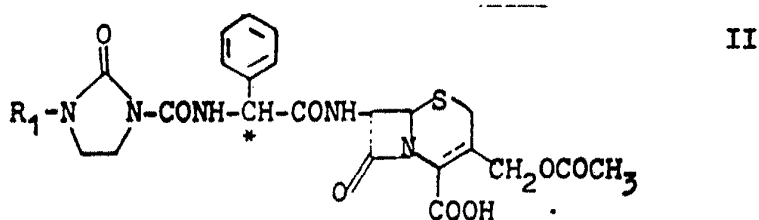
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren
su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

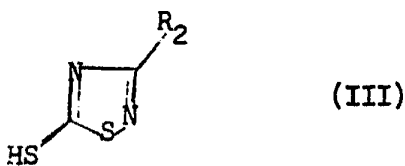
1.- Procedimiento para la obtención de cefalosporinas de fórmula I



5 donde R₁ significa hidrógeno, alquilo, acilo o alquilsulfonilo
y R₂ significa hidrógeno, alquilo o arilo y que con respecto al
centro de quiralidad C* se puede presentar en las dos configura-
ciones posibles R y S y como mezclas de los diastereómeros de
ellas resultantes y de sus sales no tóxicas, farmacéuticamente
10 compatibles, caracterizado porque compuestos de fórmula II



donde R₁ y C* tienen el significado arriba indicado se hace
reaccionar con compuestos de fórmula general III



donde R_2 tiene el significado indicado, en presencia de una base y las cefaloesporinas obtenidas se transforman en caso dado en los ácidos libres o en las sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles.

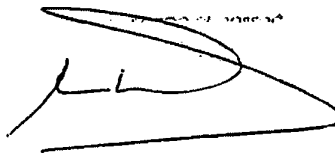
5. 2.- Procedimiento para la obtención de cefaloesporinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 20 SEP. 1977

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'B' followed by a horizontal line and a curved flourish.