



ESPAÑA

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

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	456.083	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	18-2-1.977	

20 SET. 1978  
**PATENTE DE INVENCION**

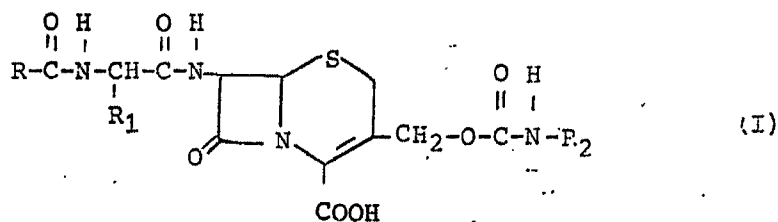
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
660.197	20-2-76	Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS.		
71 SOLICITANTE (S)		
ELI LILLY AND COMPANY		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 - ESTADOS UNIDOS.		
72 INVENTOR (ES)		
David Kent Herron, de nacionalidad estadounidense, el cual cedió sus derechos a la Compañía solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1           Se han descrito algunos compuestos de cefalosporina  
que contienen un sustituyente ureido o ureido sustituido en  
la posición alfa de la cadena lateral 7-acilamido. Por ejem-  
plo, en la patente estadounidense 3.673.183, patente belga  
5   835.238 y patente británica 1.337.000, se describen ácidos  
 $\alpha$ -ureidocefalosporánicos. Los ésteres aciloximetílicos de  
las  $\alpha$ -ureidociclohexadienilacetamidocefalosporinas han sido  
descritos en la patente estadounidense 3.708.479 y estos  
ésteres de la  $\alpha$ -aminobencilpenicilina están descritos en la  
10   patente estadounidense 3.697.507. Análogamente, las penici-  
linas y cefalosporinas con una cadena lateral  $\alpha$ -(3-imidoil-  
ureido)arilacetamido están descritas en las patentes estado-  
unidenses 3.634.405 y 3.646.024, respectivamente. Los ácidos  
15   7-( $\alpha$ -3-acilureidofenil) o tienil(acetamido)cefalosporánicos  
están descritos en la patente estadounidense 3.637.949. Asi-  
mismo, en la solicitud de patente holandesa publicada número  
74/07815 se describen ciertos compuestos de 7- $\alpha$ -acilureido-  
fenilacetamidocefalosporina con un grupo acetoximetilo, un  
grupo 1-metil-1H-tetrazol-5-iltiométilo, un grupo 2-metil-  
20   1,3,4-tiadiazol-5-iltiométilo y algunos otros grupos en la  
posición 3.

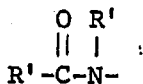
          La clase de antibióticos denominada cefalosporinas  
ha conseguido una gran aceptación en el tratamiento de las  
enfermedades infecciosas. Aunque se reconoce que los antibió-  
25   ticos cefalosporánicos presentan un amplio espectro de acti-  
vidad, ciertos microorganismos del tipo Gram-negativos son  
difíciles de controlar. Por consiguiente, se continúan los  
trabajos de investigación para poner a punto antibióticos  
cefalosporánicos útiles en el control de organismos Gram-  
30   negativos como Pseudomonas, Serratia y Klebsiella.

1                   Esta invención se refiere a un procedimiento para  
la preparación de nuevos antibióticos del tipo de cefalospo-  
rina, con una mayor actividad contra los microorganismos  
Gram-negativos. En especial, esta invención se refiere a un  
5                   procedimiento para la preparación de nuevas cefalosporinas  
sustituídas en la posición 7 con un grupo arilacetamido que  
contiene un sustituyente  $\alpha$ -ureido sustituido y en la posi-  
ción 3 con un sustituyente carbamoiloximetilo.

10                   El procedimiento de preparación de los nuevos com-  
puestos antibióticos cefalosporínicos de la siguiente fórmu-  
la estructural:



donde R es un grupo acilamino de fórmula:



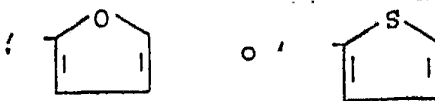
donde

25                   R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, furilo, tienilo, fenilo, fenilo sus-  
tituido con alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi inferior  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno o nitro; estirilo o estirilo opcio-  
nalmente sustituido sobre el fenilo por alquilo infe-  
rior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) halógeno o ni-  
tro y

R'' es hidrógeno;

30                   R<sub>1</sub> es fenilo, fenilo sustituido con alquilo inferior  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, hidroxi  
o nitro;

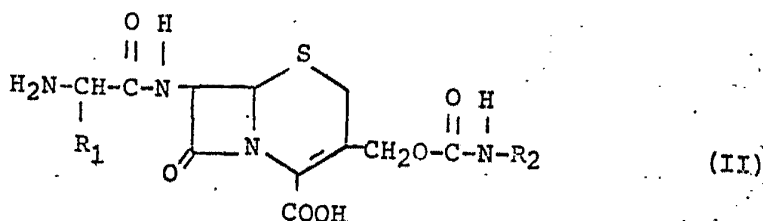
1



5

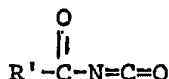
$R_2$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;  
con la condición de que  $R_2$  solamente puede ser hidrógeno cuando  $R''$  es hidrógeno; y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; se caracteriza por la acilación del grupo  $\alpha$ -amino de la cadena lateral de la posición 7 de un compuesto de fórmula general:

10



15

donde  $R_1$  y  $R_2$  son los definidos anteriormente, con un isocianato de fórmula:



donde  $R'$  y  $R''$  son los definidos anteriormente.

20

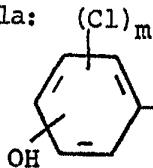
En la descripción anterior de los compuestos de fórmula I, el término "alquilo  $C_1-C_4$ " se refiere a grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y t-butilo; "alcoxi inferior ( $C_1-C_4$ )" se refiere a grupos como metoxi, etoxi, isopropoxi y n-butoxi y "halógeno" se refiere a flúor, cloro o bromo. Entre los grupos fenilo sustituidos ilustrativos de los definidos anteriormente se encuentran, por ejemplo, los grupos fenilo sustituidos con alquilo inferior ( $C_1-C_4$ ), tales como 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-n-butilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, mesitilo y 3-metil-4-etilfenilo; los grupos fenilo

30

1 sustituidos con alcoxi inferior, tales como 4-metoxifenilo, 2-  
metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3,4-dime-  
toxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-metoxi-4-etoxife-  
5 nilo y 4-n-butoxifenilo; entre los grupos halofenilos se en-  
cuentran, por ejemplo, los grupos 2-clorofenilo, 3-clorofe-  
nilo, 4-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-fluorfenilo, 3,4-diclo-  
rofenilo y 2,4-diclorofenilo; los grupos nitrofenilo son los  
grupos o, m y p-nitrofenilo; el término hidroxifenilo se re-  
fiere a grupos como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidro-  
10 xifenilo y 3,4-dihidroxifenilo; y los grupos fenilo susti-  
tuídos donde hay presentes diferentes sustituyentes tales  
como 3-cloro-4-metilfenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-metoxi-  
3-hidroxifenilo y 4-cloro-3-metoxifenilo. Entre los grupos  
estirilo sustituidos se encuentran, por ejemplo, 4-cloroesti-  
15 rilo, 3,4-dicloroestirilo, 3-bromoestirilo, 4-metoxiestirilo,  
3,4-dimetoxiestirilo, 3,4-dimetilestirilo, 4-isopropilesti-  
rilo y 4-metil-3-cloroestirilo.

Los grupos fenilo sustituidos preferidos representa-  
dos por R' en la fórmula anterior son los grupos clorofenilo,  
20 como 2- y 4-clorofenilo, y nitrofenilo. Los grupos estirilo  
sustituidos preferidos son los grupos cloroestirilo, como 2-  
o 4-cloroestirilo, y nitroestirilo.

Los grupos fenilo sustituidos representados por R<sub>1</sub> en  
la fórmula anterior, preferidos, son los grupos hidroxifenilo  
25 y clorohidroxifenilo. Son ilustrativos de los grupos fenilo sus-  
tituidos preferidos de fórmula:



30

1 los grupos o-, m- y p-hidroxifenilo; donde m es 0, 1 ó 2 los  
grupos monocloro-monohidroxi-fenilo como 2-cloro-4-hidroxife-  
nilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-cloro-3-hidroxifenilo, 4-clo-  
ro-2-hidroxifenilo y los grupos dicloro-monohidroxi-fenilo  
5<sup>ta</sup> tal como 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo.

Son ilustrativos de los isocianatos que pueden ser  
utilizados para preparar los compuestos de fórmula I, los si-  
guientes: 2-furoilisocianato, 2-tenoilisocianato, benzoilisoc-  
cianato, 4-clorobenzoilisocianato, 2-clorobenzoilisocianato,  
10 4-nitrobenzoilisocianato, cinamoilisocianato, 2-clorocinamoil-  
isocianato y 4-nitrocinamoilisocianato.

En una realización específica de la preparación de  
un compuesto de fórmula I donde R" es hidrógeno, se hace reac-  
cionar furoilisocianato en un disolvente inerte, por ejemplo  
15 acetonitrilo, con ácido 7-(D- $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-(N-me-  
tilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico, a una temperatu-  
ra de 0 a 5°C aproximadamente, para formar el ácido 7-{D- $\alpha$ -  
(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloxi-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico. Lo mejor es emplear un gran ex-  
20 ceso del 2-furoilisocianato en la reacción, que se lleva a  
cabo en condiciones esencialmente anhidras. En general, los  
materiales de partida de fórmula II, como el material de par-  
tida antes citado, no son fácilmente solubles en disolventes  
como acetonitrilo y cloruro de metileno. Por consiguiente,  
25 un método conveniente para formar soluciones de estos mate-  
riales de partida hace uso de un agente sililante como la bis-  
trimetilsililacetamida (BSA). Por consiguiente, una suspensión  
del material de partida en el disolvente de reacción, por ejem-  
plo acetonitrilo, se trata con BSA suficiente para formar un  
30 material de partida sililado soluble. Después de la adición

1 del isocianato, la mezcla de reacción se agita durante una ho-  
ra aproximadamente, en frío y después se agita alrededor de  
la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y el  
5 exceso de isocianato se descompone por adición de un alcohol  
como el alcohol metílico. La mezcla de reacción se concentra  
hasta volumen reducido y el producto de reacción se extrae con  
acetato de etilo del concentrado a un pH de 2 aproximadamente.

Preparación de los materiales de partida

10 Los ácidos 7-( $\alpha$ -amino- $\alpha$ -arilacetamido)-3-carbamoi-  
loximetil-3-cefem-4-carboxílicos, representados por la fór-  
mula II donde  $R_2$  es hidrógeno, pueden ser preparados por el  
método descrito por Webber en la patente estadounidense  
n° 3.905.963. Alternativamente, pueden ser preparados por  
15 acilación del ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-  
carboxílico obtenido como sigue. El ácido 7-aminocefalospo-  
ránico (7-ACA) se hace reaccionar primero con el anhídrido  
mixto de ácido acético y ácido fórmico para formar el deri-  
vado 7- $\beta$ -formamido (N-formilo). El derivado 7- $\beta$ -formamido  
20 es después desacilado, por ejemplo con la desacilasa produ-  
cida por el Bacillus subtilis o por hidrólisis química, para  
formar el ácido 7- $\beta$ -formamido-3-hidroximetil-3-cefem-4-car-  
boxílico. El producto desacetil-7- $\beta$ -formamido es después  
O-acilado con isocianato de tricloroacetilo para formar el  
25 intermediario, ácido 7- $\beta$ -formamido-3-(N-tricloroacetilcarba-  
moiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico. Este intermediario se  
hidroliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico pa-  
ra efectuar la hidrólisis del grupo N-tricloroacetilo de la  
posición 3' y formar el ácido 7- $\beta$ -formamido-3-carbamoi-  
30 metil-3-cefem-4-carboxílico. El grupo N-formilo es después  
hidrolizado con ácido clorhídrico en metanol, para dar el

1 ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

La acilación del grupo 7-amino del compuesto de núcleo 3-carbamoiloximetilo anterior para obtener un compuesto de fórmula II se realiza por procesos convencionales de N-acilación con una arilglicina protegida en el grupo amino. Por ejemplo, el grupo amino de la fenilglicina o de una fenilglicina sustituida representada por la fórmula:



se protege primero con uno de los grupos protectores del amino comúnmente utilizado, como los que forman uretanos, por ejemplo los grupos t-butiloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, o por formación de una enamina, por ejemplo con acetoacetato de etilo, acetoacetato de metilo o acetilacetona o, alternativamente, el grupo amino puede ser protegido mediante la formación de sal, por ejemplo formando el hidrocloreuro de la fenil-, fenil sustituido-, tienil- o furil-glicina. La arilglicina protegida en el grupo amino se convierte después en un derivado reactivo de ácido carboxílico para ser utilizado en la acilación del compuesto de núcleo 7-amino. Pueden utilizarse los derivados reactivos de ácido carboxílico como el cloruro de ácido, la azida, un anhídrido o un éster activo, por ejemplo el éster activo formado por cloroformiato de etilo, para acilar el núcleo del ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil (o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.

15

20

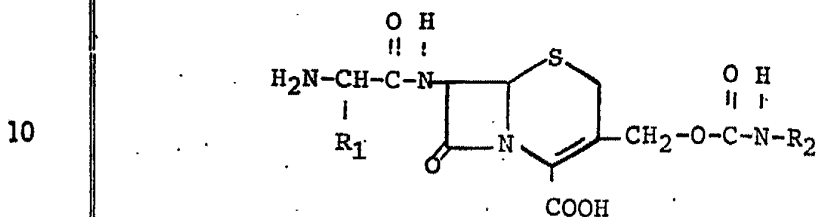
25

30

1 Después de la acilación, se separa el grupo protector del amino para formar el material de partida de fórmula II.

5 Las arilglicilamido-cefalosporinas representativas de fórmula II que son materiales de partida útiles para la preparación de los compuestos de esta invención se encuentran en la siguiente Tabla I.

TABLA I



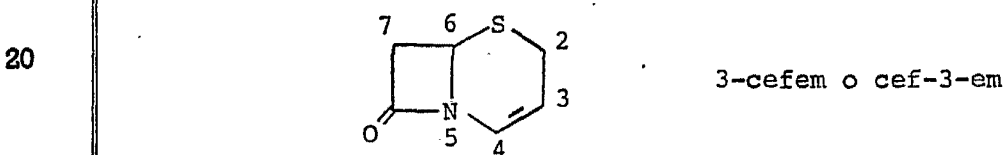
	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>P<sub>2</sub></u>
15	fenilo	H
	4-hidroxifenilo	H
	idem	CH <sub>3</sub>
	3-hidroxifenilo	H
	idem	CH <sub>3</sub>
20	4-cloro-3-hidroxifenilo	H
	idem	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	3,5-dicloro-4-hidroxifenilo	H
	idem	CH <sub>3</sub>
	3-clorofenilo	H
25	idem	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	4-clorofenilo	CH <sub>3</sub>
	idem	H
	fenilo	CH <sub>3</sub>
	idem	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>

30

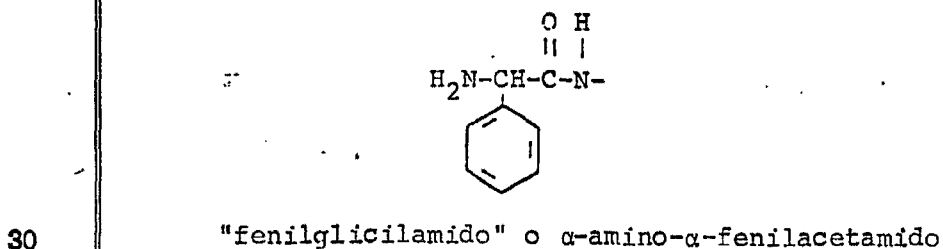
TABLA I (continuación)

	$R_1$	$R_2$
1	fenilo	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	2-hidroxifenilo	H
5	2-clorofenilo	H
	3,4-diclorofenilo	H
	3-hidroxi-4-clorofenilo	CH <sub>3</sub>
	2-tienilo	H
	idem	CH <sub>3</sub>
10	2-furilo	H
	idem	CH <sub>3</sub>
	idem	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

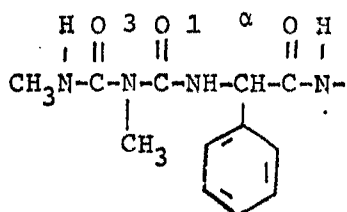
15 Los compuestos de cefalosporina aquí descritos se denominan de acuerdo con el sistema de nomenclatura de las cefamas que emplea el sistema cíclico básico de cefema constituido por un anillo de  $\beta$ -lactama fusionado a un anillo de dihidrotiazina de 6 miembros.



25 El grupo 7-acilamido unido al anillo de  $\beta$ -lactama se denomina aquí de la siguiente forma, ilustrada con  $R_1$  = fenilo en la cadena lateral:



1

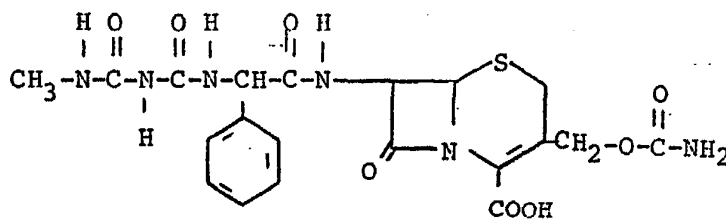


5

"7-( $\alpha$ -(3-metilcarbamoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido)-"

La letra " $\alpha$ " se refiere al átomo de carbono del grupo acetamido al que está unido el grupo fenilo, mientras que los números se refieren a los átomos de nitrógeno en el radical urea indicado. Por consiguiente, la siguiente fórmula estructural que representa un compuesto de la invención:

10



15

se denomina ácido 7-( $\alpha$ -(3-metilcarbamoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

20

Alternativamente, el compuesto anterior puede ser nombrado formalmente como un éster de ácido carbámico, como sigue: carbamato(éster) de ácido 3-(hidroximetil)-7-(2-((3-metilcarbamoil)ureido)-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

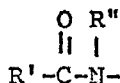
25

El átomo de carbono de la cadena lateral 7-arylglucilamido es asimétrico y conserva su configuración inicial cuando es acilado para formar los compuestos ureido sustituido de fórmula I. Los compuestos preferidos de fórmula I se preparan con la D-arylglucilamidocefalosporina.

30

Son ilustrativos de los compuestos de fórmula I repre-

1 sentados por dicha fórmula donde R es un grupo acilamino



los siguientes:

5 ácido 7-{D- $\alpha$ -(3-acetil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-{D- $\alpha$ -(3-propionil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

10 ácido 7-{D- $\alpha$ -(3-benzoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- $\alpha$ -(3-o-clorobenzoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

15 ácido 7-{D- $\alpha$ -(3-cinamoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- $\alpha$ -(3-p-nitrocinaoail-1-ureido)- $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

20 ácido 7-{D- $\alpha$ -(3-o-clorocinaoail-1-ureido)- $\alpha$ -(2-tienil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- $\alpha$ -(3-o-clorobenzoil-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- $\alpha$ -(3-cinamoil-1-ureido)- $\alpha$ -(3-hidroxifenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

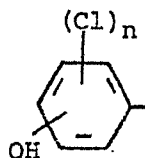
25 ácido 7-{D- $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-{D- $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furoil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico

30 ácido 7-{D- $\alpha$ -(3- $\alpha$ -tienoail-3-metil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico y

1 ácido 7-{D- $\alpha$ -(3- $\alpha$ -tienoil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-(N-metilcarbamoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Los compuestos preferidos de fórmula I son los carbamatos primarios representados por la fórmula I donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, y R' es 2-furilo, fenilo, clorofenilo, estirilo, cloroestirilo o nitroestirilo, R" es hidrógeno y R<sub>1</sub> es fenilo, tienilo o



15 Son ejemplos de compuestos incluidos dentro del grupo preferido los siguientes:

ácido 7-{D- $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furooil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

20 ácido 7-{D- $\alpha$ -(3- $\alpha$ -furooil-1-ureido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y

ácido 7-{D- $\alpha$ -(3-cinamoil-1-ureido)- $\alpha$ -fenilacetamido}-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

25 Los compuestos antibióticos de cefalosporina de fórmula I forman sales con las bases farmacéuticamente aceptables, tales como los carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de litio. Las sales amínicas de los antibióticos se forman con las aminas orgánicas como bencilamina, dibencilamina, ciclohexilamina, di-n-butilamina, di-(2-hidroxietil)amina, procaína, abietilamina y

30

1 di-(3-hidroxi-propil)amina.

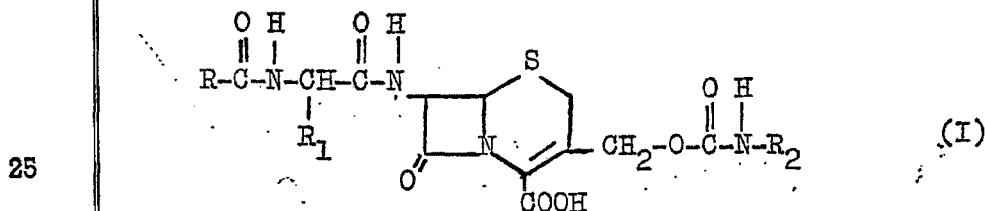
Los compuestos de cefalosporina representados por la fórmula I inhiben el crecimiento de los microorganismos patógenos para el hombre y los animales. En especial, son eficaces en el control del crecimiento de las bacterias Gram-negativas y de las cepas resistentes a la penicilina de Staphylococcus.

Los antibióticos de cefalosporina de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, se administran parenteralmente para el tratamiento y control de las enfermedades infecciosas. Por ejemplo, se administran por vía intramuscular o intravenosa en formulaciones adecuadas, como soluciones estériles en agua o en solución salina isotónica o como soluciones en dextrosa u otro líquido intravenoso comúnmente utilizado.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevas cefalosporinas de fórmula:



donde R es un grupo acilamino de fórmula:



1 donde

5 R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, furilo, tienilo, fenilo, fenilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o nitro; estirilo o estirilo sustituido sobre el fenilo con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o nitro; R'' es hidrógeno, R<sub>1</sub> es fenilo, fenilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo o nitro,

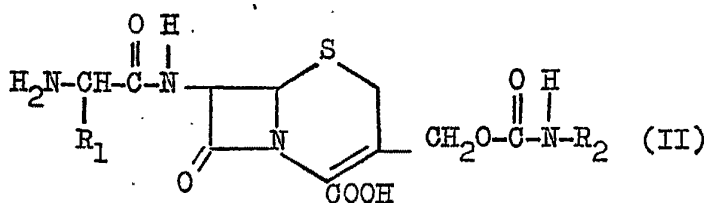
10



15

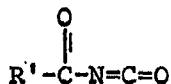
R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; con la condición de que R<sub>2</sub> solamente puede ser hidrógeno cuando R'' es hidrógeno; y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

20



25

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los definidos anteriormente, con un isocianato de fórmula:

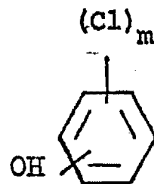


donde R' y R'' es el definido anteriormente.

30

2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1,

1 donde R' es 2-furilo, fenilo, clorofenilo, estirilo, cloro-  
estirilo o nitroestirilo y R<sub>1</sub> es tienilo, fenilo o



donde m es un número entero 0, 1 ó 2.

3.- Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
10 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORI-  
NAS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de dieciseis páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 18 de Febrero de 1.977

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

A large, stylized handwritten signature in black ink is written over the typed name and initials.

20

25

30