

446131

( COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE N° 424.290)  
Solicitada en 14 de Marzo de 1974.

Int. Cl.: C07D//A61K

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: N° 3, 4-CHOME DOSHOMACHI, HIGASHI-KU

OSAKA (JAPON)

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO 2-ALQUIL(INFERIOR)-

-2 ó 3-CEPHEM-4-CARBOXILICO"

Prioridad: Patente japonesa n.º 30720/1973 del 15-3-1973

1                    Esta invención se refiere a derivados de ácido 2-  
alquil(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílico. Más especialmen-  
te, se refiere a nuevos derivados de ácidos 2-alquil(inferior)-  
2 o 3-cefem-4-carboxílicos que poseen actividades antimicro-  
5                    bianas y a procedimientos para su preparación, a composicio-  
nes farmacéuticas que los contienen y a un método de utiliza-  
ción de los mismos terapéuticamente en el tratamiento de in-  
fecciones.

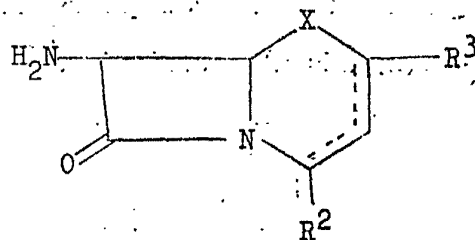
10                   Por consiguiente, un objeto de esta invención es pro-  
porcionar los derivados antimicrobialmente activos de los áci-  
dos 2-alquil(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílicos, que son  
activos contra diversos microorganismos.

15                   Otro objeto de esta invención es proporcionar pro-  
cedimientos para la preparación de derivados de ácidos 2-al-  
quil(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílicos por síntesis.

20                   Otro objeto de la invención es proporcionar una com-  
posición farmacéutica que contiene, como agentes antimicrobia-  
nos efectivos, dichos derivados de ácidos 2-alquil(inferior)-  
2 o 3-cefem-4-carboxílicos y sus sales.

25                   Todavía otro objeto de esta invención es proporcio-  
nar un método de tratamiento de las enfermedades infecciosas  
causadas por las bacterias en los seres humanos y animales.

30                   Los derivados de ácidos 2-alquil(inferior)-2 o 3-ce-  
fem-4-carboxílicos son compuestos nuevos que pueden ser repre-  
sentados por la siguiente fórmula (I):



1 donde

R<sup>2</sup> es carboxi o carboxi protegido,

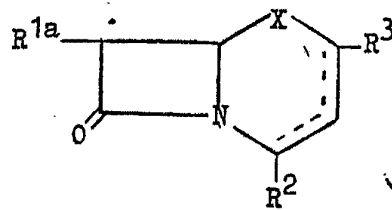
R<sup>3</sup> es alquilo inferior y

5

X es -S- o  $\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{-S-} \end{matrix}$

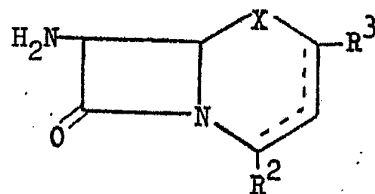
De acuerdo con esta invención, los derivados de ácidos  
2-alquil(inferior)-2 ó 3-cefem-4-carboxílicos pueden ser pre-  
parados por el procedimiento ilustrado en el siguiente es-  
quema

10



15

(Ic)



20

(Id)

donde

R<sup>2</sup> es carboxi o carboxi protegido,

R<sup>3</sup> es alquilo inferior,

25

X es -S- o  $\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{-S-} \end{matrix}$  y

R<sup>1a</sup> es un amino protegido

El término "amino protegido" en R<sup>1a</sup> puede incluir un  
grupo acilamino y un grupo amino sustituido por otros gru-

30

1 pos protectores del amino distintos de los grupos acilo ilustrados en la patente principal nº 424.290.

5 El término "grupo carboxi protegido" en  $R^2$  puede ser un éster, una amida de ácido, un anhídrido, etc.

10 Los ésteres adecuados pueden ser los ésteres silílicos, ésteres alifáticos y ésteres que contienen un anillo aromático o heterocíclico. Los ésteres silílicos adecuados pueden ser ilustrados por los siguientes ejemplos: ésteres  
15 trialquil(inferior)silílicos, (v.g. trimetilsilílico, trietil-silílico, etc), Los ésteres alifáticos adecuados pueden ser ésteres alquílicos inferiores o superiores, saturados o insaturados, que pueden estar ramificados o que pueden contener un anillo cíclico, tales como ésteres alifáticos inferiores o  
20 superiores, por ejemplo ésteres alquílicos inferiores (v.g. metílico, etílico, propílico, isopropílico, 1-ciclopropiletílico, butílico, tero-butílico, etc.), ésteres alquílicos superiores (v.g. octílico, nonílico, undecílico, etc.), ésteres alquénílicos inferiores (v.g. vinílico, 1-propenílico, alílico, 3-butenílico, etc), ésteres alquínílicos inferiores (v.g. 3-butínílico, 4-pentínílico, etc), ésteres cicloalquílicos inferiores o superiores (v.g. ciclopentílico, ciclohexílico, cicloheptílico, etc), etc y ésteres alifáticos inferiores o superiores conteniendo un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno,  
25 por ejemplo ésteres alcoxi(inferior)alquílicos(inferiores) (v.g. metoximetílico, etoxietílico, metoxietílico, etc), ésteres alquil(inferior)tioalquílicos(inferiores) (v.g. metiltio-metílico, etiltioetílico, metiltiopropílico, etc), ésteres dialquil(inferior)amínicos (v.g. dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etc), ésteres alquiliden(inferior)amínicos (v.

30

1 g. etilidenamino, propilidenamino, isopropilidenamino, etc),  
ésteres alquil(inferior)sulfenilalquílicos(inferiores) (v.g.  
metilsulfenilmetílico, etilsulfenilmetílico, etc); etc.

5 Los ésteres adecuados que contienen un anillo aro-  
mático pueden ser, por ejemplo, ésteres arílicos, (v.g. fení-  
lico, xilílico, toílico, naftílico, indanílico, dihidroantrí-  
lico, etc), ésteres aralquílicos(inferiores) (v.g. bencílico,  
fenetílico, etc), ésteres ariloxialquílicos(inferiores) (v.g.  
fenoximetílico, fenoxietílico, fenoxipropílico, etc), ésteres  
10 ariltioalquílicos(inferiores) (v.g. feniltiomético, fenil-  
tioetílico, feniltiopropílico, etc), ésteres arilsulfenilal-  
quílicos(inferiores) (v.g. fenilsulfenilmetílico, fenilsulfe-  
niletílico, etc), ésteres ariloxialquílicos(inferiores) (v.g.  
benzoilmetílico, toluoiletílico, etc), ésteres ariloilamino  
15 (v.g. ftalimido, etc), etc. Los ésteres adecuados que contie-  
nen un anillo heterocíclico pueden incluir, por ejemplo, és-  
teres heterocíclicos, ésteres alquílicos inferiores heterocí-  
clicos, etc, en los que los ésteres heterocíclicos adecuados  
pueden ser, por ejemplo, ésteres heterocíclicos saturados o  
20 insaturados, condensados o no condensados, de 3 a 8 miembros,  
conteniendo de 1 a 4 heteroátomos como oxígeno, azufre y ni-  
trógeno (v.g. piridilo, piperidino, 2-piridon-1-ilo, tetrahi-  
dropiraniilo, quinoleílo, pirazolilo, etc), etc y los ésteres  
alquílicos inferiores heterocíclicos adecuados pueden ser,  
25 por ejemplo, heterociclos saturados e insaturados, condensados  
o no condensados, de 3 a 8 miembros, conteniendo de 1 a 4 hete-  
roátomos como oxígeno, azufre y nitrógeno (v.g. piridilo, pi-  
peridino, 2-piridon-1-ilo, tetrahidropiraniilo, quinoleílo, pi-  
razolilo, etc), ésteres alquílicos inferiores sustituidos (v.  
30 g. metílico, etílico, propílico, etc).

Los ésteres silílicos, los ésteres alifáticos y los ésteres que contienen un anillo aromático o heterocíclico como los mencionados anteriormente pueden contener de 1 a 10 sustituyentes apropiados como alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc), alcoxi(inferior) (v.g. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, etc), alquil(inferior)tio (v.g. metiltio, etiltio, propiltio, etc), alquil(inferior)sulfinilo (v.g. metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, etc), alcano(inferior)sulfonilo (v.g. metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc), fenilazo, halógeno (v.g. cloro, bromo, flúor, etc), ciano, nitro, etc, de los que son ejemplos ilustrativos los ésteres mono(di o tri)haloalquílicos(inferiores) (v.g. clorometílico, bromoetílico, diclorometílico, 2,2,2-tricloroetílico, 2,2,2-tribromoetílico, etc), los ésteres cianoalquílicos(inferiores) (v.g. cianometílico, cianoetílico, etc), los ésteres mono(di, tri, tetra o penta)halofenílicos (v.g. 4-clorofenílico, 3,5-dibromofenílico, 2,4,5-triclorofenílico, 2,4,6-triclorofenílico, pentaclorofenílico, etc), los ésteres alcano(inferior)sulfonilfenílicos (v.g. 4-metanosulfonilfenílico, 2-etanosulfonilmetílico, etc), ésteres 2-(3 o 4)fenilazofenílicos, ésteres mono(di o tri)nitrofenílicos (v.g. 4-nitrofenílico, 2,4-dinitrofenílico, 3,4,5-trinitrofenílico, etc), ésteres mono(di, tri, tetra o penta)halofenilalquílicos(inferiores) (v.g. 2-clorobencílico, 2,4-dibromobencílico, 3,4,5-triclorobencílico, pentaclorobencílico, etc), ésteres mono(di o tri)nitrofenilalquílicos(inferiores) (v.g. 2-nitrobencílico, 2,4-dinitrobencílico, 3,4,5-trinitrobencílico, etc), ésteres mono(di o tri)alcoxi(inferior)fenilalquílicos(inferiores) (v.g. 2-metoxibencílico, 3,4-dimetoxibencílico, 3,4,5-trimetoxi-

1

5

10

15

20

25

30

1 bencílico, etc), ésteres hidroxí y dialquíl(inferior)fenilal-  
quílicos inferiores. (v.g. 3,5-dimetil-4-hidroxibencílico,  
3,5-di-terc-butíl-4-hidroxibencílico, etc).

5 Las amidas de ácido adecuadas pueden ser, por ejem-  
plo, N-alquíl(inferior)amidas (v.g. N-metilamida, N-etilami-  
da, etc), N,N-dialquíl(inferior)amidas (v.g. N,N-dimetilami-  
da, N,N-dietilamida, N-metil-N-etilamida, etc), N-fenilamida  
o amida de ácido con pirazol, imidazol, 4-alquíl(inferior)imi-  
dazol (v.g. 4-metilimidazol, 4-etilimidazol, etc), etc.

10 Los anhídridos de ácido adecuados son, por ejem-  
plo, un anhídrido de ácido con un fosfato de dialquilo(infe-  
rior) (v.g. fosfato de dimetilo, fosfato de dietilo, etc),  
fosfato de dibencilo, haluro de ácido fosfórico (v.g. cloruro  
de ácido fosfórico, bromuro de ácido fosfórico, etc), fosfito  
15 de dialquilo(inferior) (v.g. fosfito de dimetilo, fosfito de  
dietilo, etc), ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sul-  
fúrico, carbonato de alquilo inferior (v.g. carbonato de meti-  
lo, carbonato de etilo, etc), ácido hidrazoico, ácido halohí-  
drico (v.g. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc), ácido  
20 carboxílico alifático inferior, saturado o insaturado (v.g.  
ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido  
2-etilbutanoico, ácido crotónico, ácido valérico, ácido pro-  
piónico, etc), ácido carboxílico haloalifático(inferior) sa-  
turado o insaturado (v.g. ácido cloroacético, ácido 3-cloro-  
2-pentenoico, ácido 3-bromo-2-butenoico, etc), ácido carboxí-  
25 lico alifático inferior sustituido (v.g. ácido fenilacético,  
ácido fenoxiacético, ácido furanacético, ácido tiofenacético,  
etc), ácido carboxílico aromático (v.g. ácido benzoico, etc)  
o un anhídrido de ácido simétrico, etc.

30

El término "alquilo inferior" en  $R^3$ , signi-

1 fica un grupo lineal, ramificado o cíclico de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, ciclohexilo, etc.

5 En la descripción anterior y en la que sigue, el término "inferior" significa de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena y el término "superior" significa de 7 a 16 átomos de carbono en la cadena, que puede ser ramificada o puede contener un anillo cíclico.

10 Los compuestos (Id) pueden prepararse sometiendo los compuestos (Ic) a una reacción de eliminación del grupo protector del amino y el compuesto (Ih) puede prepararse sometiendo el compuesto (Ig) a una reacción de eliminación del grupo protector del amino, respectivamente.

15 Esta reacción de eliminación se efectúa de acuerdo con un método convencional tal como hidrólisis, empleando un ácido, tratamiento con hidrazina, reducción y similares. Estos métodos pueden seleccionarse según el tipo de grupos protectores a eliminar. Cuando el grupo protector es un grupo acilo, también puede ser eliminado tratando con un agente iminohalogenante y después con un agente iminoesterificante, si es necesario seguido de hidrólisis.

20 La reacción de eliminación con el ácido es uno de los métodos más comúnmente aplicados para eliminar los grupos protectores tales como benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, aralcoxycarbonilo, adamantiloxicarbonilo, tritilo, feniltio sustituido, aralquilideno sustituido, alquilideno sustituido, cicloalquilideno sustituido, etc. El ácido adecuado puede ser, por ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoracético, ácido benzosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares y el  
25 ácido más adecuado es un ácido que puede ser fácilmente separado por destilación a presión reducida, por ejemplo ácido fórmico, ácido trifluoracético, etc. El ácido adecuado para la reacción puede seleccionarse de acuerdo con el grupo protegido que ha de ser eliminado y otros factores. Cuando la  
30

1 reacción de eliminación se lleva a cabo con el ácido, puede  
ser efectuada en presencia o ausencia de un disolvente. Los  
disolventes adecuados son los disolventes orgánicos hidrofí-  
licos, agua o una mezcla disolvente. La reacción de elimina-  
5 ción con hidrazina se aplica comúnmente para la eliminación,  
por ejemplo, del grupo ftaloilo. La reducción generalmente  
se aplica para eliminar, por ejemplo, los grupos tricloroeto-  
xicarbonilo, benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustitui-  
do, 2-piridilmetoxicarbonilo, etc. La reducción aplicable a  
10 la reacción de eliminación de esta invención puede incluir,  
por ejemplo, la reducción con un metal (v.g. estaño, cinc,  
hierro, etc) o una combinación de un compuesto metálico (v.g.  
cloruro cromoso, acetato cromoso, etc) y un ácido orgánico o  
15 inorgánico (v.g. ácido acético, ácido propiónico, ácido clor-  
hídrico, etc) y la reducción en presencia de un catalizador  
metálico para la reducción catalítica. El catalizador metáli-  
co para la reducción catalítica puede ser, por ejemplo, ní-  
quel Raney, óxido de platino, paladio en carbón y otros cata-  
lizadores convencionales.

20 El grupo protector trifluoracetilo puede ser eli-  
minado habitualmente por tratamiento con agua en presencia o  
ausencia de una base y los grupos alcoxicarbonilo halogenado  
y 8-quinoliloxicarbonilo se eliminan habitualmente por trata-  
miento con un metal pesado como cobre, cinc, etc.

25 Cuando el grupo protector es acilo, puede ser eli-  
minado por reacción con el agente iminohalogenante y después  
con el agente iminoeterificante, si es necesario seguido de  
hidrólisis. Los agentes iminohalogenantes adecuados pueden  
30 ser, por ejemplo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de  
fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxi-

1 cloruro de fósforo, cloruro de tionilo, fosgeno, etc. La temperatura de reacción en la iminohalogenación no es limitativa y la reacción transcurre suficientemente a la temperatura ambiente o con enfriamiento. Los agentes iminoeterificantes

5 adecuados con los que se hacen reaccionar el producto resultante y el de la reacción de iminohalogenación pueden ser alcoholes como un alcanol (v.g. metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, etc) o el correspondiente alcanol con un grupo alcoxi (v.g. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc) como sustituyente en el radical alquilo del mismo y un alcóxido metálico como un alcóxido de metal alcalino (v.g. alcóxido sódico, alcóxido potásico, etc) o un alcóxido de metal alcalino-térreo (v.g. alcóxido cálcico, alcóxido bórico, etc), cada uno de los cuales deriva del

10 citado alcohol. La temperatura de reacción en la iminoeterificación tampoco es limitativa y la reacción transcurre suficientemente a la temperatura ambiente o con enfriamiento. El producto de reacción así obtenido es hidrolizado si es necesario. La hidrólisis transcurre suficientemente vertiendo

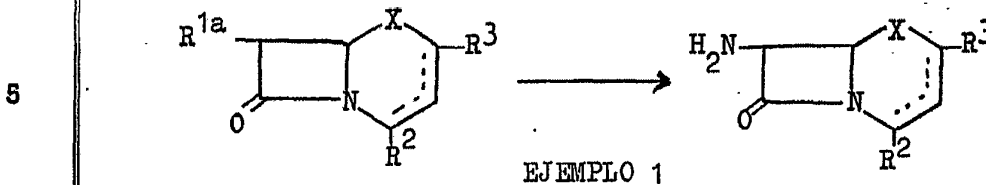
15 la mezcla de reacción en agua o en una mezcla de agua y un disolvente hidrofílico como metanol, etanol, etc. En esta hidrólisis, el agua puede contener una base como un bicarbonato de metal alcalino, una trialkilamina, etc, o un ácido como ácido clorhídrico diluido, ácido acético, etc. Cuando el grupo protector es acilo, el acilo también puede ser eliminado por hidrólisis como se ha mencionado anteriormente o por otra hidrólisis convencional.

20

25

30 La temperatura de reacción no es limitativa y puede ser seleccionada adecuadamente de acuerdo con el grupo protector del amino y el método de eliminación como se ha mencio-

1 nado antes y esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en  
condiciones suaves por ejemplo bajo enfriamiento o calentando  
ligeramente.

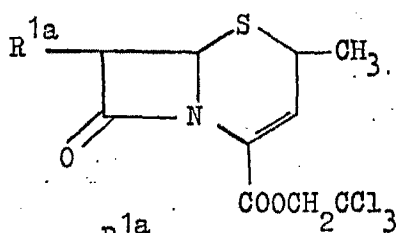


10 Una solución de 0,5 g de ácido 2-metil-7-(1-ciclopro-  
piletoksi)carboxamido-3-cefem-4-carboxílico en 5 ml de ácido  
fórmico se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente.  
Se añaden 20 ml de éter a la mezcla de reacción, enfriando  
con hielo y el líquido que sobrenada se separa por decantación  
y el procedimiento se repite tres veces. El precipitado se re-  
coge por filtración y se lava con éter. El precipitado se  
15 agrega enfriando con hielo a una mezcla de 5 ml de acetonitri-  
lo y 1 ml de agua. La mezcla se agita durante 1 hora a la mis-  
ma temperatura y la materia insoluble se recoge por filtración  
y se seca para dar 0,24 g de ácido 2-metil-7-amino-3-cefem-4-  
carboxílico, p.f. 222°C (desc.).

EJEMPLO 2

20 Se añaden sucesivamente 0,55 g de piridina y 1,43 g de  
pentacloruro de fósforo, enfriando entre -5 y -10°C, a una  
suspensión de 2,14 g de 2-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-  
4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 20 ml de diclorometano  
seco y la mezcla se agita. Después de disolverse el mate-  
rial de partida, la temperatura de reacción se eleva hasta la  
25 temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. A esta solu-  
ción se añaden gota a gota 1,47 g de metanol absoluto enfrian-  
do entre -10 y -15°C. Después de agitar durante una hora a la  
misma temperatura y hora y media a 2-3°C, los cristales preci-  
pitados se recogen por filtración, se lavan con una pequeña  
30 cantidad de diclorometano y éter y se secan para dar 1,26 g

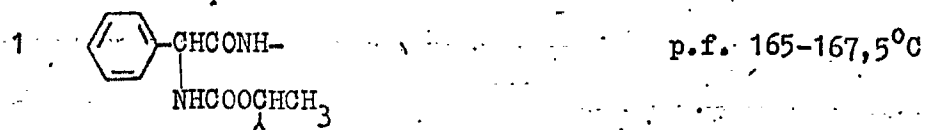
1 de cristales incoloros de hidrocloreto de 2-metil-7-amino-3-  
 cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 185-187°C  
 (desc.). Se obtienen resultados similares empleando los si-  
 guientes compuestos como material de partida en lugar del  
 5 2-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-  
 tricloroetilo.



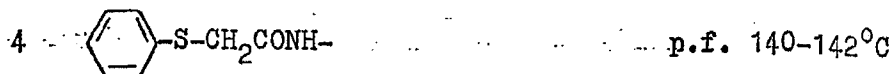
10

Nº	R <sup>1a</sup>	Propiedad
----	-----------------	-----------

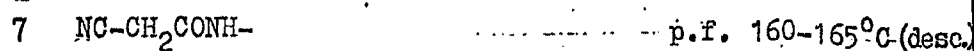
15



20

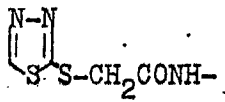
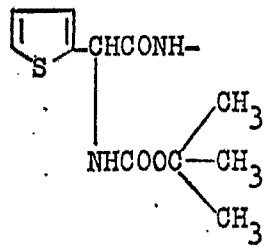
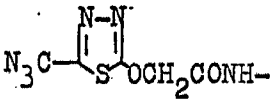
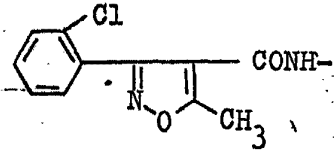
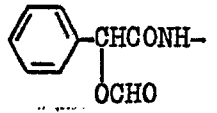
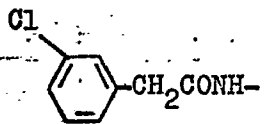
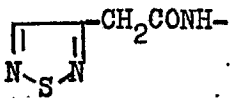
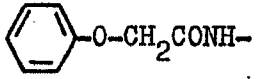


25



30



1	Nº	R <sup>1a</sup>	Propiedad
	9		p.f. 130-140°C (desc.)
5	10		Amorfo
10	11		Amorfo
	12		Amorfo
	13	CH <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> CONH-	p.f. 151-153°C
15	14	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CONH-	p.f. 96°C
	15		p.f. 142-147°C
20	16		p.f. 144-145,5°C (desc.)
	17		p.f. 180-185°C (desc.)
25	18		p.f. 118-120°C

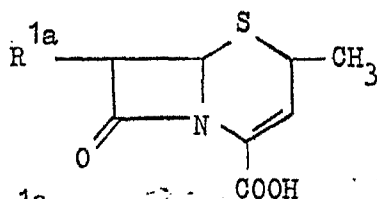
EJEMPLO 3

30

Se añaden 55 ml de trimetilclorosilano a una suspensión de 18,15 g de ácido 2-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en 400 ml de diclorometano y la mezcla se agita durante 10 minutos.

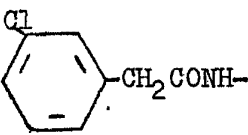
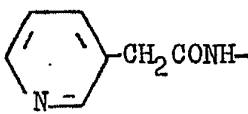
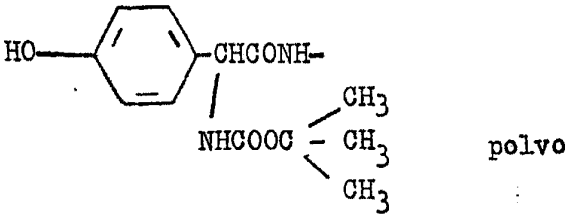
1 A la mezcla se añaden 41,5 ml de dimetilanilina y la mezcla se calienta a reflujo durante una hora. Después la mezcla se enfría entre -20 y -40°C, se añaden 16,6 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura, después de lo cual se añaden 185 ml de metanol a la solución y la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura. Se añaden 250 ml de agua a la mezcla de reacción y esta solución se agita durante 30 minutos entre -10 y 0°C, después de lo cual se separa la capa acuosa. Esta última se ajusta a pH 3-4 con solución acuosa 1N de hidróxido-sódico entre 0 y 10°C y los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan sucesivamente con agua, acetona y éter y después se secan para dar 6,9 g de cristales blancos de ácido 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 222°C (desc.).

Se obtienen resultados similares empleando los siguientes compuestos como material de partida en lugar del ácido 2-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.



No	R <sup>1a</sup>	Propiedad
1		p.f. 168-169°C
2		p.f. 202-203°C (desc.)
3		p.f. 175°C (desc.)

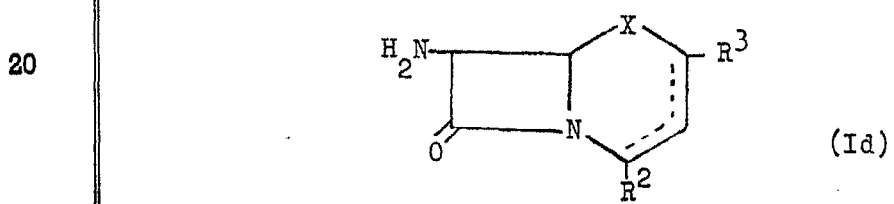
1	Nº	R <sup>1a</sup>	Propiedad
	4		p.f. 168-171°C (desc.)
5	5		p.f. 167-169°C (desc.)
	6		p.f. 167-170°C (desc.)
10	7	NC-CH <sub>2</sub> -CONH-	p.f. 162-166°C
	8		p.f. 148-151°
15	9		p.f. 197-199°C
	10		Amorfo
20	11		p.f. 113-116°C
25	12		p.f. 202-203°C
	13	CH <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CONH-	p.f. 181-183°C
	14	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CONH-	p.f. 121-123°C
30	15		Amorfo

1	Nº	R <sup>1a</sup>	Propiedad	
	16		p.f. 173-174°C (desc.)	
	5	17		p.f. 147-149°C (desc.)
	10	18		polvo

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

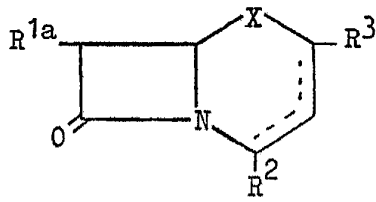
REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido 2-alkuil(inferior)-2- ó 3-cefem-4-carboxílico de fórmula general:



25 donde R<sup>2</sup> es carboxi o carboxi protegido, R<sup>3</sup> es alquilo inferior y X es -S- o  $\begin{matrix} O \\ | \\ -S- \end{matrix}$ , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cuyo procedimiento consiste en someter un compuesto de fórmula general:

30



(Ic)

donde  $R^2$ ,  $R^3$  y X son los definidos anteriormente y  $R^{1a}$  es un grupo amino protegido, a una reacción de eliminación del grupo protector del amino.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO 2-ALQUIL(INFERIOR)-2 ó 3-CEFEM-4-CARBOXILICO"

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de diecisiete páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Marzo de 1976

BERNARDO UNGRIA  
P.D.

1

5

10

15

20

25

30

212