

Int. Cl. C07D

Nº 419.803.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku,

OSAKA (JAPON).-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

ACIDOS 3-ALQUIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICOS.

Prioridad: Patente japonesas n.º 119114/72 del 27.11.72.

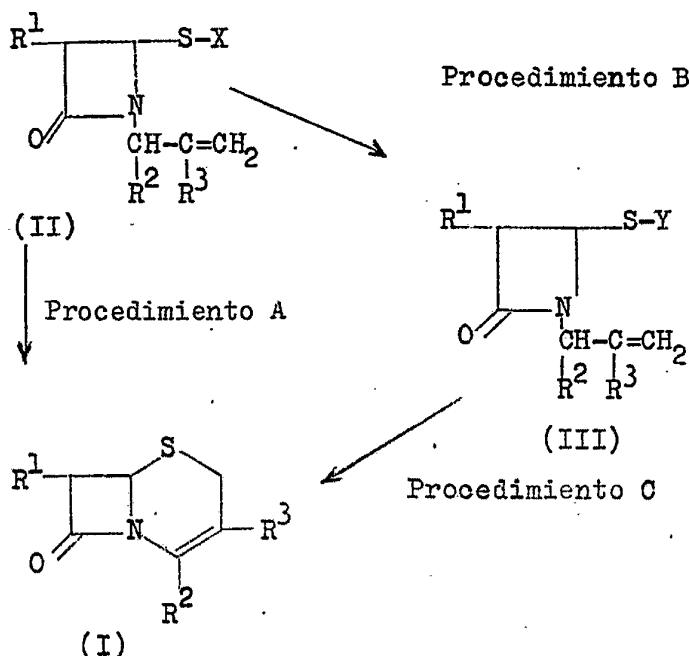
1

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos 3-alkil-3-cefem-4-carboxílicos e intermediarios de los mismos.

5

De acuerdo con esta invención, se proporcionan nuevos procedimientos para la preparación de ácidos 3-alkil-3-cefem-4-carboxílicos que están indicados en el siguiente esquema:

10



15

20

donde R¹ es amino o amino sustituido, R² es carboxi o carboxi protegido, R³ es alquilo inferior, X es un resto de un compuesto tiófico HX e Y es un resto de amoniaco o amina.

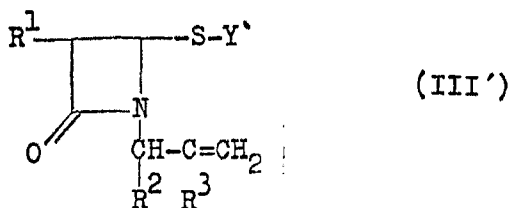
25

Esta invención proporciona nuevos procedimientos para la preparación de ácidos 3-alkil-3-cefem-4-carboxílicos (I), que son compuestos conocidos que presentan propiedades antibacterianas y nuevos intermediarios utilizados para la preparación de los ácidos 3-alkil-3-cefem-4-carboxílicos (I).

30

Los nuevos intermediarios proporcionados en esta invención están representados por la fórmula general:

1



5

donde R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente e Y' es un resto de amoniaco o de una amina alifática saturada o una amina cíclica secundaria, que están incluidos en los productos intermedios (III) producidos por el procedimiento (B) antes ilustrado.

10

Los compuestos (II) que han de utilizarse como compuestos de partida en los procedimientos de esta invención, pueden ser preparados por reacción de los correspondientes compuestos 1-óxido de ácido 2-metil-2-alkil(inferior)-6-penam-(sustituído)-3-carboxílico con los correspondientes tioles.

15

En la descripción anterior y en lo que sigue, el término "amino sustituido" para R¹ significa un grupo amino sustituido adecuado, tales como: hidrazino, mono (o di-)alkil(inferior)amino, mono(o di-)-alquenil(inferior)amino, alkiliden(inferior)amino, aralkiliden(inferior)amino, acilamino y amino sustituido con otros grupos protectores del amino distintos de los grupos acilo; los grupos alkilo(inferior) adecuados en los mono(o di-)-alkil(inferior)amino son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.;

25

los grupos alquenilo(inferior) adecuados en los grupos mono(o di-)-alquenil(inferior)amino son alilo, 2-butenilo, etc.;

30

los grupos alkilideno(inferior) adecuados en los grupos alkiliden(inferior)amino son etilideno, propilideno, butilideno, etc.;

1 los grupos aralquilideno(inferior) adecuados en los grupos aralquilideno(inferior)amino son bencilideno, fenetilideno, etc.;

5 los grupos acilo adecuados en los grupos acilamino son carbamoilo, grupos acilo alifáticos y grupos acilo que contienen un anillo aromático o heterocíclico;

10 los grupos acilo alifáticos adecuados, son grupos alcanoilos inferiores o superiores, saturados o insaturados, que pueden estar ramificados o que pueden contener un anillo cíclico, tales como grupos acilo alifáticos inferiores o superiores, por ejemplo alcanoilos inferiores (v.g. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc.), alcanilo superior (v.g. octanoilo, lauroilo, palmitoilo, etc.), alquenoilo inferior (v.g. acrililo, crotonoilo, etc.), alquenoilo inferior (v.g. propinoilo, etc.), cicloalcanocarbonilo inferior o superior (v.g. ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo, etc.), cicloalquil(inferior)alcanoilos inferior o superior (v.g. ciclopentilacetilo, ciclohexilacetilo, cicloheptilacetilo, ciclohexilpropionilo, cicloheptilpropionilo, etc.), cicloalcadienocarbonilo inferior o superior (v.g. dihidrobenzoilo, etc.), cicloalcadienil(inferior o superior)alcanoilos(inferior)(v.g. dihidrofenilacetilo, dihidrofenilpropionilo, etc.), etc. y grupos acilo alifáticos, inferiores o superiores, conteniendo un átomo de oxígeno o azufre, por ejemplo alcoxi(inferior)alcanoilos(inferior) (v.g. metoxiacetilo, etoxiacetilo, metoxipropionilo, etc.), alquil(inferior)tioalcanoilos(inferior) (v.g. metiltioacetilo, etiltioacetilo, metiltiopropionilo, etc.), alquénil(inferior)tioalcanoilos(inferior) (v.g. aliltioacetilo, aliltiopropioni-

15
20
25
30

1. lo, etc.), cicloalquil(inferior o superior)tioalcanoilo(infe-
rior) (v.g. ciclopentiltioacetilo, ciclohexiltiopropionilo
5 ciclooctiltioacetilo, etc.), cicloalcoxi(inferior o supe-
rior)alcanoilo(inferior) (v.g. ciclopentiloxiacetilo, ciclo-
hexiloxipropionilo, etc.) cicloalcanodienil(inferior o supe-
rior)oxialcanoilo(inferior) (v.g. dihidrofenoxiacetilo, dihi-
drofenoxipropionilo, etc.), cicloalcanodienil(inferior o su-
perior)tioalcanoilo(inferior) (v.g. dihidrofeniltioacetilo,
dihidrofeniltiopropionilo, etc.), alcoxi(inferior)carbonilo
10 (v.g. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo,
1-ciclopropiletoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicar-
bonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), cicloalquil(inferior o
superior)oxicarbonilo (v.g. ciclopentiloxicarbonilo, ciclo-
hexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo, etc.), cicloalca-
15 nodienil(inferior o superior)oxicarbonilo (v.g. dihidrofenoxi-
carbonilo, etc.);

los grupos acilo adecuados que contienen un anillo aro-
mático, como benceno, naftaleno y similares, son, por ejem-
plo, arilcarbamoilo (v.g. fenilcarbamoilo, etc.), ariloilo
20 (v.g. benzoilo, toluoilo, naftoilo, α -metilnaftoilo, ftaloi-
lo, benzosulfonilo, tetrahidronaftoilo, indancarbonilo, etc.),
aralcanoilo(inferior) (v.g. fenilacetilo, fenilpropionilo,
fenilbutirilo, tolilacetilo, xililacetilo, naftilacetilo,
tetrahidronaftilacetilo, indanilacetilo, etc.) y el átomo
25 de carbono en la porción alquímica de dicho grupo aralcanoi-
lo(inferior) puede ser sustituido por un átomo de oxígeno o
azufre o por un grupo carbonilo, por ejemplo ariloxialcanoi-
lo(inferior) (v.g. fenoxiacetilo, fenoxipropionilo, fenoxi-
butirilo, xililoxiacetilo, etc.), ariloxicarbonilo (v.g.
30 fenoxicarbonilo, xililoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, inda-

1 niloxicarbonilo, etc.), aralcoxi(inferior)carbonilo (v.g.
benciloxicarbonilo, fenetilocarbonilo, etc.), ariltioalca-
noilo(inferior) (v.g. feniltioacetilo, feniltiopropionilo,
etc.), arilglioxiloilo (v.g. fenilglioxiloilo, etc.), etc.;

5 los grupos acilo adecuados que contienen un anillo he-
terocíclico son, por ejemplo, carbonilo heterocíclico o alca-
noilo inferior heterocíclico;

el heterociclo en el carbonilo heterocíclico o en el
alcanoilo inferior heterocíclico puede ser saturado o insa-
10 turado, monocíclico o policíclico y puede contener por lo me-
nos un heteroátomo, como oxígeno, azufre, nitrógeno o similar,
por ejemplo: un compuesto heteromonocíclico insaturado de
3 a 8 miembros conteniendo un átomo de azufre (v.g. tienilo,
etc.), un compuesto heterocíclico condensado insaturado con-
15 teniendo un átomo de azufre (v.g. benzotienilo, etc.), un
compuesto heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros con-
teniendo un átomo de oxígeno (v.g. furilo, 2-(ó 4-)piranilo,
5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, etc.), un compuesto heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, conteniendo de 1 a 4
20 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolilo, 2(ó 3)H-pirrolilo,
2(ó 3)-pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piri-
midilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazo-
lilo, etc.), un compuesto heteromonocíclico saturado de 3 a
8 miembros, conteniendo 1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g. pi-
25 rrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperadinilo, etc.),
un compuesto heterocíclico condensado insaturado, conteni-
endo de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. indolilo, isoindolilo,
indolizininilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo,
1(ó 2)H-indazolilo, 1(ó 2)H-benzotriazolilo, etc.), un com-
30 puesto heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, conte-

1 niendo átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno
(v.g. oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, etc.), un com-
puesto heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros, conte-
niendo 1 ó 2 átomos de oxígeno y 1 ó 2 átomos de nitrógeno
5 (v.g. sidnonilo, etc.), un compuesto heteromonocíclico insa-
turado de 3 a 8 miembros, conteniendo un átomo de azufre y
de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. tiazolilo, tiadiazolilo,
etc.), un compuesto heterocíclico condensado insaturado, con-
teniendo un átomo de oxígeno y 1 ó 2 átomos de nitrógeno
10 (v.g. benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.), un compuesto
heterocíclico condensado insaturado conteniendo 1 átomo de
azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g. benzotiazolilo,
benzotiadiazolilo, etc.), etc.;

15 el átomo de carbono en el radical alquilo inferior de
dicho heterocicloalcanoilo inferior puede ser sustituido por
1 átomo de oxígeno o de azufre, por ejemplo en un grupo he-
terocicloalcoxi(inferior)carbonilo, heterociclooxicarbonilo,
heterociclooxialcanoilo(inferior) y heterociclotioalcanoilo-
(inferior);

20 los grupos carbamoilo y acilo alifático y los grupos
acilo que contienen un anillo aromático o heterocíclico pue-
den contener de 1 a 10 sustituyentes apropiados, tales como
alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo,
etc.), alqueno inferior (v.g. 1-propenilo, alilo, etc.),
25 cicloalquilo inferior o superior (v.g. ciclopropilo, ciclo-
pentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, etc.), alcoxi inferior
(v.g. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc.), alquiltio-
inferior (v.g. metiltio, etiltio, etc.), arilo (v.g. fenilo,
xililo, tolilo, indanilo, etc.), aralquilo(inferior) (v.g.
30 bencilo, fenetilo, etc.), halógeno (v.g. cloro, bromo, flúor,

1 etc.), halofenilo (v.g. clorofenilo, bromofenilo, etc.), ha-
lofenoxi (v.g. clorofenoxi, bromofenoxi, etc.), ciano, alquil-
(inferior)sulfinilo (v.g. metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.),
5 alcano(inferior)sulfonilo, (v.g. metanosulfonilo, etanosul-
fonilo, etc.), alcoxi(inferior)carbonilalcoxi(inferior) (v.
g. metoxycarbonilmetoxi, etoxycarboniletoxi, 1-ciclopropil-
etoxycarbonilmetoxi, terc-butoxycarbonilmetoxi, etc.), nitro,
sulfo, amino, azido, mercapto, carboxi, hidroxii, hidroxiamino,
10 mono(o di)alquilamino (v.g. mono(o di)metilamino, mono(o di)-
etilamino, mono(o di)propilamino, mono(o di)isopropilamino,
etc.);

cuando el grupo acilo lleva un grupo funcional, como
amino, hidroxii, mercapto, carboxi, etc., el grupo funcional
15 puede estar protegido con un grupo protector apropiado: los
grupos protectores adecuados para el grupo amino son cual-
quiera de los grupos protectores convencionales, por ejem-
plo, los grupos acilo u otros distintos de los grupos acilo,
como tritilo, 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio, 2-hidro-
xibencilideno, 2-hidroxii-5-clorobencilideno, 2-hidroxii-1-
20 naftilmetileno, 3-hidroxii-4-piridilmetileno, 1-metoxycarbo-
nil-2-propilideno, 1-etoxycarbonil-2-propilideno, 3-etoxi-
carbonil-2-butilideno, 1-acetil-2-propilideno, 1-benzoil-2-
propilideno, 1-[N-(2-metoxifenil)carbamoil]-2-propilideno,
1-[N-(4-metoxifenil)carbamoil]-2-propilideno, 2-etoxycarbo-
25 nilciclohexilideno, 2-etoxycarbonilciclopentilideno, 2-ace-
tilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxociclohexilideno, (en-
tre estos, los radicales 1-metoxycarbonil-2-propilideno y
2-etoxycarbonilciclohexilideno pueden ser representados como
30 radicales 1-metoxycarbonil-1-propen-2-ilo y 2-etoxycarbonil-
1-ciclohexenilo, respectivamente), monosililo, disililo,

1 etc.;

5 los grupos protectores adecuados de los grupos hidroxilo o mercapto son cualquiera de los grupos protectores convencionales para los hidroxilo o mercapto, por ejemplo los grupos acilo u otros grupos distintos como bencilo, tritilo, metoximetilo, 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio, etc.;

10 los grupos protectores adecuados del grupo carboxi pueden ser cualquiera de los grupos protectores convencionales utilizados para proteger un grupo carboxi, por ejemplo éster alquílico inferior (v.g. éster metílico, etílico, propílico, butílico, 1-ciclopropiletílico, terc-butílico, etc.), ésteres mono(di o tri)haloalquílicos(inferiores) (v.g. éster clorometílico, 2,2,2-tricloroetílico, 3,3-dibromopropílico, etc.), ésteres arílicos (v.g. éster fenílico, nitrofenílico, indanílico, etc.), ésteres aralquílicos inferiores (v.g. éster bencílico, difenilmetílico, trifenilmetílico, p-nitrobencílico, p-bromobencílico, etc.), ésteres trialquil(inferior)silílicos (v.g. éster trimetilsilílico, trietilsilílico, etc.), etc.;

15
20 el grupo protector del amino distinto del grupo acilo que se menciona en el grupo amino sustituido es el mismo ilustrado como grupo protector para el radical amino del grupo acilo;

los grupos acilo especialmente adecuados son:

25 (1) alcoxi(inferior)carbonilo (v.g. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.),

(2) alquil(inferior)tioalcanoilo(inferior) (v.g. 2-metiltioacetilo, 2-etiltioacetilo, 3-metiltiopropionilo, etc.),

30 (3) alquénil(inferior)tioalcanoilo(inferior) (v.g. 2-aliltioacetilo, 3-aliltiopropionilo, etc.),

- 1 (4) cianoalcanoilo(inferior) (v.g. 2-cianoacetilo, 3-cianopropionilo, 4-cianobutirilo, etc.),
- (5) fenilalcanoilo(inferior) (v.g. 2-fenilacetilo, 3-fenilpropionilo, 4-fenilbutirilo, etc.),
- 5 (6) fenoxialcanoilo(inferior) (v.g. 2-fenoxiacetilo, 3-fenoxipropionilo, 4-fenoxibutirilo, etc.),
- (7) fenilcarbamoilo,
- (8) fenilglioxiloilo,
- (9) feniltiocarbonilo,
- 10 (10) fenil y amino-alcanoilo(inferior) (v.g. fenilgli-cilo, 3-amino-3-fenilpropionilo, etc.),
- (11) fenil e hidroxialcanoilo(inferior) (v.g. 2-hidroxi-2-fenilacetilo, 2-hidroxi-3-fenilpropionilo, etc.),
- (12) fenil y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. N-metoxicarbonilfenilglicilo, N-etoxicarbonilfenilglicilo, N-(1-ciclopropiletoksi)carbonil-fenilglicilo, N-terc-butoxicarbonilfenilglicilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonil-amino-3-fenilpropionilo, etc.),
- 15 (13) fenil y trihaloalcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. N-tricloroetoxicarbonilfenilglicilo, 3-tricloroetoxicarbonilamino-3-fenilpropionilo, N-tribromoetoxicarbonilfenilglicilo, etc.),
- 20 (14) fenil y alcanoi(inferior)oxi-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-formiloxi-2-fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, 3-propioniloxi-3-fenilpropionilo, etc.),
- 25 (15) fenil y semicarbazono-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-fenil-2-semicarbazonoacetilo, 2-semicarbazono-3-fenilpropionilo, etc.),
- 30 (16) halofeniltiocarbamoilo (v.g. 2-(3 ó 4)-clorofeniltiocarbamoilo, 2-(3 ó 4)-clorofeniltiocarbamoilo, 2-(3 ó 4)-

- 1 bromofeniltiocarbamoilo, etc.),
(17) ftaloilo,
(18) alcanoil(inferior)aminobenzosulfonilo (v.g. 2-
3 ó 4)-acetamidobenzosulfonilo, 2-(3 ó 4)-propionamidoben-
5 zosulfonilo, etc.),
(19) fenil y halofenoxi-alcanoilo(inferior) (v.g.
2-fenil-2-[2-(3 ó 4)-clorofenoxi]acetilo, 2-fenil-2-[2-(3 ó
4)-bromofenoxi]acetilo, etc.),
(20) halofenilalcanoilo(inferior) (v.g. 2-[2-(3 ó 4)-
10 clorofenil]acetilo, 2-[2-(3 ó 4)-bromofenil]acetilo, 3-[2-
(3 ó 4)-clorofenil]propionilo, etc.),
(21) fenilalcoxi(inferior)carbonilo (v.g. benciloxi-
carbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.),
(22) hidrofenil y amino-alcanoilo(inferior) (v.g.
15 2-amino-2-[2-(3 ó 4)-hidroxifenil]acetilo, 2-amino-3-[2-(3 ó
4)-hidroxifenil]propionilo, etc.),
(23) hidroxifenil y alcoxi(inferior)carbonilamino-al-
canoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-(3 ó 4)-
hidroxifenil]acetilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)carbonilamino-2-
20 [2-(3 ó 4)-hidroxifenil]acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-
2-[2-(3 ó 4)-hidroxifenil]acetilo, etc.),
(24) fenil y sulfo-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-fenil-2-
sulfoacetilo, 3-fenil-3-sulfopropionilo, etc.),
(25) alcoxi(inferior)fenil y amino-alcanoilo(inferior)
25 (v.g. 2-amino-2-[2-(3 ó 4)-metoxifenil]acetilo, 2-amino-3-
[2-(3 ó 4)-metoxifenil]acetilo, etc.),
(26) alcoxi(inferior)fenil y alcoxi(inferior)carbonil-
amino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-
30 (3 ó 4)-metoxifenil]acetilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)carbonil-
amino-2-[2-(3 ó 4)-metoxifenil]acetilo, 2-terc-butoxicarbo-

1 nilamino-2-[2-(3 ó 4)-metoxifenil]acetilo, etc.),

(27) alquil(inferior)tiofenil y amino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-amino-2-[2-(3 ó 4)-metiltiofenil]acetilo, 2-amino-3-[2-(3 ó 4)-etiltiofenil]propionilo, etc.),

5 (28) alquil(inferior)tiofenil y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-(3 ó 4)-metiltiofenil]acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-2-[2-(3 ó 4)-metiltiofenil]acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2(3 ó 4)-metiltiofenil] acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[2-(3 ó 4)etiltiofenil propionilo, etc.),

10 (29) alquil(inferior)sulfinilfenil y amino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-amino-2-[2-(3 ó 4)-metilsulfinilfenil]acetilo, 2-amino-3-[2-(3 ó 4)-etilsulfinilfenil] propionilo. etc.),

15 (30) alquil(inferior)sulfinilfenil y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-(3 ó 4)-metilsulfinilfenil]acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-3-[2-(3 ó 4)-etilsulfinilfenil]propionilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(3 ó 4)-metilsulfinilfenil]acetilo, etc.),

20 (31) alcoxi(inferior)carbonilalcoxi(inferior)fenil y amino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-amino-2-[2-(3 ó 4)-metoxicarbonilmetoxifenil]acetilo, 2-amino-3-[2-(3 ó 4)-propoxicarbonilmetoxifenil] propionilo, 2-amino-2-[2-(3 ó 4)-terc-butoxicarbonilmetoxifenil]acetilo, etc.),

25 (32) alcoxi(inferior)carbonilalcoxi(inferior)fenil y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-(3 ó 4)-metoxicarbonilmetoxifenil] acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonil-3-[2-(3 ó 4)-etoxicarbonilmetoxifenil]propionilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-

30

1 (3 ó 4)-terc-butoxicarbonilmetoxifenil] acetilo, etc.),

(33) fenil y tiadiazoliltioalcanoil(inferior)amino-alcanoilo(inferior) (v.g. N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetilfenilglicilo, 2-[3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiopropionil] amino-3-fenilpropionilo, etc.),

(34) fenil e indaniloxicarbonil-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-fenil-2-indaniloxicarbonilacetilo, 3-fenil-2-indaniloxicarbonilpropionilo, etc.),

(35) dihidrofenil y amino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-amino-2-(2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-amino-3-(2,5-dihidrofenil)propionilo, etc.),

(36) dihidrofenil y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-(2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)-carbonilamino-2-(2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dihidrofenil)propionilo, etc.),

(37) 3-halofenil-5-alquil(inferior)isoxazol-4-ilcarbonilo (v.g. 3-[2-(3 ó 4)-clorofenil]-5-metilisoxazol-4-ilcarbonilo, 3-[2-(3 ó 4)-bromofenil]-5-etilisoxazol-4-ilcarbonilo, etc.),

(38) tienilalcanoilo(inferior) (v.g. 2-(2-tienil)acetilo, 3-(2-tienil)propionilo, etc.),

(39) tienil y amino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-amino-2-(2-tienil)acetilo, 2-amino-3-(2-tienil)propionilo, etc.),

(40) tienil y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-(2-tienil)acetilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)carbonilamino-2-(2-tienil)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-tienil)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2-tienil)propionilo, etc.),

1 (41) tetrazolilalcanoilo(inferior) (v.g. 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo, 3-(1H-tetrazol-1-il)propionilo, 4-(1H-tetrazol-1-il)butirilo, etc.),

5 (42) tiadiazolilalcanoilo(inferior) (v.g. 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetilo, 2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)acetilo, 3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)propionilo, etc.),

(43) tiadiazoliltioalcanoilo(inferior) (v.g. 2-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetilo, 2-(1,2,5-tiadiazol-3-iltio)acetilo, 3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)propionilo, etc.),

10 (44) halobenzotriazolilalcanoilo(inferior) (v.g. 2-(4-(5,6 ó 7)-cloro-1H-benzotriazol-1-il)acetilo, 2-[4(5, 6 ó 7)-bromo-1H-benzotriazol-1-il)acetilo, 3-[4-(5, 6 ó 7)-flúor-2H-benzotriazol-2-il)propionilo, etc.),

15 (45) alquil(inferior)tiadiazoliloxialcanoilo(inferior) (v.g. 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)acetilo, 2-(4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-iloxi)acetilo, 2-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)propionilo, etc.),

20 (46) dihidropiranyl y amino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-amino-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)acetilo, 2-amino-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)propionilo, etc.),

(47) dihidropiranyl y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)propionilo, etc.) y

30 (48) sidnonilalcanoilo(inferior) (v.g. 2-(sidnon-3-il)acetilo, 3-(sidnon-3-il)propionilo, etc.);

1 el término "grupo carboxi protegido" para R₂ incluye los ésteres, amidas, anhídridos, sales, etc.;

5 los ésteres adecuados son los ésteres silílicos, ésteres alifáticos y ésteres que contienen un anillo heterocíclico o aromático;

los ésteres silílicos adecuados son los ésteres trialquil(inferior)silílicos (v.g. trimetilsilílico, trietilsilílico, etc.);

10 los ésteres alifáticos adecuados son los ésteres alquílicos inferiores o superiores, saturados o insaturados, que pueden estar ramificados o que pueden contener un anillo cíclico, tales como los ésteres alifáticos superiores o inferiores, por ejemplo ésteres alquílicos inferiores, (v.g. metílico, etílico, propílico, isopropílico, 1-ciclopropiletílico, butílico, terc-butílico, etc.), ésteres alquílicos superiores (v.g. octílico, nonílico, undecílico, etc.), ésteres alquénílicos inferiores (v.g. vinílico, 1-propenílico, alílico, 3-butenílico, etc.), ésteres alquilínicos inferiores (v.g. 3-butilínico, 4-pentilínico, etc.) o cicloalquílicos inferiores o superiores (v.g. ciclopentílico, ciclohexílico, cicloheptílico, etc.), etc., y ésteres alifáticos superiores o inferiores conteniendo un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo ésteres alcoxi(inferior)alquílicos inferiores (v.g. metoximetílico, etoxietílico, metoxietílico, etc.), ésteres alquil(inferior)tioalquílicos inferiores (v.g. metiltiotmetílico, etiltioetílico, metiltiopropílico, etc.), ésteres dialquil(inferior)amínicos (v.g. dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etc.), ésteres alquiliden(inferior)amino (v.g. etilidenamino, propilidenamino, isopropilidenamino, etc.), ésteres alquil(inferior)sulfenilalquílicos inferiores (v.g.

15
20
25
30

1 metilsulfenilmetílico, etilsulfenilmetílico, etc.), etc.;

5 los ésteres adecuados que contienen un anillo aromático son, por ejemplo, ésteres arílicos (v.g. fenílico, xilílico, tolífico, naftílico, indanílico, dihidroantrílico, etc.),
ésteres aralquílicos inferiores (v.g. bencílico, fenetílico, etc.), ésteres ariloxialquílicos(inferiores) (fenoximetílico, fenoxietílico, fenoxipropílico, etc.), ésteres ariltioalquílicos inferiores (v.g. feniltiometílico, feniltioetílico, feniltiopropílico, etc.), ésteres arilsulfenilalquílicos inferiores (v.g. fenilsulfenilmetílico, fenilsulfeniletílico, etc.), ésteres ariloilalquílicos inferiores (v.g. benzoilmetílico, toluoiletílico, etc.), ésteres ariloilamino (v.g. ftalimido, etc.), etc.;

15 los ésteres adecuados que contienen un anillo heterocíclico son, por ejemplo, los ésteres heterocíclicos, ésteres heterocicloalquílicos inferiores, etc.;

20 los ésteres heterocíclicos adecuados son, por ejemplo, heterociclos de 3 a 8 miembros, saturados o insaturados, condensados o sin condensar, conteniendo de 1 a 4 heteroátomos como oxígeno, azufre y nitrógeno (v.g. ésteres piridílico, piperidino, 2-piridon-1-ílico, tetrahidropiranílico, quinolílico, pirazolílico, etc.) etc.;

25 los ésteres heterocicloalquílicos inferiores adecuados son, por ejemplo, heterociclos de 3 a 8 miembros, condensados o sin condensar, saturados o insaturados, que contienen de 1 a 4 heteroátomos como oxígeno, azufre y nitrógeno (v.g. ésteres piridílico, piperidínico, 2-piridon-1-ílico, tetrahidropiranílico, quinolílico, pirazolílico, etc.), ésteres alquílicos inferiores sustituidos (v.g. metílico, etílico, propílico, etc.), etc.;

30

1 los ésteres silfílicos, los ésteres alifáticos y los ésteres que contienen un anillo aromático heterocíclico pueden
contener de 1 a 10 sustituyentes apropiados tales como al-
quilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, bu-
5 tilo, 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. meta-
10 nosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), fenilazo, halógeno, (v.g. cloro, bromo, flúor, etc.), ciano, nitro etc., por ejemplo, ésteres mono(di o tri)haloalquílicos inferiores (v.g. cloro-
metílico, bromoetílico, diclorometílico, 2,2,2-tricloroetílico, 2,2,2-tribromoetílico, etc.), ésteres cianoalquílicos in-
15 feriores (v.g. cianometílico, cianoetílico, etc.), ésteres mono(di, tri, tetra o penta)halofenílicos (v.g. 4-clorofenílico, 3,5-dibromofenílico, 2,4,5-triclorofenílico, 2,4,6-tri-
clorofenílico, pentaclorofenílico, etc.), ésteres alcano(inferior)sulfonilfenílico (v.g. 4-metanosulfonilfenílico,
2-etanosulfonilfenílico, etc.), ésteres 2-(3 ó 4)-fenilazo-
20 fenílicos, 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-nitro-
25 bencílico, 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-trimetoxibencílico, etc.), ésteres hidroxí y dialquil-

1 (inferior)fenil-alquílicos inferiores (v.g. 3,5-dimetil-4-hidroxibencílico, 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico, etc.), etc.;

5 las amidas de ácido adecuadas son, por ejemplo, N-alquil(inferior)amidas (v.g. N-metilamida, N-etilamida, etc.), N,N-dialquil(inferior)amidas (v.g. N,N-dimetilamida, N,N-dietilamida, N-metil-N-etilamida, etc.), N-fenilamida, o una amida con pirazol, imidazol, 4-alquil(inferior)imidazol, (v.g. 4-metilimidazol, 4-etilimidazol, etc.), etc.;

10 los anhídridos adecuados son, por ejemplo, un anhídrido de un ácido con un fosfato de dialquilo(inferior) (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 de
15 dialquilo(inferior) (v.g. fosfito de dimetilo, fosfito de dietilo, etc.), ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, carbonato de alquilo(inferior) (v.g. carbonato de metilo, carbonato de etilo, etc.), ácido hidrazoico, ácido halohídrico (v.g. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
20 etc.), ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, saturados o insaturados (v.g. ácido pivalico, ácido pentanóico, ácido isopentanóico, ácido 2-etilbutanoico, ácido crotonico, ácido valérico, ácido propiónico, etc.), ácidos halocarboxílicos alifáticos inferiores, saturados o insaturados (v.g. ácido
25 cloroacético, ácido 3-cloro-2-pentenoico, ácido 3-bromo-2-butenico, etc.), ácidos carboxílicos alifáticos inferiores sustituidos (v.g. ácido fenilacético, ácido fenoxiacético, ácido furanacético, ácido tiofenacético, etc.), ácidos carboxílicos aromáticos (v.g. ácido benzoico, etc.), o un anhídrido simétrico, etc.;

30

1 y las sales de ácido adecuadas son las sales de un áci-
do con un metal (v.g. sodio, potasio, magnesio, etc.) o una
amina orgánica (v.g. metilamina, dietilamina, trimetilamina,
anilina, piridina, picolina, N,N'-dibenciletildiamina, etc.)
5 etc.;

el término "alquilo inferior" para R^3 significa un gru-
po alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclico, de 1 a 6
átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo,
butilo, terc-butilo, ciclohexilo, etc.;

10 el término "un resto de tiol HX" para X significa un
resto obtenido separando el átomo de hidrógeno de un compues-
to tiorico HX;

los restos adecuados de compuestos tioricos son los de
tioles alifáticos, tioles aromáticos o tioles heterocíclicos
15 sustituidos o no sustituidos;

los grupos tioalifáticos adecuados son, por ejemplo,
alquil(inferior)tio (v.g. metiltio, etiltio, propiltio, iso-
propiltio, butiltio, isobutiltio, etc.), alquencil(inferior)-
tio (v.g. viniltio, 1-isopropeniltio, 3-buteniltio, etc.),
20 etc.;

los grupos tioalifáticos sustituidos adecuados son,
por ejemplo, alcoxi(inferior)alquil(inferior)tio (v.g. meto-
ximiltio, etoximetiltio, etc.), aralquil(inferior)tio (v.g.
benciltio, fenetiltio, xililmetiltio, etc.), halofenilalquil-
25 (inferior)tio (v.g. 4-clorobenciltio, 4-bromobenciltio, etc.),
nitrofenilalquil(inferior)tio (v.g. 4-nitrobenciltio, etc.),
mono(o di)alcoxi(inferior)fenilalquil(inferior)tio (v.g.
4-metoxibenciltio, 2,4-dimetoxibenciltio, etc.), halo y alco-
xi(inferior)-fenilalquil(inferior)tio (v.g. 2-cloro-4-meto-
30 xibenciltio, etc.), etc.;

1 los grupos tio aromáticos adecuados son ariltio (v.g.
feniltio, xililtio, toliltio, naftiltio, etc.), los grupos
tio aromáticos sustituidos adecuados son, por ejemplo, mono-
5 (o di)halofenilo (v.g. clorofenilo, bromofenilo, diclorofeni-
lo, etc.), nitrofenilo, mono(o di)alcoxi(inferior)fenilo
(v.g. metoxifenilo, dimetoxifenilo, etc.), halo y nitro-feni-
lo (v.g. cloronitrofenilo, etc.), etc.;

10 los grupos heterocíclicos adecuados en los grupos tio
heterocíclicos pueden contener por lo menos un heteroátomo
como oxígeno, nitrógeno, azufre y similares;

15 los grupos heterocíclicos adecuados son, por ejemplo,
heteromonocícllos de 3 a 8 miembros, insaturados, conteniendo
un átomo de azufre (v.g. tienilo, etc.), heteromonocícllos de
3 a 8 miembros, insaturados, conteniendo un átomo de oxígeno
15 (v.g. furilo, etc.), heteromonocícllos de 3 a 8 miembros, insa-
turados, conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno (v.g. pi-
rrolilo, piridilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
etc.), heteromonocícllos de 3 a 8 miembros, saturados, conte-
niendo 1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolidinilo, piper-
20 razinilo, piperizinilo, homopiperizinilo, etc.), heterocí-
cliclos condensados insaturados conteniendo de 1 a 3 átomos de
nitrógeno (v.g. quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo,
etc.), heteromonocícllos de 3 a 8 miembros, insaturados conte-
niendo 1 átomo de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno,
25 (v.g. oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, etc.), hetero-
monocícllos de 3 a 8 miembros, insaturados, conteniendo 1 áto-
mo de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. tiazolilo,
tiadiazolilo, tiatriazolilo, etc.), heterocícllos condensados
insaturados conteniendo 1 átomo de oxígeno y 1 átomo de ni-
30 trógeno (v.g. benzoxazolilo, etc.), heterocícllos condensados

1 insaturados conteniendo 1 átomo de azufre y 1 átomo de ni-
trógeno (v.g. benzotiazolilo, etc.);

5 y los grupos heterocíclicos sustituidos adecuados en
los grupos tio heterocíclicos sustituidos son, por ejemplo,
los grupos heterocíclicos antes mencionados que contienen de
1 a 6 sustituyentes apropiados, como un radical alquilo infe-
rior (v.g. metilo, etilo, etc.), un radical alcoxi inferior
(v.g. metoxi, etoxi, etc.), un átomo de halógeno (v.g. flúor,
cloro, bromo, etc.), un radical nitro, un radical arilo,
10 (v.g. fenilo, tolilo, xililo, etc.), un radical arilo susti-
tuido (v.g. clorofenilo, nitrofenilo, etc.), un radical aral-
quilo(inferior) (v.g. bencilo, fenetilo, etc.) o similares;
y

15 el término "un resto de una amina" para Y y "un resto
de una amina alifática" para Y' significa un resto obtenido
suprimiendo un átomo de hidrógeno de la amina utilizada como
reactivo en el procedimiento (B); y

20 el término "un resto de una amina" para Y comprende un
resto de una amina primaria (v.g. un resto de una amina pri-
maria alifática, un resto de una amina primaria aromática,
etc.) o un resto de una amina secundaria (v.g. un resto de
una amina alifática secundaria, un resto de una amina aromá-
tica secundaria, un resto de una amina cíclica secundaria,
etc.);

25 los restos adecuados de aminas alifáticas primarias
son, por ejemplo, alquil(inferior)amino (v.g. metilamino,
etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, etc.),
cicloalquil(inferior o superior)amino (v.g. ciclopentilamino,
ciclohexilamino, etc.), etc.;

30

1 un resto de una amina aromática primaria adecuada es, por ejemplo, arilamino (v.g. anilino, etc.), aralquil(inferior)amino (v.g. bencilamino, fenetilamino, etc.), etc.;

5 un resto de una amina alifática secundaria adecuada es, por ejemplo, dialquil(inferior)amino (v.g. dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, etc.), etc.;

10 un resto de una amina aromática secundaria adecuada es, por ejemplo, diarilamino (v.g. difenilamino, etc.), di-aralquil(inferior)amino (v.g. dibencilamino, difenetilamino, etc.), etc.; y

15 un resto de una amina ciclofónica secundaria adecuada es, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidino, morfolino, 4-metilpiperazinilo, etc.), etc.; y

el término "un resto de una amina alifática" para Y' incluye un resto de una amina alifática, primaria o secundaria, como las ilustradas anteriormente.

20 En la descripción anterior y en la que sigue, los términos "inferior" y "superior" significan respectivamente de 1 a 6 y de 7 a 16 átomos de carbono en la cadena, que puede ser ramificada o puede contener un anillo cíclico.

25 El procedimiento A de esta invención consiste en someter los compuestos (II) a una reacción de cierre del anillo, en presencia de un agente de condensación o de un disolvente polar, para formar los compuestos (I). El agente de condensación empleado para este fin puede ser, por ejemplo, un ácido orgánico como los ácidos acético, propiónico, benzoico, sulfónicos, toluensulfónico, etc.; un ácido inorgánico como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, hidrazoico,

30

1 carbónico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, etc.;
un catalizador ácido como trifluoruro de boro, etc.; una sal
como las sales metálicas de los ácidos, donde el metal puede
ser litio, sodio, potasio, plata, cobre, mercurio, etc.;
5 óxido de mercurio, óxido cuproso, etc.; una sal amínica or-
gánica en la que la amina orgánica puede ser metilamina, di-
metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, anili-
na, toluidina, metilanilina, dietilanilina, piridina, α -pico-
lina, etc. y similares y una base como un hidróxido de me-
10 tal alcalino (v.g. hidróxido sódico, hidróxido magnésico,
etc.), un alcóxido de metal alcalino (v.g. metóxido sódico,
etóxido potásico, propóxido magnésico, terc-butóxido potási-
co, etc.), una base inorgánica (v.g. cianuro sódico, carbona-
15 to sódico, bicarbonato sódico, azida sódica, azida potásica,
etc.) y una base orgánica (v.g. trimetilamina, trietilamina,
dimetilalanilina, piridina, α -picolina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0]
non-5-eno, 1,4-diazabicyclo [2,2.2] octano, 1,8-diazabicyclo-
[5.4.0] undeceno-7, una resina básica, etc.). En esta reac-
ción, puede emplearse una solución reguladora en lugar de la
20 sal de un ácido, con el mismo fin.

En el caso de que se utilice como base la solución re-
guladora o una base en estado líquido, la reacción puede llevar-
se a cabo en un disolvente como dimetilformamida, acetona,
diclorometano, cloroformo, dimetilacetamida, carbonato de
25 dietilo, acetonitrilo o dioxano y en cualquier otro disolven-
te que no afecte negativamente a esta reacción. En el caso
de que se emplee como base la solución reguladora o la base
en estado líquido, la reacción puede llevarse a cabo sin disol-
vente. La temperatura de reacción puede variar entre amplios
30 límites y habitualmente la reacción se lleva a cabo a la tem-

1 peratura ambiente.

La reacción puede efectuarse en un disolvente polar como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfosforotriamida, agua, un alcohol (v.g. metanol, etanol, 5 propanol, etc.), dimetilsulfóxido o similares, a la temperatura ambiente o calentando.

Los compuestos de esta invención (I) se preparan también por el procedimiento (B) que consiste en hacer reaccionar el compuesto (II) con amoniaco o con una amina, en presencia de un agente aceptor del compuesto tiófico HX y por 10 el procedimiento (C) que consiste en someter el producto resultante del procedimiento (B) a una reacción de cierre del anillo, en presencia de un agente de condensación.

La amina a utilizar en el procedimiento (B) puede ser 15 una cualquiera de las aminas primarias y secundarias de las que son ejemplos las aminas alifáticas sustituidas o no sustituidas, las aminas aromáticas sustituidas o no sustituidas, etc., es decir: aminas primarias (v.g. aminas alifáticas primarias, aminas aromáticas primarias, etc.) o aminas secundarias (v.g. aminas alifáticas secundarias, aminas aromáticas secundarias, aminas cíclicas secundarias, etc.); 20

las aminas alifáticas primarias adecuadas son, por ejemplo, alquil(inferior)aminas (v.g. metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, etc.), cicloalquil(inferior o superior)aminas (v.g. ciclopentilamina, ciclohexilamina, etc.), etc.; 25

las aminas aromáticas primarias adecuadas son, por ejemplo, arilaminas (v.g. anilina, etc.), aralquil(inferior)aminas (v.g. bencilamina, fenetilamina, etc.), etc.; 30

1 las aminas alifáticas secundarias adecuadas son, por ejemplo, dialquil(inferior)aminas (v.g. dimetilamina, metil-etilamina, dietilamina, dipropilamina, dibutilamina, etc.), etc.;

5 las aminas aromáticas secundarias adecuadas son, por ejemplo, diarilamina (v.g. difenilamina, etc.), diaralquil-(inferior)amina (v.g. dibencilamina, difenetilamina, etc.) etc. y

10 las aminas cíclicas secundarias adecuadas son, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, 4-metilpiperazina, etc.

15 El agente aceptor del compuesto tiófico HX se utiliza en el procedimiento (B) para separar el compuesto tiófico resultante HX producido por el ataque del amoniaco o la amina sobre los compuestos (II).

20 El agente aceptor del compuesto tiófico HX que se puede utilizar en el procedimiento (B) comprende los compuestos metálicos como acetato de plata, acetato mercuríco, acetato de cobre, cloruro mercurioso, cloruro mercuríco, cloruro de plata, nitrato mercurioso, nitrato mercuríco, y similares. La reacción del procedimiento (B) puede llevarse a cabo habitualmente en un disolvente como acetato de etilo, dimetil-formamida, benceno, tolueno, diclorometano, cloroformo y cualquier otro disolvente inerte. En el caso de que se utiliza la amina en estado líquido, la reacción puede efectuarse sin disolvente. La temperatura de reacción puede variar entre amplios límites y puede seleccionarse de acuerdo con los compuestos de partida (II) o con el amoniaco, las aminas o los agentes aceptores del compuesto tiófico HX que se han de utilizar en la práctica.

25

30

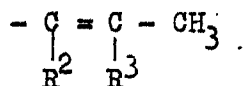
1 Durante la reacción del procedimiento (B), el grupo carboxi o carboxi protegido representado por R^2 puede ser convertido respectivamente en el grupo carboxi protegido o en el grupo carboxi libre. Estas conversiones también están incluidas dentro del alcance de esta invención.

5 Entre los compuestos (III) preparados por el procedimiento (B), se encuentran los nuevos compuestos representados por la fórmula (III') antes mencionada.

10 Los compuestos resultantes (III) pueden emplearse en el procedimiento subsiguiente (C) sin ser aislados de la mezcla de reacción y purificados.

15 El procedimiento (C) puede llevarse a cabo en presencia de un agente de condensación y un disolvente como los indicados en el procedimiento (A), ya descritos en lo que antecede. La temperatura de reacción del procedimiento (C) no es especialmente crítica y habitualmente la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente.

20 Durante las reacciones de los procedimientos (A), (B) o (C) puede obtenerse un subproducto que se forma por transposición del grupo de fórmula:
$$\begin{array}{c} -CH-C=CH_2 \\ | \quad | \\ R^2 \quad R^3 \end{array}$$
 de los compuestos de partida (II) o de los intermediarios (III) en un grupo de fórmula:



25 Los compuestos (I) de esta invención pueden ser fácilmente separados eliminando el subproducto de los procedimientos (A) y (C) por métodos convencionales.

30 Habiendo descrito ahora la invención en términos generales, remitimos a ciertos ejemplos específicos que se in-

1 cluyen solamente con fines ilustrativos y no se deben consi-
derar como limitativos salvo indicación en contrario.

EJEMPLO 1

5 (1) Se agita durante 4½ horas, a 110°C, una solución
de 0,63 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)-
ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloroetilo
y 0,19 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 15 ml
de dimetilformamida. Una vez completada la reacción, la mez-
cla se vierte sobre agua de hielo y se extrae dos veces con
10 acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con
agua y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se sepa-
ra por destilación. La sustancia resultante, 0,65 g, se some-
te a cromatografía sobre gel de sílice empleando cloroformo
para dar 0,19 g de 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-
15 carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 162°C.

(2) Se añaden 0,065 g de azida sódica y 4 ml de agua
a una solución de 1,26 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-
(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de
2,2,2-tricloroetilo en 15 ml de acetona y la mezcla se agita
20 durante 2½ horas. Se filtra la mezcla de reacción y después
la acetona se separa por destilación a presión reducida. La
capa acuosa se extrae con acetato de etilo y se seca sobre
sulfato magnésico. La sustancia resultante, 1,2 g, se somete
a cromatografía en columna de gel de sílice empleando cloro-
25 formo para obtener 0,28 g de 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-
3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 162°C.

30 Se obtienen los mismos resultados utilizando carbonato
sódico hidrógeno, cianuro potásico o una resina débilmente
básica (IR-45) en lugar de la azida sódica en el Ejemplo 2.

1 (3) Se añaden 0,08 g de hidrobromuro de piridina a una
solución de 1,26 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-(benzo-
tiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 2,2,2-
5 tricloroetilo en 15 ml de dicloroetano y la mezcla se agita
durante 2 horas a 50°C y se refluje durante 5 horas. La mez-
cla de reacción se lava con agua y se seca sobre sulfato mag-
nésico. Se separa el disolvente por destilación. La sustan-
cia resultante se somete a cromatografía en columna de gel
de sílice empleando cloroformo para dar 3-metil-7-(2-fenil-
10 acetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,
p.f. 162°C.

(4) Se añaden 0,08 g de hidrobromuro de piridina a una
solución de 1,06 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-(benzo-
tiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de metilo
15 en 15 ml de dicloroetano y la mezcla se calienta a reflujo
durante 12 horas. La mezcla de reacción se lava con agua y
se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa por
destilación. La sustancia resultante se somete a cromatogra-
fía en columna de gel de sílice para obtener 3-metil-7-(2-
20 fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de metilo, p.f. 124°C.

(5) Se añaden 5 ml de ácido acético a una solución de
1,26 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)-
ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloroetilo
25 en 15 ml de acetato de etilo y después se añaden a la mezcla
0,68 g de acetato de plata, a la temperatura ambiente y agi-
tando y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas a la
misma temperatura. Una vez completada la reacción, se filtra
la mezcla. El filtrado se lava con agua y con solución de
30 carbonato sódico hidrógeno al 5 % sucesivamente y se filtra
de nuevo. El filtrado resultante se lava con agua y se seca.

1 El disolvente se separa por destilación. La sustancia oleosa
resultante se purifica por cromatografía en capa fina emplean-
do una mezcla disolvente de acetona y benceno 1:9 para dar
5 unas agujas incoloras de 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-ce-
fem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 161-162°C.

(6) Se añaden 0,252 g de fluoruro de plata a una solu-
ción de 0,63 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-(benzotiazol-
2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloro-
etilo, en 20 ml de acetonitrilo, a la temperatura ambiente y
10 agitando y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas a
esa misma temperatura. Después de filtrar la mezcla de reac-
ción, se concentra el filtrado. La sustancia resultante se
extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con ácido
fosfórico al 5 % y agua sucesivamente, se seca y después se
15 concentra. La sustancia resultante se cristaliza de éter
etilico para dar 0,41 g de 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-
cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 161-162°C.

(7) Se agita durante 3½ horas a 130°C, una solución de
0,53 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)-
20 ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de metilo y 0,07 g de
hidrocloruro de dimetilamina en 25 ml de N,N-dimetilacetamida.
Una vez completada la reacción, la mezcla se vierte en 150 ml
de agua de hielo y después se extrae con acetato de etilo.
El extracto se lava con agua, se seca y luego se concentra.
25 La sustancia oleosa resultante se purifica por cromatogra-
fia en una columna de 20 g de gel de sílice para dar 3-metil-
7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de metilo, p.f.
124-125°C.

30 Espectro de absorción infrarrojo (Nujol):
3250, 1773, 1725, 1660 cm⁻¹.

1 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3 , τ)

7,84 (S, 3H)

6,73, 6,44 (AB q, 2H, $J = 18$ Hz)

6,15 (S, 3H)

5 5,42 (S, 2H)

5,00 (d, 1H, $J = 5$ Hz)

4,18 (q, 1H, $J = 5$ y 9 Hz)

2,5 a 3,2 (m, 6H).

10 (8) Se agregan 0,54 g de yoduro de metilo a una solución de 0,64 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloroetilo en 20 ml de dicloroetano. La mezcla se introduce en un tubo sellado y después se calienta durante 24 horas a 60°C . Una vez completada la reacción, se concentra la mezcla. La

15 sustancia oleosa resultante se somete a cromatografía sobre 25 g de gel de sílice, empleando cloroformo. El eluato se concentra para dar 60 mg de cristales de 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. $161-162^\circ\text{C}$.

20 (9) Una solución de 0,64 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloroetilo en 10 ml de dimetilformamida se deja en reposo durante 72 horas a la temperatura ambiente. Una

25 vez completada la reacción, la mezcla se vierte en 100 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava y seca. El disolvente se separa por destilación. La sustancia oleosa resultante se purifica por cromatografía sobre

30 columna de 20 g de gel de sílice, empleando cloroformo para dar 160 mg de cristales de 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. $161-162^\circ\text{C}$.

1 (10) Se calienta durante 6 horas a 60°C una solución
de 0,63 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)-
5 ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloroetilo
en 20 ml de dimetilsulfóxido. Una vez completada la reac-
ción, la mezcla se vierte en 150 ml de agua y después se ex-
trae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y
se seca. El disolvente se separa por destilación. La sustan-
cia oleosa resultante se purifica por cromatografía en colum-
na de 25 g de gel de sílice, empleando cloroformo, para dar
10 190 mg de cristales de 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-
4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 161-162°C.

Los siguientes compuestos se obtienen empleando prácti-
camente los mismos procedimientos de los Ejemplos I -(1) a
(10).

15 (11) Acido 3-metil-7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem-4-
carboxílico, p.f. 172-175°C.

(12) 3-metil-7-[N-(2,2,2-tricloroetoxi)carbonilfenil-
glicil]amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,
p.f. 99-100,5°C.

20 (13) 3-metil-7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxila-
to de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 111-113°C.

(14) 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxila-
to de 1-ciclopropiletilo, p.f. 108-112°C.

25 (15) 3-metil-7-[2-(sidnon-3-il)acetamido]-3-cefem-4-
carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 116-119°C (desc.).

30 (16) 3-metil-7-[2-(p-hidroxifenil)-2-(1-ciclopropil-
etoxi)carbonilaminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo, espectro de absorción infrarrojo (película
líquida): 3300, 1775, 1740, 1675 cm⁻¹.

1 (17) 3-metil-7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 151-152°C.

5 (18) 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 3,5-di-terc-butyl-4-hidroxibencilo, espectro de absorción infrarrojo: 1780, 1730, 1665 cm⁻¹.

(19) 3-metil-7-[N-(1-ciclopropiletoxi)carbonilfenilglicil]amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 130-135°C.

10 (20) 3-metil-7-(2-cianoacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 154-159°C (desc.).

EJEMPLO II

15 (1)-(i) Se agregan 15 ml de acetato de etilo a una solución de 0,59 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de metilo en diclorometano y después se añaden 0,06 g de n-propilamina y acetato de plata, sucesivamente, entre -10 y -15°C y a continuación la mezcla de reacción se agita durante 4 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, se filtra la mezcla. El filtrado se lava sucesivamente con ácido fosfórico al 5 % y agua. Se seca el filtrado y después se destila el disolvente para dar 0,452 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-propilaminotio- α -isopropenil-1-azetidinetato de metilo oleoso.

25 Espectro de absorción infrarrojo:

3300, 1770, 1740, 1685 cm⁻¹.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃, τ)

9,18 (t, 3H, J = 6 Hz)
8,67 (m, 2H)
8,10 (s, 3H)
30 7,23 (t, 2H, J = 7 Hz)

1	6,05	(s, 3H)
	5,43	(s, 2H)
	5,24	(s, 1H)
	5,04	(d, 1H, J = 5 Hz)
5	4,90	(m, 2H)
	4,30	(q, 1H, J = 5 y 9 Hz)
	2,65 a 3,22	(m, 5H)
	2,27	(d, 1H, J = 9 Hz)

(1)-(ii) Se añaden 0,08 g de éterato etílico de trifluoruro de boro a una solución de 0,452 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-propilaminotio- α -isopropenil-1-azetidinaacetato de metilo en 20 ml de diclorometano seco, enfriando con hielo y la mezcla se agita durante 6 horas a esta misma temperatura. Una vez completada la reacción, la mezcla se lava sucesivamente con solución acuosa de carbonato sódico hidrógeno al 5 % y agua. Se seca la mezcla de reacción y después se separa el disolvente por destilación. La sustancia oleosa resultante se somete a cromatografía en columna de 11 g de gel de sílice y se eluye con cloroformo. De la cuarta y quinta fracción (cada fracción es de 50 ml) se separa una sustancia oleosa. Esta sustancia se trata con éter y el precipitado resultante se recoge por filtración y se seca para dar cristales incoloros de 3-metil-7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de metilo, p.f. 124-125°C.

25 Espectro de absorción infrarrojo (Nujol):

3250, 1773, 1725, 1660 cm⁻¹.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃, τ)

	7,84	(s, 3H)
30	6,73 a 6,44	(AB q, 2H, J = 18 Hz)
	6,15	(s, 3H)

1	5,42	(s, 2H)
	5,00	(d, 1H, J = 5 Hz)
	4,18	(q, 1H, J = 5 y 9 Hz)
	2,5 a 3,2	(m, 6H).

5 Los siguientes compuestos se obtienen empleando prácticamente los mismos procedimientos utilizados en los Ejemplos (II)-(1) (i e ii).

(2) Acido 3-metil-7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxílico. p.f. 172-175°C.

10 (3) 3-metil-7-[N-(2,2,2-tricloroetoxi)carbonilfenilglicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 99-100,5°C.

(4) 3-metil-7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 111-113°C.

15 (5) 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 1-ciclopropiletilo, p.f. 108-112°C.

(6) 3-metil-7-[2-(sidnon-3-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 116-119°C (desc.).

20 (7) 3-metil-7-[2-(p-hidroxifenil)-2-(1-ciclopropiletoxi)carbonilaminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, espectro de absorción infrarrojo (película líquida): 3300, 1775, 1740, 1675 cm⁻¹.

(8) 3-metil-7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 151-152°C.

25 (9) 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 3,5-di-terc-butyl-4-hidroxibencilo, espectro de absorción infrarrojo: 1780, 1730, 1665 cm⁻¹.

30 (10) 3-metil-7-[N-(1-ciclopropiletoxi)carbonilfenilglicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 130-135°C.

1 (11) 3-metil-7-(2-cianoacetamido)-3-cefem-4-carboxila-
to de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 154-159°C (desc.).

(12) 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxila-
to de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 162°C.

5

EJEMPLO III

(1) Se agregan 0,06 g de N-propilamina a una solución
de 0,505 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-(benzotiazol-2-
il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 1-ciclopropil-
etilo en 20 ml de acetato de etilo, entre -10 y -15°C y a la
10 mezcla resultante se añaden 0,325 g de acetato de plata con
agitación y la mezcla de reacción se agita durante 5 horas a
la misma temperatura. Una vez completada la reacción, se fil-
tra la mezcla. El filtrado se lava sucesivamente con agua
de hielo, ácido fosfórico al 5 % y agua de hielo. Se seca el
15 filtrado y después el disolvente se separa por destilación a
presión reducida, enfriando con agua, dando 0,355 g de un
aceite pardo amarillento de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-
propilaminotio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 1-ciclopro-
piletilo.

20

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):
3300, 1780, 1740, 1690 cm⁻¹.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃, τ):

8,7 a 10,0	(m, 5H)
9,18	(t, 3H, J = 6 Hz)
8,65	(d, 3H, J = 6 Hz)
8,67	(m, 2H)
8,05	(s, 3H)
7,22	(t, 2H, J = 7 Hz)
5,42 a 5,67	(m, 1H)

30

1	5,43	(s, 1H)
	5,40	(s, 2H)
	5,22	(s, 1H)
	4,97	(d, 1H, J = 4 Hz)
5	4,72 a 4,93	(m, 2H)
	4,28	(q, 1H, J = 4,8 Hz)
	2,60 a 3,15	(m, 5H)

(2) Se añaden 0,74 g de piperidina y 0,332 g de acetato de plata a una solución de 0,53 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinaacetato de metilo en 25 ml de acetato de etilo y la mezcla de reacción se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtra la mezcla. El filtrado se lava varias veces con ácido fosfórico al 5 % y después con agua. Se seca el filtrado y después se separa por destilación el disolvente para dar 370 mg de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-piperidinotio- α -isopropiliden-1-azetidiracetato de metilo. Esta sustancia se disuelve en éter y se enfría con hielo. El precipitado se recoge por filtración y se seca dando 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-piperidinotio- α -isopropiliden-1-azetidinaacetato de metilo, p.f. 65°C.

Análisis para $C_{22}H_{29}N_3O_5S$; (en porcentaje):

Calculado: C, 58,55; H, 6,54; N, 9,38

Encontrado: C, 58,37; H, 6,46; N, 9,24

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol):

3300, 1770, 1730, 1690 cm^{-1}

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, τ):

25	8,37 a 8,77	(m, 6H)
30	7,95	(s, 3H)

1	7,72	(s, 3H)
	7,00 a 7,30	(m, 4H)
	6,20	(s, 3H)
	5,40	(s, 2H)
5	4,43 a 4,57	(m, 2H)
	2,50 a 3,12	(m, 6H).

(3) Se añaden 0,8 g de anilina y 0,34 g de acetato de plata a una solución de 1,24 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 1-ciclopropiletilo en 50 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtra la mezcla. El filtrado se lava varias veces con ácido fosfórico al 5 % y después con agua. Se seca el filtrado y después se destila el disolvente. La sustancia oleosa resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 930 mg de un aceite incoloro de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-anilino- α -isopropenil-1-azetidinetato de 1-ciclopropiletilo.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):
3325, 1770, 1737, 1688 cm^{-1} .

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3, τ):

	8,80 a 10,00	(m, 5H)
	8,75	(s, 3H)
	8,65	(s, 3H)
25	8,02	(s, 3H)
	5,40 a 5,85	(m, 1H)
	5,48	(s, 2H)
	5,30	(s, 1H)
	5,20	(s, 1H)
30	4,87	(d, 1H)

1	4,8 a 4,88	(m, 2H, J = 5 Hz)
	5,58	(q, 1H, J = 5 y 9 Hz)
	2,6 a 3,33	(m, 10H).

5 (4) Se agregan 0,19 g de anilina y 0,34 g de acetato de plata a una solución de 1,26 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloroetilo en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agita durante 32 horas a la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtra. El filtrado se lava con ácido fosfórico al 5 % tres veces y después con agua varias veces. Se seca el filtrado y se destila el disolvente. La sustancia oleosa resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando cloroformo. De la quinta y sexta fracciones (cada fracción es de 50 ml) se obtienen 130 mg de un aceite amarillento pálido de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-anilinetio- α -isopropenil-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloroetilo.

15 Espectro de absorción infrarrojo (cloroformo):
3400, 1770, 1745, 1675 cm^{-1} .

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3 , τ):

25	8,13	(s, 3H)
	6,55	(s, 2H)
	5,17	(q, 2H, J = 4 Hz)
	5,00	(s, 1H)
	4,82	(d, 1H, J = 4 Hz)
	4,75 a 4,87	(m, 2H)
	4,47	(q, 1H, J = 4 y 8 Hz)
	2,70 a 3,15	(m, 10H).

30 Se obtienen 610 mg de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-anilinetio- α -isopropiliden-1-azetidinetato de 2,2,2-tri-

1 cloroetilo a partir de la octava y décima fracciones de la cromatografía anterior.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol):

3400, 1770, 1725, 1680 cm^{-1}

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3 , τ):

7,97 (s, 3H)

7,70 (s, 3H)

6,37 (s, 2H)

5,37 (q, 2H, J = 12 Hz)

10 5,13 (s, 1H)

4,70 a 4,83 (m, 2H)

2,68 a 3,33 (m, 10H).

(5) Se agregan 0,745 g de anilina y 0,332 g de acetato de plata a una solución de 0,53 g de 2-oxo-3-(2-fenoacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de metilo en 30 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita durante 19 horas a la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtra la mezcla. El filtrado se lava dos o tres veces con ácido fosfórico al 5 % y varias veces con agua. Se seca el filtrado y después se destila el disolvente. La sustancia oleosa resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando cloroformo, para dar 0,395 g de un aceite incoloro de 2-oxo-3-(2-fenoacetamido)-4-anilinetio- α -isopropenil-1-azetidinetato de metilo.

25 Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):

3325, 1770, 1746, 1680 cm^{-1}

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3 , τ):

30 8,05 (s, 3H)

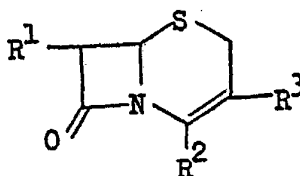
6,27 (s, 3H)

1	5,47	(s, 2H)
	5,27	(s, 1H)
	5,22	(s, 1H)
5	4,77 a 4,95	(m, 2H)
	4,92	(d, 1H, J = 5 Hz)
	4,58	(q, 1H, J = 5 y 8 Hz)
	2,54 a 3,25	(m, 10H).

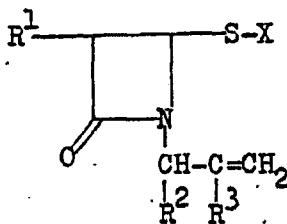
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos 3-alquil-3-cefem-4-carboxílicos de fórmula general:



donde R¹ es amino o amino sustituido, R² es carboxi o carboxi protegido y R³ es alquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en someter un compuesto de fórmula general:



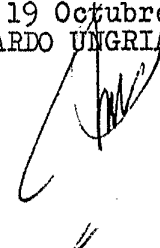
donde R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente y X es el resto de un compuesto tiólico HX, a una reacción de cierre de anillo en presencia de un agente de condensación o de un disolvente polar.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN

1 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 3-ALQUIL-3-CEFEM
-4-CARBOXILICOS.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de cuarenta y una pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 19 Octubre 1.973
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30