

438429

Int. Cl. ² : 207D

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS CEFALOSPORINAS", a favor de la firma italiana SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA S.p.A., residente en MILAN (Italia).

= . =

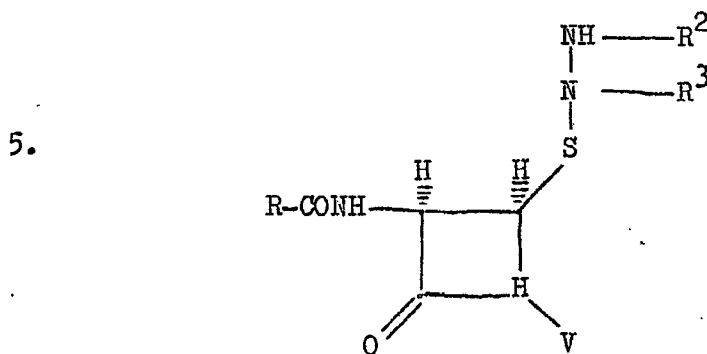
MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de cefalosporinas e intermedarios.

Más concretamente, el objeto del presente invento es un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de ácido 7-amino-cefalosporánico (7-ACA), de ácido 7-aminodesacetoxi-cefalosporánico (7-ADCA) y de los intermedarios 3-amino-2-tiohidrazoacetidinonas.

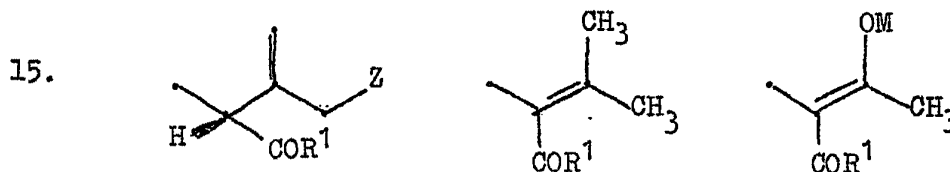
La solicitud de patente de invención número 10. 437.842 de la misma peticionaria describe y reivindica,

entre otros, 3-acilamino-2beta-tiohidrazoacetidinonas de estructura :



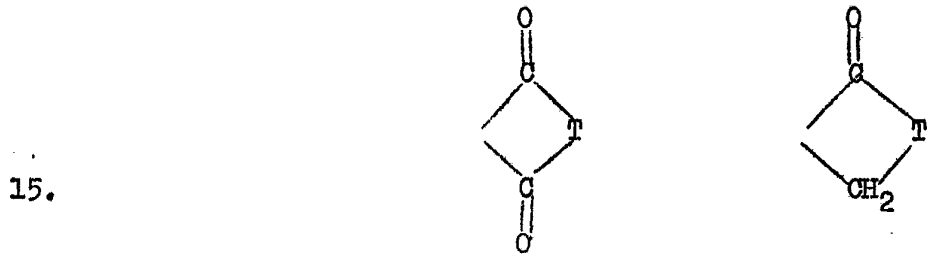
10. en donde

V puede ser hidrógeno, o un radical alifático, aromático, arilalifático o acílico, en particular los radicales:



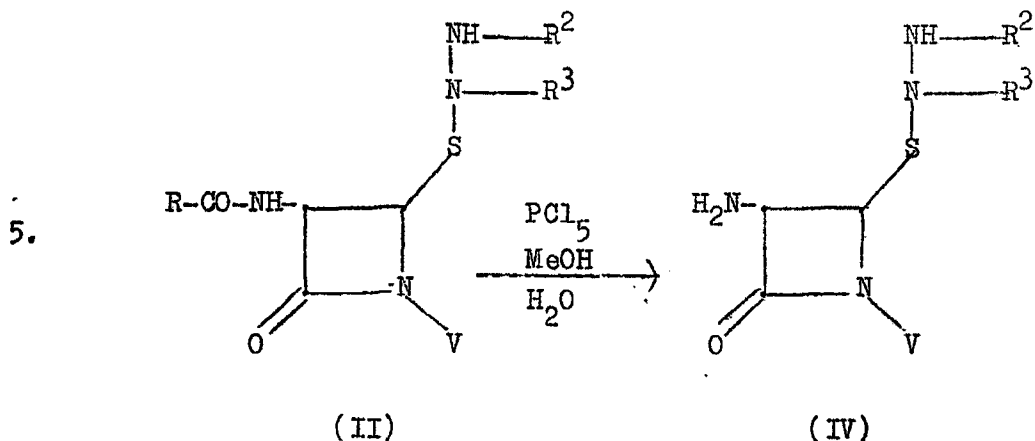
20. en donde R se toma del grupo constituido por hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y de los grupos siguientes: ciano-metilo, tienil-metilo, furil-metilo, naftil-metilo, fenil-metilo, fenoxi-metilo, fenil-isopropilo, fenoxi-isopropilo, piridil-4-tiometilo, tetrazolil -l-metilo, y R¹ se toma del grupo constituido por :
25. hidroxilo, alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono, tricloro-etoxilo, benciloxilo, p-metoxibenciloxilo, p-nitrobenciloxilo, bencihidriloxilo, trifenilmetoxilo, fenaciloxilo, p-halofenaciloxilo,

5. M es hidrógeno o alquilo inferior,
Z se toma del grupo constituido por hidrógeno,
hidroxilo, -O-alquilo, -O-CO-alquilo o de los
radicales -Br; -I, -N₃, -NH₂, -O-CO-CH₃, O-CO-
-NH₂ y S heterocíclico mononuclear nitrogenado,
R² y R³ son iguales o diferentes y representan
un alquilo inferior, un arilo mononuclear, el
grupo CN y un anillo heterocíclico mononuclear
o los radicales -COR⁴, -COOR⁴, -P(OR⁴)₂,
10. -CONHR⁴ o bien
R₂ y R₃ juntos pueden representar los radicales,



20. en donde T representa >CH₂, >N - R⁴ y R⁴
es un alquilo inferior, un arilo mononuclear
y un anillo heterocíclico mononuclear o simila-
res.

25. Ahora se ha descubierto sorprendentemente, y ello
constituye uno de los objetos del presente invento, que
dichas 3-acilamino-2-beta-tiohidrazoacetidinonas pueden des-
acilarse a 3-amino-2-beta-tiohidracetidinonas correspon-
dientes de la estructura (IV) mediante tratamiento sucesi-
vo con un agente halogenante, un alcohol alifático infe-
rior y un agente hidrolizante de conformidad con la ecua-
ción :

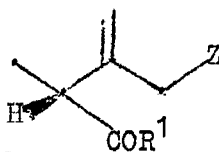


10. en donde

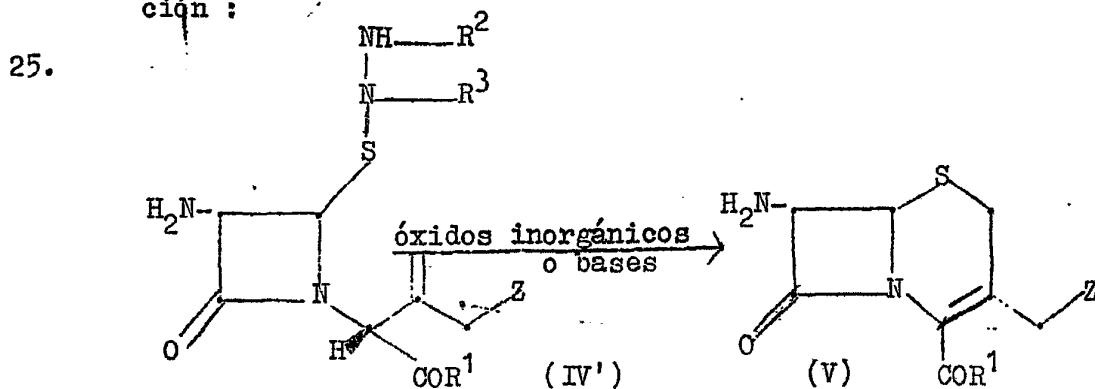
R, R², R³ y V tienen el significado antes indicado.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que cuando se hacen reaccionar dichas 3-amino-2beta-tiohidrazoacetidinonas, en donde el sustituyente V representa el radical

15. radical



20. con óxidos inorgánicos o con bases, de conformidad con las condiciones descritas y reivindicadas en la solicitud de patente de invención número 437.842, se dicilizan a derivados de 7-ACA o 7-ADCA de conformidad con la ecuación :



en donde

R^1 , R^2 , R^3 y Z tienen el significado antes indicado.

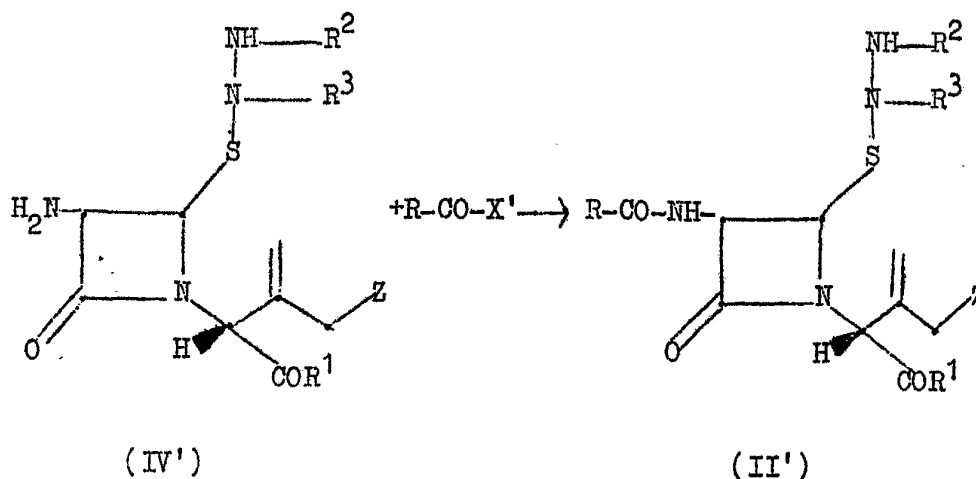
Este procedimiento, cuyos detalles se describirán más adelante, representa un método nuevo y sorprendente para la preparación de derivados de ácido 7-amino-cefalosporánico (7-ACA) y de ácido 7-amino-desacetoxicefalosporánico (7-ADCA), que son intermediarios clave en la preparación de una amplísima serie de cefalosporinas.

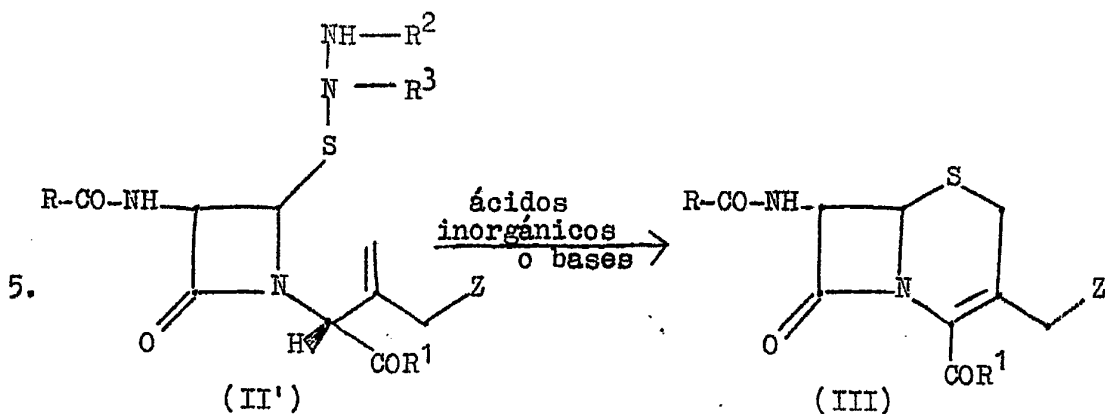
5. Otro objeto del presente invento es la preparación de cefalosporinas de estructura (III) a partir de los compuestos antes citados de estructura (IV') haciendo reaccionar estos últimos con un compuesto $R-CO-X'$ para obtener, en una primera etapa, 3-acilamino-2beta-tiohidrazoacetidionas de estructura (II'), que cuando se hacen reaccionar

10. con óxidos inorgánicos o bases, de conformidad con las condiciones descritas y reivindicadas en la solicitud de patente de invención número 437.842, dan, por último, las cefalosporinas de estructuras (III) de conformidad con la ecuación :

20.

25.





en donde

R, R¹, R², R³ y Z tienen el significado anteriormente

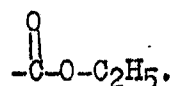
10.

expuesto y

X'

representa cloro, bromo, un hidroxilo;

un radical aciloxilo con 1 a 4 átomos de carbono o el radical



15.

En la primera etapa de conformidad con el presente invento se convierte la 3-acilamino-2beta-tiohidrazacetidinona en un imino-haluro mediante reacción con un haluro de fósforo tal como pentacloruro de fósforo en un disolvente apropiado a una temperatura comprendida entre

20.

-10°C y + 100°C, en presencia de una amina terciaria tal como piridina. Después de evaporar el disolvente bajo vacío, éste se vuelve a disolver a 0°C en un alcohol alifático inferior, de preferencia metanol, y luego se deja durante algunas horas a la temperatura del ambiente. De

25.

este modo se forma el iminoéter correspondiente. Se elimina el disolvente mediante evaporación hasta sequedad y se vuelve a disolver el residuo en un disolvente acuoso tal como tetrahidrofurano/agua para hidrolizar el iminoéter a amina (IV).

El producto de la reacción se deja a la temperatura del ambiente, luego se evapora el disolvente bajo vacío, se adiciona agua, cloruro sódico y un disolvente inmiscible en agua y se sacude la mezcla.

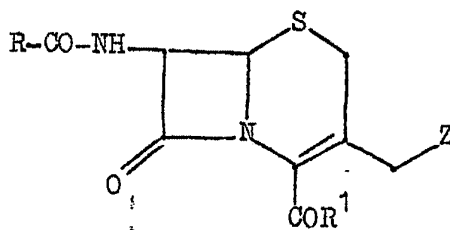
5. El producto deseado (IV) pasa totalmente a la fase acuosa de la que se extrae mediante ligera alcalinización y extracción a fondo con el disolvente inmiscible en agua.

10. La ciclización de los intermediarios (IV') a derivados de 7-ACA ó 7-ADCA (V) constituye, tal como se ha indicado anteriormente, un método nuevo y sorprendente para la preparación práctica de ácido 7-amino-cefalosporánico y ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico.

15. El compuesto intermediario (IV) se hace reaccionar en un disolvente apropiado a una temperatura comprendida entre -100°C y $+120^{\circ}\text{C}$ con óxidos inorgánicos tales como Al_2O_3 , Fe_2O_3 , Cr_2O_3 , SiO_2 , o con bases inorgánicas y orgánicas tales como KOH , Na_2CO_3 , NH_4OH , alcoholatos de metal alcalino, aminas alifáticas, aromáticas y heterocíclicas, bases de alquilamonio y resinas básicas.

20. De este modo se obtiene el derivado (V) que se aísla y purifica de forma conocida.

25. El presente invento se refiere también a una modificación del procedimiento para preparar cefalosporina de estructura (III) descrita y reivindicada en la solicitud de patente de invención número 437.842 de la misma peticionaria :



5.

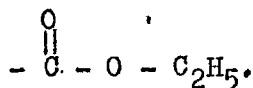
a partir de una 3-amino-2beta-tiohidrazoacetidinona de estructura (IV') descrita anteriormente. Esta se acila sobre el grupo amino en posición 3 mediante reacción con un compuesto R-CO-X' para obtener 3-acilamino-2beta-tiohidrazo-

10.

acetidinonas de estructura (II'). Estos intermediarios, descritos y reivindicados en la solicitud de patente italiana antes citada, se ciclizan por último siguiendo el mismo procedimiento mediante tratamiento con óxidos inorgánicos o bases, para dar finalmente las cefalosporinas de

15.

la citada estructura (III), en donde R, R¹ y Z tienen el significado antes indicado y X' representa cloro, bromo, un hidroxilo, un radical aciloxílico con 1 a 4 átomos de carbono, o el radical



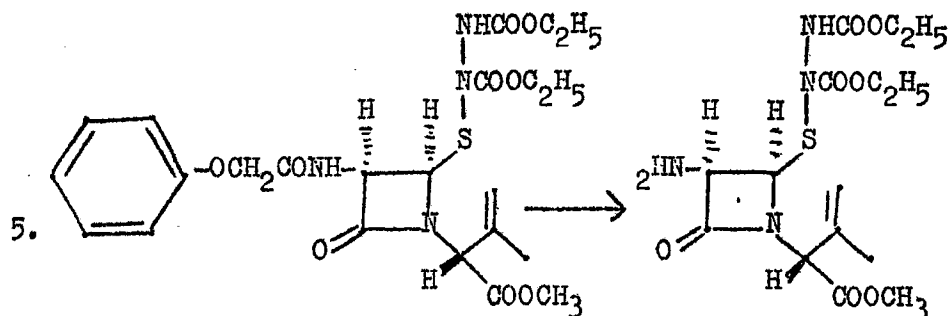
20.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin que impliquen limitación del mismo.

EJEMPLO 1

Metil-2beta-tiohidrazodicarboxiotil-alfa-isopropenil-4-oxo-3beta-amino-1-acetidin-acetato

25.



10.

Se adicionan 1,05 g de PCl_5 a una solución de 2,2 g de metil-2beta-tiohidrazodicarboxietil-alfa-isopropenil-4-oxo-3beta-fenoxiacetamido-1-acotidin-acetato en 100 cc de benceno anhidro conteniendo 1,5 cc de piridina

15.

anhidra y se calienta todo ello a 50°C durante 60 minutos. Se evapora el disolvente y se redisuelve el residuo, en -

20.

frío a 0°C , en metanol frío y se deja a la temperatura del ambiente durante dos horas. Se evapora el disolvente y se redisuelve el residuo bajo enfriamiento, con tetra -

25.

hidrofurano/agua (1:1, v/v), dejándose luego durante 30 minutos a la temperatura del ambiente. Se evapora el tetrahidrofurano bajo vacío, se adiciona agua salada y acetato de etilo y se agita. El producto requerido pasa totalmente a la fase acuosa de la que se extrae mediante alcalinización con NaHCO_3 y extracción repetida con acetato de etilo. De este modo se obtiene 1,1 g del producto deseado.

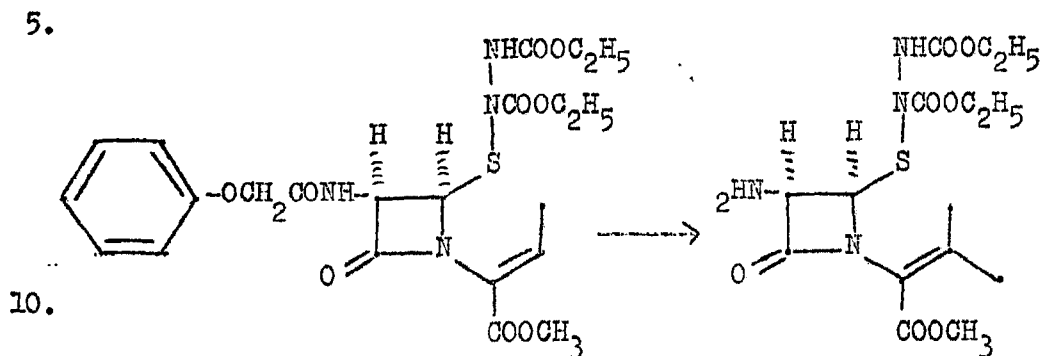
I.R. (CH_2Cl_2) : 3400 cm^{-1} (NH y NH_2)

1760 cm^{-1} (C=O beta-lactama)

1735 cm^{-1} (C=O éster y carbamatos).

EJEMPLO 2

Metil-2beta-tiohidrazodicarboxietil-alfa-isopropiliden-4-oxo-3beta-amino-1-acetidin-acetato



15. Se adicionan 2,3 g de pentacloruro de fósforo a una solución de 5,0 g de metil-2beta-tiohidrazodicarboxi-
etil-alfa-isopropiliden-4-oxo-3beta-fenoxiacetamido-1-acetidin-acetato en 250 cc de benceno anhidro conteniendo 3 cc de piridina anhidra y se calienta la mezcla durante 90 minutos a 50°C. Se evapora el benceno y se adiciona metanol anhidro a 0°C, dejándose luego la mezcla a la temperatura del ambiente durante 90 minutos más. Se evapora el metanol y se adiciona, bajo enfriamiento continuo, una mezcla de tetrahidrofurano/agua (1:1, v/v). Se deja durante 40 minutos más a la temperatura del ambiente, se evapora el tetrahidrofurano bajo vacío y se adiciona agua salada y acetato de etilo. El producto queda en la fase acuoso, el cual se alcaliniza con NaHCO₃ y se extrae repetidamente con acetato de etilo. De este modo se obtienen 3,0 g del producto.

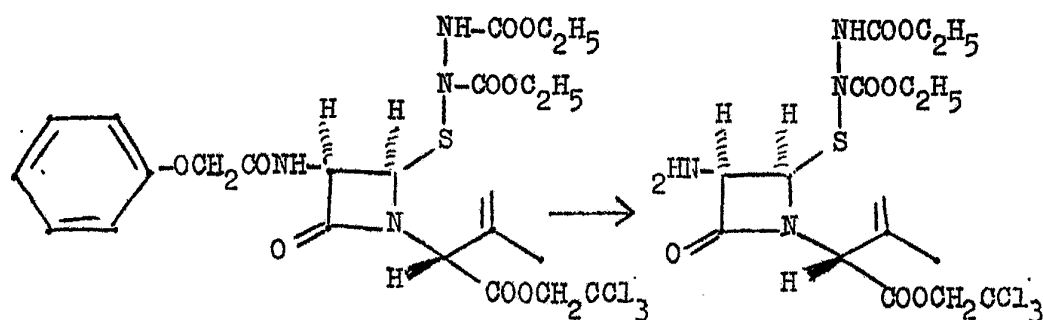
20.

25.

I.R. (CH_2Cl_2) : 3400 cm^{-1} (NH)
 1755 cm^{-1} (C=O beta-lactama)
 1725 cm^{-1} (C=O éster y carbonatos)

EJEMPLO 3

5. 2',2',2'-tricloroetil-2beta-tiohidrazodicarboxietil-alfa-isopropenil-4-oxo-3beta-amino-1-acetidín-acetato



15. Se adicionan 3 cc de piridina anhidra y 2,5 g de PCl_5 a una solución de 6,55 g de 2',2',2'-tricloroetil-2beta-tiohidrazodicarboxietil-alfa-isopropenil-4-oxo-3beta-fenoxiacetamido-1-acetidín-acetato en 200 cc de benceno anhidro y se calienta la mezcla a 50°C durante 90 minutos.
20. Se evapora el benceno y, con enfriamiento, se adiciona metanol anhidro, dejándose luego a la temperatura del ambiente durante 60 minutos. Se evapora de nuevo el disolvente y se disuelve el residuo, después de enfriarse, en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (1:1, v/v). Se deja durante otros
5. 30 minutos a la temperatura del ambiente, se evapora el tetrahidrofurano y se adiciona agua salada y acetato de etilo. Se separa la fase acuosa y luego se alcaliniza con NaHCO_3 y se extrae varias veces con acetato de etilo, lo que dá 3,7 g del producto deseado.

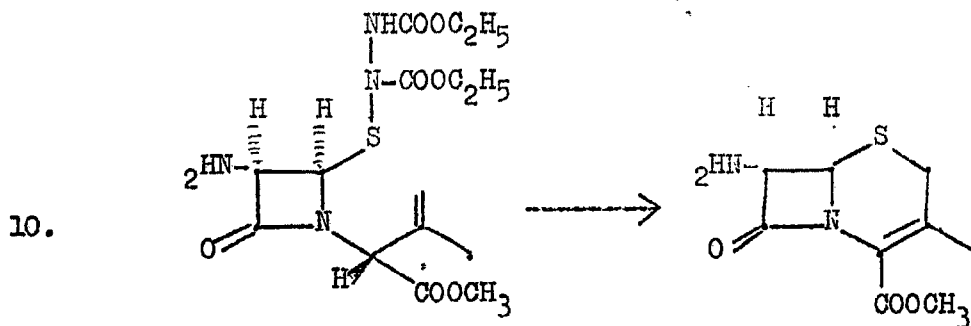
I.R. (CH_2Cl_2) : 3400 cm^{-1} (NH y NH_2)

1760 cm^{-1} (C=O beta-lactama)

1735 cm^{-1} (C=O éster y carbamatos)

EJEMPLO 4

5. Ester metílico de ácido 7-amino-desacetoxicefalosporánico



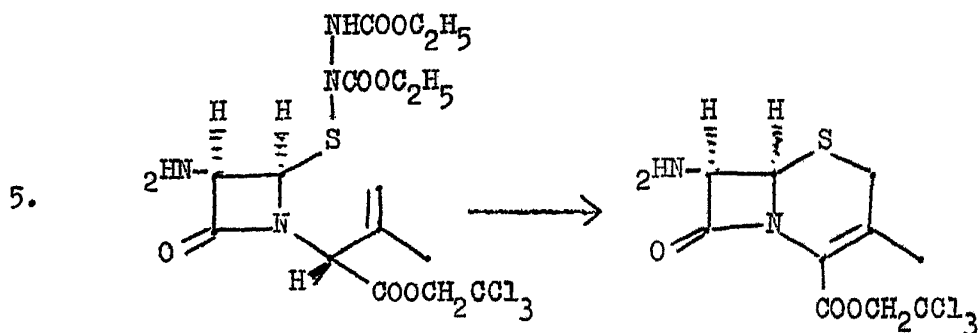
15. Se adiciona, bajo agitación magnética, una solución al 30% de KOH en agua a una solución de 2 g de metil-2beta-tiohidrazodicarboxietil-alfa-isopropenil-4-oxo-3beta-amino-1-acetidín-acetato en 100 cc de benceno y se deja el conjunto a la temperatura del ambiente durante 60 minutos. Se separa la fase orgánica y se lava varias veces con

20. agua. Se cromatografía el producto sobre sílice con boncano-acetato de etilo. De este modo se obtienen 0,800 g del producto. Punto de fusión 123° - 124°C (éster etílico). [El producto así obtenido tiene características químicas y físicas (punto de fusión, I.R., R.M.N., masa) iguales a las de

25. la muestra preparada de otro modo].

EJEMPLO 5

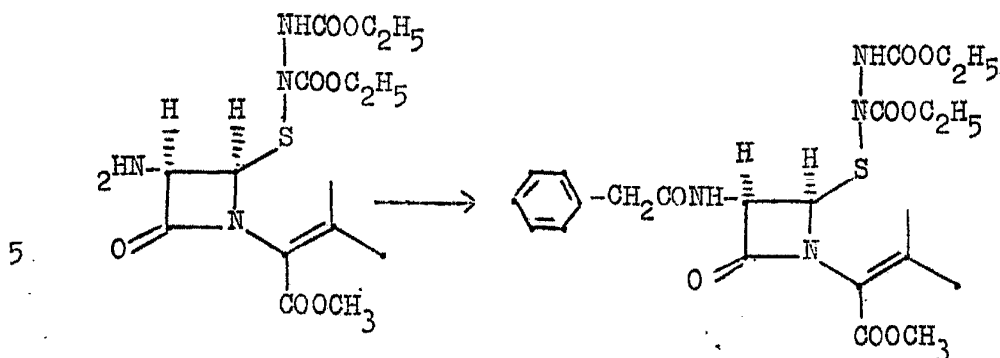
Ester 2',2',2'-tricloroetílico de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico



10. Se adiciona una solución al 30% de KOH a una solución de 2,1 g de 2',2',2'-tricloroetil-2beta-tiohidrazodicarboxietil-alfa-isopropenil-4-oxo-3beta-amino-1-acetidin-acetato en 100 cc de benceno, y se deja la mezcla bajo agitación durante 60 minutos. Se separa la fase orgánica y se agita con agua acidificada, haciendo así pasar el producto en el agua en forma de sal. Se elimina la fase orgánica, se alcaliniza la fase acuosa con NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. De este modo se obtiene 1,3 g del producto desecado. Este producto coincide con las características expuestas en la literatura (J. Org. Chem. 1971, 36, 1259). Además, cuando se trata de conformidad con métodos conocidos da el ácido 7-amino-dosacetoxicefalosporánico (7-ADCA).
- 15.
- 20.

EJEMPLO 6

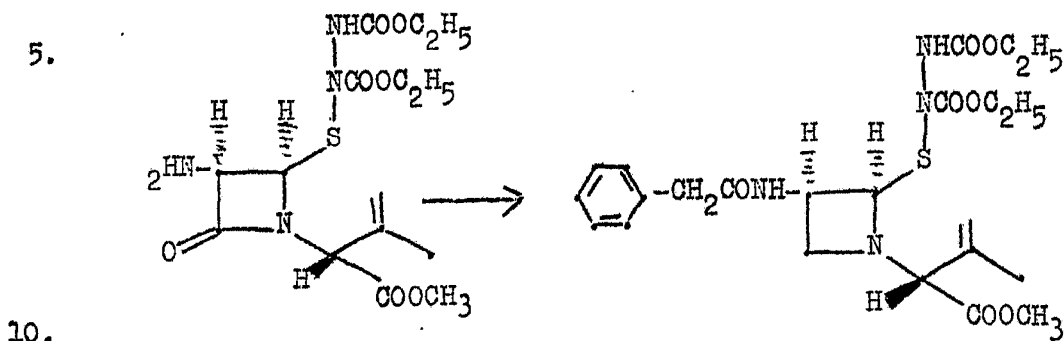
25. Metil-2beta-tiohidrazodicarboxietil-alfa-isopropilidon-4-oxo-3beta-fenilacetamido-1-acetidin-acetato



- Se agita una solución de 2,0 g de metil-2beta-tiohidrazodicarboxietil-alfa-isopropiliden-4-oxo-3beta-amino-1-acetidin-acetato en 80 cc de benceno junto con 40 cc de una solución saturada de NaHCO_3 y se adiciona a esta mezcla 1,5 cc de cloruro de ácido fonilacético a 0°C . Se mantiene bajo agitación a la temperatura del ambiente durante 60 minutos, luego se separa la fase orgánica, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. Se cromatografía el residuo sobre sílice y se eluye con benceno-acetato de etilo (70:30, v/v). De este modo se obtienen 2,1 g del producto deseado.
- IR (CHCl_3) : 3420 cm^{-1} (N-H)
20. 1765 cm^{-1} (C=O beta-lactama)
 1725 cm^{-1} (C=O éster y carbamatos)
 1670 cm^{-1} (C=O amida)
- RMN (CDCl_3) : 1,14 y 1,17 (dos t, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{-C}(\text{H}_2)\text{-}$), 2,02 y 2,19 (dos s, 6 H, 2 $\text{CH}_3\text{-C=}$), 3,57 (s, 2 H, $\text{C}_6(\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{-CO-}$), 3,67 (s, 3 H, COOCH_3), 4,08 (q, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-C}(\text{H}_3)$), 4,88 (dd, 1H, C(3)H), 5,70 (d, 1 H, C(4)H) y 6,5-7,4 delta(m, 7 H, 2 CONH y C_6H_5).
- 25.

EJEMPLO 7

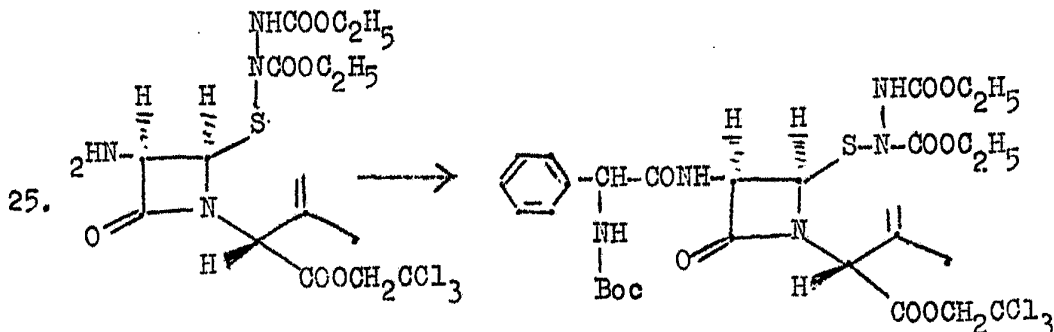
Metil-2beta-tiohidrazodicarboxiutil-alfa-isopropenil-4-
-oxo-3beta-fenil-acetamido-1-acetidn-acetato



Se prepara de modo análogo al producto del ejemplo 6. El producto obtenido, cuando se trata con bases según la modalidad conocida, dá la desacetoxicefalosporina correspondiente con características iguales a una muestra preparada de otro modo, y a los datos expuestos en la literatura.

EJEMPLO 8

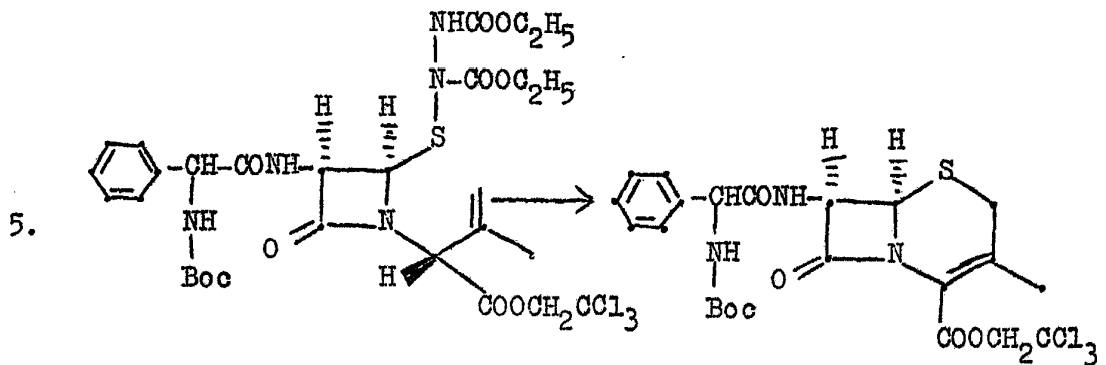
20. 2',2',2'-tricloroetil-2beta-tiohidrazodicarboxiutil-alfa-
-isopropenil-4-oxo-3beta-[N-(tercibutoxicarbonil)-D-alfa-
-fenilglicinamido]-1]acetidin-acetato



- Se adiciona a -15°C y bajo agitación una solución de 1,1 g de carbotorbutoxifenilglicina y 0,62 m de trietilamina en 10 cc de cloruro de metileno a 0,4 cc de clorofornato de etilo disuelto en 10 cc de cloruro de metileno anhidro. Se deja durante 30 minutos bajo estas condiciones.
5. En esta etapa se adiciona lentamente, bajo agitación, una solución de 1,7 g de 2',2',2'-tricloroetil-2beta-tiohidrazo-dicarboxietil-alfa-isopropenil-4-oxo-3beta-amino-1-acetidina-acetato en 30 cc de CH_2Cl_2 . Se deja durante 3 horas a -10°C , y luego se adiciona agua y CH_2Cl_2 . Se separa la fase orgánica, se extrae de nuevo la fase acuosa con CH_2Cl_2 y se secan y evaporan las fases orgánicas para obtener un residuo que cromatografiado sobre sílice con benceno-acetato de etilo (80:20, v/v) da 2,1 g del producto deseado.
10. RMN (CDCl_3) : 1,14 y 1,17 (dos t, 6 H, 2 $\text{CH}_3\text{-C}(\text{H}_2)$), 1,40 (s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,94 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 4,08 (q, 4 H, 2 $\text{CH}_2\text{-C}(\text{H}_3)$), 4,90 (s, 1H, $-\text{N}-\underset{|}{\text{CH}}-\text{COO}-$), 4,88 y 5,00 (2 d, 2 H, C= $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$) 5,07 y 5,16 (s alargado, 2 H, $=\text{CH}_2$), 5,28 (s, 1 H, $\text{C}_6(\text{H}_5)-\underset{|}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{N}}{\text{C}}}-$), 5,3-5,7 (m, 2 H, H de beta-lactama) y 6,5-8,0 delta (m, 8 H; 3 NH y H aromático).
15. 20. 25.

EJEMPLO 9

2',2',2'-tricloroetil-7-[N-(tercibutoxicarbonil)-D-a-fenilglicinamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxilato



10. Se agita, en presencia de un exceso de Al_2O_3 , una solución de 0,4 g de 2',2',2'-tricloroetil-2beta-tiohidrazodicarboxietil-alfa-isoproponil-4-oxo-3beta-[N-tercibutoxicarbonil)-D-alfa-fenilglicinamido]-1-acetidin-acetato en 100 cc de benceno. Se deja bajo estas condiciones durante 2 horas, luego se separa por filtración del Al_2O_3
15. y se cromatografía el residuo sobre sílice, eluyéndose con benceno-acetato de etilo (90:10, v/v), para obtener 200 mg del producto cefalosporánico. Este producto tiene las características expuestas en la literatura (J. Org. Chem. 1971, 36, 1259) y cuando se trata según métodos conocidos
20. dá ácido 7-(D-amino-alfa-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, con las mismas características que se exponen en la literatura. (J. Org. Chem. 1971, 36, 1259).

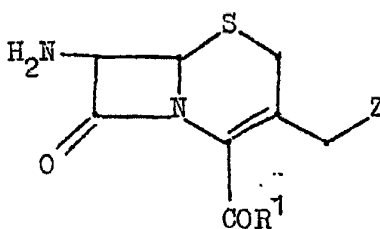
REIVINDICACIONES

25. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 23887 A/74 del 12 de junio de 1974.

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos cefalosporánicos, esencialmente de derivados de

ácido 7-amino-cefalosporánico y ácido 7-amino-desacetoxi-
defalosporánico de estructura :

5.



(V)

10. en la que

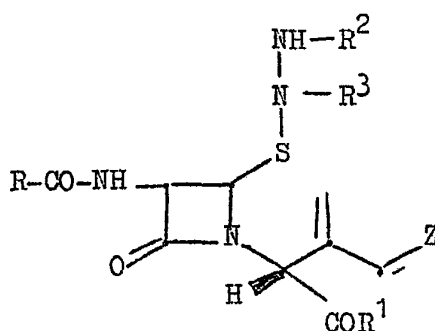
R^1 se toma del grupo constituido por hidroxilo, alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono, tricloroetoxilo, benciloxilo, p-metoxibenciloxilo, p-nitrobenciloxilo, benzohidroxilo, trifenilmetoxilo, fenaciloxilo, p-halofenaciloxilo,

15.

Z se toma del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, -O-alquilo, -O-CO-alquilo, o de los radicales -Br, -I, -N₃, -NH₂, -O-CO-CH₃, O-CO-NH₂, y S heterocíclico mononuclear,

20. a partir de una 3-acilamino-2beta-tiohidrazoacetidinona

25.

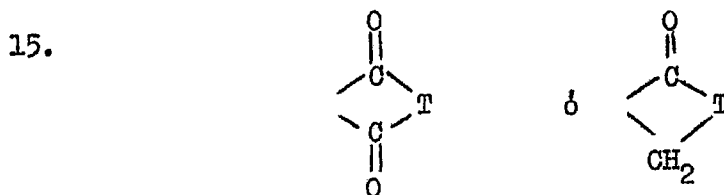


(II')

en la que

- R se toma del grupo constituido por hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y de los grupos siguientes: ciano-metilo, tienil-metilo, furil-metilo, naftil-metilo, fenil-metilo, fenoxi-metilo, fenil-isopropilo, fenoxi-isopropilo, piridil-4-tiometilo, tetrazolil-1-metilo, y los grupos R^2 y R^3 , iguales o diferentes representan un alquilo inferior, un arilo mononuclear, el grupo CN y un anillo heterocíclico mononuclear o los radicales $-COR^4$, $-COOR^4$, $-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}- (OR^4)_2$ $-\text{CONHR}^4$; o bien
- 5.
- 10.

R_2 y R_3 juntos pueden representar los radicales :



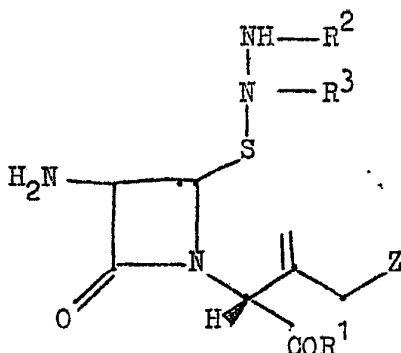
en donde

- T representa $>CH_2$, $>N-R^4$ y R^4 es un alquilo inferior, un arilo mononuclear y un heterociclo mononuclear o similares,
- 20.

- caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto (II) con un haluro de fósforo tal como pentacloruro de fósforo u oxiclорuro de fósforo en presencia de una amina terciaria tal como piridina, el cloruro imino correspondiente se hace reaccionar con un alcohol alifático inferior y se hidroliza el iminoéter así formado con agua en un medio ácido y se hace reaccionar por último, en un disolvente apropiado
- 25.

y a una temperatura comprendida entre -100°C y $+120^{\circ}\text{C}$, la 3-amino-2beta-tiohidrazoacetidinona resultante de estructura:

5.



(IV)

10.

en donde

15. R^1 , R^2 , R^3 y Z tienen el significado antes indicado con un compuesto elegido del grupo constituido por óxidos inorgánicos básicos o débilmente ácidos, de bases inorgánicas y orgánicas, para obtener, finalmente, el compuesto deseado (V) que se aísla y purifica de forma conocida.

20.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los óxidos inorgánicos básicos o débilmente ácidos utilizados para convertir el intermediario (IV') en el compuesto deseado (V) se toman del grupo constituido por óxidos de aluminio, hierro, cromo, o silicio, solos o en mezcla con otros compuestos inorgánicos.

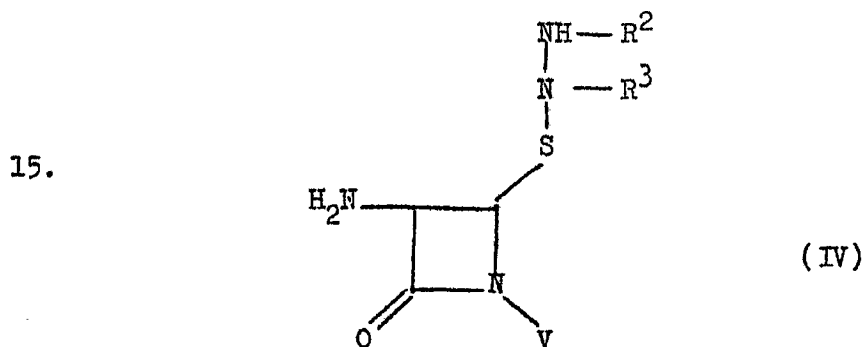
25.

3.- Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las bases inorgánicas utilizadas para convertir el intermediario (IV') en el compuesto deseado (V) se toman del grupo constituido por hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, hidróxido amónico, carbonatos alcalinos y alcoholatos alcali-

nometálicos.

4.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las bases orgánicas utilizadas para convertir el intermediario (IV') en el compuesto (V) deseado se toman del grupo constituido por aminas alifáticas, aromáticas y heterocíclicas y resinas de intercambio básicas.

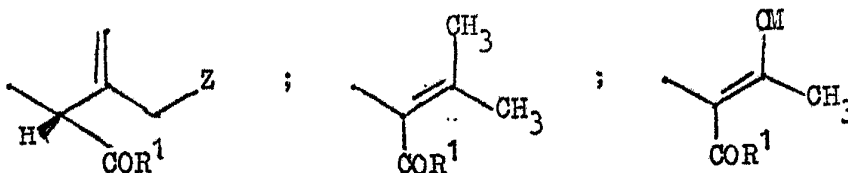
5.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado en que particularmente cuando el producto adopta la estructura de una 3-amino-2beta-tiohidrazoacetidinona de fórmula



20. en donde

V puede ser hidrógeno, o un radical alifático, aromático, arilalifático o acílico, y en particular los radicales

25.

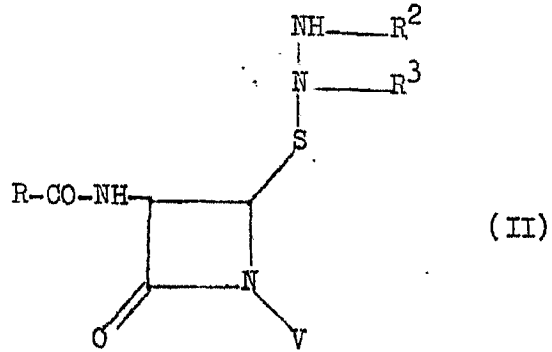


y en donde

R^1 , R^2 , R^3 y Z tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, y

M es hidrógeno ó alquilo inferior

5. se convierte un compuesto de estructura :



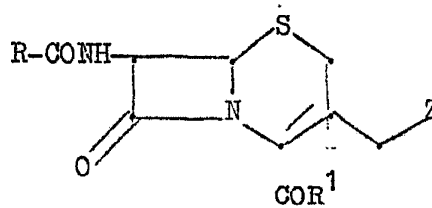
10.

en donde

R tiene el significado expuesto en la reivindicación 1,

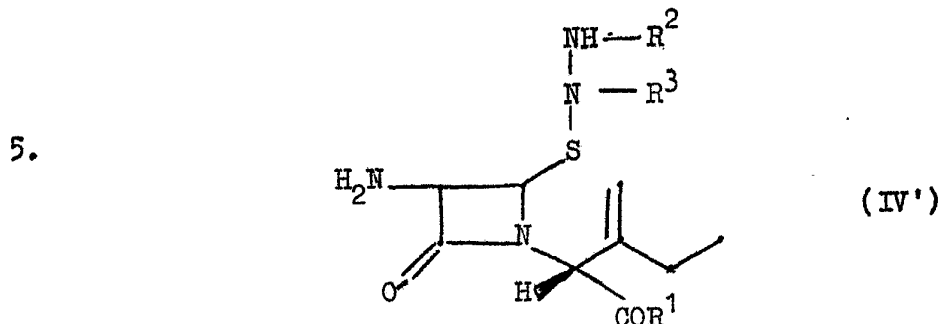
15. en imino-cloruro, imino-éter y luego se hidroliza con agua en un medio ácido para obtener, por último, el compuesto (IV) deseado.

6.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que también particularmente, cuando el
20. producto adopta la estructura de las cefalosporinas de fórmula (III):

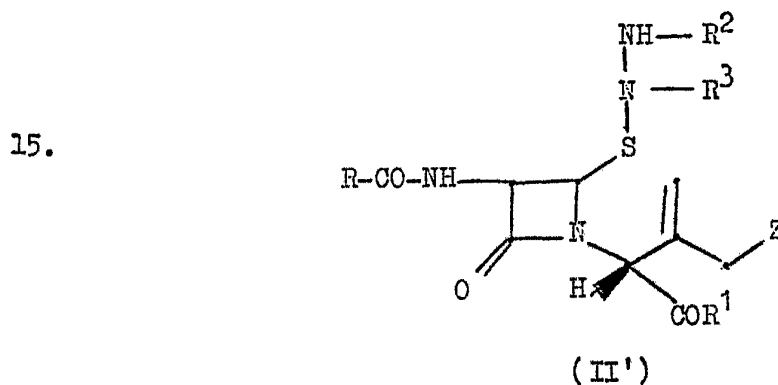


25.

se hace reaccionar una 3-amino-2beta-tiohidrazoacetidinona de estructura (IV') :



10. formado como compuesto intermediario, según se define en la reivindicación 1. con un compuesto R-COX, resultando una 3-acilamino-2beta-tiohidrazoacetidinona de estructura:



20. en donde

R, R¹, R², R³, Z tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, y

X' representa cloro, bromo, un hidroxilo, un radical aciloxílico con 1 a 4 áto-

25. mos de carbono o el radical

$\overset{O}{\parallel}$
-C-O-C₂H₅, y luego se cicliza dicho

compuesto (II') a (III').

7.- Procedimiento para la preparación de compuestos cefalosporánicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11 Junio 1975

5.

p.a.

p.p. JAIME ISERN

~~Firmado: JOSE E. NÚÑO~~

MLA.