



ESPAÑA

COMO DIVISIONAL DE LA
PATENTE DE INVENCION
Nº 419.803 del 19.10.73

(19) ES	(11) NÚMERO 443.599	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 17.12.75	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO 125574/72	(32) FECHA 13.12.72	(33) PAIS japonesa
---	------------------------	-----------------------

(43) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(54) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 3-ALQUIL-3- CEFEM-4-CARBOXILICOS.
--

(71) SOLICITANTE (S) FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, OSAKA, Japón.

(72) INVENTOR (ES) TAKASHI KAMIYA; TSUTOMU TERAJI; MASASHI HASHIMOTO; OSAMU NAKAGUTI; y TERUO OKU, todos de nacionalidad japonesa. Los cuales cedieron sus derechos a la Compañía Solicitante.

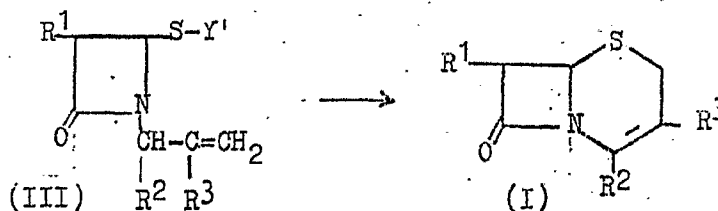
(73) TITULAR (ES) El mismo solicitante.
--

(74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.
--

POOR
QUALITY

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos 3-alkil-3-cefem-4-carboxílicos.

De acuerdo con esta invención, se proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de ácidos 3-alkil-3-cefem-4-carboxílicos que están indicados en el siguiente esquema:



donde R¹ es amino o amino sustituido, R² es carboxi o carboxi protegido, R³ es alquilo inferior e Y' es un resto de amonio o amina alifática saturada o una amina cíclica secundaria.

15 Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de ácidos 3-alkil-3-cefem-4-carboxílicos (I), que son compuestos conocidos que presentan propiedades antibacterianas.

20 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-)alquil- (inferior)amino, mono(o di-)alquenil(inferior)amino, alquilidén(inferior)amino, aralquilidén(inferior)amino, acilamino y amino sustituido con otros grupos protectores del amino distintos de los grupos acilo; los grupos alquilo(inferior) adecuados en los mono(o di-)alquil(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 alquilideno(inferior) adecuados en los grupos alquilidén(inferior)amino son etilideno, propilideno, butilideno, etc.;

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

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

10 los grupos acilo alifáticos adecuados, son grupos al-
canoilo inferiores o superiores, saturados o insaturados,
que pueden estar ramificados o que pueden contener un anillo
cíclico, tales como grupos acilo alifáticos inferiores o su-
periores, por ejemplo alcanilo inferior (v.g. formilo, ace-
talo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo,
oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc.), alcanilo supe-
rior (v.g. octanoilo, lauroilo, palmitoilo, etc.), alquenoilo
15 inferior (v.g. acrililo, crotonoilo, etc.), alquinoilo in-
ferior (v.g. propinoilo, etc.), cicloalcancarbonilo infe-
rior o superior (v.g. ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocar-
bonilo, cicloheptanocarbonilo, etc.), cicloalquil(inferior)-
alcanoilo inferior o superior (v.g. ciclopentilacetilo, ciclo-
20 hexilacetilo, cicloheptilacetilo, ciclohexilpropionilo, ciclo-
heptilpropionilo, etc.), cicloalcadiencarbonilo inferior o
superior (v.g. dihidrobenzoilo, etc.), cicloalcadienil(infe-
rior o superior)alcanoilo(inferior)(v.g. dihidrofenilacetilo,
dihidrofenilpropionilo, etc.), etc. y grupos acilo alifáti-
25 cos, inferiores o superiores, conteniendo un átomo de oxíge-
no o azufre, por ejemplo alcoxi(inferior)alcanoilo(inferior)
(v.g. metoxiacetilo, etoxiacetilo, metoxipropionilo, etc.),
alquil(inferior)tioalcanoilo(inferior) (v.g. metiltioacetilo,
etiltioacetilo, metiltiopropionilo, etc.), alquenil(inferior)-
30 tioalcanoilo(inferior) (v.g. aliltioacetilo, aliltiopropioni-

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 are-
mático, como benceno, naftaleno y similares, son, por ejem-
plo, arilcarbamoilo (v.g. fenilcarbamoilo, etc.), ariloilo
20 (v.g. benzoilo, toluoilo, naftoilo, α -metilnaftoilo, ftaloilo,
benzosulfonilo, tetrahidronaftoilo, indancarbonilo, etc.),
aralcancilo(inferior) (v.g. fenilacetilo, fenilpropionilo,
fenilbutirilo, tolilacetilo, xililacetilo, naftilacetilo,
25 tetrahidronaftilacetilo, indanilacetilo, etc.) y el átomo
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-
30 butirilo, xililoxiacetilo, etc.), ariloxicarbonilo (v.g.
fenoxicarbonilo, xililoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, inda-

1 niloxicarbonilo, etc.), aralcoxi(inferior)carbonilo (v.g. benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.), ariltioalcanoilo(inferior) (v.g. feniltioacetilo, feniltiopropionilo, etc.), arilglioxiloilo (v.g. fenilglioxiloilo, etc.), etc.;

5 los grupos acilo adecuados que contienen un anillo heterocíclico son, por ejemplo, carbonilo heterocíclico o alcanilo inferior heterocíclico;

10 el heterociclo en el carbonilo heterocíclico o en el alcanilo inferior heterocíclico puede ser saturado o insaturado, monocíclico o policíclico y puede contener por lo menos 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 conteniendo un átomo de azufre (v.g. benzotienilo, etc.), un 15 compuesto heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros conteniendo un átomo de oxígeno (v.g. furilo, 2-(σ 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(σ 3)H-pirrolilo, 2(σ 3)-pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), un compuesto heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros, conteniendo 1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperadinilo, etc.), 25 un compuesto heterocíclico condensado insaturado, conteniendo de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, 1(σ 2)H-indazolilo, 1(σ 2)H-benzotriazolilo, etc.), un compuesto heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, conte-

30

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.), alquenilo 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 pencilo, fenétilo, 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. metoxicarbonilmetoxi, etoxicarboniletoxi, 1-ciclopropil-
etoxicarbonilmetoxi, terc-butoxicarbonilmetoxi, etc.), nitro,
sulfo, amino, azido, mercapto, carboxi, hidroxilo, 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, hidroxilo, mercapto, carboxi, etc., el grupo funcional
puede estar protegido con un grupo protector apropiado; los
15 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-hidroxilo-5-clorobencilideno, 2-hidroxilo-1-
20 naftilmetileno, 3-hidroxilo-4-piridilmetileno, 1-metoxicarbo-
nil-2-propilideno, 1-etoxicarbonil-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-etoxicarbo-
25 nilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-ace-
tilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxociclohexilideno, (en-
tre estos, los radicales 1-metoxicarbonil-2-propilideno y
2-etoxicarbonilciclohexilideno pueden ser representados como
radicales 1-metoxicarbonil-1-propen-2-ilo y 2-etoxicarbonil-
30 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-metil-tioacetilo, 2-etiltioacetilo, 3-metiltiopropionilo, etc.),

30 (3) alquenil(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. fenilglicilo, 3-amino-3-fenilpropionilo, etc.),

(11) fenil e hidroxialcanoilo(inferior) (v.g. 2-hidroxialcanoilo, 2-hidroxialcanoilo, 2-hidroxialcanoilo, etc.),

15 (12) fenil y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. N-metoxicarbonilfenilglicilo, N-etoxicarbonilfenilglicilo, N-(1-ciclopropiletoksi)carbonilfenilglicilo, N-terc-butoxicarbonilfenilglicilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonil-amino-3-fenilpropionilo, etc.),

20 (13) fenil y trihaloalcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. N-tricloroetoxicarbonilfenilglicilo, 3-tricloroetoxicarbonilamino-3-fenilpropionilo, N-tribromo-etoxicarbonilfenilglicilo, etc.),

25 (14) fenil y alcanoil(inferior)oxi-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-formiloxi-2-fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, 3-propioniloxi-3-fenilpropionilo, etc.),

(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-
5 (3 ó 4)-acetamidobenzosulfonilo, 2-(3 ó 4)-propionamidoben-
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)-
20 hidroxifenil]acetilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)carbonilamino-2-
[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)
(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-ciclopropiletoxi)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-ciclopropiletoxi)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-ciclopropiletoxi)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.),

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

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

15 (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.),

20 (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.),

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

30 (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) dihidropiraniil 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.),

25 (47) dihidropiraniil y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)acetilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)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 R_2 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, 15 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-butílico, 4-pentílico, etc.) o cicloalquílicos inferiores o superiores (v.g. ciclopentílico, ciclohexílico, cicloheptílico, 20 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)alquílicos inferiores (v.g. metiltioetílico, etiltioetílico, metiltiopropílico, etc.), ésteres dialquil(inferior)amínicos (v.g. dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etc.), ésteres alquiliden(inferior)amino (v.g. etilidenamino, propilidenamino, isopropilidenamino, etc.), ésteres 25 alquil(inferior)sulfenilalquílicos inferiores (v.g.

30

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

5 los ésteres adecuados que contienen un anillo aromático son, por ejemplo, ésteres arílicos (v.g. fenílico, xilílico, toílico, naftílico, indanílico, dihidroantrílico, etc.),
10 ésteres aralquílicos inferiores (v.g. bencílico, fenético, 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 silílicos, los ésteres alifáticos y los ésteres que contienen un anillo aromático heterocíclico pueden
5 contener de 1 a 10 sustituyentes apropiados tales 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., por ejemplo,
10 ésteres mono(di o tri)haloalquílicos inferiores (v.g. clorometílico, bromoetílico, diclorometílico, 2,2,2-tricloroetílico, 2,2,2-tribromoetílico, etc.), ésteres cianoalquílicos inferiores (v.g. cianometílico, cianoetílico, etc.), ésteres
15 mono(di, tri, tetra o penta)halofenílicos (v.g. 4-clorofenílico, 3,5-dibromofenílico, 2,4,5-triclorofenílico, 2,4,6-triclorofenílico, pentaclorofenílico, etc.), ésteres alcano(inferior)sulfonilfenílico (v.g. 4-metanosulfonilfenílico, 2-etanosulfonilfenílico, etc.), ésteres 2-(3 ó 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
20 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-trimetoxibencílico, etc.), ésteres hidroxí y dialquil-

25
30

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-alquíl(inferior)amidas (v.g. N-metilamida, N-etilamida, etc.), N,N-dialquíl(inferior)amidas (v.g. N,N-dimetilamida, N,N-dietilamida, N-metil-N-etilamida, etc.), N-fenilamida, o una amida con pirazol, imidazol, 4-alquíl(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 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, etc.), ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, saturados o insaturados (v.g. ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido crotonico, ácido valérico, ácido propiónico, etc.), ácidos halocarboxílicos alifáticos inferiores, saturados o insaturados (v.g. ácido cloroacético, ácido 3-cloro-2-pentenoico, ácido 3-bromo-2-butenoico, 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.;

15

20

25

30

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

el término "alquilo inferior" para R³ significa un grupo 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 una amina alifática" para Y' significa un resto obtenido suprimiendo un átomo de hidrógeno de la amina utilizada como reactivo en el procedimiento y

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.;

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

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

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

30 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

1 ramificada o puede contener un anillo cíclico.

Los compuestos de esta invención (I) se preparan por un procedimiento que consiste en someter el producto (III) a una reacción de cierre del anillo, en presencia de un agente de condensación.

5 El procedimiento puede llevarse a cabo en presencia de un agente de condensación y un disolvente como los indicados a continuación: El agente de condensación empleado para este fin puede ser, por ejemplo, un ácido orgánico como los ácidos acético, propiónico, benzóico, sulfónicos, toluensulfónicos, etc.; un ácido inorgánico como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, hidrazoico, 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.; óxido de mercurio, óxido cuproso, etc.; una sal amínica orgánica en la que la amina orgánica puede ser metilamina, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, anilina, toluidina, metilanilina, dietilanilina, piridina, α -picolina, etc. y similares y una base como un hidróxido de metal alcalino (v.g. hidróxido sódico, hidróxido magnésico, etc.), un alcóxido de metal alcalino (v.g. metóxido sódico, etóxido potásico, propóxido magnésico, terc-butóxido potásico, etc.), una base inorgánica (v.g. cianuro sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, azida sódica, azida potásica, etc.) y una base orgánica (v.g. trimetilamina, trietilamina, dimetilaminilina, 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 reacción, puede emplearse una solución regu-

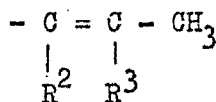
1 ladora en lugar de la sal de un ácido, con el mismo fin.

En el caso de que se utilice como base la solución re-
gulara o una base en estado líquido, la reacción puede lle-
varse a cabo en un disolvente como dimetilformamida, acetona,
5 diclorometano, cloroformo, dimetilacetamida, carbonato de
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 regulara o la base
en estado líquido, la reacción puede llevarse a cabo sin di-
10 solvente.

La reacción puede efectuarse en un disolvente polar como
formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfos-
forotriamida, agua, un alcohol (v.g. metanol, etanol, propa-
nol, etc.), dimetilsulfóxido o similares.

15 La temperatura de reacción del procedimiento no es espe-
cialmente crítica y habitualmente la reacción se lleva a cabo
a la temperatura ambiente.

Durante la reacción puede obtenerse un subproducto que
se forma por transposición del grupo de fórmula $-\overset{\text{R}^2}{\text{C}}-\overset{\text{R}^3}{\text{C}}=\text{CH}_2$ del
20 compuesto (III) en un grupo de fórmula:



25 Los compuestos (I) de esta invención pueden ser fácil-
mente separados eliminando el subproducto por métodos con-
vencionales.

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

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.

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-azetidinacetato de 2,2,2-
5 triclороетило 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-triclороетило,
p.f. 162°C.

15 (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-azetidinacetato de metilo
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 sometió a cromatogra-
20 fía en columna de gel de sílice para obtener 3-metil-7-(2-
fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de metilo, p.f. 124°C.

25 (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-azetidinacetato de 2,2,2-triclороетило
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
unas agujas incoloras de 3-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-ce-
5 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-
10 etilo, en 20 ml de acetonitrilo, a la temperatura ambiente y
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
etílico 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
20 0,53 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)-
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-
fía 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 (CDCl₃, 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 sustancia oleosa resultante se somete a cromatografía sobre 15 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°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 vez completada la reacción, la mezcla se vierte en 100 ml de 25 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 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°C.

30

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.).

(16) 3-metil-7-[2-(p-hidróxifenil)-2-(1-ciclopropil-
etoxi)carbonilaminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo, espectro de absorción infrarrojo (película
30 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-butil-4-hidroxibencilo, espectro de absorción infrarrojo: 1780, 1730, 1665 cm^{-1} .

(19) 3-metil-7-[N-(1-ciclopropiletoksi)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
20 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 (CDCl_3 , τ)

30

9,18	(t, 3H, $J = 6$ Hz)
8,67	(m, 2H)
8,10	(s, 3H)
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.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol):

3250, 1773, 1725, 1650 cm^{-1} .

Espectro de resonancia magnética nuclear* (CDCl₃, τ)

25	7,84	(s, 3H)
	6,73 a 6,44	(AB q, 2H, J = 18 Hz)
30	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-ciclopropiletoksi)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-ciclopropiletoksi)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-
10 etilo en 20 ml de acetato de etilo, entre -10 y -15°C y a la
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-azetidinaacetato 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):

8,37 a 8,77 (m, 6H)

7,95 (s, 3H)

30

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-anilinetio- 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.

10

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-anilino- 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-anilino- 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-fenoxiacetamido)-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-fenoxiacetamido)-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):

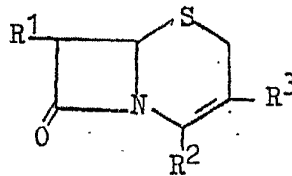
	8,05	(s, 3H)
30	6,27	(s, 3H)

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

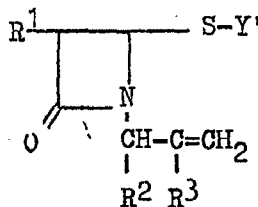
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

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 cada uno de ellos los definidos anteriormente e Y' es un resto de amoniaco o de una amina alifática saturada o una amina cíclica secundaria, a una reacción de cierre de anillo en presencia de un agente de condensa-

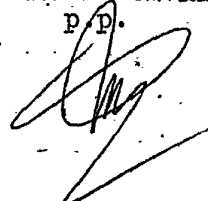
1 ción.

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

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

Madrid, 17 diciembre 1.975
BERNARDO UNGRIA

P. P.



10

15

20

25

30