



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	443.651	20	A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	18.12.75		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		Japón
105559/1972	20.10.72	II
125576/1972	13.12.72	II
128660/1972	20.12.72	II
128658/1972	20.12.72	II
1201/1973	23.12.72	II

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PENAMA Y CEFAMA

71 SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL, CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3.4-chome, Doshomachi, Higshi-ku, OSAKA, Japón

72 INVENTOR (ES)

Takashi Kamiya, Tsutomu Teraji, Masashi Hashimoto, Osamu Nakaguti, Tervo Oku, japoneses, los cuales han cedido sus derechos a la Cía. solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

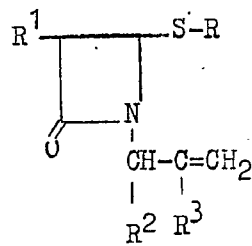
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

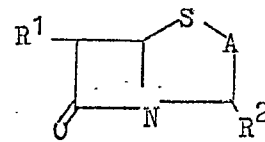
Esta invención se refiere a derivados de penama antibacterialmente activos y a procedimientos para su preparación.

5

El procedimiento de esta invención está indicado en el siguiente esquema:



(II)



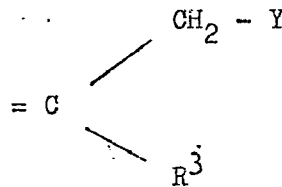
(Ia)

10

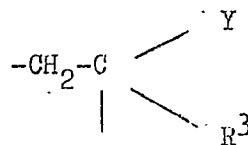
15

donde R^1 es amino o amino sustituido, R^2 es carboxi o carboxi protegido, R^3 es el alquilo inferior, R es un resto de un compuesto tiófico HR, o amino o un resto de una amina y A es un grupo de fórmula

20



o



25

30

1 donde R^3 es el definido anteriormente e Y es el resto de un nucleófilo.

5 Los compuestos (II) a utilizar como compuestos de partida en el procedimiento de esta invención pueden ser preparados por reacción del correspondiente compuesto 1-óxido de ácido 2-metil-2-alquil(inferior)-6-penam sustituido-3-carboxílico con el correspondiente compuesto tiólico.

10 En la descripción que antecede y en la que sigue, el término "amino sustituido" para R^1 significa grupos amino sustituidos adecuados que incluyen hidrazino, mono(o di)alquil(inferior)amino, mono(o di)alquenil(inferior)amino, alquiliden(inferior)amino, aralquiliden(inferior)amino, acilamino
15 o un grupo amino sustituido con otros grupos protectores del amino distinto de los grupos acilo; los grupos alquilo inferior adecuados en el mono(o di)alquil(inferior)amino son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc; los grupos
20 alquenilo inferior adecuados en el mono(o di)alquenil(inferior)amino son alilo, 2-butenilo, etc; los grupos alquilideno inferior adecuados en el alquiliden(inferior)amino son etilideno, propilideno, butilideno, etc; los grupos
25 aralquilideno inferior adecuados en el aralquiliden(inferior)amino son benzilideno, fenetilideno, etc.;

30

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

5 los grupos acilo alifáticos adecuados son grupos alcanilo inferiores o superiores, saturados o insaturados, que pueden estar ramificados o que pueden contener un anillo cíclico, tales como los grupos acilo alifáticos inferiores o superiores, por ejemplo alcanilo inferior (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.), alquinoilo inferior (v.g. propinoilo, etc.), cicloalcanocarbonilo inferior o superior (v.g. ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo, etc.), cicloalquil(inferior o superior)alcanoilo(inferior) (v.g. ciclopentilacetilo, ciclohexilacetilo, cicloheptilacetilo, ciclohexilpropionilo, cicloheptilpropionilo, etc.), cicloalcadienocarbonilo inferior o superior (v.g. dihidrobenzoilo, etc.), cicloalcadienil(inferior o superior)alcanoilo(inferior) (v.g. dihidrofenilacetilo, dihidrofenilpropionilo, etc.), etc. y los grupos acilo alifáticos inferiores o superiores que contienen un átomo de oxígeno o de azufre, por ejemplo alcoxi(inferior)alcanoilo(inferior) (v.g. metoxiacetilo, etoxiacetilo, metoxipropionilo, etc.), alquil(inferior)tioalcanoilo(inferior) (v.g. metiltioacetilo, etiltioacetilo, metiltiopropionilo, etc.), alquencil(inferior)tioalcanoilo(inferior) (v.g. aliltioacetilo, aliltiopropionilo, etc.), cicloalquil(inferior o superior)tioalcanoilo(inferior) (v.g. ciclopentiltioacetilo, ciclohexiltiopropionilo, cicloheptiltioacetilo, etc.), ci-

10

15

20

25

30

1

5

10

15

20

25

30

cicloalcoxi(inferior o superior)alcanoilo(inferior) (v.g. ciclo-
pentiloxiacetilo, ciclohexiloxipropionilo, etc.); cicloalca-
no(inferior o superior)dieniloxialcanoilo(inferior) (v.g.
dihidrofenoxiacetilo, dihidrofenoxi propionilo, etc.), ciclo-
alcano(inferior o superior)dieniltioalcanoilo(inferior)
(v.g. dihidrofeniltioacetilo, dihidrofeniltiopropionilo, etc.),
alcoxi(inferior)carbonilo (v.g. metoxicarbonilo, etoxicarbo-
nilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, isopropo-
xicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.);
cicloalquil(inferior o superior)oxicarbonilo (v.g. ciclopent-
tiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicar-
bonilo, etc.), cicloalcano(inferior o superior)dieniloxicar-
bonilo (v.g. dihidrofenoxicarbonilo, etc.);

los grupos acilo adecuados que contienen un anillo
aromático como benceno, naftaleno y similares son, por ejem-
plo, como benceno, naftaleno y similares, son, por ejemplo,
arilcarbamoilo (v.g. fenilcarbamoilo), ariloilo (v.g. benzoi-
lo, toluoilo, naftoilo, γ -metilnaftoilo, ftaloilo, benzosul-
fonilo, tetrahidronaftoilo, indancarbonilo, etc.), aralca-
noilo (inferior) (v.g. fenilacetilo, fenilpropionilo, fenil-
butirilo, tolilacetilo, xililacetilo, naftilacetilo, tetra-
hidronaftilacetilo, indanilacetilo, etc.), y el átomo de car-
bono en el radical alquilo de dicho grupo aralcanoilo (infe-
rior) puede estar sustituido con un átomo de oxígeno o azu-
fre o un grupo carbonilo, por ejemplo ariloxialcanoilo(infe-
rior) (v.g. fenoxiacetilo, fenoxipropionilo, fenoxibutirilo,
xililoxiasetilo, etc.), ariloxicarbonilo (v.g. fenoxicarbo-
nilo, xililoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, indaniloxicarbo-
nilo, etc.), aralcoxi(inferior)carbonilo (v.g. benciloxicar-
bonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.), ariltioalcanoilo(infe-

1 rior) (v.g. feniltioacetilo, feniltiopropionilo, etc.), aril-
glioxiloilo (v.g. fenilglioxiloilo, etc.), etc.;

5 los grupos acilo adecuados que contienen un anillo
heterocíclico son, por ejemplo, carbonilo heterocíclico o al-
canoilo inferior heterocíclico; el heterociclo en el carbo-
nilo heterocíclico o en el alcanilo inferior heterocíclico
puede estar saturado o insaturado, ser monocíclico o poli-
cíclico y puede contener por lo menos un heteroátomo, como
oxígeno, azufre, nitrógeno o similares, por ejemplo: hetero-
10 monociclos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen un átomo
de azufre (v.g. tienilo, etc.), heterociclos condensados
insaturados que contienen un átomo de azufre (v.g. benzotie-
nilo, etc.), heteromonociclos de 3 a 8 miembros insaturados
que contienen un átomo de oxígeno (v.g. furilo, 2(ó 4)-pira-
15 nilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, etc.), heteromonocíclicos
de 3 a 8 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos
de nitrógeno (v.g. pirrolilo, 2(ó 3)H-pirrolilo, 2(ó 3)-pirro-
linilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pira-
zinilo, piridazinilo, 1H-tetrazóloilo, 2H-tetrazolilo, etc.),
20 heteromonociclos de 3 a 8 miembros saturados que contienen
1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolidinilo, imidazolidini-
lo, piperidino, piperazinilo, etc.), heterociclos condensados
insaturados que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g.
indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, quino-
25 leilo, isoquinoleilo, 1(ó 2)H-indazolilo, 1(ó 2)H-benzotria-
zolilo, etc.), heteromonociclos de 3 a 8 miembros, insaturados
que contienen 1 átomo de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitró-
geno (v.g. oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, etc.), he-
30 teromonociclos de 3 a 8 miembros, saturados, que contienen 1 ó
2 átomos de oxígeno y 1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g. sidno-

1 nilo, etc.), heteromonociclos de 3 a 8 miembros, insaturados,
que contienen 1 átomo de azufre y de 1 a 3 átomos de nitró-
geno (v.g. tiazolilo, tiadiazolilo, etc.), heterociclos con-
5 densados insaturados que contienen 1 átomo de oxígeno y 1 ó 2
átomos de nitrógeno (v.g. benzoxazolilo, benzoxadiazolilo,
etc.), heterociclos condensados insaturados que contienen un
átomo de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g. benzotiazol-
lilo, benzotiadiazolilo, etc.), etc.; el átomo de carbono en
el radical alquilo inferior de dicho alcanilo heterocíclico
10 inferior puede ser reemplazado por 1 átomo de oxígeno o de
azufre tal como en un alcoxicarbonilo heterocíclico inferior,
oxicarbonilo heterocíclico, oxialcanilo inferior heterocíclico
y tioalcanilo inferior heterocíclico;

15 el carbamoilo, los grupos acilo alifáticos y los gru-
pos acilo que contienen un anillo aromático o heterocíclico
pueden contener de 1 a 10 sustituyentes apropiados tales como
alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo,
etc.), alqueno inferior (v.g. 1-propeno, alilo, etc.),
20 cicloalquilo inferior o superior (v.g. ciclopropilo, ciclopen-
tilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), alcoxi inferior (v.g.
metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc.), alquil(inferior)-
tio (v.g. metiltio, etiltio, etc.), arilo (v.g. fenilo, xili-
lo, tolilo, indanilo, etc.), aralquilo(inferior) (v.g. ben-
cilo, fenetilo, etc.), halógeno (v.g. cloro, bromo, flúor,
25 etc.), halofenilo (v.g. clorofenilo, bromofenilo, etc.), halo-
fenoxi (v.g. clorofenoxi, bromofenoxi, etc.), ciano, alquil-
(inferior)sulfinilo (v.g. metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.),
alcano(inferior)sulfonilo, (v.g. metanosulfonilo, etanosulfo-
nilo, etc.), alcoxi(inferior)carbonilalcoxi(inferior) (v.g.
30 metoxicarbonilmetoxi, etoxicarboniletoxi, 1-ciclopropiletoxi-

1 carbonilmetoxi, terc-butoxicarbonilmetoxi, etc.), nitro, sul-
fo, amino, azido, mercapto, carboxi, hidroxii, hidroxiamino,
mono(o di)alquilamino, (v.g. mono(o di)metilamino, mono(o di)-
5 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
puede estar protegido con un grupo protector apropiado; los
grupos protectores adecuados para el grupo amino son cual-
10 quiera de los grupos protectores convencionales, por ejemplo
los grupos acilo u otros grupos distintos del acilo tales
como tritilo, 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio, 2-hidro-
xibencilideno, 2-hidroxii-5-clorobencilideno, 2-hidroxii-1-
naftilmetileno, 3-hidroxii-4-piridilmetileno, 1-metoxicarbo-
15 nil-2-propilideno, 1-etoxicarbonil-2-propilideno, 3-etoxicar-
bonil-2-butilideno, 1-acetil-2-propilideno, 1-benzoil-2-pro-
pilideno, 1-[N-(2-metoxifenil)carbamoil]-2-propilideno, 1-[N-
(4-metoxifenil)carbamoil]-2-propilideno, 2-etoxicarbonilciclo-
hexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclo-
20 hexilideno, 3,3-dimetil-5-oxociclohexilideno (entre éstos,
los radicales 1-metoxicarbonil-2-propilideno y 2-etoxicarbo-
nilciclohexilideno pueden ser representados respectivamente
por un radical 1-metoxicarbonil-1-propen-2-ilo y un radical
2-etoxicarbonil-1-ciclohexenilo), monosililo, disililo, etc.;

25 los grupos protectores adecuados de los grupos hidro-
xi o mercapto son cualquiera de los grupos protectoras con-
vencionales de los hidroxii o mercapto, por ejemplo, los gru-
pos acilo u otros grupos distintos del acilo como bencilo,
30 tritilo, metoximetilo, 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio,
etc.;

1

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, éster etílico, éster propílico, éster butílico, éster 1-ciclopropiletílico, éster terc-butílico, etc.), ésteres mono(di ó tri)haloalquílicos inferiores (v.g. éster clorometílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, éster 3,3-dibromopropílico, etc.), ésteres arílicos (v.g. éster fenílico, éster nitrofenílico, éster indanílico, etc.), ésteres aralquílicos inferiores (v.g. éster bencílico, éster difenilmetílico, éster trifenilmetílico, éster p-nitrobencílico, éster p-bromobencílico, etc.), ésteres trialquil(inferior)silícicos (v.g. éster trimetilsilílico, éster trietilsilílico, etc.) etc.;

5

10

15

el grupo protector del amino distinto del grupo acilo antes mencionado en el grupo amino sustituido es igual a los ilustrados como grupos protectores del radical amino en el grupo acilo;

20

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-metiltioacetilo, 2-etiltioacetilo, 3-metiltiopropionilo, etc.),
- (3) alquenil(inferior)tioalcanoilo(inferior) (v.g. 2-aliltioacetilo, 3-aliltiopropionilo, etc.)
- (4) cianoalcanoilo(inferior) (v.g. 2-cianoacetilo, 3-cianopropionilo, 4-cianobutirilo, etc.),

30

- 1 (5) fenilalcanoilo(inferior) (v.g. 2-fenilacetilo, 3-fenilpropionilo, 4-fenilbutirilo, etc.),
- (6) fenoxialcanoilo(inferior) (v.g. 2-fenoxiacetilo, 3-fenoxipropionilo, 4-fenoxibutirilo, etc.),
- 5 (7) fenilcarbamoilo,
- (8) fenilglioxiloilo,
- (9) feniltiocarbonilo,
- (10) fenil- y amino-alcanoilo(inferior) (v.g. fenilglicilo, 3-amino-3-fenilpropionilo, etc.),
- 10 (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)carbonilfenilglicilo, N-terc-butoxicarbonilfenilglicilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-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 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.),
- 25 (16) halofeniltiocarbamoilo (v.g. 2(3 ó 4)-clorofeniltiocarbamoilo, 2(3 ó 4)-clorofeniltiocarbamoilo, 2-(3 ó 4)-bromofeniltiocarbamoilo, etc.),
- 30

- 1 (17) ftaloilo,
- (18) alcanoil(inferior)aminobenzosulfonilo (v.g. 2(3 ó 4)-acetamidobenzosulfonilo, 2(3 ó 4)-propionamidobenzosulfonilo, etc.),
- 5 (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)-clorofenil]acetilo, 2-[2(3 ó 4)-bromofenil]acetilo, 3[2(3 ó 4)-clorofenil]propionilo, etc.),
- 10 (21) fenilalcoxi(inferior)carbonilo (v.g. benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.),
- (22) hidroxifenil- y amino-alcancilo(inferior) (v.g. 2-amino-2-[2(3 ó 4)-hidroxifenil]acetilo, 2-amino-3-[2(3 ó 4)-hidroxifenil]propionilo, etc.),
- 15 (23) hidroxifenil- y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2(3 ó 4)-hidroxifenil]acetilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)carbonilamino-2[2(3 ó 4)-hidroxifenil]acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2(3 ó 4)-hidroxifenil]acetilo, etc.),
- 20 (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.),
- 25 (26) alcoxi(inferior)fenil- y alcoxi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2(3 ó 4)-metoxifenil]acetilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)carbonilamino-2-[2(3 ó 4)-metoxifenil]acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2(3 ó 4)-metoxifenil]acetilo, etc.),
- 30

- 1 (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)carbonilami-
no-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] pro-
10 pionilo, etc.),
- (29) alquil(inferior)sulfinilfenil- y amino-alcanoilo(infe-
rior) (v.g. 2-amino-2-[2(3 ó 4)-metilsulfinilfenil] ace-
tilo, 2-amino-3-[2(3 ó 4)-etilsulfinilfenil] propionilo,
etc.),
- 15 (30) alquil(inferior)sulfinilfenil- y alcoxi(inferior)carbo-
nilamino-alcanoilo(inferior) (v.g. 2-metoxicarbonilamino-
2 [2(3 ó 4)-metilsulfinilfenil] acetilo, 2-(1-ciclopro-
piletoxi)carbonilamino-3-[2(3 ó 4)-etilsulfinilfenil] -
propionilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2(3 ó 4)-me-
20 tilsulfinilfenil] acetilo, etc.),
- (31) alcoxi(inferior)carbonilalcoxi(inferior)fenil- y amino-
alcanoilo(inferior) (v.g. 2-amino-2-[2(3 ó 4)-metoxi-
carbonilmetoxifenil] acetilo, 2-amino-3-[2(3 ó 4)-propo-
xicarbonilmetoxifenil] propionilo, 2 amino-2-[2(3 ó 4)-
25 terc-butoxicarbonilmetoxifenil] acetilo, etc.),
- (32) alcoxi(inferior)carbonilalcoxi(inferior)fenil- y alco-
xi(inferior)carbonilamino-alcanoilo(inferior) (v.g.
2-metoxicarbonilamino-2-[2(3 ó 4)-metoxicarbonilmetoxi-
30 fenil] acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonil-3-[2(3 ó

1

4)etoxicarbonilmetoxifenil] propionilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2(3 ó 4)-terc-butoxicarbonilmetoxifenil] - acetilo, etc.),

5

(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.),

10

(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.),

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.),

25

(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.),

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,

1

2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-tienil)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2-tienil)propionilo, etc.),

(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.),

10

(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.),

(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)-fluor-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) dihidropiranil- 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) dihidropiranil- 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

1 (48) sidnonilalcancilo(inferior) (v.g. 2-(sidnon-3-il)ace-
tilo, 3-(sidnon-3-il)propionilo, etc.).

5 El término "grupo carboxi protegido" para R² inclu-
ye los ésteres, amidas, anhídridos, sales, etc.;

los ésteres adecuados son los ésteres silílicos,
los ésteres alifáticos y los ésteres que contienen un ani-
llo aromático o heterocíclico;

10 los ésteres silílicos adecuados son los ésteres tri-
alquil(inferior)silílicos (v.g. trimetilsilílico, trietil-
silílico, etc.), etc.;

15 los ésteres alifáticos adecuados son los ésteres
alquílicos inferiores o superiores, saturados o insatura-
dos, que pueden estar ramificados o que pueden contener un
anillo cíclico, tales como los ésteres alifáticos inferio-
res o superiores, por ejemplo, alquílicos inferiores, (v.g.
20 metílico, etílico, propílico, isopropílico, 1-ciclopropil-
etílico, butílico, terc-butílico, etc.), ésteres alquíli-
cos superiores (v.g. octílico, nonílico, undecílico, etc.),
ésteres alquénílicos inferiores (v.g. vinílico, 1-propeníli-
co, alílico, 3-butenílico, etc), ésteres alquínilos inferio-
res (v.g. 3-butinílico, 4-pentinílico, etc) ésteres cicloalquí-
25 licos inferiores o superiores (v.g. ciclopentílico, ciclohe-
xílico, cicloheptílico, etc.), y los ésteres alifáticos infe-
riores o superiores que contienen un átomo de nitrógeno, azu-

30

1 fre u oxígeno, por ejemplo ésteres alcoxi(inferior)alquílicos
inferiores (v.g. metoximetílico, etoxietílico, metoxietílico,
etc.), ésteres alquil(inferior)tioalquílicos inferiores (v.g.
5 metiltiomético, etiltioetílico, metiltiopropílico, etc.),
ésteres dialquil(inferior)amínicos (v.g. dimetilamino, die-
tilamino, dipropilamino, etc.), ésteres alquiliden(inferior)-
amino (v.g. etilidenamino, propilidenamino, isopropiliden-
amino, etc.), ésteres alquil(inferior)sulfenilalquílicos in-
feriores (v.g. metilsulfenilmetílico, etilsulfenilmetílico,
10 etc.), etc.;

los ésteres adecuados que contienen un anillo aromá-
tico son, por ejemplo, los ésteres arílicos, (v.g. fenílico,
xilílico, toílico, naftílico, indanílico, dihidroantrílico,
etc.), ésteres aralquílicos inferiores (v.g. bencílico, fene-
15 tílico, etc.), ésteres ariloxialquílicos inferiores (v.g.
fenoximetílico, fenoxietílico, fenoxipropílico, etc.), éste-
res ariltioalquílicos inferiores (v.g. feniltiomético, fe-
niltioetílico, feniltiopropílico, etc.), ésteres arilsulfe-
nilalquílicos inferiores (v.g. fenilsulfenilmetílico, fenil-
20 sulfeniletílico, etc.), ésteres ariloilalquílicos inferio-
res (v.g. benzoilmetílico, toluoiletílico, etc.), ésteres
ariloilamino (v.g. ftalimido, etc.), etc.;

los ésteres adecuados que contienen un anillo hetero-
cíclico son, por ejemplo, ésteres heterocíclicos, ésteres al-
25 quílicos inferiores heterocíclicos, etc.;

los ésteres heterocíclicos adecuados son, por ejem-
plo, los ésteres heterocíclicos saturados o insaturados, con-
densados o no condensados, de 3 a 8 miembros, que contienen
de 1 a 4 heteroátomos como oxígeno, azufre y nitrógeno (v.g.
30 piridílico, piperidino, 2-piridon-1-ílico, tetrahidropira-

1 nílico, quinoleílico, pirazolílico, etc.), etc.;

5 los ésteres alquílicos inferiores heterocíclicos adecuados son, por ejemplo, ésteres heterocíclicos de 3 a 8 miembros, saturados o insaturados, condensados o no condensados, que contienen de 1 a 4 heteroátomos como oxígeno, azufre y nitrógeno (v.g. piridílico, piperidino, 2-piridon-1-ílico, tetrahidropiraniílico, quinoleílico, pirazolílico, etc.), ésteres alquílicos inferiores sustituidos (v.g. metílico, etílico, propílico, etc.), etc.;

10 los ésteres silílicos, los ésteres alifáticos y los ésteres que contienen un anillo aromático pueden 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, ésteres 15 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 mono(di, 20 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)sulfonilfenílicos (v.g. 4-metanosulfonilfenílico, 2-etanosulfonilfenílico, etc.), ésteres 2(3 ó 4)-fenilazofenílicos, 25 ésteres mono(di o tri)nitrofenílicos (v.g. 4-nitrofenílico,

30

1 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-tricloro-
5 robencílico, pentaclorobencílico, etc.), ésteres mono(di, o
tri)nitrofenilalquílicos inferiores (v.g. 2-nitrobencílico,
2,4-dinitrobencílico, 3,4,5-trinitrobencílico, etc.), ésteres
mono(di o tri)alcoxi(inferior)fenilalquílicos inferiores (v.
g. 2-metoxibencílico, 3,4-dimetoxibencílico, 3,4,5-trimetoxi-
10 bencílico, etc.), ésteres hidroxí- y dialquil(inferior)fenil-
alquílicos inferiores (v.g. 3,5-dimetil-4-hidroxibencílico,
3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico, etc.), etc.;

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

los anhídridos adecuados son, por ejemplo, un anhídri-
do con un fosfato de dialquilo inferior (v.g. fosfato de di-
20 metilo, fosfato de dietilo, etc.), fosfato de dibencilo, ha-
luro de ácido fosfórico (v.g. cloruro de ácido fosfórico,
bromuro de ácido fosfórico, etc.), fosfito de dialquilo infe-
rior (v.g. fosfito de dimetilo, fosfito de dietilo, etc.),
ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, carbo-
25 nato de alquilo inferior (v.g. carbonato de metilo, carbona-
to 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,
30 ácido 2-etilbutanoico, ácido crotonico, ácido valérico, ácido

1 propiónico, etc.), ácidos carboxílicos haloalifáticos infe-
riores, saturados o insaturados, (v.g. ácido cloroacético,
ácido 3-cloro-2-pentenoico, ácido 3-bromo-2-butenoico, etc.),
5 ácidos carboxílicos alifáticos inferiores sustituidos (v.g.
ácido fenilacético, ácido fenoxiacético, ácido furanoacético,
ácido tiofenacético, etc.), ácidos carboxílicos aromáticos
(v.g. ácido benzoico, etc.) o un anhídrido simétrico, etc.;
y las sales de ácido adecuadas son una sal de ácido con un
metal (v.g. sodio, potasio, magnesio, etc.) o una amina orgá-
10 nica (v.g. metilamina, dietilamina, trimetilamina, anilina,
piridina, picolina, N,N'-dibenciletilendiamina, etc.), etc.

El término "alquilo inferior" para R^3 significa un
radical lineal, ramificado o cíclico, de 1 a 6 átomos de car-
bono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-
15 butilo, ciclohexilo, etc.

El término "un resto de un compuesto tiólico HR^1 "
para R^1 significa un resto obtenido por abstracción del át-
mo de hidrógeno de un compuesto tiólico HR^1 ; los restos ade-
cuados de compuestos tiólicos incluyen los compuestos de los
20 tioles alifáticos, tioles aromáticos o tioles heterocíclicos,
sustituidos o no sustituidos;

los grupos tio alifáticos adecuados son, por ejemplo,
alquil(inferior)tio, (v.g. metiltio, etiltio, propiltio,
isopropiltio, butiltio, isobutiltio, etc.), alquénil(infe-
rior)tio (v.g. viniltio, 1-isopropeniltio, 3-buteniltio, etc.),
25 etc.;

los grupos tio alifáticos sustituidos adecuados son,
por ejemplo, alcoxi(inferior)alquil(inferior)tio (v.g. meto-
ximiltio, etoximetiltio, etc.), aralquil(inferior)tio (v.g.
30 benciltio, fenetiltio, xililmetiltio, etc.), halofenilalquil-

1 (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 al-
5 coxi(inferior)-fenilalquil(inferior)tio (v.g. 2-cloro-4-me-
toxibenciltio, etc.), etc.;

los grupos tio aromáticos adecuados son ariltio (v.g.
feniltio, xililtio, toliltio, naftiltio, etc.), los grupos
tio aromáticos sustituidos adecuados son, por ejemplo, mono-
10 (o di)halofeniltio (v.g. clorofeniltio, bromofeniltio, di-
clorofeniltio, etc.), nitrofeniltio, mono(o di)alcoxi(infe-
rior)feniltio (v.g. metoxifeniltio, dimetoxifeniltio, etc.),
halo- y nitro-feniltio (v.g. cloronitrofeniltio, etc.), etc.;

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

los grupos heterocíclicos adecuados son, por ejemplo,
heteromonocíclios de 3 a 8 miembros insaturados, conteniendo
un átomo de azufre (v.g. tienilo, etc.), heteromonocíclios de
20 3 a 8 miembros, insaturados, conteniendo un átomo de oxígeno
(v.g. furilo, etc.), heteromonocíclios de 3 a 8 miembros, in-
saturados, conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno (v.g.
pirrolilo, piridilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
etc.), heteromonocíclios de 3 a 8 miembros, saturados, conte-
25 niendo 1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolidinilo, pipe-
razinilo, piperizinilo, homopiperizinilo, etc.), heterocíclios
condensados insaturados conteniendo de 1 a 3 átomos de ni-
trógeno (v.g. quinoleilo, isoquinoleilo, senzimidazolilo,
etc.), heteromonocíclios de 3 a 8 miembros, insaturados,
30 conteniendo 1 átomo de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitró-

1 geno (v.g. oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazol, etc.), hete-
romonocíclcos de 3 a 8 miembros, insaturados, conteniendo
un átomo de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. tia-
zolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, etc.), heterociclos con-
5 densados insaturados conteniendo 1 átomo de oxígeno y 1 áto-
mo de nitrógeno (v.g. benzoxazolilo, etc.), heterociclos con-
densados insaturados conteniendo 1 átomo de azufre y 1 átomo
de nitrógeno (v.g. benzotiazolilo, etc.) y los grupos hetero-
cíclicos sustituidos adecuados en los grupos tio heterocícli-
cos sustituidos son, por ejemplo, los grupos heterocíclicos
10 antes mencionados conteniendo de 1 a 6 sustituyentes apropia-
dos, tales como un radical alquilo inferior (v.g. metilo,
etilo, etc.), un radical alcoxi inferior (v.g. metoxi, etoxi,
etc.), un átomo de halógeno (v.g. flúor, cloro, bromo, etc.),
15 un radical nitro, un radical arilo (v.g. fenilo, tolilo,
xililo, etc.), un radical arilo sustituido (v.g. clorofenilo,
nitrofenilo, etc.), un radical aralquilo inferior (v.g. ben-
cilo, fenetilo), etc. o similares.

El término "un resto de una amina" para R comprende
20 un resto de una amina primaria (v.g. un resto de una amina
alifática primaria, un resto de aminas aromáticas primarias,
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),
25 etc.;

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,
30 ciclohexilamino, etc.), etc.;

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

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

10 un resto adecuado de una amina aromática secundaria es, por ejemplo, diarilamino (v.g. difenilamino, etc.), biaralquil(inferior)amino (v.g. dibencilamino, difenetilamino, etc.), etc. y

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

15 El término "un nucleófilo" en la expresión "un resto de un nucleófilo" para Y comprende el ácido tiociánico, tiocianógeno, ácido hidrazoico, tiourea, una tiourea alifática, aromática o heterocíclica, tiosemicarbazida, una ticamida alifática, aromática o heterocíclica, un tiol alifático, aromático o heterocíclico, un ácido carboxílico alifático, aromático o heterocíclico, un ácido tiocarboxílico alifático, aromático o heterocíclico, un éster de un ácido ditiocarbónico, un ácido ditiocarbámico alifático, aromático o heterocíclico, una amina alifática, aromática o heterocíclica, ácido aminobenzoico, ácido aminobenzosulfónico, ácido cianico, ftalimida, succinimida, un alcohol alifático, aromático o heterocíclico, pirrol, pirrol sustituido, imidazol, triazol, tetrazol o una sal del mismo;

30 las tioureas alifáticas adecuadas son, por ejemplo, mono(di o tri)alquil(inferior)tiourea (v.g. N-metiltiourea,

1 N,N,N'-trietiltiourea, etc.), mono(di o tri)cicloalquil(inferior o superior)tiourea (v.g. dicitclohexiltiourea, etc.), etc.;

5 las tioureas aromáticas adecuadas son, por ejemplo, diariltiourea (v.g. difeniltiourea, etc.), alquil(inferior)- y aril-tiourea (v.g. N,N-dimetil-N'-feniltiourea, etc.), diaralquil(inferior)tiourea (v.g. N,N'-dibenciltiourea, etc.), alquil(inferior)- y aralquil(inferior)-tiourea (v.g. N-etil-N'-benciltiourea, etc.), etc.;

10 las tioureas heterocíclicas adecuadas son, por ejemplo, tiourea diheterocíclica (v.g. N,N-difuriltiourea, etc.), alquil(inferior)- y heterociclo-tiourea (v.g. N-propil-N'-piridiltiourea, etc.), etc.; las tioamidas alifáticas adecuadas son tioalcanoamidas (v.g. tioacetamida, tiopropionamida, etc.), etc.;

15 las tioamidas aromáticas adecuadas son, por ejemplo, tiobenzamida, tioaralcano(inferior)amidas (v.g. tiofenilacetamida, etc.), etc.;

las tioamidas heterocíclicas adecuadas son, por ejemplo, tiopiridincarboxamida, etc.;

20 los tioles alifáticos adecuados son, por ejemplo, alcanco(inferior)tiol (v.g. metanotiol, etanotiol, propanotiol, isobutanotiol, etc.), aminoalcano-(inferior)tiol (v.g. aminoetanotiol, etc.), dialquil(inferior)aminoalcano(inferior)tiol (v.g. dimetilaminopropanotiol, etc.), etc.;

25 los tioles aromáticos adecuados son, por ejemplo, tiofenol, aminotiofenol, dinitrotiofenol, fenilalcano(inferior)tiol (v.g. fenilmetanotiol, etc.), etc.;

30 los tioles heterocíclicos adecuados pueden contener por lo menos un heteroátomo como oxígeno, nitrógeno, azufre y similares en el anillo; los tioles heterocíclicos adecuados son por ejemplo, tioles heterocíclicos de 3 a 8 miembros,

1 insaturados, conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el
anillo (v.g. pirroltiol, pirazoltiol, imidazoltiol, alquil-
(inferior)imidazoltiol, como metilimidazoltiol o dihidroimi-
5 metilpiridinotiol o tetrazoltiol, alquil(inferior)tetrazol-
tiol como metiltetrazoltiol, etc.), tioles heterocíclicos
condensados insaturados, conteniendo de 1 a 3 átomos de ni-
trógeno en el anillo (v.g. indoltiol, etc.), tioles hetero-
10 monocíclicos insaturados, de 3 a 8 miembros, conteniendo un
átomo de azufre en el anillo (v.g. tiofenotiol, etc.), tio-
les heterocíclicos condensados insaturados conteniendo de 1
a 3 átomos de azufre en el anillo (v.g. tiantrenotiol, etc.),
tioles heterocíclicos insaturados de 3 a 8 miembros, conte-
niendo un átomo de azufre y de 1 a 2 átomos de nitrógeno en
15 el anillo, (v.g. tiazoltiol, dihidrotiazoltiol, tiadiazol-
tiol, alquil(inferior)tiadiazoltiol, como metiltiadiazoltiol,
o alquil(inferior)tioadiazoltiol como etiltioadiazoltiol
o aminotiadiazoltiol, etc.), tioles heterocíclicos condensa-
dos insaturados conteniendo un átomo de azufre y de 1 a 2
20 átomos de nitrógeno en el anillo (v.g. benzotiazoltiol, etc.),
tioles heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 miembros, con-
teniendo un átomo de oxígeno en el anillo, (furantiol, etc.),
tioles heterocíclicos condensados insaturados conteniendo un
átomo de oxígeno y 1 ó 2 átomos de nitrógeno en el anillo
25 (v.g. benzoxazoltiol, etc.), tioles heteromonocíclicos insa-
turados de 3 a 8 miembros, conteniendo 1 átomo de oxígeno y
1 ó 2 átomos de nitrógeno en el anillo (v.g. oxadiazoltiol,
alquil(inferior)oxadiazoltiol, como propiloxadiazoltiol, etc.),
etc.;

1 los ácidos carboxílicos alifáticos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos alifáticos inferiores (v.g. ácido acético, ácido propiónico, etc.);

5 los ácidos carboxílicos aromáticos adecuados son, por ejemplo, ácido benzoico, etc.;

 los ácidos heterocíclicos adecuados son, por ejemplo, ácido nicotinoico, etc.;

10 los ácidos tiocarboxílicos alifáticos adecuados son, por ejemplo, los ácidos tioalcanoicos inferiores (v.g. ácido tioacético, etc.), etc.;

 los ácidos tiocarboxílicos aromáticos adecuados son, por ejemplo, el ácido tiobenzoico, etc.;

15 los ácidos tiocarboxílicos heterocíclicos adecuados son, por ejemplo, ácido tiopiridincarboxílico, etc.;

 los ésteres de ácidos ditiocarbónicos adecuados son, por ejemplo, los ditiocarbonatos de alquilo inferior, (v.g. ditiocarbonato de metilo, ditiocarbonato de etilo, etc.), ditiocarbonatos de aralquilo inferior (v.g. ditiocarbonato de bencilo, etc.), etc.;

20 los ácidos ditiocarbámicos alifáticos adecuados son, por ejemplo, ácidos N-alquil(inferior)ditiocarbámicos, (v.g. ácido N-metilditiocarbámico, etc.), ácidos N,N-dialquil(inferior)tiocarbámico, (v.g. ácido N,N-dimetilditiocarbámico, etc.), etc.;

25 los ácidos ditiocarbámicos aromáticos adecuados son, por ejemplo, ácido N-fenilditiocarbámico, etc.;

30 los ácidos ditiocarbámicos heterocíclicos adecuados son, por ejemplo, ácido piperidinoditiocarbámico, ácido 4-alquil(inferior)-1-piperazinilditiocarbámico (v.g. ácido 4-metil-1-piperazinilditiocarbámico, etc.), etc.;

1 las aminas alifáticas adecuadas son, por ejemplo,
mono(o di)alquil(inferior)aminas (v.g. metilamina, dietil-
amina, etc.), etc.;

5 las aminas aromáticas adecuadas son, por ejemplo,
anilina, toluidina, nitroanilina, nitrotoluidina, naftil-
amina, etc.;

las aminas heterocíclicas adecuadas son, por ejem-
plo , pirrolilamina, etc.;

10 los alcoholes alifáticos adecuados son, por ejemplo,
alcanol inferior (v.g. metanol, etanol, propanol, isopropa-
nol, butanol, etc.) etc.;

los alcoholes aromáticos adecuados son, por ejemplo,
fenol, aralcanol inferior (v.g. alcohol bencílico, alcohol
fenetílico, etc.);

15 los pirroles sustituidos adecuados son, por ejemplo,
alquil(inferior)pirrol, (v.g. metilpirrol, etilpirrol, etc.)
etc.;

20 y las sales adecuadas de los nucleófilos son, por
ejemplo, las sales metálicas (v.g. sal sódica, sal potásica,
etc.), etc.

Los compuestos de esta invención (Ia) pueden prepa-
rarse haciendo reaccionar con un nucleófilo los compuestos
(II).

25 Los nucleófilos adecuados empleados en esta reacción
son, por ejemplo, el ácido tiocianico, tiocianógeno, ácido
hidrazoico, tiourea, una tiurea alifática, aromática o he-
terocíclica, tiosemicarbazida, una tioamida alifática, aromá-
tica o heterocíclica, un tiol alifático, aromático o hetero-
cíclico, un ácido tiocarboxílico alifático, aromático o hete-
30

1 rocéflico, un éster de ácido ditiocarbónico, un ácido ditiocarbámico alifático, aromático o heterocíclico, una amina alifática, aromática o heterocíclica, ácido aminobenzoico, ácido aminobenzosulfónico, ácido ciánico, ftalimida, succinimida, alcoholes alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, 5 pirrol, pirrol sustituido, imidazol, triazol, tetrazol o una sal de los mismos;

las tioureas alifáticas adecuadas son, por ejemplo, mono(di o tri)alquil(inferior)tiourea (v.g. N-metiltiourea, 10 N,N,N'-trietiltiourea, etc.), mono(di o tri)cicloalquil(inferior o superior)tiourea (v.g. dicitclohexiltiourea, etc.); etc.;

las tioureas aromáticas adecuadas son, por ejemplo, diariltiourea (v.g. difeniltiourea, etc.), alquil(inferior)- 15 y aril-tiourea (v.g. N,N-dimetil-N'-feniltiourea, etc.), diaralquil(inferior)tiourea (v.g. N,N'-dibenciltiourea, etc.), alquil(inferior) y aralquil(inferior)tiourea (v.g. N-etil-N'-benciltiourea, etc.), etc.;

las tioureas heterocíclicas adecuadas son, por ejemplo, tioureadiheterocíclica (v.g. N,N-difuriltiourea, etc.) 20 alquil(inferior) y heterociclo-tiourea (v.g. N-propil-N'-piridiltiourea, etc.) etc.;

las tioamidas alifáticas adecuadas son, por ejemplo, tioalcano(inferior)amida (v.g. tioacetamida, tiopropionamida, 25 etc.), etc.;

las tioamidas aromáticas adecuadas son, por ejemplo, tiobenzamida, tioaralcano(inferior)amida (v.g. tiofenilacetamida, etc.), etc.;

las tioamidas heterocíclicas adecuadas son, por ejemplo, 30 tiopiridincarboxamida, etc.;

1 aminotiadiazolthiol, etc.), tioles heterocíclicos condensados insaturados conteniendo 1 átomo de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno en el anillo (v.g. benzotiazolthiol, etc.); tioles heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 miembros, conteniendo 1 átomo de oxígeno en el anillo (v.g. furantol, etc.);
5 tioles heterocíclicos condensados insaturados conteniendo un átomo de oxígeno y 1 ó 2 átomos de nitrógeno en el anillo (v.g. benzoxazolthiol, etc.); tioles heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 miembros, conteniendo 1 átomo de oxígeno y 1 ó 2 átomos de nitrógeno en el anillo (v.g. oxadiazolthiol, alquil(inferior)oxadiazolthiol como propiloxadiazolthiol, etc.);
10 etc.;

15 los ácidos tiocarboxílicos alifáticos adecuados son, por ejemplo, ácido tioalcanoico inferior (v.g. ácido tioacético, etc.); etc.;

los ácidos tiocarboxílicos aromáticos adecuados son, por ejemplo, ácido tiobenzoico, etc.;

los ácidos tiocarboxílicos heterocíclicos adecuados son, por ejemplo, ácido tiopiridincarboxílico, etc.;

20 los ésteres adecuados de ácidos ditiocarbónicos, son, por ejemplo, ditiocarbonato de alquilo inferior (v.g. ditiocarbonato de metilo, ditiocarbonato de etilo, etc.), ditiocarbonato de aralquilo inferior (v.g. ditiocarbonato de bencilo, etc.); etc.;

25 los ácidos ditiocarbámicos alifáticos adecuados son, por ejemplo, ácido N-alquil(inferior)ditiocarbámico (v.g. ácido N-metil-ditiocarbámico, etc.), ácido N,N-dialquil(inferior)ditiocarbámico (v.g. ácido N,N-dimetilditiocarbámico, etc.); etc.;

30 los ácidos ditiocarbámicos aromáticos adecuados son,

1 por ejemplo, ácido N-fenilditiocarbámico, etc.;

5 los ácidos ditiocarbámicos heterocíclicos adecuados son, por ejemplo, ácido piperidinoditiocarbámico, ácido 4-alquil(inferior)-1-piperazinil-ditiocarbámico (v.g. ácido 4-metil-1-piperazinil-ditiocarbámico, etc.), etc.;

las aminas alifáticas adecuadas son, por ejemplo, mono- (o di)alquil(inferior)aminas, (v.g. metilamina, dietilamina, etc.), etc.;

10 las aminas aromáticas adecuadas son, por ejemplo, anilina, toluidina, nitroanilina, nitrotoluidina, naftilamina, etc.;

las aminas heterocíclicas adecuadas son, por ejemplo, pirrolilamina, etc.;

15 los alcoholes alifáticos adecuados son, por ejemplo, alcoholes inferiores (v.g. metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etc.), etc.;

los alcoholes aromáticos adecuados son, por ejemplo, fenol, aralcoholes inferiores (v.g. alcohol fenético, etc.), etc.;

20 los pirroles sustituidos adecuados son, por ejemplo, alquil(inferior)pirrol (v.g. metilpirrol, etilpirrol, etc.), etc.;

25 las sales adecuadas de los nucleófilos son, por ejemplo, las sales metálicas (v.g. sal sódica, sal potásica, etc.), etc.

30 esta reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de un disolvente como agua, un alcohol inferior, cloroformo, ácido acético, cloruro de metileno, acetona, acetonitrilo, formamida, tetrahidrofurano, dioxano u otro disol-

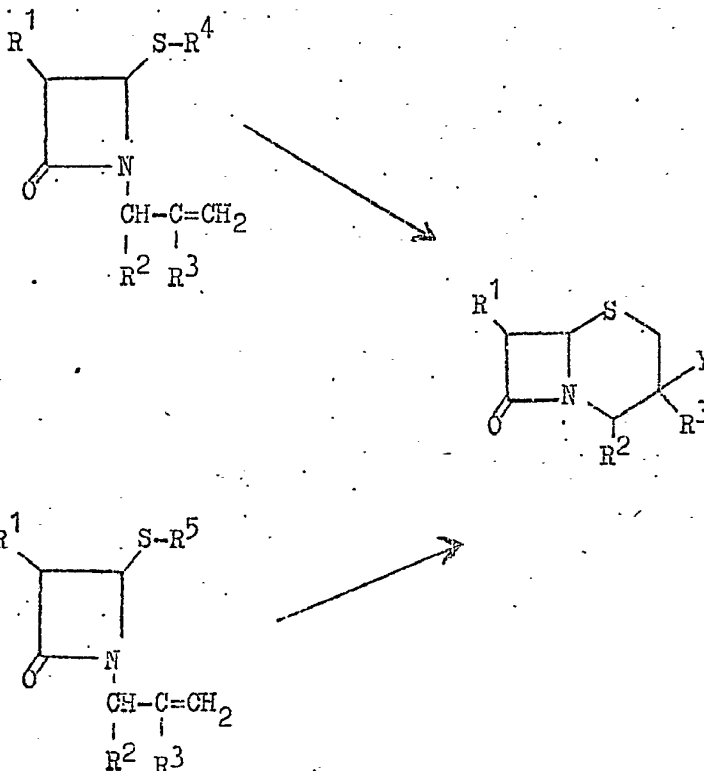
1 vente cualquiera que no ejerza un efecto perjudicial sobre la reacción.

5 Cuando se emplea el compuesto (II) como material de partida en la reacción, ésta se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente aceptor de un compuesto tiólico HR', tal como un ácido de Lewis (v.g. ácido sulfúrico, ácido benzosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido polifosfórico, cloruro de aluminio, cloruro de titanio, fluoruro de boro, etc.), óxido cúprico, nitrato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, carbonato de plata, óxido mercúrico, sulfato mercúrico, acetato mercúrico, fluoborato de plata, perclorato de plata, isocianato de plata y similares.

15 Esta invención comprende dentro de sus límites el caso en el que el grupo carboxi protegido se transforma en otro grupo carboxi protegido o en el grupo carboxi libre, durante la reacción o durante un post-tratamiento de la mezcla obtenida.

20 Habiendo descrito ahora en general la invención, ésta podrá comprenderse más fácilmente haciendo referencia a ciertos ejemplos específicos que incluimos aquí solamente a título ilustrativo y que no deben ser considerados como limitativos salvo indicación en contrario.

1 Reacción de:



EJEMPLO 1

25 Se disuelven 0,63 g de 2-cxo-3-(2-fenilacetamido)-4-benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropinilazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo en 12 ml de acetonitrilo. A esta solución se añaden 0,44 g de cloruro mercúrico y la mezcla se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. Después de la reacción, el precipitado se separa por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lava con

30

1 agua y después se seca. Se destila el disolvente y el residuo
obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de
sílice para dar 70 mg de 3-cloro-3-metil-7-(2-fenilacetamido)
cefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo pulverulento a par-
5 tir de la quinta y sexta fracción separada de 50 ml cada una.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3400,
1775, 1760, 1675 cm^{-1} .

EJEMPLO 2

10 En 15 ml de cloruro de metileno se disuelven 1,26
g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -
isopropenilazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo. A es-
ta solución se añaden 0,40 g de cloruro de cinc seco y la
mezcla se agita durante 2 días a la temperatura ambiente.
Después de la reacción, la mezcla se filtra y el filtrado se
15 lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y después con
agua. El residuo se somete a cromatografía sobre 20 g de gel
de sílice y se eluye con cloroformo. Se aísla la tercera de
las fracciones separadas de unos 30 ml cada una y el disolven-
te se destila para dar 3-cloro-3-metil-7-(2-fenilacetamido)
20 cefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en polvo.

EJEMPLO 3

25 Se disuelven 0,12 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetami-
do)-4-anilino- α -isopropenilazetidín-1-acetato de metilo
en 5 ml de cloruro de metileno seco. A esta solución se aña-
den 0,8 ml de ácido clorhídrico metanólico al 5 % y la mez-
cla se agita durante 10 horas a la temperatura ambiente. Des-
pués de la reacción, la mezcla se concentra a presión reduci-
da y el residuo se extrae con acetato de etilo. El extracto
se lava con agua y se seca. Se separa el disolvente por des-
30 tilación y el residuo se somete a cromatografía en columna

1 de gel de sílice, empleando cloroformo como disolvente desa-
rrollador, para dar 0,07 g de 3-cloro-3-metil-7-(2-fenoxiace-
tamido)cefam-4-carboxilato de metilo oleoso.

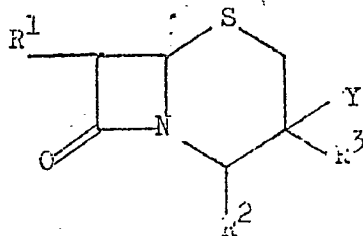
5 Espectro de absorción infrarrojo (cloroformo):
3410, 1775, 1742, 1690 cm^{-1} .

EJEMPLO 4

10 Se disuelven 0,43 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-
4-propilaminotio- α -isopropenilazetidín-1-acetato de metilo en
cloruro de metileno seco. A esta solución se añaden 2 ml de
ácido clorhídrico metanólico al 5 % y la mezcla se agita du-
rante 10 horas a la temperatura ambiente. Después de la reac-
ción, la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo
se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua
15 y se seca. Se separa el disolvente por destilación y el re-
siduo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice
empleando cloroformo como disolvente desarrollador para dar
310 mg de 3-cloro-3-metil-7-(2-fenoxiacetamido)cefam-4-car-
boxilato de metilo oleoso.

20 Los siguientes compuestos se obtienen utilizando
los mismos procedimientos de los Ejemplos 1 a 4.

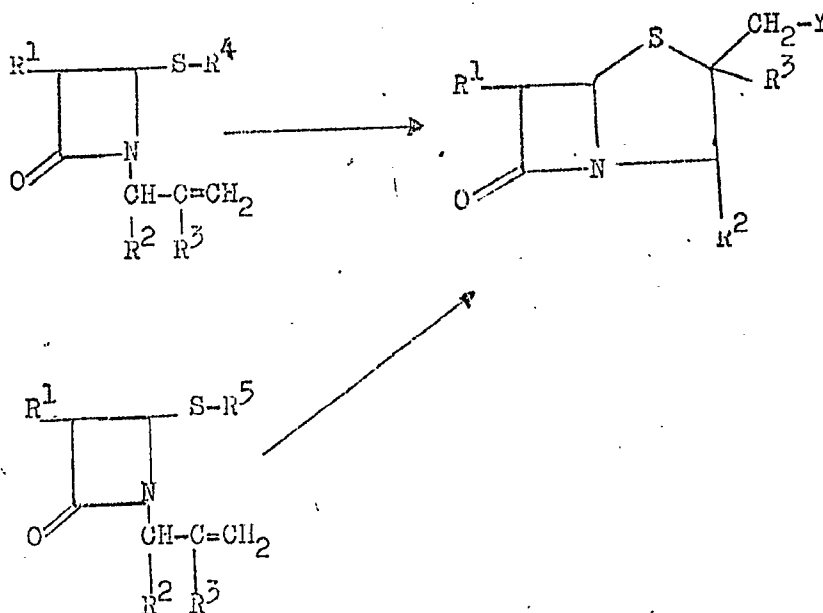
25



30

	Nº	R ¹	R ²	R ³	Z	Propiedad del producto
1	1		-COOCH ₃	-CH ₃	-Br	amorfo
5	2		-COOCH ₃	-CH ₃	-I	aceite
	3		-COOH	-CH ₃	-Br	amorfo
	4		-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-Br	p.f. 90-93°C (desc.).
10	5	NC-CH ₂ CONH-	-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-Br	amorfo
	6		-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-Br	aceite

Reacción:



EJEMPLO 1

Se suspenden 1,06 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidín-acetato de metilo y 0,34 g de acetato de plata en terc-butanol y la

1 mezcla se calienta a reflujo durante 48 horas. Después de la
reacción, el precipitado se separa por filtración y el filtra-
do se concentra a presión reducida. El residuo se extrae con
5 acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con
agua, se seca y se destila el disolvente. El residuo obtenido
se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice em-
pleando cloroformo como disolvente desarrollador para obtener
490 mg de un aceite amarillo pálido de 2-acetoximetil-2-metil-
6-(2-fenoxiacetamido)penam-3-carboxilato de metilo.

10 Espectro de absorción infrarrojo (CHCl₃): 3410,
1792, 1745, 1740, 1690 cm⁻¹.

EJEMPLO 2

Se disuelven 0,63 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-
4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de
15 2,2,2-tricloroetilo en 10 ml de cloroformo. A esta solución
se añaden 1,77 g de tetraacetato de plomo y la mezcla se ca-
lienta a reflujo durante 24 horas. A la mezcla de reacción
se añade agua y el precipitado se separa por filtración. Se
separa el filtrado en una capa de cloroformo y una capa acuosa
20 y esta última se extrae con cloroformo. Se combinan las capas
clorofórmicas, se secan sobre sulfato magnésico y después se
destila el disolvente. El residuo se purifica por cromatogra-
fía en columna de gel de sílice empleando cloroformo como di-
solvente desarrollador para dar 0,11 g de 2-acetoximetil-2-
25 metil-6-(2-fenilacetamido)penam-3-carboxilato de 2,2,2-triclo-
roetilo, p.f. 122-123°C.

EJEMPLO 3

Se disuelven 1,26 g de 2-oxo-6-(2-fenilacetamido)-
4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de
30 2,2,2-tricloroetilo en una mezcla de 10 ml de cloroformo y

1 10 ml de ácido acético. A esta solución se añaden 1,80 g de
tetraacetato de plomo y la mezcla se agita durante 7 horas a
la temperatura ambiente. Otra vez se añaden 1,80 g de tetra-
acetato de plomo a esta solución y se agita durante 8 horas
5 a 50°C. A la mezcla de reacción se añade cloroformo y la solu-
ción se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato
sódico y después con agua y a continuación se seca sobre sul-
fato magnésico. El residuo obtenido por destilación del di-
solvente se purifica por cromatografía en columna de gel de
10 sílice empleando cloroformo como disolvente revelador, para
dar 0,26 g de 2-acetoximetil-2-metil-6-(2-fenilacetamido)pe-
nam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3280,
1792, 1748, 1660 cm^{-1} .

15

EJEMPLO 4

Se disuelven 1,52 g de 2-oxo-3-[N-(1-ciclopropiletoxi)carbonilfenilglicil] amino-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -iso-
propenil-1-azetidinacetato de 2,2,2-tricloroetilo en 15 ml de
20 cloruro de metileno seco mientras se enfría con hielo. A esta
solución se añade gota a gota una solución de 1 milimol de
tiocianógeno en 10 ml de cloruro de metileno y la mezcla se
agita durante 24 horas a la misma temperatura. El precipita-
do se separa por filtración y el filtrado se lava con una so-
lución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con
25 agua. Después de secar sobre sulfato magnésico, se separa el
disolvente destilando a presión reducida para dar 1,3 g de
2-tiocianatometil-2-metil-6-[N-(1-ciclopropiletoxi)carbonil-
fenilglicil] aminopenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo
oleoso.

30

Espectro de absorción infrarrojo (película): 1780,

1 1765, 1680 cm^{-1} .

EJEMPLO 5

5 Se disuelven 0,63 g de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-
4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de
2,2,2-tricloroetilo en 10 ml de cloruro de metileno seco en-
friando con hielo. A esta solución se añade gota a gota una
solución de 0,6 milimoles de tiocianógeno en 5 ml de cloru-
ro de metileno. Después la mezcla se agita durante 24 horas
a la misma temperatura y se filtra el precipitado. El filtra-
do se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve
10 en 10 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se
lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico
y después con agua y a continuación se seca sobre sulfato
magnésico. Después el disolvente se separa por destilación
15 y el residuo se cristaliza añadiendo una pequeña cantidad de
éter. Se filtran los cristales y el filtrado se concentra
para dar 0,49 g de 2-tiocianatometil-2-metil-6-(2-fenoxiace-
tamido)penam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

20 Espectro de absorción infrarrojo (película): 1785,
1760, 1690 cm^{-1} .

EJEMPLO 6

25 Se disuelven 5,04 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 cloruro de metileno seco. A
esta solución se añade gota a gota una solución de 4,5 mili-
moles de tiocianógeno en cloruro de metileno durante 5 minu-
tos, enfriando con hielo. Después de agitar durante 7 horas
a la misma temperatura, se filtra el precipitado. El filtra-
do se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico
30 y después con agua y a continuación se seca sobre sulfato

1 magnésico. Después de destilar el disolvente a presión redu-
cida, el residuo se cristaliza agregando una pequeña cantidad
de éter para dar 3,58 g de 2-tiocianatometil-2-metil-6-(2-fe-
nilacetamido)penam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f.
5 137-140°C.

EJEMPLO 7

Se disuelven 0,63 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-
4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -isopropenil-1-azetidinetato de
2,2,2-tricloroetilo y 150 mg de tiocianato potásico en 10 ml
10 de acetona seca. A esta solución se añaden 0,19 g de monohi-
drato de ácido p-toluensulfónico y la mezcla se agita durante
24 horas a la temperatura ambiente. El precipitado se separa
por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida
y después el residuo se disuelve en acetato de etilo. La capa
15 de acetato de etilo se lava con solución acuosa saturada de
bicarbonato sódico y después con agua y a continuación se se-
ca sobre sulfato magnésico. El residuo obtenido por destila-
ción del disolvente se cristaliza agregando una pequeña can-
tidad de éter para dar 330 mg de 2-tiocianatometil-2-metil-6-
20 (2-fenilacetamido)penam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

EJEMPLO 8

Se disuelven 0,70 g de 2-oxo-3-[3-(2-clorofenil)-5-
metil-isoxazol-4-carboxamido]-4-(benzotiazol-2-il)ditio- α -iso-
propenil-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloroetilo en 10 ml de
25 cloruro de metileno seco, enfriando con hielo. A esta solución
se añade gota a gota una solución de 0,5 milimoles de tiocia-
nógeno en 5 ml de cloruro de metileno y la mezcla se agita
durante 24 horas a la misma temperatura. El precipitado se
separa por filtración y el filtrado se lava con una solución
30 acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con agua y a

1 continuación se seca. Se separa el disolvente por destilación
y el residuo se cristaliza añadiendo alrededor de 10 ml de éter
de petróleo para dar 500 mg de 2-tiocianatometil-2-metil-6-
5 [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamido] penam-3-carbo-
xilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 1785, 1770,
1670 cm^{-1} .

EJEMPLO 9

10 Se añaden 5 ml de ácido acético a una solución de
1,26 g de 2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-4-(benzotiazol-2-il)di-
tio- α -isopropenil-1-azetidinaacetato de 2,2,2-tricloroetilo en
15 ml de acetato de etilo. A esta solución se añaden 0,68 g
de acetato de plata agitando a la temperatura ambiente y la
mezcla se agita durante 4 horas a la misma temperatura. Des-
15 pués de la reacción, el precipitado se filtra para separarlo
de la mezcla de reacción y el filtrado se lava con agua, con
solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y después se fil-
tra. El filtrado se lava con agua, se seca y se destila el di-
solvente. El residuo oleoso (0,87 g) se purifica por cromato-
20 grafía en capa fina y se recristaliza de éter para dar agujas
incoloras de 2-acetoximetil-2-metil-6-(2-fenilacetamido)pe-
nam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 116-118°C.

EJEMPLO 10

25 Se disuelven 454 mg de 2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-
4-anilino-tio- α -isopropenil-1-azetidinaacetato de metilo en 20
ml de cloruro de metileno. A esta solución se añaden 5 ml de
metanol y después 0,124 g de eterato de trifluoruro de boro
mientras se enfría a 0°C. La mezcla se agita durante 3 horas
a la misma temperatura y de nuevo se agita durante 2 horas
30 entre 5 y 10°C. Después de la reacción, la mezcla se lava con

1 solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y después con
agua, se seca y se destila el disolvente. El residuo oleoso
(25 g) se somete a cromatografía en columna de gel de sílice
y se eluye con cloroformo. El eluato se separa en fracciones
5 de 50 ml y se combinan la séptima y octava fracción. Se des-
tila el disolvente para dar el 2-metoximetil-2-metil-6-(2-fe-
noxiacetamido)penam-3-carboxilato de metilo oleoso.

Espectro de absorción infrarrojo (CHCl_3): 3370,
1787, 1742, 1685 cm^{-1} .

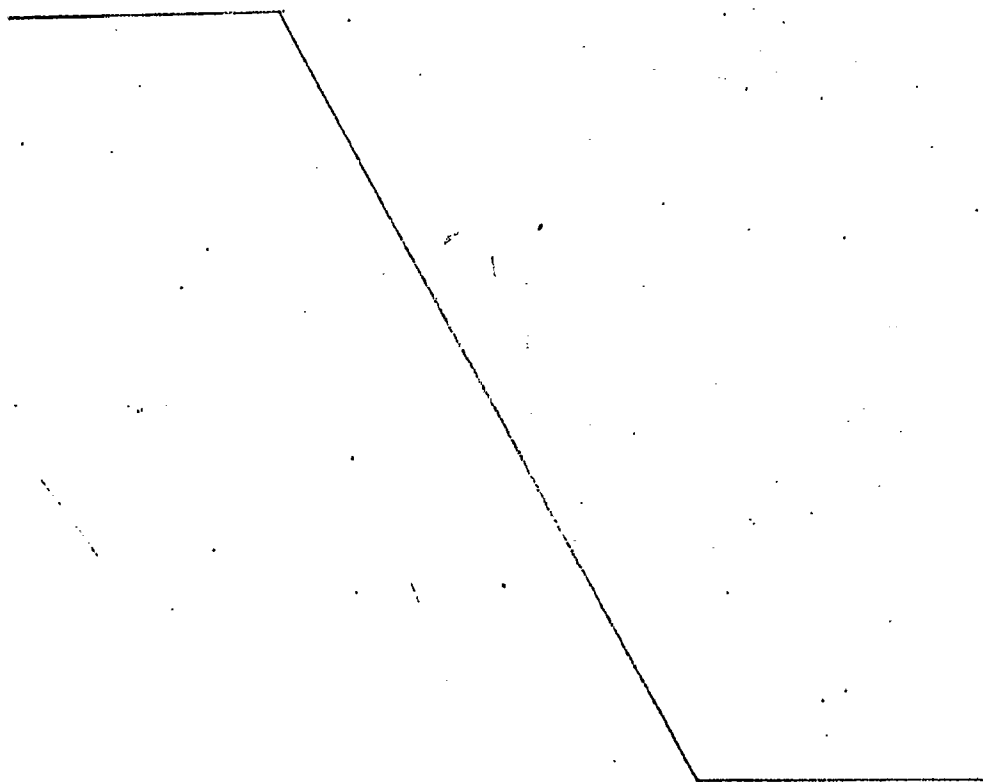
10 Los siguientes compuestos se obtienen utilizando
los mismos procedimientos de los Ejemplos 1 a 10.

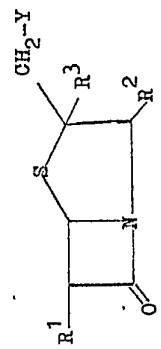
15

20

25

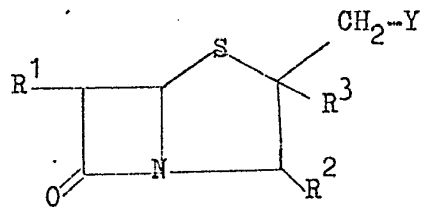
30





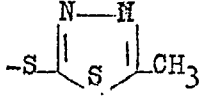

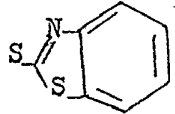

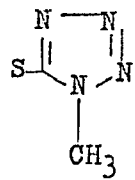




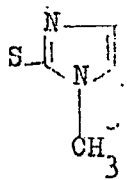


	N ²	R ¹	R ²	R ³	Y	Propiedad del producto
1	5		-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃	-N ₃	p.f. 105-106°C
10			-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (CHCl ₃): 3320, 1790, 1765, 1680 cm ⁻¹
15			-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (CHCl ₃): 3400, 1790, 1765, 1680 cm ⁻¹
20			-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (CHCl ₃): 3390, 1790, 1775, 1680 -1690 cm ⁻¹
25			-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃	-S-CO-CH ₃	Aceite Espectro de absorción infrarrojo (CHCl ₃): 3300, 1788, 1764, 1675 cm ⁻¹
30			-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (CHCl ₃): 3200, 1790, 1770, 1678 cm ⁻¹

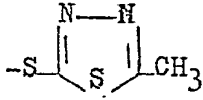
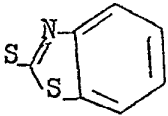
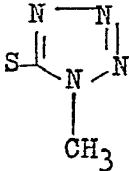

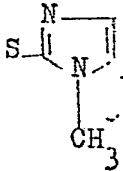
1



5

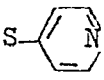
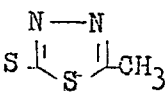
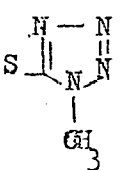
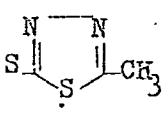
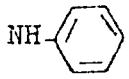
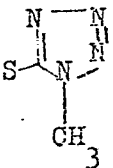
Nº	R ¹	R ²	R ³	Y		
1	 -CH ₂ CONH-	-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-N ₃	p.f. 105-	
10	 -CH ₂ CONH-	-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Espectro 3320, 179	
3	 -CH ₂ CONH-	-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Espectro 3400, 179	
4	 -CH ₂ CONH-	-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Espectro 3300, 179	
20	 -CH ₂ CONH-	-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-S-COCH ₃	Espectro 3390, 179	
6	 -CH ₂ CONH-	-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-S-CS-N 	Espectro 3300, 178	
25	7	 -CH ₂ CONH-	-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Espectro 3200, 179
30						

-Y

R^2	R^3	Y	Propiedad del producto
CH_2CCl_3	$-CH_3$	$-N_3$	p.f. 105-106°C
CH_2CCl_3	$-CH_3$		<p>Aceite</p> <p>Espectro de absorción infrarrojo ($CHCl_3$):</p> <p>3320, 1790, 1765, 1680 cm^{-1}</p>
CH_2CCl_3	$-CH_3$		<p>Aceite</p> <p>Espectro de absorción infrarrojo ($CHCl_3$):</p> <p>3400, 1790, 1765, 1680 cm^{-1}</p>
CH_2CCl_3	$-CH_3$		<p>Aceite</p> <p>Espectro de absorción infrarrojo ($CHCl_3$):</p> <p>3300, 1790, 1765, 1680 cm^{-1}</p>
CH_2CCl_3	$-CH_3$	$-S-COCH_3$	<p>Aceite</p> <p>Espectro de absorción infrarrojo ($CHCl_3$):</p> <p>3390, 1790, 1775, 1680 -1690 cm^{-1}</p>
CH_2CCl_3	$-CH_3$	$-S-CS-N$ 	<p>Aceite</p> <p>Espectro de absorción infrarrojo ($CHCl_3$):</p> <p>3300, 1788, 1764, 1675 cm^{-1}</p>
CH_2CCl_3	$-CH_3$		<p>Aceite</p> <p>Espectro de absorción infrarrojo ($CHCl_3$):</p> <p>3200, 1790, 1770, 1678 cm^{-1}</p>

Nº	R ¹	R ²	R ³	Y	Propiedad del producto
8		-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (película): 3250, 1780, 1765, 1665 cm ⁻¹
9		-COOCH ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (película): 3300, 1785, 1745, 1690 cm ⁻¹
10		-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (película): 3270, 1780, 1760, 1710, 1680 cm ⁻¹
11		-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (película): 3270, 1760, 1710, 1680 cm ⁻¹
12		-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃	-OCH ₃	Aceite Espectro de absorción infrarrojo (CHCl ₃): 3360, 1785, 1757, 1666 cm ⁻¹
13		-COOCH ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (CHCl ₃): 3410, 1785, 1748, 1690 cm ⁻¹
14		-COOCH ₂ CCL ₃	-CH ₃		Amorfo Espectro de absorción infrarrojo (NuJol): 3220, 1780, 1760, 1700 cm ⁻¹

1	Nº	R ¹	R ²	R ³	Y	
5	8		-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Espectro de 3250, 1780,
	9		-COOCH ₃	-CH ₃		Espectro de 3300, 1785,
10	10		-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Espectro d 3270, 1780
15	11		-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Espectro d 3270, 1760
20	12		-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-OCH ₃	Espectro 3360, 1780
25	13		-COOCH ₃	-CH ₃		Espectro 3410, 1780
30	14		-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Espectro 3220, 1780

R ²	R ³	Y	Propiedad del producto
-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (película): 3250, 1780, 1765, 1665 cm ⁻¹
-COOCH ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (película): 3300, 1785, 1745, 1690 cm ⁻¹
-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (película): 3270, 1780, 1760, 1710, 1680 cm ⁻¹
-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (película): 3270, 1760, 1710, 1680 cm ⁻¹
-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-OCH ₃	Aceite Espectro de absorción infrarrojo (CHCl ₃): 3360, 1785, 1757, 1666 cm ⁻¹
-COOCH ₃	-CH ₃		Aceite Espectro de absorción infrarrojo (CHCl ₃): 3410, 1785, 1748, 1690 cm ⁻¹
-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Amorfo Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3220, 1780, 1760, 1700 cm ⁻¹

Propiedad del producto

Nº	R ¹	R ²	R ³	Y	Propiedad del producto
15		-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Amorfo Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3300, 1780, 1770, 1665 cm ⁻¹
16	H ₂ N-	-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-SCN	Toluensulfonato p.f. 182-185°C (desc.).
17		-COOH	-CH ₃	-SOOCH ₃	Sal de N,N'-dibenciletilendiamina p.f. 105-107°C
18		-COOH	-CH ₃	-S-CS-N	Sal de N,N'-dibenciletilendiamina p.f. 100°C (desc.).
19		-COOH	-CH ₃	-NH-	p.f. 120°C.
20		-COOH	-CH ₃		Sal de N,N'-dibenciletilendiamina p.f. 117-119°C (desc.).
21		-COOH	-CH ₃		p.f. 152-154°C
22		-COOH	-CH ₃		Sal de N,N'-dibenciletilendiamina p.f. 150-152°C (desc.).

1

5



10

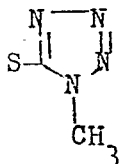


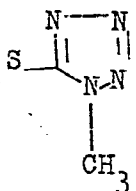
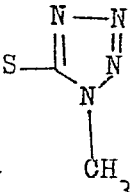
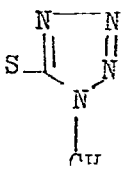
15

20

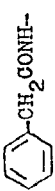
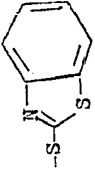
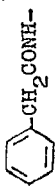
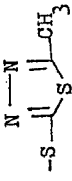
25

30

1	Nº	R ¹	R ²	R ³	Y	
5	15		-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Espectr 3300, 1
10	16	H ₂ N-	-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-SCN	p.f. 18
	17		-COOH	-CH ₃	-SCOCH ₃	Sal de p.f. 10
15	18		-COOH	-CH ₃	-S-CS-N 	Sal de p.f. 10
	19		-COOH	-CH ₃	-NH- 	p.f. 12
20	20		-COOH	-CH ₃		Sal de p.f. 11'
25	21		-COOH	-CH ₃		p.f. 1
30	22		-COOH	-CH ₃		Sal de p.f. 1

R ²	R ³	Y	Propiedad del producto
-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃		Amorfo Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3300, 1780, 1770, 1665 cm ⁻¹
-COOCH ₂ CCl ₃	-CH ₃	-SCN	Toluensulfonato p.f. 182-185°C (desc.).
-COOH	-CH ₃	-SCOCH ₃	Sal de N,N'-dibenciletildiamina p.f. 105-107°C
-COOH	-CH ₃	-S-CS-N 	Sal de N,N'-dibenciletildiamina p.f. 100°C (desc.).
-COOH	-CH ₃	-NH- 	p.f. 120°C.
-COOH	-CH ₃		Sal de N,N'-dibenciletildiamina p.f. 117-119°C (desc.).
-COOH	-CH ₃		p.f. 152-154°C
-COOH	-CH ₃		Sal de N,N'-dibenciletildiamina p.f. 150-152°C (desc.).

Propiedad del producto

Nº	R ¹	R ²	R ³	Y	Propiedad del producto
23		-COOH	-CH ₃		Sal sódica P.f. 200°C (desc.).
24		-COOH	-CH ₃		Sal sódica p.f. 185-186°C (desc.).

En resumen, la Patente de Invención que se solicita debati recae sobre las siguientes:

1

5

10

15

20

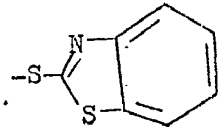
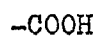
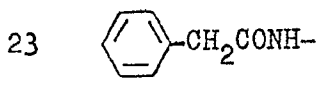
25

30

1

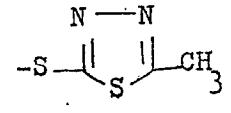
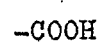
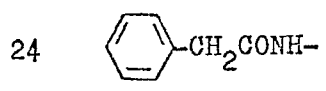
Nº	R ¹	R ²	R ³	Y
----	----------------	----------------	----------------	---

5



p.f. 200'

10



p.f. 185

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer

15

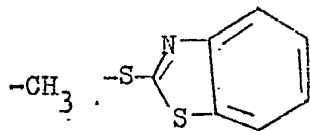
20

25

30

R ²	R ³	Y	Propiedad del producto
----------------	----------------	---	------------------------

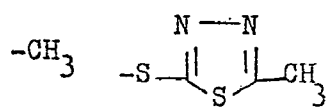
-COOH



Sal sódica

p.f. 200°C (desc.).

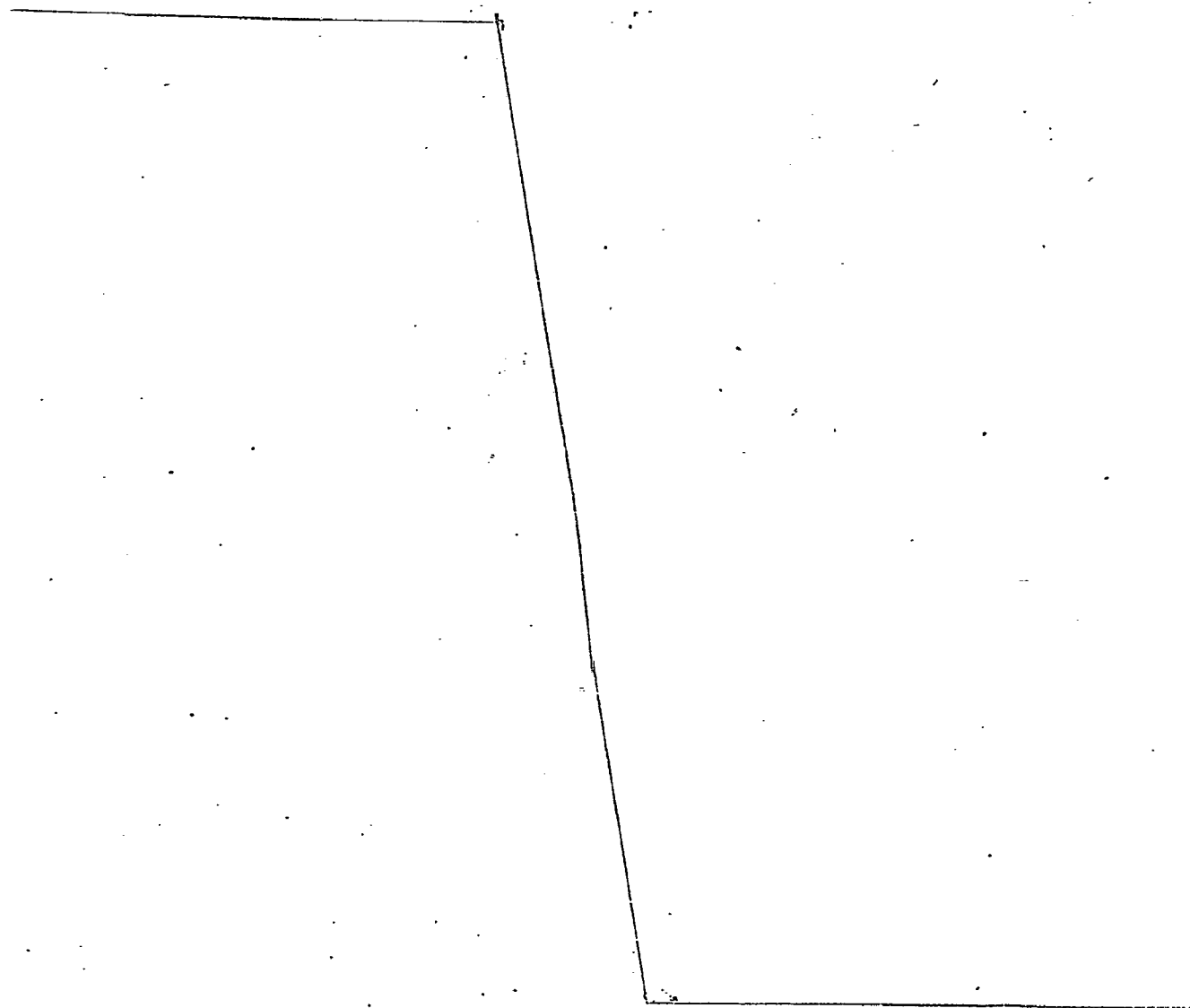
-COOH



Sal sódica

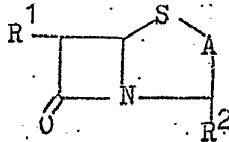
p.f. 185-186°C (desc.).

patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

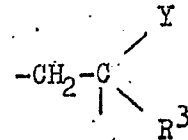
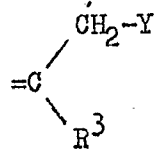


En resumen la patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes
REIVINDICACIONES

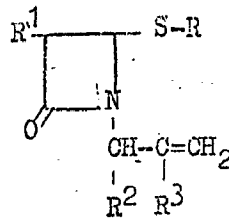
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de penama y cefama de fórmula general:



donde R¹ es amino o amino sustituido, R² es carboxi o carboxi protegido y A es un grupo de fórmula:



donde R³ es alquilo inferior e Y es un resto de un nucleófilo; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



donde R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente y R es un resto de un compuesto tiólico HR o amino o un resto de una amina con un nucleófilo; si es necesario, seguido de una reacción de eliminación del grupo carboxi.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PENAMA Y CEFAMA.

ME

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y
siete páginas mecanografiadas .

5 Madrid 18 Diciembre de 1975

BERNARDO UNGRIA

P. P.



10

15

20

25

30

