

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	(11) NUMERO	A1
	(31) 445.255	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	17.2.76	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
33770/73	24.3.73	japonesa

(4) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS METIL-2 o 3-CIEM-4-CARBOXILICOS 3-SUSTITUIDOS.

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

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

(72) INVENTOR (ES)
Kazuo Kariyone; Kunihiko Tanaka; Hisatoyo Yazawa; Ikuo Ueda; Daizo Morino; Mitsunori Hasagawa y Hitoshi Nakamura.

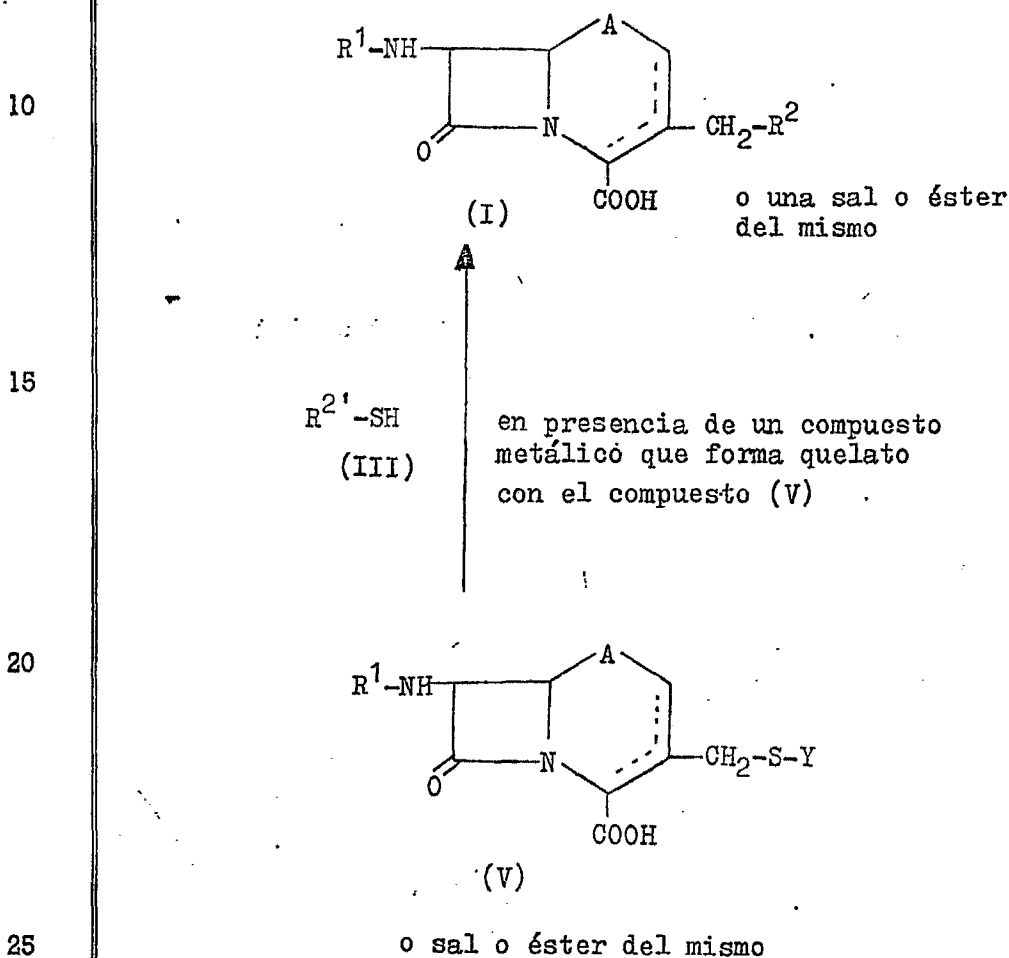
(73) TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar ácidos metil-2 o 3-cefem-4-carboxílicos 3-sustituídos con actividad antibacteriana.


5 Según esta invención se han encontrado nuevos procedimientos para preparar ácidos metil-2 o 3-cefem-4-carboxílicos 3-sustituídos como muestra el siguiente esquema:



30 donde A es -S- o $\overset{O}{\parallel}S-$, R^1 es hidrógeno o acilo, R^2 es un resto de un nucleófilo, $R^{2'}$ es un grupo alquilo o heterocíclico, X es un grupo convertible en un resto de un nucleófilo



1 e Y es un grupo heterocíclico aromático que contiene N→O
en el anillo y que tiene un enlace en el átomo de carbono
adyacente al átomo de N, teniendo en cuenta que los compues
5 tos (I) con los que R² signifique ticoalquilo o grupo ticohe-
terocíclico se dan según los métodos A ó C.

En la descripción anterior y en la subsiguien-
te, la fórmula "  " significa el núcleo 2-cefem ó
3-cefem. El término "acilo" para R¹ significa grupos acilo
adecuados que incluyen carbamoilo, grupos acilo alifáticos
10 y grupos acilo que contienen un anillo aromático o hetero-
cíclico; los grupos acilo alifáticos adecuados incluyen gru-
pos alcánoilos superiores o inferiores, saturados o insatu-
rados que pueden estar ramificados o que pueden contener un
anillo cíclico, tales como grupos acilo alifáticos superior-
15 res o inferiores, por ejemplo alcánoilo inferior (por ej.
formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valeri-
lo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc.); alca-
noilo superior (por ej. octanoilo, palmitoilo, etc.); alque-
noilo inferior (por ej. acrilóilo, crotonoilo, etc.); alqui-
20 noilo inferior (por ej. propinoilo, etc.); cicloalcancarbo-
nilo inferior o superior (por ej. ciclopentancarbonilo, ci-
clohexancarbonilo, cicloheptancarbonilo, etc.); cicloalquil-
alcan (inferior)oilo inferior o superior (por ej. ciclopent-
tilacetilo, ciclohexilacetilo, cicloheptilacetilo, ciclohe-
25 xilpropionilo, cicloheptilpropionilo, etc.); cicloalcadien-
carbonilo superior o inferior (por ej. dihidrobenzoilo,
etc.); cicloalcadienil-alcan(inferior)oilo inferior o supe-
rior (por ej. dihidrofenilacetilo, dihidrofenilpropionilo,
etc.), etc., y grupos acilo alifáticos inferiores o supe-



1 riores que contienen un átomo de oxígeno o azufre, por
ejemplo, alcaxi-alcan(inferior)oil inferior (por ej. meto
xiacetilo, etoxiacetilo, metoxi-propionilo, etc.), alquil-
5 tialcan(inferior)oil inferior (por ej. metiltioacetilo,
etiltioacetilo, metiltiopropionilo, etc.), alqueniltio-al-
can(inferior)oil inferior (por ej. aliltioacetilo, alil-
tiopropionilo, etc.), cicloalquiltio-alcan(inferior)oil in-
ferior o superior (por ej. ciclopentiltioacetilo, ciclohexil-
10 tiopropionilo, cicloheptiltioacetilo, etc.), cicloalcoxi-al-
can(inferior)oil inferior o superior (por ej. ciclopentil-
oxiacetilo, ciclohexiloxipropionilo, etc.), cicloalcandie-
niloxi-alcan(inferior)oil inferior o superior (por ej. di-
hidrofenoxiacetilo, dihidrofenoxipropionilo, etc.) cicloal-
15 candieniltio-alcan(inferior)oil inferior o superior (por
ej. dihidrofeniltioacetilo, dihidrofeniltiopropionilo, etc.),
alcoxicarbonilo inferior (por ej. metoxicarbonilo etoxicar-
bonilo, propioxicarbonilo 1-ciclopropiletoxicarbonilo, iso-
propioxicarbonilo, butoxi-carbonilo, terc-arilbutoxicarbo-
nilo, etc.), cicloalquiloxicarbonilo inferior o superior
20 (por ej. ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo,
cicloheptiloxicarbonilo, etc.), cicloalcadieniloxicarboni-
lo inferior o superior (por ej. dihidrofeniloxicarbonilo,
etc.); grupos acilo adecuados que contienen un anillo aro-
mático tal como benceno, naftaleno y otros del mismo tipo,
25 que incluyen, por ejemplo, arilcarbamoilo (por ej. fenil-
carbamoilo, etc.), aroil (por ej. benzoilo, toluoilo, naf-
toilo, α -metilnaftoilo, ftaloilo, bencenosulfonilo, tetra-
hidronaftoilo, indancarbonilo, etc.) y aralcan(inferior)oil
30 (por ej. fenilacetilo, fenilpropionilo, fenilbutirilo, to-
lilacetilo, xililacetilo, naftilacetilo, tetrahidronaftila



1 cetilo, indanilacetilo, etc.) y el átomo de carbono en la
porción alquílica del mencionado grupo aralcan(inferior)oi-
lo puede sustituirse por un átomo de oxígeno o azufre o un
grupo carbonilo, por ejemplo, ariloxialcan(inferior)oilo
5 (por ej. fenoxiacetilo, fluoxipropionilo, fenoxibutirilo, xi-
liloxiacetilo, etc.), ariloxicarbonilo (por ej. fenoxicarbo-
nilo, xililoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, indaniloxicar-
bonilo, etc.), aralcoxi(inferior)carbonilo (por ej. bencil-
oxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.), ariltio-alcan(in-
10 ferior)oilo (por ej. feniltioacetilo, feniltiopropionilo,
etc.), arilglioxiloilo (por ej. fenilglioxiloilo, etc.),
etc.; grupos acilo adecuados que contienen un anillo hete-
rocíclico incluyen, por ejemplo, heterociclo-carbonilo o
heterociclo-alcan(inferior)oilo; el heterociclo en el hete-
15 rociclo-carbonilo o en el heterociclo-alcan(inferior)oilo
puede ser saturado o insaturado, monocíclico o policíclico,
y contiene al menos un heteroátomo tal como un átomo de oxí-
geno, azufre, nitrógeno o similar, por ejemplo, un heteromo-
nociclo insaturado de 3 a 8 eslabones que contiene un átomo
20 de azufre (por ej. tienilo, etc.) un heterociclo condensado
insaturado que contiene un átomo de azufre (por ej. benzo-
tienilo, etc.), un heteromonociclo insaturado de 3 a 8 esla-
bones que contiene un átomo de oxígeno (por ej. furilo,
2-(6 4) piranilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, etc.), un he-
25 teromonociclo insaturado de 3 a 8 eslabones que contiene de
1 a 4 átomo(s) de nitrógeno (por ej. pirrolilo, 2 (6 3)-H-
pirrolilo, 2 (6 3)-pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, pi-
ridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-tetrazo-
lilo, 2H-tetrazolilo, etc.), un heteromonociclo saturado
30 de 3 a 8 eslabones que contiene de 1 a 2 átomo(s) de nitró-



FEE 1976

1 geno (por ej. pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino,
piperadinilo, etc.), un heterociclo condensado insaturado
que contiene de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno (por ej. indoli-
lo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo,
5 isoquinolilo, 1 (ó 2)H-indazolilo, 1 (ó 2)H-benzotriazolilo,
etc.), un heteromonociclo insaturado de 3 a 8 eslabones que
contiene un átomo(s) de oxígeno y 1 a 3 átomo(s) de nitróge-
no (por ej., oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, etc.),
un heteromonociclo saturado de 3 a 8 eslabones que contiene
10 1 a 2 átomo(s) de oxígeno y 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno (por
ej., sidnolilo, etc.), un heteromonociclo insaturado de 3 a
8 miembros que contiene un átomo de azufre y 1 a 3 átomo(s)
de nitrógeno (por ej., tiazolilo, tiadiazolilo, etc.), un
heterociclo condensado insaturado que contiene un átomo de
15 oxígeno y 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno (por ej. benzoxazoli-
lo, benzoxadiazolilo, etc.), un heterociclo condensado in-
saturado que contiene un átomo de azufre y 1 a 2 átomo(s)
de nitrógeno (por ej. benzotiazolilo, benzotiadiazolilo,
etc.), etc.; el átomo de carbono en la porción alquilica
20 del mencionado grupo heterociclo-alcan(inferior)oilo puede
sustituirse por un átomo de oxígeno o azufre tal como hete-
rociclo-alcoxi(inferior)carbonilo, heterociclo-oxicarbonilo,
heterociclo-oxi-alcan(inferior)oilo y heterociclo-tio-alcan
(inferior)oilo; el carbamoilo, los grupos acilo alifáticos
25 y los grupos acilo que contienen un anillo aromático o un
heterociclo pueden tener de 1 a 10 sustituyente(s) apropia-
dos tal como un alquilo inferior (por ej. metilo, etilo,
propilo, isopropilo, etc.), un alquenilo inferior (por ej.
1-propenilo, alilo, etc.) un cicloalquilo inferior o supe-
30 rior (por ej. ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo



318

1 heptilo, etc.), un alcoxilo inferior (por ej. metoxilo, etoxilo, propioxilo, isopropoxilo, etc.), un tioalquilo inferior (por ej. tiometilo, tioetilo, etc.), un arilo (por ej. fenilo, xililo, tolilo, indanilo, etc.), un aralqu(inferior)ilo (por ej., bencilo, fenetilo, etc.), un halógeno (por ej. cloro, bromo, fluor, etc.), un halofenilo (por ej., clorofenilo, bromofenilo, etc.), un halofenoxilo (por ej. clorofenoxilo, bromofenoxilo, etc.), ciano, un alquilsulfunilo inferior (por ej., metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.), un alcansulfonilo inferior (por ej. metansulfonilo, etansulfonilo, etc.), un alcoxicarbonilalc(inferior)oxilo inferior (por ej. metoxi-carbonilmetoxilo, etoxicarboniletoxilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilmetoxilo, tercbutoxicarbonilmetoxilo, etc.), nitro, sulfo, amino, fenilureido, mercapto, carboxilo, hidroxilo, hidroxiamino, mono(ó di)alquilamino (por ej. mono (ó di)metilamino, mono(ó di)etilamino, mono (ó di)propilamino, mono (ó di)isopropilamino, etc.; cuando el grupo acilo tiene un grupo funcional tal como amino, hidroxilo, mercapto, carboxilo, etc., el grupo funcional puede protegerse con un grupo protector apropiado; un grupo protector adecuado para el grupo amino es cualquiera de los grupos protectores convencionales, por ejemplo, los grupos acilo u otros grupos tales como tritilo, 2-nitrotiofenilo, 2,4-dinitrotiofenilo, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftilmetileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, 1-metoxicarbonil-2-propilideno, 1-etoxicarbonil-2-propilideno, 3-etoxicarbonil-2-butilideno, 1-acetil-2-propilideno, 1-benzoil-2-propilideno, 1- \overline{N} -(2-metoxifenil)-carbamoil-2-propilideno, 1- \overline{N} -(4-metoxifenil)-carbamoil-2-propilideno, 2-etoxicarbonilciclo

1
5
10
15
20
25
30



1 hexilideno, 2-etoxicarbonilciclo pentilideno, 2-acetilciclo
hexilideno, 3,3-dimetil-5-oxociclo-hexilideno (entre estos,
los radicales 1-metoxicarbonil-2-propilideno y 2-etoxicar-
bonilciclohexilideno pueden estar representados como radi-
5 cal 1-metoxicarbonil-1-propen-2-ilo y 2-etoxicarbonil-1-
ciclohexenilo, respectivamente), mono o disililo, etc.;
los grupos protectores adecuados para los grupos hidroxilo
o mercapto incluyen cualquiera de los grupos protectores
convencionales para grupos hidroxilo o mercapto, por ejem-
10 plo grupos acilo u otros distintos tales como bencilo, tri-
tilo, metoximetilo, 2-nitrotiofenilo, 2,4-dinitrotiofeni-
lo, etc.; grupos protectores adecuados para el grupo car-
boxilo pueden ser cualquiera de los grupos protectores con-
vencionales utilizados en la protección del grupo carboxi-
15 lo, por ejemplo un ester alquílico inferior (por ej. ester
metílico, ester etílico, ester propílico, ester butílico,
ester 1-ciclopropiletílico, ester de terc-butilo, etc.),
un ester de mono(6 di, 6 tri)halo-alquilo inferior (por ej.
ester clorometílico, ester 2,2,2-tricloroetílico, ester
20 3,3-dibromopropílico, etc.), un ester arílico (por ej., es-
ter fenílico, ester nitrofenílico, ester indanílico, etc.),
un ester de aralquilo (inferior) (por ej., ester bencílico,
ester de difenilmetilo, ester de trifenilmetilo, ester de
p-nitrobencilo, ester de p-bromobencilo, etc.), un ester
25 trialquil(inferior)silílico (por ej., ester trimetilsilí-
lico, ester trietilsilílico, etc.), etc.; los grupos aci-
lo particularmente adecuados incluyen:
(1) un ciano-alcan(inferior)oililo (por ej., 2-cianoaceti-
lo, 3-cianopropionilo, etc.)



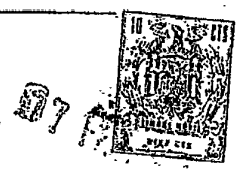
- 1 (2) un fenilalcan(inferior)oilolo (por ej., 2-fenilacetilo, 3-fenilpropionilo, etc.)
- 5 (3) un alcanoilolo inferior sustituido con fenilo e hidroxilo (por ej., 2-hidroxi-2-fenilacetilo (mandeloilo), 2-hidroxi-3-fenilpropionilo, etc.),
- (4) un alcanoilolo inferior sustituido con fenilo y alcanoloxilo inferior (por ej., 2-formiloxi-2-fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, etc.,
- 10 (5) un alcanoilolo inferior benzamido-y carboxi-sustituido (por ej., 2-bencamido-2-carboxiacetilo, 5-benzamido-5-carboxivalerilo, etc.),
- (6) un alcanoilolo inferior fenilureido-y carboxisustituido (por ej., 2-(3-fenilureido)-2-carboxiacetilo, 5-(3-fenilureido)-5-carboxivalerilo, etc.),
- 15 (7) un alcanoilolo inferior sustituido con un grupo halofenil-alcan(inferior)oilamino y un grupo carboxilo (por ej., 3- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)bromofenilacetamido $\overline{7}$ -3-carboxipropionilo, 5- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)clorofenilacetamido $\overline{7}$ -5-carboxivalerilo, etc.),
- 20 (8) un alcanoilolo inferior sustituido con un grupo haloalcanoilamino inferior y un grupo carboxilo (por ej., 3-bromoacetamido-3-carboxipropionilo, 5-cloroacetamido-5-carboxivalerilo, etc.),
- 25 (9) un alcanoilolo inferior sustituido por alquilo inferior, bencamido y carboxilo (por ej., 3- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)metilbenzamido $\overline{7}$ -3-carboxipropionilo, 5- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)metilbenzamido $\overline{7}$ -5-carboxivalerilo, etc.),
- 30 (10) un alcanoilolo inferior halobenzamido-y carboxi-sustituido (por ej., 3- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)clorobenzamido $\overline{7}$ -3-carboxipropionilo, 5- $\overline{2}$ -(6 3- 6 4-)bromobenzamido $\overline{7}$ -5-carboxipropionilo, etc.)



- 1 boxivalerilo, etc.),
- (11) un tetrazolilalcan(inferior)oil (por ej., 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo, 2-(2H-tetrazol-2-il)acetilo, 3-(1H-tetrazol-1-il)propionilo, etc.),
- 5 (12) un tienilalcan(inferior)oil (por ej., 2-(2-tienil)acetilo, 3-(2-tienil)propionilo, etc.),
- (13) un alcanoil inferior tienil- e hidroxi- sustituido (por ej., 2-(2-tienil)-2-hidroxiacetil (-glicoil), 3-(2-tienil)-3-hidroxi- propionil, etc.),
- 10 (14) un alcanoil inferior sustituido con tienilo y alcanoiloxilo inferior (por ej., 2-(2-tienil)-2-acetoxiacetilo, 3-(2-tienil)-3-acetoxipropionilo, etc.),
- (15) un sidnolilalcanoil inferior (por ej., 2-(sidnon-3-il)-acetilo, 3 (sidnon-3-il)propionilo, etc.),
- 15 (16) un piridiltio-alcanoil inferior (por ej., 2-(4-piridiltio)acetilo, 3-(4-piridiltio)propionilo, etc.),
- (17) un tiadiazolil-alcanoil inferior (por ej., 2-(1, 2, 5-tiadiazol-3-il)acetilo, 2-(1,3,4-tiadiazol-2-il) acetilo, etc.),
- 20 (18) un tiadiazoliltio-alcanoil inferior (por ej., 2-(1, 3,4-tiadiazol-2-iltio)acetilo, 2-(1,2,5-tiadiazol-3-iltio)acetilo, etc.), y
- (19) un oxadiazolil-alcanoil inferior sustituido con alquilo inferior (por ej., 2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acetilo, 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-acetilo, etc.):
- 25 El término "un resto de un nucleófilo" para R^2 significa un grupo con una nucleofinidad más fuerte que un grupo X que se puede convertir en R^2 :
- 30 El término "nucleófilo" que aparece en la expresión "un resto de un nu-



1 cleófilo" para R², y que también se emplea en el método B
como reactivo, incluye ácido tiociánico, tiocianógeno, áci
do nitrohídrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido tio
5 sulfúrico, tiourea, derivado alifático, aromático o hetero-
cíclico de tiourea, tiosemicarbazida, tioamida alifática,
aromática o heterocíclica, tiol alifático, aromático o hete
rocíclico, amina alifática, aromática o heterocíclica, áci
do aminobenzoico, ácido aminobencenosulfónico, ácido ciá-
nico, ftalimida, succinimida, pirrol, pirrol sustituido,
10 imidazol, triazol, tetrazol o una sal de los mismos; tiou-
reas alifáticas adecuadas incluyen, por ejemplo, mono (ó di
ó tri)alquil(inferior)tiourea (por ej., N-metiltiourea,
N,N,N -trietiltiourea, etc.), mono (ó di ó tri)-cicloalquil
tiourea inferior o superior (por ej., dicitlohexiltiourea,
15 etc.), etc.; tioureas aromáticas adecuadas incluyen, por
ejemplo, diariltiourea (por ej., difeniltiourea, etc.) tio
urea sustituida con arilo y alquilo inferior (por ej., N,N-
dimetil-N'-feniltiourea, etc.), diaralquil (inferior)tiou-
rea (por ej., N,N'-dibenciltiourea, etc.) tiourea sustitui
20 da con alquilo inferior y aralquilo (inferior) (por ej.,
N-etil-N'-benciltiourea, etc.), etc.; tioureas heterocícli
cas adecuadas incluyen, por ejemplo, diheterociclo-tiourea
(por ej., N,N-difuriltiourea, etc.), tiourea sustituida
con heterociclo y alquilo inferior (por ej., N-propil-N'-
25 piridiltiourea, etc.), etc.; tioamidas alifáticas adecua-
das incluyen por ejemplo, tioalcanamida inferior (por ej.,
tioacetamida, tiopropionamida, etc.), etc.; tioamidas aro
máticas adecuadas incluyen, por ejemplo, tiobenzamida, tio-
aralcan(inferior)amida (por ej., tiofenilacetamida, etc.)
30 etc.; tioamidas heterocíclicas adecuadas incluyen, por ejem



1 plo tiopiridincarboxamida, etc.; tioles alifáticos adecua
dos incluyen, por ejemplo, alcanotiol inferior (por ej.,
metanotiol, etanotiol, propanotiol, isobutanotiol, etc.)
aminoalcanotiol inferior (por ej., aminoetanotiol, etc.),
5 dialquil(inferior)aminoalcan(inferior)tiol (por ej., dimeti
lamino propanotiol, etc.), etc.; tioles aromáticos adecua
dos incluyen, por ejemplo, tiofenol, aminotiofenol, dini
trotiofenol, fenilcalcanotiol inferior (por ej. fenilmeta
notiol, etc.), etc.; los tioles heterocíclicos adecuados
10 contienen por lo menos un heteroátomo tal como un átomo de
oxígeno, nitrógeno, azufre, y similares en el anillo;
tioles heterocíclicos adecuados incluyen, por ejemplo, tio
les heterocíclicos insaturados de 3 a 8 eslabones que con
tienen de 1 a 4 átomo(s) de nitrógeno en el anillo (por ej.
15 pirroltiol, pirazoltiol, imidazoltiol, alquilimidazoltiol
inferior tal como metilimidazoltiol o dihidroimidazoltiol,
piridintiol, alquilpridintiol inferior tal como metilpiri
dintiol, o tetrazoltiol, alquiltetrazoltiol inferior tal co
mo metiltetrazoltiol, etc., heterociclo-condensado-tiol in
20 saturado que contiene 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno en el ani
llo (por ej. indoltiol, etc.)heteromonociclotiol insaturado
de 3 a 8 eslabones que contiene un átomo de azufre en el
anillo (por ej., tiofenotiol, etc.), heterociclo-condensa
do-tiol insaturado que contiene 1 a 3 átomo(s) de azufre
25 en el anillo (por ej. tiantrenotiol, etc.), heterociclo
tiol insaturado de 3 a 8 eslabones que contiene un átomo de
azufre y 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno en el anillo (por ej.
tiazoltiol, dihidrotiazoltiol, tiadiazoltiol, alquiltiadia
zoltiol inferior tal como un metiltiadiazolol o alquil
30 tiotiadiazolol inferior tal como etiltiotiadiazolol,



1 o aminotiadiazolol, etc.), heterociclo-condensado-tiol
insaturado que contiene 1 átomo de azufre y 1 a átomo(s)
de nitrógeno en el anillo (por ej., benzotiazolol, etc.),
5 heteromonociclotiol insaturado de 3 a 8 eslabones que con-
tiene un átomo de oxígeno en el anillo (furanol, etc.),
heterociclo-condensado tiol insaturado que contiene un áto
mo de oxígeno y 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno en el anillo
(por ej., enzoxazolol, etc.), heteromonociclotiol insatu
rado de 3 a 8 eslabones que contiene un átomo de oxígeno y
10 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno en el anillo (por ej. oxadiazol
tiol, alquinoxadiazol tiol inferior tal como propiloxadia-
zolol, etc.), etc.; aminas alifáticas adecuadas incluyen,
por ejemplo, mono (ó di)-alquilamina inferior (por ej., me
tilamina, dietilamina, etc.), etc.; aminas aromáticas
15 adecuadas incluyen, por ejemplo, anilina, toluidina, nitro
anilina, nitrotoluidina, naftilamina, etc.; aminas hetero
cíclicas adecuadas incluyen, por ejemplo, pirrolilamina,
etc.; pirróles sustituidos adecuados incluyen, por ejem-
plo, alquilpirrol inferior (por ej. metilpirrol, etilpi-
rrol, etc.) etc.; y sales adecuadas de los nucleofilos in-
20 cluyen, por ejemplo, sales metálicas (por ej. sal sódica,
sal potásica, etc.), etc.; restos particularmente adecua-
dos introducidos por los mencionados nucleofilos incluyen:
25 (1) azido que deriva del ácido nítrhídrico,
(2) hidroxilo que deriva del ácido carbónico,
(3) tioalquilo inferior (por ej. tiometilo, tioetilo, etc)
(4) tiotiadiazolilo (por ej. 1,3,4-tiadiazol-2-tioilo,
1,2,5-tiadiazol-3-tioilo, etc.),
30 (5) alquiltiotiadiazolilo inferior (por ej., 5-metil-
1,3,4-tiadiazol-2-tioilo, 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-
tioilo, etc.),



3076

1 (6) alquiltiotetrazolilo inferior (por ej., 1-metil-1H-tetrazol-5-tioilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-tioilo, etc.):

5 El término "alquilo" para R^{2'} incluye alquilo inferior (por ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) y alquilo superior (por ej., heptilo, octilo, nonilo, etc.), etc.:

El término "un grupo heterocíclico" para R^{2'} es el mismo que el acilo que contiene un grupo heterocíclico:

10 La expresión "un grupo convertible en un resto de un nucleofilo" para X significa un grupo que puede convertirse en un resto de un nucleofilo por reacción con un nucleofilo; grupos adecuados convertibles en un resto de un nucleofilo incluyen halógeno (por ej., cloro, bromo, fluor, yodo), azido, alcanoiloxilo inferior (por ej., acetoxilo, propionilo xilo), etc.;

15 El grupo representado por el término "un grupo heterocíclico aromático que contiene N→O en el anillo y que tiene un enlace en el átomo de carbono adyacente al átomo de N" para Y incluye 1-oxido-piridin-2-ilo, 1-oxido-picolin-2-ilo, 3-oxido-imidazol-2-ilo, etc.; sales y esteres de los compuestos (I), (II), (IV) y (V) significan sales adecuadas y esteres adecuados, respectivamente;

20 esteres adecuados incluyen esteres de sililo, esteres alifáticos y esteres que contienen un anillo heterocíclico; esteres silílicos adecuados tales como esteres de trialquilsililo inferior (por ej. trimetilsililo, trietilsililo, etc) etc.; esteres alifáticos adecuados incluyen esteres de alquilo inferior o superior saturado o insaturado que puede estar ramificado o que puede contener un ciclo, tal como esteres alifáticos inferiores o superiores, por ejemplo,

25

30



1 esteres de alquilo inferior (por ej., metilo, etilo, propi-
lo, isopropilo, 1-ciclopropiletilo, butilo, butilo terciario,
etc.), esteres de alquilo superior (por ej., octilo, nonilo,
undecilo, etc.), esteres de alqueno inferior (por
5 ej., vinilo, 1-propenilo, alilo, 3-butenilo, etc.), esteres
de alqueno inferior (por ej., 2-propinilo, 3-butenilo, 4-
pentinilo, etc.), esteres de cicloalquilo inferior o superior
(por ej. ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc),
etc., y esteres alifáticos inferiores o superiores que con-
10 tienen un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo
esteres de alcoxi(inferior)alquilo inferior (por ej., metoxi-
metilo, etoxietilo, metoxietilo, etc.), esteres de al-
quil(inferior) tioalquilo inferior (por ej. metiltiometi-
lo, etiltioetilo, metiltiopropilo, etc.), esteres de dial-
15 quilamino(inferior)alquilo inferior (por ej. dimetilaminoe-
tilo, dietilaminoetilo, dipropilaminoetilo, etc.), esteres
de alquil(inferior)sulfenilalquilo inferior (por ej., metil-
sulfenilmetilo, etilsulfenilmetilo, etc.), etc.;

20 esteres aromáticos que contienen un anillo aromático inclu-
yen, por ejemplo, esteres de arilo (por ej. fenilo, xililo,
tolilo, naftilo, etc.), esteres de mono (ó di) aralquilo(in-
ferior) (por ej. bencilo, fetilo, difenilmetilo, etc.),
esteres de ariloxialquilo(inferior) (por ej., fenoximetilo,
fenoxietilo, fenoxipropilo, etc.), esteres de ariltioalqui-
25 lo(inferior) (por ej., feniltiometilo, feniltioetilo, fenil-
tiopropilo, etc.), esteres de arilsulfenil alquilo(inferior)
(por ej. fenilsulfenilmetilo, fenilsulfeniletilo, etc.), es-
teres de aroilalquilo (inferior) (por ej. benzoilmetilo,
toluoiletilo, etc.), etc.; esteres adecuados que contienen
30 un anillo heterocíclico incluyen, por ejemplo, esteres



1 heterocíclicos, esteres heterociclo-alquilo inferior, etc.;
2 esteres heterocíclicos adecuados incluyen, por ejemplo, es-
3 teres de heterociclos saturados o insaturados; condensados
4 o no condensados, de 3 a 8 eslabones, que contienen de 1 a
5 4 heteroátomo(s) tales como átomos de oxígeno, azufre y ni-
6 trógeno (por ej. piridilo, piperidino, 2-piridon-1-ilo, te-
7 trahidropiraniilo, quinolilo, pirazolilo, etc.), etc-;
8 esteres adecuados de heterociclo-alquilo(inferior) incluyen
9 por ejemplo, esteres de alquilo inferior (por ej. metilo,
10 etilo, propilo, etc.) sustituidos con heterociclos satura-
11 dos o insaturados, condensados o no condensados de 3 a 8 es-
12 labones que contienen de 1 a 4 heteroátomos tales como áto-
13 mos de oxígeno, azufre y nitrógeno (por ej. piridilo, piperi-
14 dino, 2-piridon-1-ilo, tetrahidropiraniilo, quinolilo, pi-
15 razolilo, etc.), etc.; los esteres silícicos, los esteres
16 alifáticos y los esteres que contienen un anillo aromático
17 o heterocíclico pueden tener de 1 a 10 substituyente(s)
18 apropiados tales como alquilo inferior (por ej., metilo,
19 etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, etc.),
20 alcoxilo inferior (por ej., metoxilo, etoxilo, propoxilo,
21 isopropoxilo, butoxilo, butoxilo terciario, etc.), tioalqui-
22 lo inferior (por ej. tiometilo, tioetilo, tiopropilo, etc.),
23 alquilsulfinilo inferior (por ej. metilsulfinilo, etilsulfi-
24 nilo, propilsulfinilo, etc.), alcansulfonilo inferior (por
25 ej., metansulfonilo, etansulfonilo, etc.), azofenilo, haló-
26 geno (por ej., cloro, bromo, fluor, etc.), ciano, nitro,
27 etc., por ejemplo esteres de mono (ó di o tri)haloalquilo
28 inferior (por ej., clorometilo, bromoetilo, diclorometilo,
29 2,2,2-tricoloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, etc.), esteres
30 de cianoalquilo inferior (por ej., cianometilo, cianoetilo,



1 etc., ésteres de mono (o di o tri o tetra o penta)halofeni-
lo (por ejemplo 4-clorofenilo, 3,5-dibromofenilo, 2,4,5-tri-
clorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, pentaclorofenilo, etc.),
5 ésteres de alcansulfonilfenilo inferior (por ejemplo, 4-me-
tansulfonilfenilo, 2-etanosulfonilfenilo, etc.), ésteres de
2-(o 3- o 4-)fenil-azofenilo, ésteres de mono (o di o tri)ni-
trofenilo (por ejemplo, 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo,
10 3,4,5-trinitrofenilo, etc.), ésteres de mono (o di o tri o
tetra o penta)halofenilalquilo(inferior) (por ejemplo, 4-clo-
robencilo, 2,4-dibromobencilo, 3,4,5-triclorobencilo, penta-
clorobencilo, etc.), ésteres de mono (o di o tri)nitrofenil-
alquilo(inferior) (por ejemplo, 2-nitrobencilo, 4-nitroben-
15 cilo, 2,4-dinitrobencilo, 3,4,5-trinitrobencilo, etc.), éste-
res de mono (o di o tri)-alcoxi (inferior)fenilalquilo (infe-
rior) (por ejemplo, 3-metoxibencilo, 3,5-dimetoxibencilo,
3,4,5-trimetoxibencilo, etc.), ésteres de hidroxí- y dial-
20 quil(inferior)fenilalquilo inferior (por ejemplo, 3,5-dime-
til-4-hidroxibencilo, 3,5-diterc-butil-4-hidroxibencilo, etc),
etc;

las sales adecuadas incluyen una sal de ácido con un metal
25 (por ejemplo sodio, potasio, magnesio, etc) o una amina orgá-
nica (por ejemplo, metilamina, dietilamina, trimetilamina, tri-
etilamina, anilina, piridina, dicitclohexilamina, N,N'-dibencil
etilendiamina, etc), etc; Y también el término "inferior" sig-
nifica una cadena carbonada de 1a6 átomos de carbono y "superior" significa
30 una cadena carbonada de 7 a 16 átomos de carbono, en un grupo alifático.



1 Los compuestos finales (I) p u e d e n . . . pre
pararse por un método que comprende la reacción del com-
puesto (V) con el compuesto (III) en presencia de un com-
puesto metálico que forma un quelato con el compuesto (V).

5 El compuesto metálico que puede utilizarse en
la presente reacción es cualquier compuesto metálico que
forme quelatos con el compuesto (V) y no perturbe la reac-
ción;

10 el compuesto metálico adecuado incluye, por ejemplo, com-
puesto inorgánico u orgánico de cobre (por ej., cloruro cú-
prico, bromuro cúprico, floruro cúprico, nitrato cúprico,
sulfato cúprico, borato cúprico, fosfato cúprico, cianuro
cúprico, formato cúprico, acetato cúprico, propionato cúpri-
co, citrato cúprico, tartrato cúprico, benzoato cúprico, sa-
licilato cúprico, etc.), etc.,;

15 el mencionado compuesto metálico puede utilizarse en una
combinación de más de dos clases de éstos o bien en presen-
cia de otro compuesto metálico (por ej.; cloruro de zinc,
cloruro férrico, etc.).

20 La presente reacción suele llevarse a cabo en
presencia de un disolvente tal como dimetilformamida, tria-
mida de hexametilfosfórico o cualquier otro disolvente or-
gánico que no influya perjudicialmente la presente reacción.

25 La temperatura de reacción y su duración se
ajustan en relación con el compuesto de partida (V), el
compuesto (III) y el compuesto metálico empleados en la
práctica, llevándose a cabo la reacción normalmente de 0 a
100°C durante un periodo de unos pocos minutos a unos po-
cos días.

30 La presente reacción tiene la ventaja de que,



1

por ejemplo, no hay reacción secundaria tal como la formación de lactona o rotura lactámica.

5

En el caso en que A sea $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}$, el grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}$ puede reducirse a grupo -S- si es necesario, y en el caso de que el grupo carboxilo del producto final (I) esté protegido por un grupo ester o salino, estos podrán someterse a una reacción que los elimine para tener el carboxilo cuando se desee.

10

En el caso de que A sea un grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}$, se puede llevar a cabo su reducción a grupo -S- según cualquier método de reducción que convierta el grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}$ en -S-.

15

Un método de reducción adecuado incluye un método que emplee cloruro estannoso, tiosulfato de un metal (por ej. tiosulfato sódico, tiosulfato potásico, etc.) utilizando dicho compuesto con un cloruro de ácido (por ej., cloruro de acetilo, etc.), empleándose tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de silicio, etc., ó compuestos similares, ó cualquier otro método de reducción que pueda ser utilizado en la reducción de $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}$ a -S-.

20

La presente reducción se puede realizar normalmente en presencia de un disolvente tal como dimetilformamida, acetonitrilo, ester de ácido acetoacético, tetrahidrofurano, cloroformo, diclorometano, dioxano, o cualquier disolvente que no influya perjudicialmente la presente reacción.

25

La temperatura de reacción no es limitativa y puede seleccionarse adecuadamente en la práctica según el compuesto de partida o el método de reducción empleados.

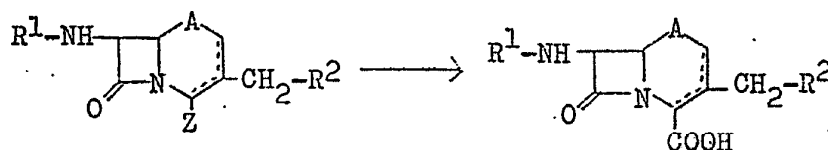
30

En el caso de que el carboxilo del compuesto final (I) esté protegido por un grupo salino o ester, su



1
eliminación para tener el carboxilo puede llevarse a cabo según los métodos convencionales utilizados para eliminación del grupo protector del carboxilo, por ejemplo, reducción, hidrólisis, etc.

5
Esta reacción de eliminación puede ilustrarse con el siguiente esquema:



15
donde A, R¹ y R² son los definidos anteriormente y Z es un carboxilo protegido por un grupo ester o salino.

20
Cuando el grupo de protección es un ester activo, que puede eliminarse por hidrólisis, se elimina normalmente en condiciones de hidrólisis suave como es por contacto con agua. La reducción puede aplicarse, por ejemplo, a ester 2-yodoetílico, ester 2,2,2-tricloroetílico, ester bencílico, etc. La reacción de eliminación con un ácido puede aplicarse a grupos de protección tales como ester p-metoxibencílico, ester terc-butílico, ester terc-pentílico, ester tritílico, ester difenilmetílico, ester bis (metoxifenil)metílico, ester 3,4-dimetoxibencílico, ester 1-clorppiletílico, y similares. La reacción de eliminación con un catalizador básico anhidro puede aplicarse a grupos protectores tales como ester etínico, ester 4-hidroxí-3,5-di(terc-butil)bencílico y similares. La reducción aplicable a la reacción de eliminación de la presente invención puede incluir, por ejemplo, la reducción utilizando un metal (por ej., estaño, zinc, amalgama de zinc, etc.) o un

25
30



1

5

10

15

20

25

30

compuesto salino de cromo (por ej. dicloruro de cromo, acetato de cromo, etc.) y un ácido orgánico o inorgánico (por ej. ácido acético, ácido propiónico, ácido clorhídrico, etc.) y reducción catalítica en presencia de un metal. Los catalizadores metálicos para la reducción catalítica incluyen, por ejemplo, catalizador de platino (por ej. alambre de platino, platino esponjoso, negro de platino, platino coloidal, etc.), catalizador de paladio (por ej., esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio sobre sulfato bórico, paladio sobre carbonato bórico, paladio sobre carbón, paladio sobre gel de sílice, paladio coloidal, etc.), catalizador de níquel (por ej. níquel reducido, óxido de níquel, níquel Raney, níquel Urushibara, etc.), etc. Un ácido adecuado utilizable para la reacción de eliminación incluye, por ejemplo, ácido fórmico, ácido trihaloacético (por ej., ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, etc.) ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido para toluensulfónico, ácido trifluorometansulfónico, mezcla de ácidos clorhídrico y acético, etc.

Catalizadores básicos anhidros adecuados para la reacción de eliminación incluyen por ejemplo tiofenofenato sódico, $(CH_3)_2LiCu$, etc. Cuando el grupo protector se elimina por tratamiento con agua o un ácido líquido en la reacción, la presente reacción puede llevarse a cabo sin disolvente. Si se emplea un disolvente en la presente reacción puede utilizarse cualquier disolvente que no influya perjudicialmente en la reacción, por ejemplo, dimetilformamida, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetona y similares.



1

No existe limitación particular en cuanto a la temperatura, que puede ser seleccionada adecuadamente de acuerdo con el compuesto de partida y el método de partida aplicado en la práctica.

5

Una vez descrita de modo general la invención puede conseguirse una comprensión más amplia con ciertos ejemplos específicos que se dan aquí con el fin de ilustrar solamente y que no intentan ser limitativos, a no ser que así se indique.

10

EJEMPLO 1

(A) - A una solución de 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-

15

3-(1-óxido-piridin-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico (450 mg) en dimetilformamida (8 ml) se añaden 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (135 mg) y cloruro cúprico (270 mg), y se agita la mezcla durante 10 horas a temperatura ambiente. Se añade agua de hielo a la mezcla de reacción y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra a presión reducida, para dar un residuo oleoso (90 mg). El residuo se lava con éter, para dar ácido 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (30 mg).

20

25

Espectro RMN ($D_2O + NaHCO_3$)

τ : 7,23 (3H, s)

6,38 (2H, q)

30

5,73 (2H, q)



- 1 4,87 (1H, d)
- 4,42 (2H, ancha s)
- 4,32 (1H, d)
- 0,67 (1H, s)

5 (B) De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 3 (A),
 se obtienen los siguientes compuestos finales a partir de los correspondientes productos de partida.

10 (1) 7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f. 189 a 190°C (desc.).

 Espectro UV (H₂O)

λ_{\max} 238m μ , E=312

λ_{\max} 272m μ , E=257

15 (2) 7-(D-mandelamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f. 133 a 135°C (desc.)

 Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 269m μ , E=198

20 (3) 7-(2-fenil-2-acetoxiacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f. 140 a 141°C (desc.).

 Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 270m μ , E=187

λ_{\max} 284m μ , E=293

25 (4) Acido 7-[2-sidnon-3-il)acetamido]-3-(5-metil, 1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilico, p-f 194 a 196°C (desc.)

 Espectro UV (C₂H₅OH 95%)

λ_{\max} 281m μ , E=331

30



1

(5) Acido 7- $\overline{2}$ -(1H-tetrazol-1-il)acetamido $\overline{7}$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 155°C (desc.).

Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 273m μ , E=274

5

(6) Acido 7- $\overline{2}$ -(4-piridiltio)acetamido $\overline{7}$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 264m μ , E=330

10

(7) Acido 7- $\overline{2}$ -(2H-tetrazol-2-il)acetamido $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 126 a 127°C (desc.).

Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 260m μ , E=188

15

(8) 7- $\overline{2}$ -(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamido $\overline{7}$ -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f. 210 a 211°C (desc.).

Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 268m μ , E=279

20

(9) Acido 7- $\overline{2}$ -(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acetamido $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 89a 92°C (desc.).

Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 270m μ , E=208

25

(10) Acido 7- $\overline{2}$ -(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido $\overline{7}$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 75 a 80°C (desc.).

Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 262m μ , E=432

30



1 (11) 7- \overline{DL} -2-(2-tienil)glicolamido-3-(1-metil-1H-tetra-
zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f.
127 a 135°C (desc.).

Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

5 λ_{\max} 238m μ , E=305

λ_{\max} 270m μ , E=180'

(12) 7- \overline{DL} -2-(2-tienil)-2-acetoxiacetamido-3-(1-metil-1H-
tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico,
p.f. 200 a 205°C (desc.).

10 Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 238m μ , E=271

λ_{\max} 270m μ , E=193

15 (13) Acido 7-(2-cianoacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadia-
zol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilico, p.f. 128 a
133°C (desc.).

Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 270m μ , E=285

(14) Acido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiome-
20 til-3-cefem-4-carboxilico.

Espectro UV (tampón fosfato pH 6,4)

λ_{\max} 274m μ , E=325

(15) 7- \overline{Z} -(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(5-metil-1,3,4-
25 tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de 2-
propinilo.

Espectro UV (C₂H₅OH 95%)

λ_{\max} 271m μ , E=254

30 (16) 7- \overline{Z} -(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(5-metil-1,3,4-
tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de
alilo, p.f. 193 a 195°C (desc.).



1 (17) 7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico, p.f. 183 a 185°C (desc.).

Espectro UV (H₂O):

5 λ_{\max} 237 m μ , E = 329

λ_{\max} 270 m μ , E = 225.

(C) Se disuelve 1-óxido de ácido 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)-acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,0 g), obtenido de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1(A), en dimetilformamida (20 ml). A esta solución se añade cloruro estannoso (400 mg) y a la solución se añade gota a gota y agitando cloruro de acetilo (1 ml), enfriando entre 0 y 10°C y después la mezcla se agita durante una hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se destila el disolvente. Los cristales residuales se recristalizan en una mezcla disolvente de acetona y agua para dar agujas incoloras de ácido 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (0,45 g), p.f. 198 a 200°C (desc.).

15 Espectro UV (pH 6,4, tampón de fosfato)

λ_{\max} 271 m μ , E = 286.

25 (D) Se agita durante 20 minutos a la temperatura ambiente una mezcla de 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (1,3 g), obtenido de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1(A), ácido trifluoroacético (1,3 ml) y anisol (1,3 ml). La mezcla de reacción se concentra a presión reducida hasta la mitad de su volumen apro-

30



1 ximadamente, se añade agua al residuo y después el residuo se
 extrae con acetato de etilo. El extracto se extrae a su vez
 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se
 5 neutraliza el extracto con ácido clorhídrico al 10 % y se ex-
 trae de nuevo con acetato de etilo. El extracto se lava con
 agua, se seca y se destila el disolvente a presión reducida
 para dar cristales de ácido 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-
 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxíli-
 co (0,8 g).

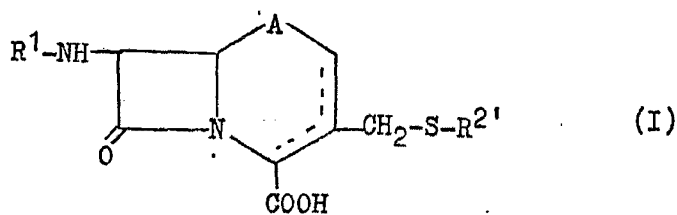
10 Espectro IR (Nujol):

3300, 1780, 1715, 1680 cm^{-1}

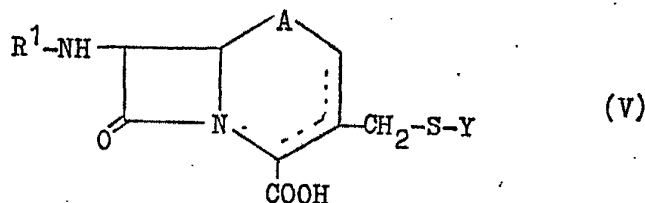
En resumen, la Patente de Invención que se solici-
 ta deberá recaer sobre las siguientes:

15 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos
 metil-2 o 3-cefem-4-carboxílicos 3-sustituídos de fórmula
 general:



25 donde A es $\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{-S-} \end{matrix}$ o -S- , R^1 es hidrógeno o acilo y R^2' es alqui-
 lo o un grupo heterocíclico, o una sal o éster del mismo, cu-
 yo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto
 de fórmula general:



80



1 donde A y R¹ son cada uno de ellos los definidos anteriormen-
te e Y es un grupo heterocíclico aromático que contiene un
grupo N → O en el anillo y con un enlace en el átomo de carbo-
no adyacente al átomo de nitrógeno, o una sal o éster del mis-
5 mo, con un compuesto de fórmula general



donde R^{2'} es el definido anteriormente, en presencia de un
compuesto metálico que forma un quelato con el compuesto (V)
y, si es necesario, reducir el compuesto resultante cuando A
10 en dicho compuesto es $\overset{O}{\parallel}-S-$ para obtener un grupo -S- y, si es
necesario, someter el compuesto resultante a una reacción de
eliminación cuando dicho compuesto resultante es una sal o
éster para obtener el grupo carboxi.

15 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de R¹ es hidrógeno o acilo seleccionado entre el grupo forma-
do por:

- 20 alcanoilo inferior fenil- e hidroxil-sustituído,
- alcanoilo sustituido con fenilo y oxialcanoilo inferior,
- cianoalcanoilo inferior,
- 25 tetrazolilalcanoilo inferior,
- tiadiazolilalcanoilo inferior,
- tiadiazoliltio-alcanoilo inferior,
- tienilalcanoilo inferior,
- alcanoilo inferior tienil- e hidroxil-sustituído,
- 25 alcanoilo inferior sustituido con un grupo tienilo y oxialca-
noilo inferior,
- sidnonilalcanoilo inferior,
- piridiltioalcanoilo inferior y
- 30 oxadiazolilalcanoilo inferior sustituido con alquilo infe-
rior;

30
PS



1 R^2 es un tioheterociclo seleccionado entre el grupo formado por:

- tiotiadiazolilo,
- alquiltiotiadiazolilo inferior y
- 5 alquiltiotetrazolilo inferior;

Y es 1-óxido-piridin-2-ilo y

$R^{2'}$ es un grupo heterocíclico seleccionado entre el grupo formado por:

- 10 tiadiazolilo,
- alquiltiadiazolilo inferior y
- alquiltetrazolilo inferior.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno o acilo seleccionado entre el grupo formado por:

- 15 2-fenil-2-hidroxiacetilo (mandeloilo),
- 2-fenil-2-acetoxiacetilo,
- 2-cianoacetilo,
- 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo,
- 2-(2H-tetrazol-2-il)acetilo,
- 20 2-(2-tienil)acetilo,
- 2-(2-tienil)-2-hidroxiacetilo (-glicoloilo),
- 2-(2-tienil)-2-acetoxiacetilo,
- 2-(sidnon-3-il)acetilo,
- 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetilo,
- 25 2-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetilo,
- 2-(4-piridiltio)acetilo y
- 2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acetilo;

R^2 es un grupo tioheterocíclico seleccionado entre el grupo formado por

- 30 1,3,4-tiadiazol-2-tioilo,



1 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tioílo y
1-metil-1H-tetrazol-5-tioílo;
Y es 1-óxido-piridin-2-ilo y
R^{2'} es un grupo heterocíclico seleccionado entre el grupo
5 formado por
1,3,4-tiadiazol-2-ilo,
5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo y
1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.

10 4. Se reivindica por último como objeto so
bre el que ha de recaer la patente de invención que se so-
licita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS ME-
TIL- 2 o 3-CEFEM-4-CARBOXILICOS 3-SUSTITUIDOS.

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

Madrid, 17 de Febrero de 1.976

BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

25

30