

Int. Cl. C.07D//A61K

4.1.0.2

(COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE N° 424.290)
Solicitada en 14 de Marzo de 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD

RESIDENCIA: N° 3, 4-CHOME DOSHOMACHI, HIGASHI, KU,
OSAKA, JAPON

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO 2-ALQUIL(INFE
RIOR)-2 ó 3-CEFEM-4-CARBOXILICO"

Prioridad: Patente japonesa n.º 30719/1973 del 15-3-1973

1 - Esta invención se refiere a derivados de ácido 2-
alquil(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílico. Más especialmen-
te, se refiere a nuevos derivados de ácidos 2-alquil(inferior)-
2 o 3-cefem-4-carboxílicos que poseen actividades antimicro-
5 bianas y a procedimientos para su preparación, a composicio-
nes farmacéuticas que los contienen y a un método de utiliza-
ción de los mismos terapéuticamente en el tratamiento de in-
fecciones.

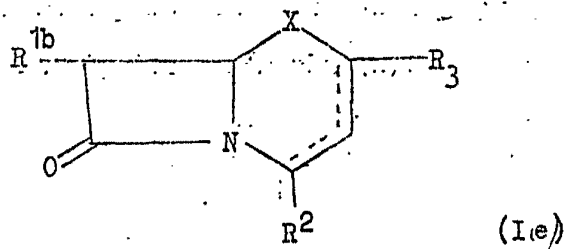
10 Por consiguiente, un objeto de esta invención es pro-
porcionar los derivados antimicrobialmente activos de los áci-
dos 2-alquil(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílicos, que son
activos contra diversos microorganismos.

15 Otro objeto de esta invención es proporcionar pro-
cedimientos para la preparación de derivados de ácidos 2-al-
quil(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílicos por síntesis.

20 Otro objeto de la invención es proporcionar una com-
posición farmacéutica que contiene, como agentes antimicrobia-
nos efectivos, dichos derivados de ácidos 2-alquil(inferior)-
2 o 3-cefem-4-carboxílicos y sus sales.

25 Todavía otro objeto de esta invención es proporcio-
nar un método de tratamiento de las enfermedades infecciosas
causadas por las bacterias en los seres humanos y animales.

30 Los derivados de ácidos 2-alquil(inferior)-2 o 3-ce-
fem-4-carboxílicos son compuestos nuevos que pueden ser repre-
sentados por la siguiente fórmula (I):



1

donde

R^{1b} es acilamino,

R^2 es carboxi o carboxi protegido

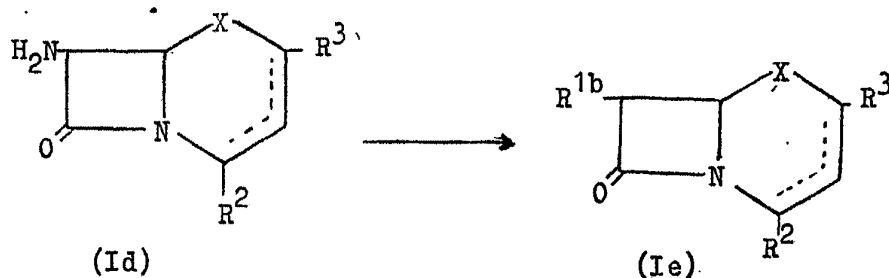
R^3 es alquilo inferior y

5

X es $-S-$ o $\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ -S- \end{array}$

De acuerdo con esta invención, los derivados de ácidos 2-alquil(inferior)-2 ó 3-cefem-4-carboxílicos pueden ser preparados por el procedimiento ilustrado en el siguiente esquema de reacción

10



15

20

donde

R^{1b} es acilamino,

R^2 es carboxi o carboxi protegido,

R^3 es alquilo inferior y

25

X es $-S-$ o $\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ -S- \end{array}$

El radical acilo adecuado en los grupos acilamino puede ser carbamoilo, grupos acilo alifáticos y grupos acilo conteniendo un anillo aromático o heterocíclico, de los que se dan ejemplos a continuación.

30

Así, los grupos acilo alifáticos adecuados pueden

1 comprender grupos alcanóilo superiores o inferiores, satura-
dos o insaturados, que pueden estar ramificados o que pueden
contener un anillo cíclico, tales como grupos ácido alifáti-
cos inferiores o superiores, por ejemplo alcanóilo inferior
5 (v.g. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo,
valerilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc),
alcanóilo superior (v.g. octanoilo, lauroilo, palmitoilo,
etc), alquenoilo inferior (v.g. acrilóilo, crotonóilo, etc),
alquinoilo inferior (v.g. propinoilo, etc), cicloalcanocar-
10 bonilo inferior o superior (v.g. ciclopentanocarbonilo, ci-
clohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo, etc), cicloalquil-
(inferior o superior)alcanóilo(inferior) (v.g. ciclopentil-
acetilo, ciclohexilacetilo, cicloheptilacetilo, ciclohexil-
propionilo, cicloheptilpropionilo, etc), cicloalcadien(infe-
15 rior o superior)carbonilo (v.g. dihidrobenzoilo, etc), ciclo-
alcadienil(inferior o superior)alcanóilo(inferior) (v.g. di-
hidrofenilacetilo, dihidrofenilpropionilo, etc), etc; y gru-
pos ácido alifáticos inferiores o superiores conteniendo un
átomo de oxígeno o azufre, por ejemplo, alcoxi(inferior)al-
20 canóilo(inferior) (v.g. metoxiacetilo, etoxiacetilo, metoxi-
propionilo, etc), alquil(inferior)tioalcanóilo(inferior) (v.
g. metiltioacetilo, etiltioacetilo, metiltiopropionilo, etc),
alquenil(inferior)tioalcanóilo(inferior) (v.g. aliltioaceti-
25 lo, aliltiopropionilo, etc), cicloalquil(inferior o superior)
tioalcanóilo(inferior) (v.g. ciclopentiltioacetilo, ciclohe-
xiltiopropionilo, cicloheptiltioacetilo, etc), cicloalco-
xi(inferior o superior)alcanóilo(inferior) (v.g. ciclopentil-
oxiacetilo, ciclohexiloxipropionilo, etc), cicloalcadienil(in-
30 ferior o superior)oxialcanóilo(inferior) (v.g. dihidrofenoxi-
acetilo, dihidrofenoxipropionilo, etc), cicloalcadienil(infe-

rior o superior)tioalcanoílo(inferior) (v.g. dihidrofeniltioacetilo, dihidrofenilciclopropionilo, etc), alcoxi(inferior)-carbonilo (v.g. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc), cicloalquil(inferior o superior)oxicarbonilo (v.g. ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo, etc), cicloalcanodienil(inferior o superior)oxicarbonilo (v.g. dihidrofenoxicarbonilo, etc), etc.

10 Los grupos acilo adecuados que contienen un anillo aromático como benceno, naftaleno y similares pueden incluir, por ejemplo, arilcarbamoílo (v.g. fenilcarbamoílo, etc), arilalcanoílo (v.g. benzoílo, toluoílo, naftoílo, α -metilnaftoílo, ftaloílo, benzosulfonilo, tetrahidronaftoílo, indancarbonilo, etc), aralcanoílo(inferior) (v.g. fenilacetilo, fenilpropionilo, fenilbutirilo, tolilacetilo, xililacetilo, naftilacetilo, tetrahidronaftilacetilo, indanilacetilo, etc) y el átomo de carbono en el radical alquilo de dicho grupo aralcanoílo(inferior) puede estar sustituido por un átomo de oxígeno o azufre o un grupo carbonilo, de los que son ejemplos ariloxialcanoílo(inferior) (v.g. fenoxiacetilo, fenoxi-propionilo, fenoxibutirilo, xililoxiacetilo, etc), ariloxicarbonilo (v.g. fenoxicarbonilo, xililoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, indaniloxicarbonilo, etc), aralcoxi(inferior)carbonilo (v.g. benziloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc), ariltioalcanoílo(inferior) (v.g. feniltioacetilo, feniltiopropionilo, etc), arilgioxiloílo (v.g. fenilgioxiloílo, etc), etc.

Los grupos acilo adecuados que contienen un anillo heterocíclico pueden incluir los grupos carbonilo heterocíclico o alcanoílo(inferior) heterocíclico; y el anillo heterocí-

1 clico en el carbonilo heterocíclico o en el alcanoflo (inferior) heterocíclico puede estar saturado o insaturado, puede ser monocíclico o policíclico y puede contener como mínimo un heteroátomo, como oxígeno, azufre, nitrógeno o similares, de los

5 que son ejemplos ilustrativos los heteromonociclos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen un átomo de azufre (v.g. tienilo, etc), los heterociclos condensados insaturados que contienen un átomo de azufre (v.g. benzotienilo, etc), los heteromonociclos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen

10 un átomo de oxígeno (v.g. furilo, 2(o 4)-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, etc), heteromonociclos insaturados de 3 a 8 miembros conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolilo, 2(o 3)H-pirrolilo, 2(o 3)-pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazini-

15 nilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc), heteromonociclos saturados de 3 a 8 miembros conteniendo 1 o 2 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, piperidinilo, etc), heterociclos condensados insaturados conteniendo de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. indolilo, isoindolilo, indolizini-

20 lo, bencimidazolilo, quinoleílo, isoquinoleílo, 1(o 2)H-indazolilo, 1(o 2)H-benzotriazolilo, etc), heteromonociclos insaturados de 3 a 8 miembros conteniendo un átomo de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, etc), heteromonociclos saturados

25 de 3 a 8 miembros conteniendo de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 2 átomos de nitrógeno (v.g. sidnonilo, etc), heteromonociclos insaturados de 3 a 8 miembros conteniendo un átomo de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. tiazolilo, tiadiazolilo, etc), heterociclos condensados insaturados conteniendo un átomo de oxígeno y 1 o 2 átomos de nitrógeno (v.g. ben-

30

1 zoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc) y heterociclos condensados
insaturados conteniendo un átomo de azufre y 1 o 2 átomos de
nitrógeno (v.g. benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc), etc.
5 Y el átomo de carbono en el radical alquilo inferior en dicho
alcanoilo inferior heterocíclico mencionado anteriormente, pue
de ser sustituido por un átomo de oxígeno o azufre, de los
que son ejemplos los grupos alcoxi(inferior)carbonilo hetero-
cíclicos, oxicarbonilo heterocíclicos, oxialcanoilo(inferior)
heterocíclicos y tioalcanoilo(inferior) heterocíclicos.
10 Además, el carbamoilo, los grupos acilo alifáticos
y los grupos acilo que contienen un anillo aromático o hete-
rocíclico o los mencionados anteriormente pueden llevar de 1
a 10 sustituyentes apropiados como alquilo inferior (v.g. me-
tilo, etilo, propilo, isopropilo, etc), alqueno inferior
15 (v.g. 1-propenilo, alilo, etc), cicloalquilo inferior o supe-
rior (v.g. ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohep-
tilo, etc), alcoxi inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi, iso-
propoxi, etc), alquiltio inferior (v.g. metiltio, etiltio,
etc), arilo (v.g. fenilo, xililo, tolilo, indanilo, etc),
20 aralquilo(inferior) (v.g. bencilo, fenetilo, etc), halógeno
(v.g. cloro, bromo, flúor, etc), halofenilo (v.g. clorofeni-
lo, bromofenilo, etc), halofenoxi (v.g. clorofenoxi, bromofe-
nox, etc), ciano, alquil(inferior)sulfinilo (v.g. metilsul-
finilo, etilsulfinilo, etc), alcano(inferior)sulfonilo (v.g.
25 metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc), alcoxi(inferior)carbo-
nilalcoxi(inferior) (v.g. metoxicarbonilmetoxi, etoxicarbonil-
etoxi, 1-ciclopropiletoxicarbonilmetoxi, terc-butoxicarbonil-
metoxi, etc), nitro, sulfo, amino, azido, mercapto, carboxi,
30 hidrox, hidroxiamino, mono(o di)alquilamino (v.g. mono(o di)
metilamino, mono(o di)etilamino, mono(o di)propilamino, mono-

1 (o di)isopropilamino, etc) y similares.

5 Cuando el grupo acilo antes mencionado puede llevar un grupo funcional, como amino, hidroxilo, mercapto, carboxi, etc, el grupo funcional también puede estar protegido por un grupo protector apropiado. Los grupos protectores adecuados para el grupo amino pueden ser cualquiera de los grupos protectores convencionales, por ejemplo los grupos acilo u otros grupos distintos de los acilo tales como tritilo, 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxil-5-clorobencilideno, 2-hidroxil-1-naftilmetileno, 3-hidroxil-4-piridilmetileno, 1-metoxicarbonil-2-propilideno, 1-etoxicarbonil-2-propilideno, 3-etoxicarbonil-2-butilideno, 1-acetil-2-propilideno, 1-benzoil-2-propilideno, 1-[N-(2-metoxifenil)carbamoil]-2-propilideno, 1-[N-(4-metoxifenil)carbamoil]-2-propilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxociclohexilideno (entre estos, los grupos 1-metoxicarbonil-2-propilideno y 2-etoxicarbonilciclohexilideno pueden ser representados como grupos 1-metoxicarbonil-1-propen-2-ilo y 2-etoxicarbonil-1-ciclohexenilo, respectivamente), mono(o di)sililo, etc; los grupos protectores adecuados de los grupos hidroxilo o mercapto pueden ser cualquiera de los grupos protectores convencionales para los grupos hidroxilo o mercapto, por ejemplo los grupos acilo u otros grupos distintos del grupo acilo como bencilo, tritilo, metoximetilo, 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio, etc; y los grupos protectores adecuados del grupo carboxi pueden incluir cualquiera de los grupos protectores convencionales utilizados para proteger un grupo carboxi, por ejemplo un éster alquílico inferior (v.g. éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster butílico, éster

10

15

20

25

30

1 1-ciclopropiletílico, éster terc-butílico, etc), ésteres mono-
(di o tri)haloalquílicos(inferiores) (v.g. éster clorometíli-
co, éster 2,2,2-tricloroetílico, éster 3,3-dibromopropílico,
etc), ésteres arílicos (v.g. éster fenílico, éster nitrofení-
lico, éster indanílico, etc), ésteres aralquílicos(inferio-
5 res) (v.g. éster bencílico, éster difenilmetílico, éster tri-
fenilmetílico, éster p-nitrobencílico, éster p-bromobencíli-
co, etc), ésteres trialquil(inferior)silílicos (v.g. éster
trimetilsilílico, éster trietilsilílico, etc), etc.

10 Además, como grupo protector del amino distinto de
un grupo acilo que se menciona en el párrafo anterior para
explicar el término "amino sustituido", también podemos citar
los grupos protectores del amino ilustrados anteriormente co-
mo grupos protectores del radical amino en el grupo acilo
15 antes mencionado.

Como ejemplos especialmente adecuados de los grupos
acilo podemos citar los siguientes:

- 20 (1) alcoxi(inferior)carbonilo (v.g. metoxicarbonilo, etoxicar-
bonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, bu-
toxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc),
(2) fenilalcoxi(inferior)carbonilo (v.g. benciloxicarbonilo,
fenetiloxicarbonilo, etc),
(3) fenilcarbamoilo,
(4) fenilglioxiloilo,
25 (5) alcoxi(inferior)fenilglioxiloilo (v.g. 2-[2-(3 o 4)meto-
xifenil]glioxiloilo, 2-[2-(3 o 4)etoxifenil]glioxiloilo,
etc),
(6) feniltiocarbonilo,
30 (7) cianoalcanoilo(inferior) (v.g. 2-cianoacetilo, 3-cianopro-
pionilo, 4-cianobutirilo, etc),

- 1 (8) alquil(inferior)tioalcanoílo(inferior) (v.g. 2-metiltioacetilo, 2-metiltiobutirilo, 2-etiltioacetilo, 3-metiltiopropionilo, etc),
- 5 (9) alquenil(inferior)tioalcanoílo(inferior) (v.g. 2-aliltioacetilo, 3-aliltiopropionilo, etc),
- (10) feniltioalcanoílo(inferior) (v.g. 2-feniltioacetilo, 3-feniltiopropionilo, etc),
- (11) fenoxialcanoílo(inferior) (v.g. 2-fenoxiacetilo, 3-fenoxiopropionilo, 4-fenoxibutirilo, etc),
- 10 (12) fenilalcanoílo(inferior) (v.g. 2-fenilacetilo, 3-fenilpropionilo, 4-fenilbutirilo, etc),
- (13) halofenilalcanoílo(inferior) (v.g. 2-[2-(3 o 4)clorofenil]acetilo, 2-[2-(3 o 4)bromofenil]acetilo, 3-[2-(3 o 4)clorofenil]propionilo, etc),
- 15 (14) alcanoílo inferior sustituido con fenilo y amino (v.g. fenilglicilo, 3-amino-3-fenilpropionilo, etc),
- (15) alcanoílo(inferior) sustituido con fenilo y alcoxi(inferior)carbonilamino (v.g. N-metoxicarbonilfenilglicilo, N-etoxicarbonilfenilglicilo, N-(1-ciclopropiletoksi)-carbonilfenilglicilo, N-terc-butoxicarbonilfenilglicilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-3-fenilpropionilo, etc)
- 20 (16) alcanoílo(inferior) sustituido con fenilo y trihaloalcoxi(inferior)carbonilamino (v.g. N-tricloroetoxicarbonilfenilglicilo, 3-tricloroetoxicarbonilamino-3-fenilpropionilo, N-tribromoetoxicarbonilfenilglicilo, etc),
- 25 (17) alcanoílo(inferior) sustituido con fenilo y nitrofenoxialcanoil(inferior)amino (v.g. N-[2-[2-(3 o 4)nitrofenoxi]acetil]fenilglicilo, etc),
- 30 (18) alcanoílo(inferior) sustituido con fenilo y tiadiazoliltioalcanoil(inferior)amino (v.g. N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tio

1

acetilfenilglicilo, 2-[3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiopropionil] amino-3-fenilpropionilo, etc),

5

(19) alcanofilo(inferior) sustituido con hidroxifenilo y amino (v.g. 2-amino-2-[2-(3 o 4)hidroxifenil]acetilo, 2-amino-3-[2-(3 o 4)hidroxifenil]propionilo, etc),

10

(20) alcanofilo(inferior) sustituido con hidroxifenilo y alcoxi(inferior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)hidroxifenil]acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)-carbonilamino-2-[2-(3 o 4)hidroxifenil]acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)hidroxifenil]acetilo, etc),

15

(21) alcanofilo(inferior) sustituido con alcoxi(inferior)fenilo y amino (v.g. 2-amino-2-[2-(3 o 4)metoxifenil]acetilo, 2-amino-3-[2-(3 o 4)metoxifenil]acetilo, etc),

20

(22) alcanofilo(inferior) sustituido con alcoxi(inferior)fenilo y alcoxi(inferior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)metoxifenil]acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-2-[2-(3 o 4)metoxifenil]acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)metoxifenil]acetilo, etc),

25

(23) alcanofilo(inferior) sustituido con alquil(inferior)tiofenilo y amino (v.g. 2-amino-2-[2-(3 o 4)metiltiofenil]acetilo, 2-amino-3-[2-(3 o 4)etiltiofenil]propionilo, etc),

30

(24) alcanofilo(inferior) sustituido con alquil(inferior)tiofenilo y alcoxi(inferior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)metiltiofenil]acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-2-[2-(3 o 4)metiltiofenil]acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)metiltiofenil]acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-3-[2-(3 o 4)etiltiofenil]propionilo, etc),

- 1 (25) alcanóilo(inferior) sustituido con alquil(inferior)sulfinilfenilo y amino (v.g. 2-amino-2-[2-(3 o 4)-metilsulfinilfenil] acetilo, 2-amino-3-[2-(3 o 4)etilsulfinilfenil] propionilo, etc),
- 5 (26) alcanóilo(inferior) sustituido con alquil(inferior)sulfinilfenilo y alcoxi(inferior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)metilsulfinilfenil] acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-3-[2-(3 o 4)etilsulfinilfenil] propionilo, 2-[terc-butoxicarbonilamino-2-2-(3 o 4)metilsulfinilfenil] acetilo, etc),
- 10 (27) alcanóilo(inferior) sustituido con carboxialcoxi(inferior)fenilo y amino (v.g. 2-amino-2-[2-(3 o 4)carboximetoxifenil] acetilo, 2-amino-3-[2-(3 o 4)carboximetoxifenil] propionilo, etc),
- 15 (28) alcanóilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilalcoxi(inferior)fenilo y alcoxi(inferior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)-metoxicarbonilmetoxifenil] acetilo, 3-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-3-[2-(3 o 4)etoxicarbonilmetoxifenil] propionilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)terc-butoxicarbonilmetoxifenil] acetilo, etc),
- 20 (29) alcanóilo(inferior) sustituido con alcanó(inferior)sulfonamidofenilo y alcoxi(inferior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)metanosulfonamidofenil] acetilo, 3-(1-ciclopropiletoksi)-carbonilamino-3-[2-(3 o 4)-etanosulfonamidofenil] propionilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(3 o 4)metanosulfonamidofenil] acetilo, etc),
- 25 (30) alcanóilo(inferior) sustituido con dihidrofenilo y amino (v.g. 2-amino-2-(2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-amino-3-(2,5-dihidrofenil)propionilo, etc),
- 30

1

(31) alcanofilo(inferior) sustituido con dihidrofenilo y alcoxi(inferior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-(2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-2-(2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dihidrofenil)propionilo, etc),

5

(32) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo y azido (v.g. 2-azido-2-fenilacetilo, 3-azido-3-fenilpropionilo, etc),

10

(33) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo e hidroxilo (v.g. 2-hidroxilo-2-fenilacetilo, 2-hidroxilo-3-fenilpropionilo, etc),

15

(34) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo y alcanoil(inferior)oxi (v.g. 2-formiloxi-2-fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, 3-propioniloxi-3-fenilpropionilo, etc),

20

(35) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo y piridilcarboniloxi (v.g. 2-nicotinoiloxi-2-fenilacetilo, 2-isonicotinoiloxi-2-fenilacetilo, etc),

25

(36) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo y sulfo (v.g. 2-fenil-2-sulfoacetilo, 3-fenil-3-sulfopropionilo, etc),

30

(37) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo e indaniloxicarbonilo (v.g. 2-(5-indaniloxi)carbonil-2-fenilacetilo, 3-(5-indaniloxi)carbonil-3-fenilacetilo, etc),

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

(39) alcanofilo(inferior) sustituido con tienilo y amino (v.g. 2-amino-2-(2-tienil)acetilo, 2-amino-3-(2-tienil)propionilo, etc),

(40) alcanofilo(inferior) sustituido con tienilo y alcoxi(inferior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-(2-tienil)acetilo, 2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilamino-2-(2-

- 1 tienil)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-tienil)-
acetilo, 3-terc-butoxicarbonilamino-3-(2-tienil)propio-
nilo, etc),
- 5 (41) alcanofilo(inferior) sustituido con tienilo e hidroxil (v.
g. 2-hidroxi-2-(2-tienil)acetilo, 3-hidroxi-3-(2-tienil)-
propionilo, etc),
- (42) alcanofilo(inferior) sustituido con dihidropiranilo y ami-
no (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),
- 10 (43) alcanofilo(inferior) sustituido con dihidropiranilo y al-
coxi(inferior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-
2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)acetilo, 2-(1-ciclopropil-
etoxi)carbonilamino-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)aceti-
lo, 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),
- 15 (44) alcanofilo(inferior) sustituido con piridilo (v.g. 2-(3-
piridil)acetilo, 3-(3-piridil)propionilo, etc),
- (45) tiadiazolilalcanofilo(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),
- 20 (46) alquil(inferior)tiadiazoliloxialcanofilo(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-tiadia-
zol-2-iloxi)propionilo, etc),
- 25 (47) tiadiazoliltioalcanofilo(inferior) (v.g. 2-(1,3,4-tiadia-
zol-2-iltio)acetilo, 2-(1,2,5-tiadiazol-3-iltio)acetilo,
3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)propionilo, etc),
- 30 (48) tetrazolilalcanofilo(inferior) (v.g. 2-(1H-tetrazol-1-il)
acetilo, 3-(1H-tetrazol-1-il)propionilo, 4-(1H-tetrazol-

1

1-il)butirilo, etc.),

(49) 3-halofenil-5-alquil(inferior)isoxazol-4-ilcarbonilo

5

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

10

(50) halobenzotriazolilalcanofilo(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

(51) sidnonilalcanofilo(inferior) (v.g. 2-(sidnon-3-il)aceti-

lo, 3-(sidnon-3-il)propionilo, etc.),

(52) ftaloílo,

20

(53) alcanoil(inferior)aminobenzosulfonilo (v.g. 2-(3 ó 4)-

acetamidobenzosulfonilo, 2-(3 ó 4)propionamidobenzosulfonilo, etc.),

25

(54) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo y halofeno-

xi (v.g. 2-fenil-2-[2-(3 ó 4)clorofenoxi]acetilo,

2-fenil-2- 2-(3 ó 4)bromofenoxi acetilo, etc.),

30

1 El término "grupo carboxi protegido" en R² puede ser un éster, una amida de ácido, un anhídrido, etc.

5 Los ésteres adecuados pueden ser los ésteres silílicos, ésteres alifáticos y ésteres que contienen un anillo aromático o heterocíclico. Los ésteres silílicos adecuados pueden ser ilustrados por los siguientes ejemplos: ésteres
10 trialquil(inferior)silílicos, (v.g. trimetilsilílico, trietil-silílico, etc), Los ésteres alifáticos adecuados pueden ser ésteres alquílicos inferiores o superiores, saturados o insaturados, que pueden estar ramificados o que pueden contener un anillo cíclico, tales como ésteres alifáticos inferiores e
15 superiores, por ejemplo ésteres alquílicos inferiores (v.g. metílico, etílico, propílico, isopropílico, 1-ciclopropiletílico, butílico, terc-butílico, etc), ésteres alquílicos superiores (v.g. octílico, nonílico, undecílico, etc), ésteres alquénílicos inferiores (v.g. vinílico, 1-propenílico, alílico, 3-butenílico, etc), ésteres alquínílicos inferiores (v.g. 3-butinílico, 4-pentinílico, etc), ésteres cicloalquílicos inferiores o superiores (v.g. ciclopentílico, ciclohexílico, cicloheptílico, etc) etc y ésteres alifáticos inferiores o superiores conteniendo un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno,
20 por ejemplo ésteres alcoxi(inferior)alquílicos(inferiores) (v.g. metoximetílico, etoxietílico, metoxietílico, etc), ésteres alquil(inferior)tioalquílicos(inferiores) (v.g. metiltio-
25 metílico, etiltioetílico, metiltiopropílico, etc), ésteres dialquil(inferior)amínicos (v.g. dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etc), ésteres alquiliden(inferior)amínicos (v.

1 g. etilidenamino, propilidenamino, isopropilidenamino, etc),
ésteres alquil(inferior)sulfenilalquílicos(inferiores) (v.g.
metilsulfenilmetílico, etilsulfenilmetílico, etc), etc."

5 Los ésteres adecuados que contienen un anillo aro-
mático pueden ser, por ejemplo, ésteres arílicos, (v.g. fení-
lico, xilílico, toílico, naftílico, indanílico, dihidroantrí-
lico, etc), ésteres aralquílicos(inferiores) (v.g. bencílico,
fenetílico, etc), ésteres ariloxialquílicos(inferiores) (v.g.
fenoximetílico, fenoxietílico, fenoxipropílico, etc), ésteres
10 ariltioalquílicos(inferiores) (v.g. feniltiometílico, fenil-
tioetílico, feniltiopropílico, etc); ésteres arilsulfenilal-
quílicos(inferiores) (v.g. fenilsulfenilmetílico, fenilsulfe-
niletílico, etc), ésteres ariloxialquílicos(inferiores) (v.g.
benzoilmetílico, toluoiletílico, etc); ésteres ariloilamino
15 (v.g. ftalimido, etc), etc. Los ésteres adecuados que contie-
nen un anillo heterocíclico pueden incluir, por ejemplo, és-
teres heterocíclicos, ésteres alquílicos inferiores heterocí-
clicos, etc, en los que los ésteres heterocíclicos adecuados
pueden ser, por ejemplo, ésteres heterocíclicos saturados o

20 insaturados, condensados o no condensados, de 3 a 8 miembros,
conteniendo de 1 a 4 heteroátomos como oxígeno, azufre y ni-
trógeno (v.g. piridilo, piperidino, 2-piridon-1-ilo, tetrahi-
drópiranilo, quinoleílo, pirazolilo, etc), etc y los ésteres
alquílicos inferiores heterocíclicos adecuados pueden ser,
25 por ejemplo, heterociclos saturados e insaturados, condensados
o no condensados, de 3 a 8 miembros, conteniendo de 1 a 4 hete-
roátomos como oxígeno, azufre y nitrógeno (v.g. piridilo, pi-
peridino, 2-piridon-1-ilo, tetrahidropiranilo, quinoleílo, pi-
razolilo, etc), ésteres alquílicos inferiores sustituidos (v.
30 g. metílico, etílico, propílico, etc).

1 Los ésteres silílicos, los ésteres alifáticos y los ésteres que contienen un anillo aromático o heterocíclico como los mencionados anteriormente pueden contener de 1 a 10 sustituyentes apropiados como alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc),

5 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)sulfonylo (v.g. metanosulfonylo, etanosulfonylo, etc),

10 fenilazo, halógeno (v.g. cloro, bromo, flúor, etc), ciano, nitro, etc, de los que son ejemplos ilustrativos los ésteres mono(di o tri)haloalquílicos(inferiores) (v.g. clorometílico, bromoetílico, diclorometílico, 2,2,2-tricloroetílico, 2,2,2-tribromoetílico, etc), los ésteres cianoalquílicos(inferiores) (v.g. cianometílico, cianoetílico, etc), los ésteres mono(di, tri, tetra o penta)halofenílicos (v.g. 4-clorofenílico, 3,5-dibromofenílico, 2,4,5-triclorofenílico, 2,4,6-triclorofenílico, pentaclorofenílico, etc), los ésteres alcano(inferior)sulfonylfenílicos (v.g. 4-metanosulfonylfenílico, 2-etanosulfonylmetílico, etc), ésteres 2-(3 o 4)fenilazofenílicos, ésteres mono(di o tri)nitrofenílicos (v.g. 4-nitrofenílico, 2,4-dinitrofenílico, 3,4,5-trinitrofenílico, etc),

15 ésteres mono(di, tri, tetra o penta)halofenilalquílicos(inferiores) (v.g. 2-clorobencílico, 2,4-dibromobencílico, 3,4,5-triclorobencílico, pentaclorobencílico, etc), ésteres mono(di o tri)nitrofenilalquílicos(inferiores) (v.g. 2-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-

20

25

30

1 bencílico, etc), ésteres hidroxí y dialquil(inferior)fenilal-
quílicos inferiores (v.g. 3,5-dimetil-4-hidroxibencílico,
3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico, etc).

5 Las amidas de ácido adecuadas pueden ser, por ejem-
plo, N-alkuil(inferior)amidas (v.g. N-metilamida, N-etilami-
da, etc), N,N-dialquil(inferior)amidas (v.g. N,N-dimetilami-
da, N,N-dietilamida, N-metil-N-etilamida, etc), N-fenilamida
o amida de ácido con pirazol, imidazol, 4-alkuil(inferior)imi-
dazol (v.g. 4-metilimidazol, 4-etilimidazol, etc), etc.

10 Los anhídridos de ácido adecuados son, por ejem-
plo, un anhídrido de ácido con un fosfato de dialquilo(infe-
rior) (v.g. fosfato de dimetilo, fosfato de dietilo, etc),
fosfato de dibencilo, haluro de ácido fosfórico (v.g. clóru-
ro de ácido fosfórico, bromuro de ácido fosfórico, etc), fosfito
15 de dialquilo(inferior) (v.g. fosfito de dimetilo, fosfito de
dietilo, etc), ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sul-
fúrico, carbonato de alquilo inferior (v.g. carbonato de meti-
lo, carbonato de etilo, etc), ácido hidrazoico, ácido halohí-
drico (v.g. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc), ácido
20 carboxílico alifático inferior, saturado o insaturado (v.g.
ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido
2-etilbutanoico, ácido crotonico, ácido valérico, ácido pro-
piónico, etc), ácido carboxílico haloalifático(inferior) sa-
turado o insaturado (v.g. ácido cloroacético, ácido 3-cloro-
25 2-pentenoico, ácido 3-bromo-2-butenoico, etc), ácido carboxí-
lico alifático inferior sustituido (v.g. ácido fenilacético,
ácido fenoxiacético, ácido furanacético, ácido tiofenacético,
etc), ácido carboxílico aromático (v.g. ácido benzoico, etc)
o un anhídrido de ácido simétrico, etc.

30 El término "alquilo inferior" es $n^{\circ} R^3$, signi-

1 fica un grupo lineal, ramificado o cíclico de 1 a 6 átomos de
carbono en la cadena, como metilo, etilo, propilo, isopropilo,
butilo, terc-butilo, ciclohexilo, etc.

5 Los compuestos (Ie) pueden prepararse por reacción
del compuesto (Id) o una sal del mismo con un agente acilante.

10 Las sales adecuadas de los compuestos (Id) pueden
incluir las sales de ácidos orgánicos (v.g. acetato, malea-
to, tartrato, benzosulfonato, toluensulfonato, etc) y las
sales de ácidos inorgánicos (v.g. hidrocioruro, sulfato, fos-
fato, etc) y similares.

15 Como agentes acilantes en esta reacción, podemos
citar los ácidos carboxílicos, alifáticos, aromáticos y hete-
rocíclicos y los correspondientes ácidos sulfónicos, ésteres
de ácido carbónico, ácido carbámico y tioácido y los deriva-
dos reactivos de los ácidos anteriores.

20 Como derivados reactivos, podemos citar el anhídri-
do de ácido, una amida activada, un éster activado, un isocia-
nato y un isotiocianato, etc, de los que son ejemplos ilustra-
25 tivos las azidas, los anhídridos mixtos con un ácido como el
ácido dialquilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenil-
fosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogena-
do, ácido dialquilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúri-
30 co, ácido halohídrico (v.g. ácido clorhídrico) ácido sulfúri-

1 co, carbonato de monoalquilo, ácidos carboxílicos alifáticos
(v.g. ácido acético, ácido pivalico, ácido pentanoico, áci-
do isopentanoico, ácido 2-etilbutírico o ácido tricloroacéti-
co), ácidos carboxílicos aromáticos (v.g. ácido benzoico) o
5 anhídridos simétricos, una amida de ácido con pirazol, imida-
zol, imidazol 4-sustituído, dimetilpirazol, triazol o tetra-
zol, un éster (v.g. éster cianometílico, éster metoximetíli-
co, éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico,
éster 2,4-dinitrofenílico, éster triclorofenílico, éster pen-
taclorofenílico, éster metanosulfonilfenílico, éster fenilazo-
fenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tio-
éster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piraníli-
co, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-quino-
leílico o ésteres con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-
15 (1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida o N-hidroxitftalimida).

Los derivados reactivos anteriores se seleccionan
de acuerdo con el tipo de ácido a utilizar. En la reacción de
20 acilación, cuando se emplea el ácido libre, puede ser prefe-
rible agregar un agente de condensación tal como N,N'-diciclo-
hexilcarbo-di-imida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbo-di-
imida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbo-di-imida,
N,N'-diethylcarbo-di-imida, N,N'-di-isopropilcarbo-di-imida,
N-ethyl-N'-(3-dimetilaminopropil)carbo-di-imida, N,N'-car-
bonil-di(2-metilimidazol), pentametilenceten-N-ciclohexilimi-
25 da, difenilceten-N-ciclohexilimina, alcoxiacetileno, 1-alco-
xil-1-cloroetileno, fosfito de trialquilo, polifosfato de etil-
lo, polifosfato de isopropilo, oxiclورو de fósforo, tricloro-
ruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tri-
fenilfosfina, sal de 2-etil-7-hidroxibenzoisoxazolio, sal in-
30 tramolecular de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)isoxazo-

1 lio, cloruro de (clorometilen)dimetilamonio, 2,2,4,4,6,6-hexa
cloro-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatrifosforina o
5 un agente de condensación mixto tal como trifenilfosfina y
un tetrahaluro de carbono (v.g. tetracloruro de carbono, te-
trabromuro de carbono, etc) o un halógeno (v.g. cloro, bro-
mo, etc) y similares.

10 Como ejemplos de grupos acilo a introducir en el
grupo amino en el compuesto (Id) por el agente acilante ci-
tado podemos citar un grupo deshidroxilado procedente de un
ácido carboxílico alifático, aromático y heterocíclico y de
los correspondientes ácidos sulfónico, éster de ácido carbó-
nico, ácidos carbámicos y tioácidos, etc y más especialmente
el grupo acilo puede ser el mismo grupo acilo ilustrado en
la explicación del grupo acilo del grupo acilamino de R¹.

15 Esta reacción de acilación se lleva a cabo habitua-
mente en un disolvente que no ejerza una influencia perjudi-
cial sobre la reacción, por ejemplo, agua, acetona, dioxano,
acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, dicloruro de
20 etano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida,
piridina, etc y el disolvente hidrofílico antes mencionado
puede ser utilizado como disolvente mixto con agua.

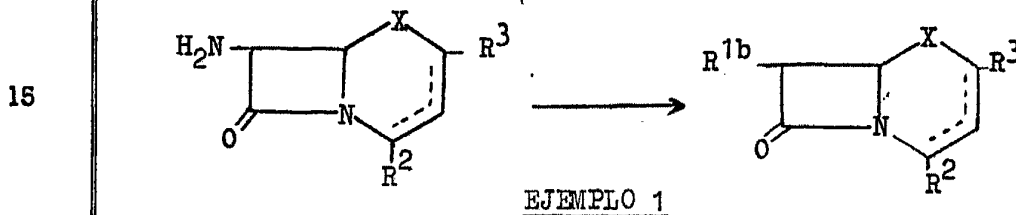
25 La reacción de acilación presente puede llevarse
a-cabo en presencia de una base tal como una base inorgánica
(v.g. un bicarbonato de metal alcalino, etc) y una base orgá-
nica como trialquilamina (v.g. trimetilamina, trietilamina,
tributilamina, etc), N-metilmorfolina, N-metilpiperidina,
N,N-dialquilanilina (v.g. N,N-dimetilanilina, N,N-dietilani-
lina, etc), N,N-dialquibencilamina (v.g. N,N-dimetilbencil-
amina, N,N-dietilbencilamina, etc), piridina, picolina, luti-
30 dina, 1,5-diazabicyclo [4,3,0] non-5-eno, 1,4-diazabicyclo

1 [2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7, etc.

En esta reacción también puede utilizarse como di-
solvente una base líquida o un agente de condensación lí-
quido.

5 No hay ninguna limitación en cuanto a la temperatu-
ra de reacción y la reacción puede llevarse a cabo a tempe-
ratura ambiente o enfriando.

Esta invención puede incluir los casos en que el grupo
carboxi libre es transformado en un grupo carboxi prote-
gido y el grupo carboxi protegido es transformado en otro
10 grupo carboxi protegido o en el grupo carboxi libre en la
presente reacción o en el tratamiento posterior.



Una solución de 1,63 g de N-(1-ciclopropiletoxicar-
bonil)fenilglicina, 0,60 g de trietilamina y 2 gotas de dime-
tilbencilamina en 10 ml de diclorometano seco se añade gota
20 a gota a -10°C a una solución de 0,67 g de cloroformiato de
etilo en 15 ml de diclorometano seco y la mezcla se agita du-
rante una hora. La mezcla se enfría entre -10 y 15°C y a la
misma se añaden gota a gota, a lo largo de 10 minutos, una
25 solución de 2,2 g de hidrocloreuro de 2-metil-7-amino-3-cefem-
4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y 0,55 g de trietilamina
en 20 ml de diclorometano seco, después de lo cual la mezcla
se agita durante 2,5 horas a la misma temperatura. Después de
la reacción, la mezcla se lava sucesivamente con agua, ácido
30 clorhídrico al 2 %, una solución acuosa saturada de bicar-
bonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro só-

1 dico y después se seca sobre sulfato magnésico. Después de
destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se pul-
veriza por adición de éter isopropílico, después de lo cual
5 el polvo se recoge por filtración y se seca para dar 3,0 g.
de 2-metil-7-[N-(1-ciclopropiletoksi)carbonilfenilglicil]-ami-
no-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 165-
167,5°C.

EJEMPLO 2

10 Una solución de 1,08 g de ácido 2-(1H-tetrazol-1-
il)acético, 0,96 g de trietilamina y 2 gotas de dimetilbencil-
amina en 10 ml de diclorometano seco se agrega gota a gota
durante 10 minutos a -10°C sobre una solución de 1,20 g de
cloruro de pivaloilo en 20 ml de diclorometano seco y la mez-
15 cla se agita durante una hora a la misma temperatura. Una so-
lución de 3,05 g de hidrocioruro de 2-metil-7-amino-3-cefem-
4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y 0,8 g de trietilamina
en 20 ml de diclorometano seco se añade gota a gota durante
10 minutos a la mezcla y esta última se agita durante 3 ho-
ras. Después de la reacción, la mezcla se lava sucesivamente
20 con agua, ácido clorhídrico al 5 %, una solución acuosa satu-
rada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de
cloruro sódico y después se seca sobre sulfato magnésico. Des-
pués de destilar el disolvente, el residuo obtenido se lava
25 con éter y se recoge por filtración para dar 2,34 g de cris-
tales incoloros de 2-metil-7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-
3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 168-170°C.

EJEMPLO 3

30 Se suspenden 3,0 g de hidrocioruro de 2-metil-7-
amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 50 ml
de diclorometano seco y después se disuelve añadiendo 0,72 g

1 de trietilamina y 1,9 g de dimetilanilina mientras se enfría
a -15°C . A la solución se añade gota a gota otra solución de
5 2,0 g de cloruro de (2-tienil)acetilo en 10 ml de diclorometano
seco, agitando y enfriando a la misma temperatura y la
mezcla se agita durante 1,5 horas a la misma temperatura. Des-
pués de la reacción, la mezcla se lava sucesivamente con áci-
do clorhídrico al 5 %, agua, solución acuosa de bicarbonato
sódico al 5 % y agua y después se seca. Después de separar el
10 disolvente por destilación, el residuo se disuelve en éter,
se deja en reposo y después los cristales precipitados se
recogen por filtración y se secan para dar 3,2 g de cristales
de 2-metil-7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo, p.f. $161-162^{\circ}\text{C}$ (desc.).

EJEMPLO 4

15 Se suspenden 3,0 g de hidrocioruro de 2-metil-7-
amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 50 ml
de diclorometano seco y después se disuelven añadiendo 0,72 g
de trietilamina y 1,9 g de dimetilanilina enfriando a -15°C .
A la mezcla se añade gota a gota una solución de 2,2 g de
20 cloruro de feniltioacetilo en 10 ml de diclorometano seco, agi-
tando y la mezcla se agita durante hora y media a la misma
temperatura. Después de la reacción, la mezcla se lava suce-
sivamente con ácido clorhídrico al 5 %, agua, solución acuosa
de bicarbonato sódico al 5 % y agua y después se seca. Después
25 de separar el disolvente por destilación, se añade éter al
residuo, después de lo cual los cristales precipitados se re-
cogen por filtración y se secan para dar 3,4 g de 2-metil-7-
(2-feniltioacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloro-
30 roetilo, p.f. $140-142^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 5

Una solución de 3,0 g de hidrocioruro de 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 0,72 g de trietilamina y 1,9 g de dimetilnilina en 50 ml de diclorometano seco se añade gota a gota a -15°C , a lo largo de 1,5 horas, a una solución de 2,2 g de cloroformiato de bencilo en 10 ml de diclorometano seco y la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura. Después de la reacción, la mezcla se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 5 %, agua, solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y agua y después se seca. Después de separar el disolvente por destilación, el residuo se disuelve en etanol, después de lo cual los cristales precipitados se recogen por filtración y se secan para dar 3,2 g de cristales de 2-metil-7-benciloxicarboxamido-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. $143-144^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 6

Una solución de 795 mg de ácido 3-(N-terc-butoxi-carbonilamino)-3-(2-tienil)propiónico y 240 mg de trietilamina en 10 ml de diclorometano se añade gota a gota con enfriamiento entre -15 y -10°C , a lo largo de unos 20 minutos, a una solución de 330 mg de cloroformiato de isobutilo en 10 ml de diclorometano seco. La mezcla se agita además durante una hora a la misma temperatura para dar la solución del anhídrido mixto. Una solución que se prepara añadiendo 160 mg de trietilamina y 50 mg de dimetilnilina a una solución de 760 mg de hidrocioruro de 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en diclorometano se agrega entre -15 y -10°C a la solución antes mencionada de anhídrido mixto, después de lo cual la mezcla se agita durante 3 horas a la misma temperatura y de nuevo durante 3 horas a la temperatura ambiente.

1 te. Una vez terminada la reacción, el diclorometano se separa
por destilación. El residuo se disuelve en 150 ml de acetato
de etilo y la solución se lava sucesivamente con 20 ml de
5 ácido clorhídrico al 5 %, solución acuosa de bicarbonato só-
dico al 5 % y solución acuosa saturada de cloruro sódico y
después se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se se-
para por destilación a presión reducida para dar 1,17 g de
2-metil-7-[3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-tienil)propio-
namido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f.
10 188-192°C.

EJEMPLO 7

Una solución de 0,9 g de trietilamina y 0,15 g de
dimetilaniлина en 20 ml de diclorometano se añade con agita-
ción y enfriando con hielo a una suspensión de 3,82 g de hi-
15 drocloruro de 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo en 80 ml de diclorometano seco. A la mezcla se
añaden 0,85 g de ácido cianoacético y 2,25 g de biciclohexil-
carbo-di-imida y la mezcla se agita durante una hora enfrian-
do con hielo. A la mezcla se añaden 50 ml de ácido clorhídri-
20 co al 5 % y se agita durante 30 minutos, después de lo cual
se separa la capa orgánica, se lava sucesivamente con ácido
clorhídrico al 5 %, una solución acuosa saturada de bicarbo-
nato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico
y después se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se
25 separa por destilación para dar 3,5 g de un polvo incoloro
de 2-metil-7-(2-cianoacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo, p.f. 160-165°C (desc.).

EJEMPLO 8

30 Se suspenden 3,82 g de hidrocioruro de 2-metil-7-
amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 30 ml

1 — de diclorometano y después se disuelven añadiendo 0,9 g de
trietilamina y 0,1 g de dimetilanilina. A la solución se añaden
5 1,2 g de isocianato de fenilo agitando y enfriando con
hielo y la mezcla se agita durante 5 horas. Se añade ácido
clorhídrico al 10 % a la mezcla de reacción y la mezcla se
agita durante 10 minutos. Se filtra la mezcla de reacción y
la capa de diclorometano se separa del filtrado, se lava sucesivamente
con una solución acuosa saturada de bicarbonato
sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se
10 seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa por
destilación para dar 4,2 g de 2-metil-7-(3-fenilureido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 172-174°C.

EJEMPLO 9

15 Se suspenden 3,82 g de hidrocloruro de 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 80 ml
de diclorometano seco y se disuelve añadiendo con agitación
y enfriando con hielo una solución de 0,9 g de trietilamina
y 0,15 g de dimetilanilina en 20 ml de diclorometano. A la
solución se añaden 1,8 g de ácido (1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-
20 acético y 2,25 g de dicitclohexilcarbo-di-imida agitando y enfriando
con hielo y la mezcla se agita durante una hora mientras
se enfría con hielo. A la mezcla de reacción se añaden
50 ml de ácido clorhídrico al 5 % y la mezcla se agita durante
25 30 minutos, después de lo cual se separa la capa orgánica,
se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 5 %, una solución
acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución
acuosa saturada de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato
magnésico. El disolvente se separa por destilación para
30 dar 4,5 g de un polvo pardo pálido de 2-metil-7-[2-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tri-

1 cloroetilo, p.f. 130-140°C (desc.).

EJEMPLO 10

5 Se añaden 930 mg de [N-terc-butoxicarbonil-2-(2-tienil)] glicina a 15 ml de diclorometano seco y se disuelve añadiendo 360 mg de trietilamina. A esta solución se añade gota a gota una solución de 400 mg de cloruro de pivaloilo en 1 ml de diclorometano con agitación y enfriando entre -10 y -15°C y la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura para dar la solución del anhídrido mixto. Se suspenden 10 1,15 g de hidrocloreuro de 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 10 ml de diclorometano y se disuelve agitando durante varios minutos después de la adición de 0,64 de 2,6-lutidina, agitando y enfriando con hielo. Esta solución enfriada a -10°C se añade de una sola vez a la 15 solución de anhídrido mixto antes mencionada y la mezcla se agita durante hora y media a -15°C y durante media hora a la temperatura ambiente. Después de la reacción, la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se extrae por adición de acetato de etilo y ácido sulfúrico al 2-3 %. La capa 20 de acetato de etilo se lava sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato magnésico. Después de separar el disolvente a presión reducida, el residuo se pulveriza por adición de una mezcla de éter y éter de petróleo, se recoge por fil- 25 tración y se seca para dar 1,77 g de 2-metil-7-(N-terc-butoxicarbonil-2-tienilglicil)amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

30 Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3320, 1790, 1740, 1710, 1690, 1680, 1632 cm⁻¹.

EJEMPLO 11

Una solución de 2,0 g de cloruro de pivaloilo en 5 ml de diclorometano se añade gota a gota y agitando y enfriando a -15°C a una solución de 3,13 g de ácido (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)acético y 1,80 g de trietilamina en 50 ml de diclorometano seco y la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura para dar la solución de anhídrido mixto. Mientras tanto se suspenden 5,75 g de hidrocioruro de 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 40 ml de diclorometano y se disuelven agitando durante 10-20 minutos después de la adición de 2,0 g de 2,6-lutidina mientras se enfría con hielo y después enfriando a -15°C y entonces esta solución se añade de una sola vez a la solución de anhídrido mixto antes mencionada. La mezcla se agita durante hora y media a la misma temperatura y durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, la mezcla se lava sucesivamente con ácido sulfúrico al 5 %, agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa a presión reducida para dar 7,23 g de 2-metil-7-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo amorfo e incoloro.

Espectro de absorción infrarrojo (cloroformo):

3420, 1790, 1740, 1700, 1635 cm^{-1} .

EJEMPLO 12

Se añaden 5 ml de cloruro de tionilo a 855 mg de ácido [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]carboxílico y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y después el cloruro de tionilo se separa a presión reducida. El cloruro de [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]carbonilo

1 así obtenido se disuelve en 3 o 4 ml de diclorometano seco.
Se suspenden 1,15 g de hidrocioruro de 2-metil-7-amino-3-ce-
fem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 10 ml de diclo-
rometano y se disuelven por adición de 250 mg de trietilamina
5 y 0,64 g de 2,6-lutidina, después de lo cual la solución se
enfria con hielo. A esta solución se añade gota a gota la so-
lución de cloruro de ácido antes mencionada y la mezcla se
agita durante una hora mientras se enfria con hielo. Una vez
terminada la reacción, la mezcla se concentra a presión redu-
cida y el residuo se extrae por adición de acetato de etilo y
10 ácido sulfúrico al 2 %. El extracto se lava a su vez con agua
una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua y
se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa por
destilación a presión reducida para dar 1,82 g de 2-metil-7-
15 [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il] carboxamido-3-cefem-4-
carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo amorfo.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3340,
1790, 1740, 1675 cm^{-1} .

EJEMPLO 13

20 Se añaden 0,42 g de ácido metiltioacético a 5 ml
de cloruro de tionilo y la mezcla se deja en reposo durante
40 minutos a la temperatura ambiente y durante 5 minutos a
40-50°C, después de lo cual el cloruro de tionilo se separa
a presión reducida. Al residuo se añaden 5 ml de benceno y
25 después se separa a presión reducida para dar 0,47 g de clo-
ruro de metiltioacetilo. Se suspenden 0,764 g de hidrocioru-
ro de 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloro-
etilo en 8 ml de diclorometano y después se disuelve en 8 ml
de diclorometano y después se disuelven por adición de una
30 solución de 0,18 g de trietilamina en 2 ml de diclorometano y

1 una solución de 0,265 g de dimetilánilina en 2 ml de dicloro-
metano a -30°C . A esta solución se añaden a -30°C los 0,38 g
de cloruro de metiltioacetil anteriormente obtenidos y la
mezcla se agita durante 30 minutos a la misma temperatura,
5 después de lo cual la temperatura de reacción se eleva gra-
dualmente hasta -10°C a lo largo de una hora, con agitación.
Después de la reacción, la mezcla se lava sucesivamente con
ácido clorhídrico al 5 %, agua, una solución acuosa satura-
da de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de
10 cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico. Después de
separar el disolvente por destilación, el residuo cristalino
(0,81 g) se recristaliza de etanol para dar 0,62 g de agujas
incoloras de 2-metil-7-[(2-metiltio)acetamido]-3-cefem-4-car-
boxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. $151-153^{\circ}\text{C}$.

15 EJEMPLO 14

A una suspensión de 0,764 g de hidrocioruro de 2-
metil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo
en 8 ml de diclorometano seco se añade a -30°C una solución
de 0,18 g de trietilamina en 2 ml de diclorometano y después
20 una solución de 0,27 g de dimetilánilina en 2 ml de dicloro-
metano. Mientras tanto, se añaden 0,528 g de ácido aliltioacé-
tico a 5 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se deja en re-
poso durante 20 minutos a la temperatura ambiente y 5 minutos
a 50°C , después de lo cual el cloruro de tionilo se separa a
25 presión reducida y al residuo se añade una pequeña cantidad
de benceno que después se separa a presión reducida para dar
0,527 g de cloruro de aliltioacetilo. Una solución de 0,452 g
del cloruro de aliltioacetilo así obtenido en 3 ml de diclo-
rometano se agrega gota a gota a -30°C , durante 5 minutos,
30 a la solución antes mencionada de 2-metil-7-amino-3-cefem-4-

1 carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y la mezcla se agita du-
rante una hora a -20°C . Después de la reacción, la mezcla se
lava sucesivamente dos veces con ácido clorhídrico al 5%,
una vez con agua, dos veces con una solución acuosa saturada
5 de bicarbonato sódico y una vez con una solución acuosa sa-
turada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico.
Después de destilar el disolvente, se recristalizan los 0,82 g
de residuo en una mezcla de éter y éter isopropílico para dar
0,71 g de 2-metil-7-(2-aliltioacetamido)-3-cefem-4-carboxila-
10 to de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 96°C .

EJEMPLO 15

Una solución de 0,99 g de dicitlohexil-carbo-di-im-
da en 5 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota, agitan-
do y enfriando a -20°C , a una solución de 0,864 g de ácido
15 (2-formiloxi)fenilacético en 15 ml de tetrahidrofurano y la
mezcla se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. A
la solución se añade gota a gota a -20°C una solución que se
prepara por adición de 1,53 g de hidrocioruro de 2-metil-7-
amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y 0,4 g
20 de trietilamina a -20°C a 20 ml de diclorometano. La tempera-
tura de reacción de la mezcla se eleva gradualmente hasta 0°C
durante hora y media, con agitación. La mezcla de reacción se
agita durante hora y media más a 0°C , seguido de filtración
del precipitado y el filtrado se concentra a sequedad bajo
25 presión reducida. Se añade una pequeña cantidad de acetato de
etilo al residuo, seguido de filtración de la materia insolu-
ble y el filtrado se lava a su vez con ácido clorhídrico al
5 %, agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico
y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca so-
30 bre sulfato magnésico. Después la solución se filtra haciéndo-

1 la pasar a través de gel de sílice (alrededor de 2 g), se se-
para el disolvente por destilación y a continuación el resi-
duo se pulveriza por adición de éter, se recoge por filtra-
ción y se seca para dar 1,72 g de 2-metil-7-(2-formiloxi-2-
5 fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,
p.f. 142-147°C.

EJEMPLO 16

Se añaden 1,02 g de trietilamina a una suspensión
que se prepara suspendiendo 1,92 g de hidrocioruro de 2-me-
10 til-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en
20 ml de tetrahidrofurano mientras se enfría a -10°C. Des-
pués la mezcla se agita fuertemente. A la solución se añade
gota a gota, durante unos 10 minutos, una solución de 5,5 mi-
15 limoles de cloroformiato de 1-ciclopropiletilo en 20 ml de
tetrahidrofurano y la mezcla se agita durante 1,5 horas a la
misma temperatura. Una vez completada la reacción, la mezcla
se filtra y el filtrado se concentra por debajo de la tempe-
ratura ambiente. El residuo se disuelve en 30 ml de acetato
de etilo y esta solución se lava sucesivamente con ácido
20 clorhídrico al 5 %, una solución acuosa de bicarbonato sódico
y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se se-
ca sobre sulfato magnésico, después de lo cual se destila el
disolvente. El residuo se pulveriza por adición de una peque-
ña cantidad de éter isopropílico. El polvo se recoge por fil-
25 tración y se seca para dar 1,4 g de 2-metil-7-(1-ciclopropil-
etoxi)carboxamido-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroeti-
lo, p.f. 181-183°C.

EJEMPLO 17

Una mezcla de 0,214 g de ácido 2-metil-7-amino-3-
30 cefem-4-carboxílico, 0,40 g de bis(trimetilsilil)acetamida y

1 4 ml de diclorometano se homogeneiza por agitación durante
30 a 40 minutos a la temperatura ambiente y a esta solución
se añade gota a gota, a lo largo de unos 15 minutos y agitan
do y enfriando entre -15 y -20°C , una solución de sal de trie
5 tilamina del anhídrido mixto de ácido 2-sulfo-2-fenilacético
con ácido etoxicarbónico (0,389 g) en 4 ml de diclorometano
seco, después de lo cual la mezcla se agita durante 2 horas
entre -10 y -15°C . Una vez terminada la reacción, se separa
el diclorometano. Al residuo se añade acetato de etilo y la
10 mezcla se deja en reposo, después de lo cual el precipitado
se extrae con agua. El extracto se lava con acetato de etilo
y se liofiliza. El polvo residual se disuelve en una pequeña
cantidad de agua y la solución se ajusta a pH 6 a 7 por adi
ción de bicarbonato sódico. Después de separar por destila
15 ción el agua, el residuo se lava con etanol y se pulveriza
para dar 0,1 g de la sal disódica del ácido 2-metil-7-(2-sul
fo-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 265°C (desc.).
Este compuesto se trata por un método convencional para dar
ácido 2-metil-7-(2-sulfo-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxí
20 lico, 115°C (formación de vejigas), 200 a 220°C (desc.).

EJEMPLO 18

Una suspensión de 6,9 g de hidrocioruro de 2-metil
7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 70 ml
de diclorometano seco se homogeneiza por adición de 1,48 g
25 de trietilamina y 0,44 g de N,N-dimetilanilina, agitando y
enfriando con hielo y agitando durante 30 minutos a la tempe
ratura ambiente. Una solución de 8,5 g de la sal de trietil
amina del anhídrido mixto de ácido 2-sulfo-2-fenilacético con
ácido etoxicarbónico en 60 ml de diclorometano seco se aña
30 de gota a gota a lo largo de unos 30 minutos, agitando y en-

friando entre -20 y -25°C , a la solución anteriormente mencionada y la mezcla se agita durante hora y media entre -10 y -15°C y durante una hora a la temperatura ambiente. Después de la reacción, el diclorometano se separa a temperatura baja y el residuo se disuelve en acetato de etilo, después de lo cual la solución se lava con ácido clorhídrico al 5 % y tres veces con agua y después se seca. El disolvente se separa por destilación a temperatura baja para dar 11,5 g de 2-metil-7-(2-sulfo-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, amorfo.

EJEMPLO 19

Una mezcla de 0,805 g de dimetilformamida y 1,55 g de cloruro de tionilo se calienta durante 30 minutos a 50°C con agitación suficiente y después el exceso de cloruro de tionilo se separa a presión reducida. Los cristales residuales se lavan dos veces con una pequeña cantidad de éter absoluto y después el éter se separa a presión reducida. Los cristales residuales se disuelven en 40 ml de diclorometano seco y a la solución se añaden a 0°C , 0,95 g de ácido tienilglicólico. La mezcla se enfría a -50°C y a la misma se añade gota a gota, a lo largo de 30 minutos, una solución de 1,11 g de trietilamina en 10 ml de diclorometano seco, después de lo cual la mezcla se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. A la solución se añade gota a gota durante 30 minutos, a -50°C , una solución que se prepara agitando una mezcla de 1,075 g de ácido 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico, 2,04 g de bis(trietilsilil)acetamida y 25 ml de diclorometano seco, durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura y durante una hora entre -20 y -30°C . Una vez terminada la

1 reacción, se añaden 10 ml de agua a 0°C a la mezcla de reac-
ción y después se separa el diclorometano a presión reduci-
da. Al residuo se añaden 40 ml de agua, después de lo cual
la solución se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo.
5 El extracto se extrae tres veces con 50 ml de una solu-
ción acuosa de bicarbonato sódico y el extracto acuoso se la-
va con 50 ml de acetato de etilo, se ajusta a pH 2 con ácido
sulfúrico al 5 % y se extrae tres veces con 30 ml de acetato
de etilo, después de lo cual el extracto se lava con agua y
se seca. Después de haber destilado el disolvente, el resi-
10 duo se pulveriza por adición de éter isopropílico para dar
1,32 g de un polvo amarillo pálido de ácido 2-metil-7-[2-hi-
droxi-2-(2-tienil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 91-
96°C (desc.).

EJEMPLO 20

15 En una suspensión de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)acético,
que puede ser representado como ácido 2-(2-imino-2,3-di-
hidrotiazol-4-il)acético (1,64 g) en 50 ml de cloruro de me-
tileno seco se introduce cloruro de hidrógeno gaseoso seco
durante 10 minutos, enfriando con hielo y agitando y a la mez-
20 cla se añaden gradualmente 5,44 g de pentacloruro de fósforo
enfriando con hielo y agitando. La mezcla se agita durante
1 hora en un baño de hielo y después la mezcla de reacción se
concentra por debajo de la temperatura ambiente. El residuo
se disuelve en 12 ml de acetona seca y la solución se agrega
25 gota a gota a una solución de 1,712 g de ácido 2-metil-7-ami-
no-3-cefem-4-carboxílico en una mezcla de 40 ml de acetona,
40 ml de agua y 1,344 g de bicarbonato sódico, a lo largo de
unos 15 minutos, enfriando con hielo y agitando y después la
mezcla se agita de nuevo durante hora y media, enfriando con
hielo, mientras se mantiene a pH 6-7 con solución acuosa de
30 carbonato sódico al 20 %. Una vez terminada la reacción, la
acetona se separa por destilación a presión reducida de la

1 mezcla de reacción, la solución acuosa residual se ajusta a
pH 2,8 con ácido clorhídrico concentrado y después la mezcla
se agita durante 28 horas a la temperatura ambiente. Los cris-
tales precipitados se recogen por filtración, se lavan con
5 agua y se secan para dar ácido 2-metil-7-[2-(2-aminotiazol-4-
il)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, que puede ser representa-
do como ácido 2-metil-7-[2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (1,456 g), p.f. 250-255°C
(desc.).

10 Espectro IR (Nujol): 1760 cm^{-1}

Espectro RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3, \delta$): 1,44 (d, $J = 7,5$ Hz,
2- CH_3), 3,57 (s, CH_2CO), 3,5-3,9 (m, 2-H), 5,07 (d, $J = 5$ Hz,
6-H), 5,75 (d, $J = 5$ Hz, 7-H), 6,35 (d, $J = 6$ Hz, 3-H),
6,50 (s, 5-H en el anillo de tiazol).

15 Los siguientes compuestos se obtienen de forma similar
a los descritos en los ejemplos anteriores.

1) 2-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo, p.f. 175-178°C

2) 2-metil-7-(2-fenilacetamido)-2-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo, p.f. 136-137°C

20 3) 2-metil-7-[2-(3-clorofenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxi-
lato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 144-144,5°C (desc.)

4) 2-metil-7-[2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-cefem-4-
carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 180-185°C (desc.)

25 5) 2-metil-7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de me-
tilo, aceite

6) 2-metil-7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo, p.f. 118-120°C

30 7) 1-óxido de 2-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carbo-
xilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 173-175°C

- 1 8) ácido 2-metil-7-[N-(1-ciclopropiletoksi)carbonilfenilglicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-169°C
- 9) ácido 2-metil-7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 202-203°C (desc.)
- 5 10) ácido 2-metil-7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175°C (desc.)
- 11) ácido 2-metil-7-benciloxicarboxamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 167-169°C (desc.)
- 12) ácido 2-metil-7-(2-feniltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-171°C (desc.)
- 10 13) ácido 2-metil-7-[2-(3-clorofenil)acetoamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 173-174°C (desc.)
- 14) ácido 2-metil-7-[3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-tienil)propionamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 167-170°C (desc.)
- 15 15) ácido 2-metil-7-(2-cianoacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 162-166°C
- 16) ácido 2-metil-7-(3-fenilureido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 148-151°C
- 20 17) ácido 2-metil-7-[2-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 197-199°C
- 18) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-tienilglicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, polvo
- 25 19) ácido 2-metil-7-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 113-116°C
- 20) ácido 2-metil-7-[3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il] carboxamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 202-203°C
- 21) ácido 2-metil-7-(2-metiltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 181-183°C (desc.)
- 30 22) ácido 2-metil-7-(2-aliltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

1

co, p.f. 121-123°C

23) ácido 2-metil-7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, polvo

5

24) ácido 2-metil-7-(1-ciclopropiletoksi)carboxamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 158,5-160°C (desc.)

25) ácido 2-metil-7-(2-azido-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 65-68°C

10

26) 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-hidroxifenil)-D-glicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 130-135°C (desc.)

27) ácido 2-metil-7-[2-(3-piridil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 147-149°C (desc.)

15

28) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(2,5-dihidroxifenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 126-131°C (desc.)

29) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-hidroxifenil)-D-glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, polvo

30) ácido 2-metil-7-N-terc-butoxicarbonil-2-(4-metiltiofenil)glicilamino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 110-120°C

20

31) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 81-86°C (desc.)

32) 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-metiltiofenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 115-120°C

25

33) 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 92-95°C (desc.)

30

34) 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(2,5-dihidroxifenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 104-110°C (desc.)

- 1 35) 2-metil-7-[N-(1-ciclopropiletoksi)carbonil-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)glicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 118-126°C (desc.)
- 5 36) 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-terc-butoxicarbonilmetoxifenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, polvo
- 37) 2-metil-7-[N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcarbonil-2-fenilglicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 148-150°C (desc.)
- 10 38) 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-metilsulfinilfenilglicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 115-125°C
- 15 39) ácido 2-metil-7-(2-isonicotinoiloxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 217-219°C
- 40) 2-metil-7-(2-isonicotinoiloxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 100-115°C (desc.)
- 20 41) 2-metil-7-[2-(5-indanil)oxicarbonil-2-fenilacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 165-170°C
- 42) ácido 2-metil-7-[N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcarbonil-2-fenilglicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 143-145°C (desc.)
- 25 43) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-terc-butoxicarbonilmetoxifenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, polvo
- 30 44) ácido 2-metil-7-[N-1-ciclopropiletoksi)carbonil-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 195-197°C

1

45) ácido 2-metil-7-[2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 188-190°C (desc.)

46) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(3-metanosulfonamidofenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, aceite

5

47) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-metilsulfonilfenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 110-120°C

10

48) ácido 2-metil-7-[2-(5-indenil)oxycarbonil-2-fenilacetamido]-3-cefem-4-carboxílico, 90-95°C (ablandamiento, 150-160°C (desc.))

49) 2-metil-7-[2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 149,5-150,5°C

15

50) ácido 2-metil-7-[2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 172,5-173,5°C (desc.)

51) 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(3-metanosulfonamidofenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, amorfo

20

52) ácido 2-metil-7-(4-metoxifenil)glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 188-189°C (desc.)

53) ácido 2-metil-7-(N-terc-butoxicarbonilfenil-D-glicil) amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 125-127°C (desc.)

54) ácido 2-metil-7-[N-[2-(2-nitrofenoxi)acetil] fenilglicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 135-136°C (desc.)

25

55) 2-metil-7-(N-terc-butoxicarbonilfenil-D-glicil) amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 115-116°C (desc.).

56) hidrocioruro de 2-metil-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo, que puede ser representado como hidrocioruro de 2-metil-7-[2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo, p.f. 185-190°C (desc.).

30
**POOR
QUALITY**

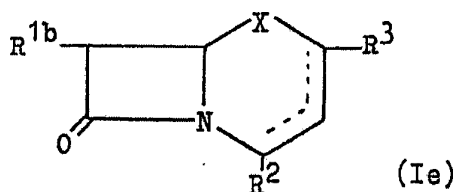
(en otra pag)

En resumen, la muestra de la muestra que se presenta debería recabar otros los siguientes datos.

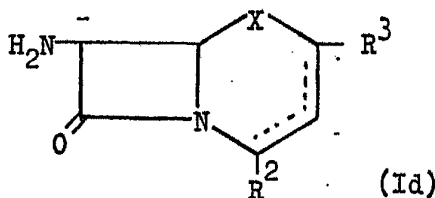
1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos de-
rivados de ácido 2-alkil(inferior)-2 ó 3-cefem-4-carboxíli-
co, de fórmula general:



15 donde R^{1b} es acilamino, R² es carboxi o un grupo carboxi pro-
tegido, R³ es alquilo inferior y X es $\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{-S-} \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{-S-} \end{matrix}$, o una sal
farmacéuticamente aceptable de los mismos, cuyo procedimien-
to consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula ge-
neral:



25 donde R², R³ y X son los definidos anteriormente, o una sal
del mismo, con un agente acilante.

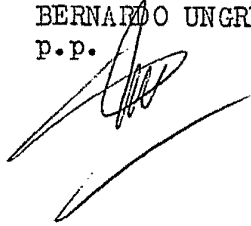
2. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE ACIDO 2-ALKIL(INFERIOR)-2 ó 3-CEFEM-4-CARBOXILICO"

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria Descriptiva que consta de cuarenta y cuatro
páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Marzo de 1976

5 BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30