

446.133

~~446.133~~

Int. Cl.: C07D//A61K

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

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

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 ..... n.º ..... del .....

CM.-

-1-

POOR  
QUALITY

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.

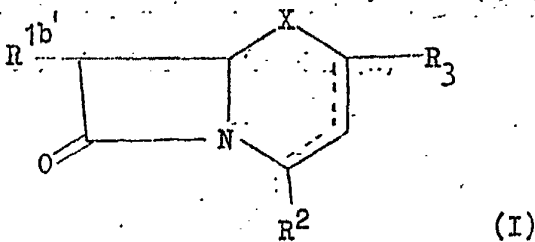
10                   Por consiguiente, un objeto de esta invención es pro-  
porcionar los derivados antimicrobialmente activos de los áci-  
dos 2-alquil(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílicos, que son  
activos contra diversos microorganismos.

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<sup>1b'</sup> es acilamino,

R<sup>2</sup> es carboxi o carboxi protegido,

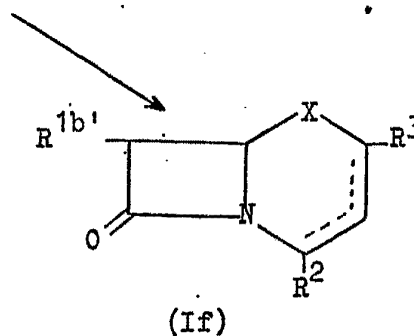
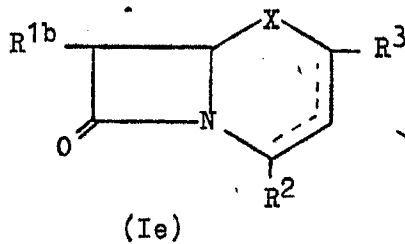
R<sup>3</sup> es alquilo inferior y

5

X es  $\text{-S-}$  o  $\text{-S-}$   $\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \end{matrix}$

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

10



15

20 donde

R<sup>1b'</sup> es acilamino,

R<sup>2</sup> es carboxi o carboxi protegido,

R<sup>3</sup> es alquilo inferior,

R<sup>1b</sup> es acilamino y

25

X es  $\text{-S-}$  o  $\text{-S-}$   $\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \end{matrix}$

El radical acilo adecuado en los grupos acilamino puede ser carbamóilo, 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 acilo 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, crotonoilo, etc),  
alquinoilo inferior (v.g. propinoilo, etc), cicloalcanocar-  
10 bonilo inferior o superior (v.g. ciclopentanocarbonilo, ci-  
clohexanocarbonilo, cicloheptancearbonilo, 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 acilo 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),  
alqueni(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-

1 rior o superior)tioalcanoilo(inferior) (v.g. dihidrofeniltio-  
acetilo, dihidrofenilciclopropionilo, etc), alcoxi(inferior)-  
carbonilo (v.g. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicar-  
bonilo, -1-ciclopropiletoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo,  
5. butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc), cicloalquil(in-  
ferior o superior)oxicarbonilo (v.g. ciclopentiloxicarbonilo,  
ciclohexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo, etc), ciclo-  
alcanodienil(inferior o superior)oxicarbonilo (v.g. dihidro-  
fenoxicarbonilo, etc), etc.

10. Los grupos acilo adecuados que contienen un anillo  
aromático como benceno, naftaleno y similares pueden incluir,  
por ejemplo, arilcarbamoilo (v.g. fenilcarbamoilo, etc), aril-  
oilo (v.g. benzoilo, toluoilo, naftoilo,  $\alpha$ -metilnaftoilo, fta-  
loilo, benzosulfonilo, tetrahidronaftoilo, indancarbonilo,  
15. etc), aralcanoilo(inferior) (v.g. fenilacetilo, fenilpropio-  
nilo, fenilbutirilo, tolilacetilo, xililacetilo, naftilace-  
tilo, tetrahidronaftilacetilo, indanilacetilo, etc) y el áto-  
mo de carbono en el radical alquilo de dicho grupo aralcanoí-  
lo(inferior) puede estar sustituido por un átomo de oxígeno o  
20. azufre o un grupo carbonilo, de los que son ejemplos ariloxi-  
alcanoilo(inferior) (v.g. fenoxiacetilo, fenoxipropionilo,  
fenoxibutirilo, xililoxiacetilo, etc), ariloxicarbonilo (v.g.  
fenoxicarbonilo, xililoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, inda-  
niloxicarbonilo, etc), aralcoxi(inferior)carbonilo (v.g. ben-  
ciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc), ariltioalcanoilo-  
25. (inferior) (v.g. feniltioacetilo, feniltiopropionilo, etc),  
arilglioxiloilo (v.g. fenilglioxiloilo, etc), etc.

30. Los grupos acilo adecuados que contienen un anillo  
heterocíclico pueden incluir los grupos carbonilo heterocícli-  
co o alcanoilo(inferior) heterocíclico; y el anillo heterocí-

1 clico en el carbonilo heterocíclico o en el alcanofilo (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 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 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, piridazolinilo, 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, indolizínilo, 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 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-

5

10

15

20

25

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 alcanóilo inferior heterocíclico mencionado anteriormente puede ser sustituido por un átomo de oxígeno o azufre, de los que son ejemplos los grupos alcoxi(inferior)carbonilo heterocíclicos, oxicarbonilo heterocíclicos, oxialcanóilo(inferior) heterocíclicos y tioalcanóilo(inferior) heterocíclicos.

10 Además, el carbamoilo, los grupos acilo alifáticos y los grupos acilo que contienen un anillo aromático o heterocíclico o los mencionados anteriormente pueden llevar de 1 a 10 sustituyentes apropiados como alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc), alqueno inferior

15 (v.g. 1-propenilo, alilo, etc), cicloalquilo inferior o superior (v.g. ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc), alcoxi inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc), alquiltio inferior (v.g. metiltio, etiltio, etc), arilo (v.g. fenilo, xililo, tolilo, indanilo, etc),

20 aralquilo(inferior) (v.g. bencilo, fenetilo, etc), halógeno (v.g. cloro, bromo, flúor, etc), halofenilo (v.g. clorofenilo, bromofenilo, etc), halofenoxi (v.g. clorofenoxi, bromofenoxi, etc), ciano, alquil(inferior)sulfinilo (v.g. metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc), alcano(inferior)sulfonilo (v.g.

25 metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc), alcoxi(inferior)carbonilalcoxi(inferior) (v.g. metoxicarbonilmetoxi, etoxicarbonilmetoxi, 1-ciclopropiletoxicarbonilmetoxi, terc-butoxicarbonilmetoxi, etc), nitro, sulfo, amino, azido, mercapto, carboxi, hidroxilamino, mono(o di)alquilamino (v.g. mono(o di)

30 metilamino, mono(o di)etilamino, mono(o di)propilamino, mono-

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

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

5 un grupo protector apropiado. Los grupos protectores adecuados para el grupo amino pueden ser cualquiera de los grupos

10

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-hidroxio-5-clorobencilideno, 2-hidroxio-1-naftilmetileno, 3-hidroxio-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

15

20

25

30

1 1-ciclopropiletílico, éster terc-butílico, etc), ésteres mono-  
(di o tri)haloalquílicos(inferiores) (v.g. éster clorometíli-  
5 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-  
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,  
fenetilocarbonilo, 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-cianoapro-  
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-(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 alco-  
xi(inferior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-  
5 (2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)carbo-  
nilamino-2-(2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-terc-butoxicar-  
bonilamino-2-(2,5-dihidrofenil)acetilo, 2-terc-butoxicar-  
bonilamino-3-(2,5-dihidrofenil)propionilo, etc),
- (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 hidroxio (v.g.  
g. 2-hidroxi-2-fenilacetilo, 2-hidroxi-3-fenilpropionilo,  
etc),
- (34) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo y alcanoil(in-  
ferior)oxi (v.g. 2-formiloxi-2-fenilacetilo, 2-acetoxi-2-  
15 fenilacetilo, 3-propioniloxi-3-fenilpropionilo, etc),
- (35) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo y piridilcarbo-  
niloxi (v.g. 2-nicotinoiloxi-2-fenilacetilo, 2-isonicoti-  
noiloxi-2-fenilacetilo, etc),
- (36) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo y sulfo (v.g.  
20 2-fenil-2-sulfoacetilo, 3-fenil-3-sulfopropionilo, etc),
- (37) alcanofilo(inferior) sustituido con fenilo e indaniloxicar-  
bonilo (v.g. 2-(5-indaniloxi)carbonil-2-fenilacetilo, 3-  
25 (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)propio-  
nilo, etc),
- 30 (40) alcanofilo(inferior) sustituido con tienilo y alcoxi(infe-  
rior)carbonilamino (v.g. 2-metoxicarbonilamino-2-(2-tie-  
nil)acetilo, 2-(1-ciclopropiletoxi)carbonilamino-2-(2-

1

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

5

(41) alcanofilo(inferior) sustituido con tienilo e hidroxilo (v.g. 2-hidroxilo-2-(2-tienil)acetilo, 3-hidroxilo-3-(2-tienil)propionilo, etc),

10

(42) alcanofilo(inferior) sustituido con dihidropiranilo y amino (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),

15

(43) alcanofilo(inferior) sustituido con dihidropiranilo y alcoxi(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)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)acetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)propionilo, etc),

20

(44) alcanofilo(inferior) sustituido con piridilo (v.g. 2-(3-piridil)acetilo, 3-(3-piridil)propionilo, etc),

25

(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),

30

(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-tiadiazol-2-iloxi)propionilo, etc),

(47) tiadiazoliltioalcanofilo(inferior) (v.g. 2-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetilo, 2-(1,2,5-tiadiazol-3-iltio)acetilo, 3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)propionilo, etc),

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

5

(50) halobenzotriazolilalcanoílo(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.),

10

(51) sidnonilalcanoílo(inferior) (v.g. 2-(sidnon-3-il)ace-  
tilo, 3-(sidnon-3-il)propionilo, etc.),

(52) ftaloílo,

15

(53) alcanoil(inferior)aminobenzosulfonilo (v.g. 2-(3 ó 4)-  
acetamidobenzosulfonilo, 2-(3 ó 4)propionamidobenzo-  
sulfonilo, etc.).

20

(54) alcanóilo(inferior) sustituido con fenilo y halofe-  
noxi (v.g. 2-fenil-2-[2-(3 ó 4)clorofenoxi]ace-  
tilo, 2-fenil-2-[2-(3 ó 4)bromofenoxi] aceti-  
lo, etc.),

25

El término "grupo carboxi protegido" en  $R^2$  puede ser  
un éster, una amida de ácido, un anhídrido, etc.

Los ésteres adecuados pueden ser los ésteres silí-

30

22

1 licos, ésteres alifáticos y ésteres que contienen un anillo  
aromático o heterocíclico. Los ésteres silílicos adecuados  
5 pueden ser ilustrados por los siguientes ejemplos: ésteres  
trialquil(inferior)silílicos, (v.g. trimetilsilílico, trietil-  
silílico, etc.). Los ésteres alifáticos adecuados pueden ser  
ésteres alquílicos inferiores o superiores, saturados o insa-  
10 turados, que pueden estar ramificados o que pueden contener  
un anillo cíclico, tales como ésteres alifáticos inferiores o  
superiores, por ejemplo ésteres alquílicos inferiores (v.g.  
15 metílico, etílico, propílico, isopropílico, 1-ciclopropiletí-  
lico, butílico, terc-butílico, etc), ésteres alquílicos supe-  
riores (v.g. octílico, nonílico, undecílico, etc.), ésteres al-  
quénílicos inferiores (v.g. vinílico, 1-propenílico, alílico,  
20 3-butenílico, etc), ésteres alquínílicos inferiores (v.g. 3-  
butinílico, 4-pentinílico, etc), ésteres cicloalquílicos infe-  
riores o superiores (v.g. ciclopentílico, ciclohexílico, ci-  
cloheptílico, etc), etc y ésteres alifáticos inferiores o su-  
25 periores conteniendo un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.  
por ejemplo ésteres alcoxi(inferior)alquílicos(inferiores)  
(v.g. metoximetílico, etoxietílico, metoxietílico, etc), éste-  
res alquil(inferior)tioalquílicos(inferiores) (v.g. metiltio-  
metílico, etiltioetílico, metiltiopropílico, etc), ésteres  
30 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-  
dropiraniilo, 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, tetrahidropiraniilo, quinoleílo, pi-  
razolilo, etc), ésteres alquílicos inferiores sustituidos (v.  
30 g. metílico, etílico, propílico, etc).

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); 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), 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), 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-

1

5

10

15

20

25

30

1      bencílico, etc), ésteres hidroxí y dialquilo(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-alquilo(inferior)amidas (v.g. N-metilamida, N-etilami-  
da, etc), N,N-dialquilo(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-alquilo(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. cloruro  
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 halo-hí-  
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 crotónico, 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-butenico, 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)  
30      o un anhídrido de ácido simétrico, etc.

El término "alquilo inferior" en R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> 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       En la descripción anterior y en la que sigue, el término "inferior" significa de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena y el término "superior" significa de 7 a 16 átomos de carbono en la cadena, que puede ser ramificada o puede contener un anillo cíclico.

10       Los compuestos (If) pueden prepararse por reacción del compuesto (Ie) con un haloborato de trialquiloxonio o un agente iminohalogenante y un agente iminoeterificante y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con un agente acilante, si es necesario, seguido de hidrólisis,

15       El haloborato de trialquiloxonio adecuado puede ser, por ejemplo, cloroborato de trimetiloxonio, fluoborato de trimetiloxonio, fluoborato de trietiloxonio, etc.

20       Los agentes iminohalogenantes adecuados pueden ser, por ejemplo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclo-  
ruro de fósforo, cloruro de tionilo, fosgeno, etc.

25       Los agentes iminoeterificantes adecuados, con los que se hace reaccionar el producto resultante de la reacción de iminohalogenación, pueden ser un alcohol tal como un alcohol (v.g. metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, butanol terciario, etc.) o el correspondiente alcohol con un sustituyente alcoxi (v.g. metoxi, etoxi, propoxi, isopro-  
poxi, butoxi, etc) en el radical alquilo del mismo y un alcóxido metálico tal como un alcóxido de metal alcalino (v.g. alcóxido sódico, alcóxido potásico, etc.) o un alcóxido de  
30

1 metal alcalino-térreo (v.g. alcóxido cálcico, alcóxido de bario, etc) derivado de dicho alcohol.

5 Estas reacciones se llevan a cabo habitualmente en un disolvente que no ejerza una influencia perjudicial sobre las reacciones, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dioxano, etc.

10 No existe ninguna limitación particular a esta temperatura de reacción y estas reacciones con frecuencia se llevan a cabo a la temperatura ambiente o enfriando.

15 La reacción de acilación puede efectuarse empleando como agentes acilantes los ácidos carboxílicos, alifáticos, aromáticos y heterocíclicos y los correspondientes ácidos sulfónicos, ésteres de ácido carbónico, ácido carbámico y tioácido y los derivados reactivos de los ácidos anteriores.

20 Como derivados reactivos, podemos citar el anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, un isocianato y un isotiocianato, etc, de los que son ejemplos ilustrativos las azidas, los anhídridos mixtos con un ácido como el ácido dialquilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, ácido dialquilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido halohídrico, (v.g. ácido clorhídrico) ácido sulfúrico, carbonato de monoalquilo, ácidos carboxílicos alifáticos (v.g. ácido acético, ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico o ácido tricloroacético), ácidos carboxílicos aromáticos (v.g. ácido benzoico) o anhídridos simétricos, una amida de ácido con pirazol, imidazol, imidazol 4-sustituído, dimetilpirazol, triazol o tetrazol, un éster (v.g. éster cianometílico, éster metoximetil-

25

30

1 co, éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico,  
co, éster 2,4-dinitrofenílico, éster triclorofenílico, éster  
5 pentaclorofenílico, éster metanosulfonilfenílico, éster fe-  
nilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico,  
5 tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster pira-  
nílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-qui-  
noleílico, o ésteres con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-  
2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida o N-hidroxi-ftalimida).

10 Los derivados reactivos anteriores se seleccionan de  
acuerdo con el tipo de ácido a utilizar. En la reacción de  
acilación, cuando se emplea el ácido libre, puede ser prefe-  
rible agregar un agente de condensación tal como N,N'-dici-  
clohexilcarbo-di-imida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbo-  
15 di-imida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbo-di-  
imida, N,N'-dietilcarbo-di-imida, N,N'-di-isopropilcarbo-di-  
imida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbo-di-imida, N,N'-  
carbonil-di(2-metilimidazol), pentametilenceten-N-ciclohexil-  
imida, difenilceten-N-ciclohexilimina, alcoxiacetileno, 1-  
20 alcoxil-1-cloroetileno, fosfito de trialquilo, polifosfato de  
etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclورو de fósforo, tri-  
cloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo,  
trifenilfosfina, sal de 2-etil-7-hidroxibenzoisoxazolio, sal  
intramolecular de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)iso-  
25 xazolio, 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-triazatrifos-  
forina o un agente de condensación mixto tal como trifenil-  
fosfina y un tetrahaluro de carbono (v.g. tetracloruro de car-  
30 bono, tetrabromuro de carbono, etc) o un halógeno (v.g. cloro,  
bromo, etc) y similares.

1            Como ejemplos de grupos acilo a introducir en el grupo  
amino en el compuesto (Ie) por el agente acilante citado  
podemos citar un grupo deshidroxilado procedente de un ácido  
5    carboxílico alifático, aromático y heterocíclico y de los  
correspondientes ácidos sulfónico, éster de ácido carbónico,  
ácidos carbámicos y tioácidos, etc. y más especialmente el  
grupo acilo puede ser el mismo grupo acilo ilustrado en la  
10    explicación del grupo acilo del grupo acilamino de R<sup>1</sup>.

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

20            La reacción de acilación presente puede llevarse a ca-  
bo en presencia de una base tal como una base inorgánica  
(v.g. un bicarbonato de metal alcalino, etc) y una base or-  
gánica como trialquilamina (v.g. trimetilamina, trietilamina,  
25    tributilamina, etc.), N-metilmorfolina, N-metilpiperidina,  
N,N-dialquilanilina (v.g. N,N-dimetilanilina, N,N-dietil-  
anilina, etc.), N,N-dialquibencilamina (v.g. N,N-dimetil-  
bencilamina, N,N-dietilbencilamina, etc.), piridina, picolina,  
30    lutidina, 1,5-diazabicyclo [4,3,0] non-5-eno, 1,4-diazabicyclo,

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

5 En esta reacción también puede utilizarse como disolvente una base líquida o un agente de condensación líquido.

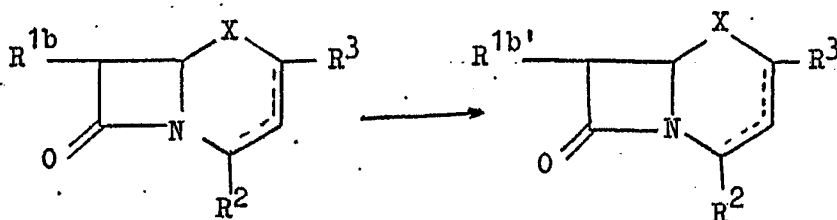
10 No hay ninguna limitación en cuanto a la temperatura de reacción y la reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o enfriando.

15 El producto de reacción así obtenido es hidrolizado si es necesario. La hidrólisis transcurre suficientemente vertiendo la mezcla de reacción en agua o en una mezcla de agua y un disolvente hidrofílico como metanol, etanol, etc.

20 En esta hidrólisis el agua puede contener una base como un bicarbonato de metal alcalino, triálquilamina, etc. o un ácido como ácido clorhídrico diluido, ácido acético, etc.

25 En las reacciones anteriores, el grupo acilamino  $R^{1b}$  en el compuesto (Ie) se transforma en otro grupo acilamino para  $R^{1b'}$  en el compuesto (If) que deriva del agente acilante.

30



EJEMPLO 1

Se añaden 0,296 g de piridina y 0,616 g de pentacloruro de fósforo sucesivamente, agitando y enfriando a  $-15^{\circ}\text{C}$ , a una solución de 1,12 g de 2-metil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f.  $175-178^{\circ}\text{C}$ , en 20 ml de diclorometano seco y la mezcla se agita durante 20 minutos a la misma temperatura y después durante 2 horas a la temperatura ambiente. A la mezcla se añaden 5 ml de metanol absoluto enfriando a  $-15^{\circ}\text{C}$  y después la mezcla se agita durante una hora a la misma temperatura. A la mezcla se añaden gota a gota sucesivamente 2,2 g de dimetilanimilina y una solución de 0,42 g de cloruro de 2-tienilacetilo en 5 ml de diclorometano seco a la misma temperatura y después la mezcla se agita durante 2,5 horas 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 concentrar la solución, la sustancia oleosa obtenida se cristaliza por adición de éter para dar 750 mg 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.).

Los siguientes compuestos se obtienen empleando un método similar al del ejemplo anterior.

- 1) 2-metil-7-[2-(3-clorofenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f.  $144-144,5^{\circ}\text{C}$  (desc.)
- 2) 2-metil-7-[2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-cefem-4-

- 1 carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 180-185°C  
(desc.)
- 3) 2-metil-7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de metilo, aceite
- 5 4) 2-metil-7-(2-fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 118-120°C
- 5) ácido 2-metil-7-[N-(1-ciclopropiletoksi)carbonilfenilglicil]amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-169°C
- 6) ácido 2-metil-7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 202-203°C (desc.)
- 10 7) ácido 2-metil-7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175°C (desc.)
- 8) ácido 2-metil-7-(2-feniltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 168-171°C (desc.)
- 15 9) ácido 2-metil-7-[2-(3-clorofenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 173-174°C (desc.)
- 10) ácido 2-metil-7-[3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-tienil)propionamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 167-170°C (desc.)
- 20 11) ácido 2-metil-7-(2-cianoacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 162-166°C
- 12) ácido 2-metil-7-[2-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 197-199°C
- 25 13) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-tienilglicil]amino-3-cefem-4-carboxílico, polvo
- 14) ácido 2-metil-7-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 113-116°C
- 30 15) ácido 2-metil-7-[3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]carboxamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 202-203°C

- 1 16) ácido 2-metil-7-(2-metiltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 181-183°C (desc.)
- 17) ácido 2-metil-7-(2-aliltioacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 121-123°C
- 5 18) ácido 2-metil-7-(2-azido-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 65-68°C
- 19) 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.)
- 10 20) ácido 2-metil-7-[2-(3-piridil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 147-149°C (desc.)
- 21) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(2,5-dihidroxifenil)glicil]amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 126-131°C (desc.)
- 15 22) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-hidroxifenil)-D-glicil]amino-3-cefem-4-carboxílico, polvo
- 23) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-metiltiofenil)glicil]amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 110-120°C
- 20 24) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)glicil]amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 81-86°C (desc.)
- 25 25) 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
- 26) 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 27) 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(2,5-dihidroxifenil)glicil]amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 104-111°C (desc.)

- 1 28) 2-metil-7-[N-(1-ciclopropiletoxi)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 29) 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-terc-butoxicarbonilmetoxifenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, polvo
- 30) 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 31) 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-metilsulfinilfenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 115-125°C
- 32) ácido 2-metil-7-(2-isonicotinoiloxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 217-219°C
- 15 33) 2-metil-7-(2-isonicotinoiloxi-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 100-115°C (desc.)
- 34) 2-metil-7-[2-(5-indanil)oxicarbonil-2-fenilacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 165-170°C
- 20 35) 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 36) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-terc-butoxicarbonilmetoxifenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, polvo
- 30 37) ácido 2-metil-7-[N-(1-ciclopropiletoxi)carbonil-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 195-197°C

- 1 38) ácido 2-metil-7-[2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 188-190°C (desc.)
- 39) ácido 2-metil-7-[N-butoxicarbonil-2-(3-metanesulfonamido-fenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, aceite
- 5 40) ácido 2-metil-7-[N-terc-butoxicarbonil-2-(4-metil-sulfenilfenil)glicil] amino-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 110-120°C
- 41) ácido 2-metil-7-[2-(5-indanil)oxicarbonil-2-fenilacetamido]-3-cefem-4-carboxílico, 90-95°C (ablandamiento), 150-160°C (desc.)
- 10 42) 2-metil-7-[N-(1-ciclopropiletoxi)carbonilfenilglicil] amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 165-167,5°C
- 43) 2-metil-7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 168-170°C
- 15 44) 2-metil-7-(2-feniltioacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 140-142°C
- 45) 2-metil-7-[3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-tienil)propionamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 188-192°C
- 20 46) 2-metil-7-(2-cianoacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 160-165°C (desc.)
- 47) 2-metil-7-[2-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 130-140°C (desc.)
- 25 48) 2-metil-7-(N-terc-butoxicarbonil-2-tienilglicil) amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, polvo
- 49) 2-metil-7-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, cristales incoloros
- 30

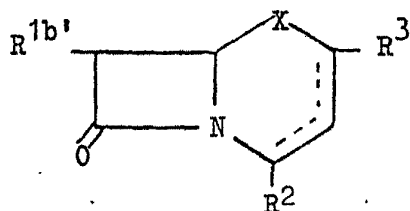
- 1 50) 2-metil-7-[3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]carboxamido-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, amorfo.
- 51) 2-metil-7-(2-metiltioacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 151-153°C,
- 5 52) 2-metil-7-(2-(aliltioacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 96°C
- 53) ácido 2-metil-7-(2-sulfo-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, 115°C (formación de vejigas), 200-220°C (desc.)
- 10 54) 2-metil-7-(2-sulfo-2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, amorfo
- 55) ácido 2-metil-7-[2-hidroxi-2-(2-tienil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 91-96°C (desc.)
- 56) 2-metil-7-[2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 149,5-155,5°C
- 15 57) 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.)
- 58) 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.).
- 20

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

25 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido 2-alkil(inferior)-2 ó 3-cefem-4-carboxílico de fórmula general:

1

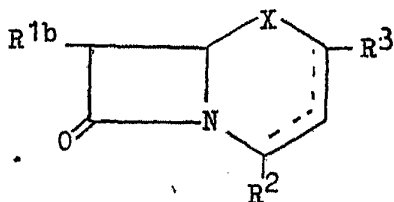


(If)

5

donde R<sup>1b</sup> es acilamino, R<sup>2</sup> es carboxi o carboxi protegido, R<sup>3</sup> es alquilo inferior y X es -S- o  $-\overset{O}{\underset{||}{S}}-$ , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

10



(Ie)

15

donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y X son los definidos anteriormente, y R<sup>1b</sup> es acilamino, con un haloborato de trialquiloxonio o un agente iminohalogenante y un agente iminoeterificante y después hacer reaccionar el compuesto resultante con un agente acilante, si es necesario seguido de hidrólisis.

20

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-ALQUIL(INFERIOR)-2 ó 3-CEFEM-4-CARBOXILICO "

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de treinta y una páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Marzo de 1976  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

30

31