

3 1951

Case 4 -8258/1-4/ V3

416413

INT. OFF. COTD/A61K

Memoria Descriptiva

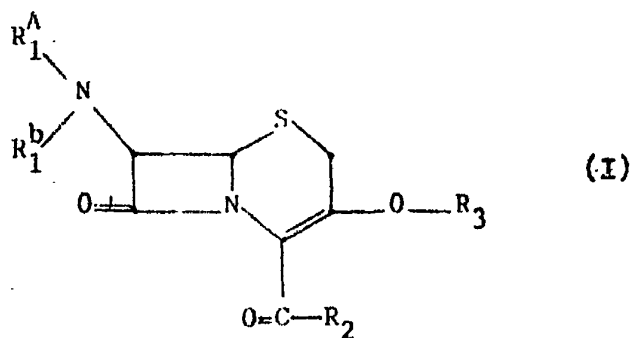
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ACIDOS
7 β -AMINO-3-CEFEM-3-OL-4-CARBOXILICOS O-SISTITUIDOS

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de derivados enólicos, especialmente de compuestos de ácido 7 β -amino-3-cefem-3-ol-

4-carboxílicos O-sustituidos, de fórmula



5. en la que R_1^A significa un grupo amino protector y R_1^b significa hidrógeno o un grupo acilo Ac, ó R_1^A y R_1^b juntos representan un grupo amino protector bivalente, R_2 significa hidroxilo o un resto formador junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ de un grupo carboxilo protegido R_2^A , y R_3 significa un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, o un grupo acilo, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.
- 10.

Los derivados enólicos de la presente invención son los éteres y ésteres de los compuestos 3-cefem-3-ol.

Un grupo amino protector R_1^A es un grupo sustituable por hidrógeno, en primer lugar un grupo acilo Ac, además

un grupo triarilmetilo, especialmente el grupo tritilo, así como un grupo orgánico sililo, así como un grupo estannilo orgánico. Un grupo A_1^c , que también puede estar por un resto R_1^b representa en primer lugar el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, especialmente el resto acilo de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático, aralifático, heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido (incl. el ácido fórmico), así como el resto acilo de un semiderivado del ácido carbónico.

Un grupo amino protector bivalente, formado por los restos R_1^A y R_1^b juntos es, especialmente el resto acílico bivalente de un ácido dicarboxílico orgánico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, en primer lugar, el resto diacílico de un ácido dicarboxílico alifático o aromático, además, el resto acílico de un ácido α -aminoacético, preferentemente sustituido en la posición α , por ejemplo, conteniendo un resto aromático o heterocíclico, donde el grupo amino está enlazado con el átomo de nitrógeno a través de un resto metileno, preferentemente sustituido, por ejemplo, conteniendo dos grupos alquilo interior, tal como metilo. Los restos R_1^A y R_1^b pueden representar juntos también un resto ilideno orgánico, tal como un resto ilideno alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono.

Un grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ es, en primer lugar, un grupo carboxilo esterizado, pero también puede representar un grupo carbamoilo o hidrazino-carbonylo, en caso dado sustituido o un grupo anhídrido generalmente mixto.

El grupo R_2^A puede ser, por lo tanto, un grupo hidroxil esterado por un resto orgánico, donde el resto orgánico contiene preferentemente hasta 18 átomos de carbono, que junto con la agrupación $-C(=O)-$ forme un grupo carboxilo esterizado. Tales restos orgánicos son, por ejemplo, restos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos o aralifáticos, especialmente restos hidrocarburo de esta clase, en caso dado sustituidos, así como restos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos.

El grupo R_2^A puede estar también por un resto sililoxi orgánico, así como por un grupo hidroxil esterado por un resto organometálico, tal como un grupo estanniloxi correspondiente orgánico, especialmente un grupo sililoxi o estanniloxi sustituido por 1 a 3 restos de hidrocarburo, en caso dado sustituidos, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, tales como restos de hidrocarburo alifáticos y, en caso dado, por halógeno, tal como cloro.

Un resto R_2^A formador con una agrupación $-C(=O)-$ de un grupo anhídrido, en primer lugar mixto, es especialmente un resto aciloxi, donde acilo representa el correspondiente resto de un ácido carboxílico orgánico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, tal como un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, o de un semiderivado del ácido carbónico, tal como de un semiéster del ácido carbónico.

Un resto R_2^A formador con una agrupación $-C(=O)-$ de un grupo carbamilo es un grupo amino, en caso dado sustituido, donde los sustituyentes son restos hidrocarburo monovalentes o bivalentes, en caso dado sustituidos, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, tales como restos hidrocarburo

5 monovalentes o bivalentes, alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso
10 dado sustituidos, con hasta 18 átomos de carbono, además, los correspondientes restos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos con hasta 18 átomos de carbono y/o grupos funcionales, tales como hidroxí, en caso dado funcionalmente modificado, especialmente libre, además hidroxí eterado o esterizado, donde los restos eterizadores o bien esterizadores tienen, por ejemplo, el significado arriba indicado y preferentemente contienen hasta 18 átomos de carbono, así como los restos acilo, en primer lugar, de ácidos carboxílicos orgánicos y de semiderivados del ácido carbónico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono.

15 En un grupo de hidrazinocarbonilo sustituido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ puede estar sustituido uno o ambos átomos de nitrógeno, entrando en consideración como sustituyentes, en primer lugar, restos hidrocarburo monovalentes o bivalentes, en caso dado sustituidos, con hasta 18 átomos de carbono preferentemente, tales como restos hidrocarburo monovalentes o
20 bivalentes alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, con hasta 18 átomos de carbono, además, correspondientes restos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos con hasta 18 átomos de carbono, y/o grupos funcionales, tales como restos
25 acilo, en primer lugar, de ácidos carboxílicos orgánicos o de semiderivados del ácido carbónico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono.

30 Un resto hidrocarburo R_2 , en caso dado sustituido es, preferentemente, un resto hidrocarburo correspondiente cicloalifático o cicloalifático-alifático, especialmente, sin

embargo, un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, además, un resto hidrocarburo aralifático correspondiente. Un grupo acilo R_3 es, en primer lugar, el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, incluyendo al ácido fórmico, tal como de un ácido carboxílico cicloalifático, cicloalifático-alifático, aralifático, heterocíclico o heterocíclico-alifático, especialmente el resto acilo de un ácido carboxílico alifático, además, de un ácido carboxílico aromático, así como de un semiderivado del ácido carbónico.

Los términos generales empleados anteriormente, y en la descripción a continuación tienen, por ejemplo, los siguientes significados:

Un resto alifático, inclusive el resto alifático de un ácido carboxílico correspondiente, así como un resto ilideno correspondiente, es un resto hidrocarburo monovalente o bivalente, alifático, en caso dado sustituido, especialmente alquilo inferior, así como alqueno inferior o alquino inferior, además, alquilideno inferior, que puede contener, por ejemplo, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

Tales restos pueden estar mono-, di- o polisustituidos, en caso dado, por grupos funcionales, por ejemplo, por grupos hidroxilo o mercapto libres, eterados o esterizados, tales como alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquilendioxo inferior, feniloxi, en caso dado sustituido, ó fenil-alcoxi inferior, alquiltio inferior o feniltio, en caso dado sustituido, fenilalquiltio inferior, heterociclitio o heterociclitil-alquiltio inferior, alcoxi inferior-carboniloxi, en caso dado sustituido, ó alcanoiloxi inferior, ó halógeno, además, por oxo, nitro, amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, alqueno inferior-amino, oxa-

alquileo inferior-amino ó azaalquileo inferior-amino, así como acilamino, tal como alcenoilo inferior-amino, alcoxi inferior-carbonilamino, halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, fenil-alcoxi inferior-carbonilamino, en caso dado sustituido, carbamoilamino, en caso dado sustituido, ureidocarbonilamino ó guanidinocarbonilamino, además, sulfosamino, en caso dado presente en forma de sal, tal como en forma de sal de metal alcalino, azido, acilo, tal como alcenoilo inferior o benzoi-
lo, carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, tal como carboxilo presente en forma de sal, carboxilo esterizado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, en caso dado sustituido, tal como N-alquilo inferior- ó N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, además, ureidocarbonilo en caso dado sustituido ó guanidino-carbonilo, o ciano, sulfo en caso dado funcionalmente modificado, tal como sulfamoilo, o sulfo presente en forma de sal, ó fosfeno, en caso dado O-mono- ó O,O-disustituido, donde los sustituyentes representan, por ejemplo, alquilo inferior, en caso dado sustituido, fenilo o fenil-alquilo inferior, pudiendose presentar el fosfeno O-insustituido o O-monosustituido también en forma de sal, tal como en forma de sal de metal alcalino.

Un resto alifático bivalente, incluyendo el correspondiente resto de un ácido carboxílico alifático bivalente es, por ejemplo, alquileo inferior o alquilenilo inferior, que en caso dado puede estar mono-, di- o polisustituido, por ejemplo, como un resto alifático arriba indicado, y/o estar interrumpido por heteroátomos, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre.

Un resto cicloalifático o cicloalifático-alifático, incluyendo el resto cicloalifático o cicloalifático-alifático

en un ácido carboxílico orgánico correspondiente, o un resto
ilideno cicloalifático o cicloalifático-alifático correspon-
diente, es un resto hidrocarburo mono- o bicíclico, cicloali-
fático o cicloalifático-alifático, en caso dado sustituido,
5 por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo mono-, bi- o poli-
cíclico, además, cicloalquilideno o bien cicloalquil- ó ciclo-
alquenil-alquilo inferior ó -alquenilo inferior, además, ci-
cloalquil-alquilideno inferior ó cicloalquenil-alquilideno in-
10 ferior, donde el cicloalquilo y cicloalquilideno, por ejemplo,
contiene hasta 12, tal como 3-8, preferentemente 3 - 6 áto-
mos de carbono de anillo, mientras el cicloalquenilo, por
ejemplo, contiene hasta 12, tal como 3-8, por ejemplo, 5-8,
preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono de anillo, así como
1 a 2 enlaces dobles y la parte alifática puede contener en
15 un resto cicloalifático-alifático por ejemplo, hasta 7, prefe-
rentemente hasta 4 átomos de carbono. Los restos cicloalifáti-
cos o cicloalifático-alifáticos de arriba pueden estar mono-,
di- o polisustituidos, si se desea, por ejemplo, por restos
hidrocarburo alifáticos, en caso dado sustituidos, tal como
20 por los grupos de alquilo inferior arriba mencionados, en ca-
so dado sustituidos, ó entonces, por ejemplo, como los restos
hidrocarburo alifáticos arriba mencionados, por grupos funcio-
nales.

Un resto aromático, inclusive el resto aromático
25 de un ácido carboxílico correspondiente, es un resto hidro-
carburo aromático, en caso dado sustituido, por ejemplo, un
resto hidrocarburo aromático mono- bi- o policíclico, espe-
cialmente fenilo, así como bifenililo o naftilo que, en caso
dado, puede estar mono-, di- ó polisustituido, por ejemplo,
30 como los restos hidrocarburo alifáticos y cicloalifáticos

arriba mencionados.

Un resto aromático bivalente, por ejemplo, de un ácido carboxílico aromático, es, en primer lugar, 1,2-arileno, especialmente 1,2-fenileno que, en caso dado, puede estar mono-, di- ó polisustituido, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos y cicloalifáticos arriba mencionados.

Un resto aralifático, inclusive el resto aralifático en un ácido carboxílico correspondiente, además, un resto alideno aralifático, es, por ejemplo, un resto hidrocarburo aralifático, en caso dado sustituido, tal como un resto hidrocarburo alifático que lleva hasta tres restos hidrocarburo aromáticos, mono-, bi- ó policíclicos, en caso dado sustituidos, y representa, en primer lugar, fenil-alquilo inferior o fenil-alquenilo inferior, así como fenil-alquinilo inferior, además, fenilalquilideno inferior, conteniendo tales restos, por ejemplo, 1-3 grupos de fenilo y, en caso dado, pueden estar mono-, di- o polisustituidos en la parte aromática y/o alifática, por ejemplo, como los restos alifáticos y cicloalifáticos arriba mencionados.

Grupos heterocíclicos, incluyendo aquellos en los restos heterocíclico-alifáticos, así como también los grupos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos en los ácidos carboxílicos correspondientes, son especialmente los restos monocíclicos, así como bi- o policíclicos, aza-, tia-, oxa-, tiazaz-, tiadiazaz-, oxazaz-, diazaz-, triazaz- o tetrazazcíclico de carácter aromático, además, los correspondientes restos de esta clase heterocíclicos, parcial o totalmente saturados, pudiendo estos restos estar, en caso dado, mono-, di- o polisustituidos, por ejemplo, como los restos cicloalifáticos arriba mencionados. La parte alifática en los restos heterocíclico-alifáticos tie-

ne por ejemplo el significado indicado para los correspondientes restos cicloalifático-alifáticos o aralifáticos.

El resto acilo de un semiderivado de ácido carbónico es, preferentemente, el resto acilo de un semiéster correspondiente, donde el resto orgánico del grupo éster representa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, ó un resto heterocíclico-alifático, en primer lugar el resto acilo de un semiéster de alquilo inferior del ácido carbónico, en caso dado sustituido, por ejemplo, en la posición α ó β , así como un semiéster de alquenilo inferior, cicloalquilo, fenilo o fenil-alquilo inferior del ácido carbónico, en caso dado sustituido en el resto orgánico. Restos de acilo de un semiéster del ácido carbónico son, además, los correspondientes restos de los semiésteres de alquilo inferior del ácido carbónico en donde la parte alquilo inferior contiene un grupo heterocíclico, por ejemplo, uno de los grupos heterocíclicos de caracter aromático arriba mencionados, donde, tanto el resto de alquilo inferior, como también el grupo heterocíclico pueden estar en caso dado sustituidos. El resto acilo de un semiderivado del ácido carbónico puede ser también un grupo carbamoilo, en caso dado N-sustituido, tal como un grupo N-alquilo inferior-carbamoilo, en caso dado halogenado.

Un grupo hidroxi eterado es, en primer lugar, alcoxi inferior, en caso dado sustituido, donde los sustituyentes representan en primer lugar grupos hidroxi libres o funcionalmente modificados, tales como grupos hidroxi eterados o esterizados, especialmente alcoxi inferior o halógeno, además, alqueniloxi inferior, cicloalcoxi o feniloxi, en caso dado sustituido, así como heterocicliloxi o heterociclilalcoxi infe-

rior, especialmente también fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido.

5 Un grupo amino, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, alquileno inferior-amino, oxaalquileno inferior-amino, tialquileno inferior-amino, azaalquileno inferior-amino, hidroxiamino, alcoxi inferior-amino, alcanoiloxi inferior-amino, alcoxi inferior-carbonilamino ó alcanoil inferior-amino.

10 Un grupo hidrazino, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, hidrazino, 2-alquilo inferior-hidrazino, 2,2-dialquilo inferior-hidrazino, 2-alcoxi inferior-carbonilhidrazino ó 2-alcanoilo inferior-hidrazino.

15 Alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo ó terc. butilo, así como n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo ó n-heptilo, mientras alquenilo inferior puede ser, por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2- ó 3-metililo ó 3-butenilo, alquinilo inferior, por ejemplo, propargilo ó 2-butinilo, y alquilideno inferior, por ejemplo, isopropilideno ó isobutilideno.

20 Alquileno inferior es, por ejemplo, 1,2-etileno, 1,2- ó 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno ó 1,6-hexileno, mientras alquenileno inferior es, por ejemplo, 1,2-etnileno ó 2-buten-1,4-ileno. Alquileno inferior interrumpido por heteroátomos es, por ejemplo, oxa-alquileno inferior, tal como 3-oxa-1,5-pentileno, tialquileno inferior, tal como 3-tia-1,5-pentileno, ó azaalquileno inferior, tal como 3-alquilo inferior-3-aza-1,5-pentileno, por ejemplo, 3-metil-3-aza-1,5-pentileno.

30 Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclo-

butilo, ciclopentilo, ciclohexilo ó cicloheptilo, así como
adamantilo, cicloalquenilo, por ejemplo, ciclopropenilo, 1-,
2- ó 3-ciclopentenilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexenilo, 3-ciclohepte-
nilo ó 1,4-ciclohexadienilo, y cicloalquilideno, por ejemplo,
5 ciclopentilideno ó ciclohexilideno. Cicloalquilo-alquilo infe-
rior ó -alquenilo inferior es, por ejemplo, ciclopropil-, ci-
clopentil-, ciclohexil- ó cicloheptil-metilo, -1,1- ó -1,2-e-
tilo, -1,1-, -1,2- ó -1,3-propilo, -vinilo ó alilo, mientras
cicloalquenilo-alquilo inferior o -alquenilo inferior es, por
10 ejemplo, 1-, 2- ó 3-ciclopentenil-, 1-, 2- ó 3-ciclohexenil-
ó 1-, 2- ó 3-cicloheptenil-metilo, -1,1- ó -1,2-etilo, -1,1-,
-1,2- ó -1,3-propilo, -vinilo ó alilo. Cicloalquilo-alquili-
deno inferior es, por ejemplo, ciclohexilmetileno, y cicloal-
quenil-alquilideno inferior, por ejemplo, 3-ciclohexenilméti-
15 leno.

Naftilo es 1- ó 2-naftilo, mientras bifenililo es
por ejemplo, 4-bifenililo.

Fenil-alquilo inferior ó fenil-alquenilo inferior
es, por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fenil-
20 propilo, difenilmetilo, tritilo, estirilo ó cinamino, naftil-
alquilo inferior, por ejemplo, 1- ó 2-naftilmetilo, y fenil-
alquilideno inferior, por ejemplo, bencilideno.

Restos heterocíclicos son, en primer lugar, los res-
tos heterocíclicos, en caso dado sustituidos, de carácter aro-
25 mático, por ejemplo, los correspondientes restos monocíclicos,
monoaza-, monotia- ó monooxácíclicos, tales como pirrilo, por
ejemplo, 2-pirrilo ó 3-pirrilo, piridilo, por ejemplo, 2-,
3- ó 4-piridilo, además, piridino, tienilo, por ejemplo, 2-
ó 3-tienilo, o furilo, por ejemplo, 2-furilo, los restos bi-
30 cíclicos monoaza-, monooxa- ó monotiaácíclicos, tales como in-

dolilo, por ejemplo, 2- ó 3-indolilo, quinolinilo, por ejemplo, 2- ó 4-quinolinilo, isoquinolinilo, por ejemplo, 1-isoquinolinilo, benzofuranilo, por ejemplo, 2- ó 3-benzofuranilo, o benzotienilo, por ejemplo, 2- ó 3-benzotienilo, los restos monocíclicos diaza-, triaza-, tetraza-, oxaza-, tiaz- ó tiazadiazacíclicos, tales como imidazolilo, por ejemplo, 2-imidazolilo, pirimidinilo, por ejemplo, 2- ó 4-pirimidinilo, triazolilo, por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazolilo, por ejemplo, 1- ó 5-tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, por ejemplo, 3- ó 4-isoxazolilo, tiazolilo, por ejemplo, 2-tiazolilo, isotiazolilo, por ejemplo, 3- ó 4-isotiazolilo ó 1,2,4- ó 1,3,4-tiadiazolilo, por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo ó 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, o los restos bicíclicos diazoxaza- ó tiazacíclicos, tales como benzimidazolilo, por ejemplo, 2-benzimidazolilo, benzoxazolilo, por ejemplo, 2-benzoxazolilo, ó benzotiazolilo, por ejemplo, 2-benzotiazolilo. Correspondientes restos parcial o totalmente saturados son, por ejemplo, tetrahidrotienilo, tal como 2-tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tal como 2-tetrahidrofurilo, o piperidilo, por ejemplo, 2- ó 4-piperidilo. Restos heterocíclico-alifáticos son alquilo inferior o alquenilo inferior conteniendo grupos heterocíclicos, especialmente los arriba mencionados. Los restos heterocíclico-arriba mencionados pueden estar sustituidos, por ejemplo, por restos hidrocarburo alifáticos o aromáticos, en caso dado sustituidos, especialmente alquilo inferior, tal como metilo, ó fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como cloro, por ejemplo, fenilo o 4-clorofenilo, ó, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos, por grupos funcionales.

Alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-

propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec.butiloxi, terc.butiloxi, n-pentiloxi ó terc.pentiloxi. Estos grupos pueden estar sustituidos, por ejemplo, como en halógenoalcoxi inferior, especialmente 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, tricloro-, 2-cloro-, 2-bromo- ó 2-iodostoxi. Alquenoiloxi inferior es, por ejemplo, viniloxi o aliloxi, alqueno inferior-dioxi, por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi o isopropilidendioxi, cicloalcoxi, por ejemplo, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi ó adamantiloxi, fenil-alcoxi inferior, por ejemplo, benciloxi, 1- ó 2-feniletoxi, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, o heterocicliciloxi o heterociclicilalcoxi inferior, por ejemplo, piridilalcoxi inferior, tal como 2-piridilmetoxi, furil-alcoxi inferior, tal como furfuriloxi, ó tienil-alcoxi inferior, tal como 2-teniloxi.

Alquiltio inferior es, por ejemplo, metiltio, etiltio ó n-butiltio, alquenoiltio inferior, por ejemplo, aliltio, y fenil-alquiltio inferior, por ejemplo, benciltio, mientras restos heterociclicilo o heterocicloalifáticos son grupos mercapto eterados, especialmente piridiltio, por ejemplo, 4-piridiltio, imidazoliltio, por ejemplo, 2-imidazoliltio, tiazoliltio, por ejemplo, 2-tiazoliltio, 1,2,4- ó 1,3,4- tiadiazoliltio, por ejemplo, 1,2,4-tiazol-3-iltio ó 1,3,4-tiadiazol-2-iltio, ó tetrazoliltio, por ejemplo, 1-metil-5-tetrazoliltio.

Grupos hidroxí esterizados son, en primer lugar, halógeno, por ejemplo, fluor, cloro, bromo ó iodo, así como alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi o propioniloxi, alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi ó terc.butiloxicarboniloxi, 2-halógenoalcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-bromoetoxicarboniloxi ó 2-iodoetoxicarboniloxi, ó

arilcarbonilmetoxicarboniloxi, por ejemplo, fenaciloxicarboniloxi.

5 Alcoxi inferior-carbonilo es, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, terc.butiloxicarbonilo o terc.pentiloxicarbonilo,

N-alquilo inferior- ó N,N-dialquilo inferior-carbamoilo es, por ejemplo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo ó N,N-dietilcarbamoilo, mientras N-alquilo inferior-sulfamoilo es, por ejemplo, N-metilsulfamoilo ó N,N-dimetilsulfamoilo.

10 Un carboxilo o sulfo, presente en forma de sal de metal alcalino, es, por ejemplo, un carboxilo o sulfo presente en forma de sal sódica o potásica.

15 Alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino es, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino, alquileno inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino ó piperidino, oxaalquileno inferior-amino, por ejemplo, morfolino, tiasalquileno inferior-amino, por ejemplo, tiomorfolino, y azaalquileno inferior-amino, por ejemplo, piperazino o 4-metilpiperazino. Acilamino está especialmente por carbamoilamino, alquilo inferior-carbamoilamino, tal como metilcarbamoilamino, ureidocarbonilamino, guanidinocarbonilamino, alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino ó terc.butiloxicarbonilamino, halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, fenilalcoxi inferior-carbonilamino, tal como 4-metoxibenciloxicarbonilamino, alcanilo inferior-amino, tal como acetilamino ó propionilamino, además por ftalimido, ó sulfamino, en caso dado presente en forma de sal, tal como sal de metal alcalino, por ejemplo, en forma de sal sódica o amónica.

Alcanoilo inferior es, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo o pivaloilo.

5 O-alquilo inferior-fosfeno es, por ejemplo, O-metil- u O-etil-fosfeno, O,O'-dialquilo inferior-fosfeno, por ejemplo, O,O'-dimetilfosfeno ó O,O'-dietilfosfeno, O-fenilalquilo inferior-fosfeno, por ejemplo, O-bencil-fosfeno y O-alquilo inferior-O'fenil-alquilo inferior-fosfeno, por ejemplo, O-bencil-O'-metil-fosfeno.

10 Alquenilo inferior-carbonilo es, por ejemplo, viniloxycarbonilo, mientras cicloalcoxycarbonilo y fenilalcoxi inferior-carbonilo es, por ejemplo, adamantiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo ó α -4-bifenilil- α -metil-etoxycarbonilo. Alcoxi inferior-carbonilo, donde alquilo inferior contiene, por ejemplo, un grupo monocíclico, monoaza-, monooxa- o monotiacíclico, es, por ejemplo, furilalcoxi inferior-carbonilo, tal como furiloxycarbonilo, ó tienilalcoxi inferior-carbonilo, tal como 2-teniloxycarbonilo.

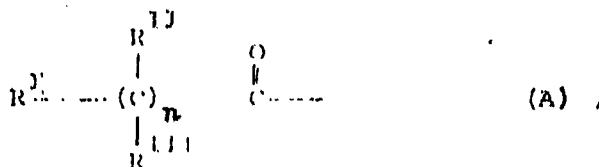
20 2-alquilo inferior- y 2,2-dialquilo inferior-hidrazino es, por ejemplo, 2-metilhidrazino ó 2,2-dimetilhidrazino, 2-alcoxi inferior-carbonilhidrazino, por ejemplo, 2-metoxycarbonilhidrazino, 2-etoxycarbonilhidrazino ó 2-terc.butiloxycarbonilhidrazino, y alcanoilo inferior-hidrazino, por ejemplo, 2-acetilhidrazino.

25 Un grupo acilo Ac significa especialmente un resto acilo de un ácido carboxílico orgánico contenido en un derivado N-acílico de un compuesto de ácido 6-amino-penam-3-carboxílico o ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico de origen natural o en uno obtenible por vía bio-, semi- o total-sintética, preferentemente de eficacia farmacológica, preferentemente con has-

30

ta 18 átomos de carbono, o un resto acilo fácilmente disociable, especialmente de un semiderivado del ácido carbónico.

Un resto acilo Ac contenido en el derivado N-acilico farmacológicamente activo de un compuesto de ácido 6-amino-penam-3-carboxílico ó ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico es, en primer lugar, un grupo de fórmula



en la que n significa 0 y R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo cicloalifático o aromático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, preferentemente de carácter aromático, un grupo hidroxilo o mercapto funcionalmente modificado, por ejemplo, esterizado o eterado, o un grupo amino, en caso dado sustituido, ó donde n significa 1, R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, ó un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde el resto heterocíclico es preferentemente de carácter aromático y/o lleva un átomo de nitrógeno cuaternario, un grupo hidroxilo o mercapto, en caso dado funcionalmente modificado, preferentemente eterado o esterizado, un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, un grupo acilo, un grupo amino, en caso dado sustituido o un grupo azido, y cada uno de los restos R^{II} y R^{III} significa hidrógeno, ó donde n significa 1, R^I significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocí-

clico-alifático, en caso dado sustituido, donde el resto heterocíclico tiene preferentemente carácter aromático, R^{II} significa un grupo hidroxilo o mercapto, en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, esterizado o eterado, tal como un átomo de halógeno, un grupo amino, en caso dado sustituido, un grupo carboxilo o sulfo, en caso dado funcionalmente modificado, un grupo fosfono, en caso dado O-mono- u O,O'-disustituido, o un grupo azido, y R^{III} significa hidrógeno, o donde n significa 1, cada uno de los restos R^I y R^{II} significa un grupo hidroxilo funcionalmente modificado, preferentemente esterizado o eterado, o un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, y R^{III} significa hidrógeno, ó donde n significa 1, R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, y R^{II} y R^{III} , juntos, significan un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático, en caso dado sustituido, enlazado mediante un doble enlace con el átomo de carbono, o donde n significa 1 y R^I significa un resto hidrocarburo cicloalifático, alifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde los restos heterocíclicos tienen preferentemente carácter aromático, R^{II} significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, y R^{III} significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido.

30

En los grupos acilo arriba mencionados de fórmula

A, por ejemplo, n significa O y R^I significa hidrógeno o un grupo cicloalquilo con 5-7 átomos de carbono de anillo, en caso dado sustituido, preferentemente en la posición 1 por amino, en caso dado protegido, tal como amino, acilamino, donde está en primer lugar por el resto acilo de un semiéster de ácido carbónico, tal como un resto alcoxi inferior-carbonilo, 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilo ó fenilalcoxi inferior carbonilo, o un grupo sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, un grupo fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, en caso dado sustituido, preferentemente por hidroxí, alcoxi interior, por ejemplo, metoxi, aciloxi, donde acilo está en primer lugar por el resto acilo de un semiéster de ácido carbónico, tal como el resto alcoxi inferior-carbonilo, 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilo o fenilalcoxi inferior-carbonilo, y/o halógeno, por ejemplo, cloro, un grupo heterocíclico, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/o fenilo, que a su vez puede llevar sustituyentes, por ejemplo, cloro, tal como un grupo 4-isoxazolilo, o un grupo amino preferentemente N-sustituido, por ejemplo, por un resto alquilo inferior en caso dado sustituido, tal como conteniendo halógeno, por ejemplo cloro, ó n significa 1, R^I significa un grupo alquilo inferior, en caso dado sustituido, preferentemente por halógeno, tal como cloro, por feniloxi en caso dado sustituido, tal como conteniendo hidroxí, aciloxi, donde acilo tiene el significado arriba indicado, y/o halógeno, por ejemplo, cloro, o por amino, en caso dado protegido y/o carboxi, por ejemplo, un resto 4-amino-4-carboxi-butilo con grupo amino y/o carboxi en caso dado protegidos, por ejemplo, grupo amino o acilamino sustituido, tal como trialquilo inferior-

5 sililado, por ejemplo, trimetilsililado, tal como el grupo alcancilo inferior-amino, halógenocancilo inferior-amino ó ftaloilamino, y/o el grupo carboxi sililado, tal como trialqui
10 lo inferior-sililado, por ejemplo, trimetilsililado, o esterizado, tal como esterizado por alquilo inferior, 2-halógeno-alquilo inferior o fenilalquilo inferior, por ejemplo, difenilm
15 tilo, por un grupo alqueno inferior, por un grupo fenilo, en caso dado sustituido, tal como conteniendo en caso dado, hidroxí y/o halógeno, por ejemplo, acilado como arriba indica
do, por ejemplo cloro, además aminoalquilo inferior, acilado, por ejemplo, como arriba indicado, en caso dado protegido, por
ejemplo, como arriba indicado, tal como aminometilo, o feniloxi que lleva hidroxí acilado, en caso dado sustituido, por
ejemplo, como arriba indicado y/o halógeno, por ejemplo, clo
20 ro, un grupo piridilo, en caso dado sustituido por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, o en caso dado protegido, por ejemplo, por amino o aminometilo, acilado como arriba in
dicado, por ejemplo, el grupo 4-piridilo, piridino, por ejem
plo, 4-piridino, tienilo, por ejemplo, 2-tienilo, furilo, por
ejemplo, 2-furilo, imidazolil, por ejemplo, 1-imidazolilo ó
25 tetrazolilo, por ejemplo, el grupo 1-tetrazolilo, un grupo al
coxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, el gru
po metoxi, un grupo feniloxi, en caso dado sustituido, tal co
mo en caso dado protegido, por ejemplo, conteniendo hidroxí
30 acilado como arriba indicado y/o halógeno, tal como cloro, un grupo alquiltio inferior, por ejemplo, n-butiltio ó alquenoiltio inferior, por ejemplo, aliltio, un grupo feniltio, en ca
so dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, piridiltio, por ejemplo, 4-piridiltio, 2-imidazo
liltio, 1,2,4-triazol-3-iltio, 1,3,4-triazol-2-iltio, 1,2,4-

tiadiazol-3-iltio, tal como 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-iltio, 1,3,4-tiadiazol-2-iltio, tal como 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio, ó 5-tetrazoliltio, tal como 1-metil-5-tetrazoliltio, un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro o de bromo, un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbónilo o etoxicarbonilo, ciano o carbamoilo, en caso dado N-sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó fenilo, un grupo alcanóilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, acetilo o propionilo o benzoilo, o un grupo azido, y R^{II} y R^{III} significan hidrógeno, ó n significa 1, R^I significa alquiló inferior o un grupo fenilo, en caso dado sustituido, tal como por hidroxilo en caso dado acilado, por ejemplo, como arriba indicado y/o halógeno, por ejemplo cloro, furilo, por ejemplo, 2-furilo, tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-furilo ó isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, además, un grupo 1,4-ciclohexadienilo, R^{II} significa amino, en caso dado protegido o sustituido, por ejemplo, amino, acilamino, tal como alcoxi inferior-carbonilamino, 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilamino ó fenilalcoxi inferior-carbonilamino, en caso dado sustituido, por ejemplo, conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó nitro, por ejemplo, terc.butiloxicarbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 4-metoxibenciloxicarbonilamino ó difenilmetiloxicarbonilamino, arilsulfonilamino, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino, tritilamino, ariltioamino, tal como nitrofeniltioamino, por ejemplo, 2-nitrofeniltioamino, ó tritiltioamino ó 2-propilidenamino, en caso dado sustituido, tal como conteniendo alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, etoxicarbonilo, o alcanóilo inferior, por ejemplo, acetilo, tal como 1-etoxicarbonil-2-propilidenamino,

o carbamoilamino, en caso dado sustituido, tal como guanidin-carbonilamino, ó un grupo sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcali-
no, un grupo azido, un grupo carboxilo, presente en caso dado
5 en forma de sal, por ejemplo de sal de metal alcalino, o en forma protegida, tal como esterizada, por ejemplo, como grupo alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, grupo metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, o como grupo feniloxicarbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, un grupo ciano, un grupo sulfo, un
10 grupo hidroxí, en caso dado funcionalmente modificado, representando hidroxí funcionalmente modificado especialmente aciloxi, tal como formiloxi, así como alcoxi inferior-carboniloxi, 2-halógenoalcoxi inferior-carboniloxi ó fenilalcoxi inferior-carboniloxi, en caso dado sustituido, tal como conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó nitro, por ejemplo, terc
15 butiloxicarboniloxi, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 4-metoxibenciloxicarboniloxi ó difenilmetoxicarboniloxi, ó alcoxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, metoxi, ó feniloxi, un grupo O-alquilo inferior- ó O,O'-dialquilo inferior-
20 fosfeno, por ejemplo, O-metil-fosfeno ó O,O'-dimetilfosfeno, ó un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, y R^{III} significa hidrógeno, ó n significa 1, R^I y R^{II} , cada uno, significa halógeno, por ejemplo, bromo o alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, y R^{III} significa hidrógeno,
25 o n significa 1, R^I significa un grupo fenilo, en caso dado sustituido por ejemplo, por hidroxí, en caso dado acilado, por ejemplo, como arriba indicado y/o halógeno, por ejemplo, cloro, furilo, por ejemplo, 2-furilo, o tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, o isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, además,
30 por un grupo 1,4-ciclohexadienilo, R^{II} significa aminometilo,

en caso dado protegido como arriba indicado, y R^{III} significa hidrógeno, ó n significa 1 y cada uno de los grupos R^I , R^{II} y R^{III} significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo.

Tales restos acilo Ac son, por ejemplo, formilo, 5 ciclopentilcarbonilo, α -aminociclopentilcarbonilo ó α -aminociclohexilcarbonilo (con grupo amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, grupo sulfoamino, presente en caso dado en forma de sal, ó un grupo amino sustituido por un resto acilo, preferentemente fácilmente dissociable, por ejemplo, al tratar con 10 un medio ácido, tal como trifluoracético, reductivamente, por ejemplo al tratar con un agente de reducción químico, tal como zinc en presencia de ácido acético, o hidrógeno catalítico, en forma hidrolítica, o un resto acilo transformable en uno de estos, preferentemente un resto acilo adecuado de un semi- 15 éster de ácido carbónico, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, terc.butiloxicarbonilo, 2-halogeno-alquilo inferior-carbonilo, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo ó 2-iodoetoxicarbonilo, arilcarbonilmetoxicarbonilo, por ejemplo, fenaciloxicarbonilo, fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido, tal como conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicarbonilo ó difenilmetoxicarbonilo, o de un semiamida de ácido carbónico, tal como carbamoilo, ó grupo amino N-sustituido, tal como N-alquilo inferior-, por ejemplo, 20 N-metilcarbamoilo, así como por tritilo, además, por ariltio, por ejemplo, 2-nitrofeniltio, arilsulfonilo, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo o 1-alcoxi inferior-carbonil-2-propilideno, por ejemplo, 1-etoxicarbonil-2-propilideno), 2,6-dimetoxibenzoilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftoilo, 2-metoxi-1-naftoilo, 30 2-etoxi-1-naftoilo, benciloxicarbonilo, hexahidrobenciloxicar-

bonilo, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilcarbonilo, 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarbonilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarbonilo, 2-cloroetilaminocarbonilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, hexanoilo, octanoilo, acrililo, crotonoilo, 3-butenilo, 2-pentenoilo, metoxiacetilo, butiltioacetilo, aliltioacetilo, metiltioacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, dibromoacetilo, 3-cloropropionilo, 3-bromopropionilo, aminoacetilo o 5-amino-5-carboxi-valerilo (con grupo amino en caso dado sustituido, por ejemplo, como indicado, tal como por un resto monoacilo o diacilo, por ejemplo, un resto alcanilo inferior, en caso dado halogenado, tal como acetilo o dicloroacetilo, o ftaloilo, y/o grupo carboxilo en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, presente en forma de sal, tal como sal sódica, o en forma de éster, tal como en forma de éster de alquilo inferior, por ejemplo, de metilo o de etilo, o de arilalquilo inferior, por ejemplo, en forma de éster de difenilmetilo), azidoacetilo, carboxiacetilo, metoxicarbonilacetilo, etoxicarbonilacetilo, bis-metoxicarbonilacetilo, N-fenilcarbamoilacetilo, cianacetilo, α -cianopropionilo, 2-ciano-3,3-dimetil-acrililo, fenilacetilo, α -bromofenilacetilo, α -azido-fenilacetilo, 3-clorofenilacetilo, 2- ó 4-aminometilfenil-acetilo (con grupo amino en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), fenilacilcarbonilo, feniloxiacetilo, 4-trifluormetilfeniloxiacetilo, benciloxiacetilo, feniltioacetilo, bromofeniltioacetilo, 2-feniloxipropionilo, α -feniloxifenilacetilo, α -metoxifenilacetilo, α -etoxi-fenilacetilo, α -metoxi-3,4-diclorofenilacetilo, α -ciano-fenilacetilo, especialmente fenilglicilo, 4-hidroxifenilglicilo, 3-cloro-4-hidroxi-fenilglicilo, 3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilglicilo, α -amino- α -(1,4-ciclohexadienil)-ace-

tilo, α -aminometil- α -fenilacetilo ó α -hidroxi-fenilacetilo, pudiendo un grupo amino, existente en estos restos, estar en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado y/o un grupo hidroxil existente, alifática y/o fenólicamente enlazado, estar protegido en forma análoga al grupo amino, por ejemplo, por un resto acilo adecuado, especialmente por formilo o un resto acilo de un semiéster de ácido carbónico), ó α -O-metilfosfono-fenilacetilo ó α -O,O'-dimetilfosfono-fenilacetilo, además, benciltioacetilo, benciltiopropionilo, α -carboxifenilacetilo (con grupo carboxi en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, como arriba indicado), 3-fenilpropionilo, 3-(3-cianofenilo)-propionilo, 4-(3-metoxifenil)-butirilo, 2-piridilacetilo, 4-amino-piridinoacetilo (en caso dado con grupo amino, sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-tetrahidrotienilacetilo, 2-furilacetilo, 1-imidazolilacetilo, 1-tetrazolilacetilo, α -carboxi-2-tienilacetilo ó α -carboxi-3-tienilacetilo (en caso dado con grupo carboxilo funcionalmente modificado, por ejemplo, como arriba indicado), α -ciano-2-tienilacetilo, α -amino- α -(2-tienil)-acetilo, α -amino- α -(2-furil)-acetilo ó α -amino- α -(4-isotiazolil)-acetilo (en caso dado con grupo amino sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), α -sulfofenilacetilo (en caso dado con grupo sulfo funcionalmente modificado, por ejemplo, como el grupo carboxilo), 3-metil-2-imidazolil-tioacetilo, 1,2,4-triazol-3-iltioacetilo, 1,3,4-triazol-2-iltioacetilo, 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-iltioacetilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltioacetilo ó 1-metil-5-tetrazolil-tioacetilo.

Un resto acilo Ac fácilmente dissociable, especialmente de un semiéster de ácido carbónico, es, en primer lugar

un resto acilo de un semiéster del ácido carbónico dissociable por reducción, por ejemplo, al tratar con un agente de reducción químico, o por tratamiento con ácido, por ejemplo, con ácido trifluoroacético, tal como un grupo alcoxi inferior-carbonilo preferentemente varias veces ramificado en el átomo de carbono en la posición α hacia el grupo oxo y/o aromáticamente sustituido, ó un grupo metoxycarbonilo sustituido por restos arilcarbonilo, especialmente restos benzilo, o resto alcoxi inferior-carbonilo sustituido en la posición β por átomos de halógeno, por ejemplo, terc.butiloxycarbonilo, terc.pentiloxycarbonilo, fenaciloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo o 2-iodoetoxycarbonilo ó un resto transformable en este último, tal como 2-cloro- ó 2-bromoetoxycarbonilo, además, cicloalcoxicarbonilo, preferentemente policíclico, por ejemplo, adamantiloxycarbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, en primer lugar α -fenilalcoxi inferior-carbonilo, donde la posición α está preferentemente varias veces sustituida, por ejemplo, difenilmetoxycarbonilo o α -4-bifenilil- α -metil-etiloxycarbonilo, o furilalcoxi inferior-carbonilo, en primer lugar, α -furilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, furfuriloxycarbonilo.

Otro grupo acilo bivalente, formado por los dos restos R_1^A y R_1^B es, por ejemplo, el resto acilo de un ácido alcano inferior- ó alqueno inferior-dicarboxílico, tal como succínico, o de un ácido o-arilendicarboxílico, tal como ftaloilo.

Otro resto bivalente formado por los grupos R_1^A y R_1^B es, por ejemplo, un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno, en caso dado sustituido, conteniendo fenilo o tienilo, y en la posición en caso dado mono- o disustituido por alquilo inferior,

tal como metilo, por ejemplo, 4,4-dimetil-2-fenil-1-oxo-3-
asa-1,4-butileno.

5 Un grupo hidroxilo R_2^A eterado forma junto con la a-
grupación carbonilo un grupo carboxilo, preferentemente facil-
mente disociable o fácilmente transformable en otro grupo car-
boxilo funcional, tal como un grupo carboxilo esterizado trans-
formable en un grupo carbamilo- o hidrazinocarbonilo. Un gru-
po R_2^A de estos es, por ejemplo, alcoxi inferior, tal como me-
toxi, etoxi, n-propiloxi o isopropiloxi, que junto con la
10 agrupación carbonilo forma un grupo carboxilo esterizado que
se puede transformar, especialmente en los compuestos 2-cefem,
fácilmente en un grupo carboxilo libre o en otro grupo carbo-
xilo funcionalmente modificado.

15 Un grupo hidroxilo R_2^A eterado, que junto con una agru-
pación $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo esterizado, especial-
mente fácil de disociar, está por ejemplo, por 2-halógeno-al-
coxi inferior, donde halógeno tiene preferentemente un peso
atómico superior a 19. Un resto de estos forma junto con la
agrupación $-C(=O)-$ un grupo carboxilo esterizado fácilmente
20 disociable al tratar con agentes de reducción químicos bajo
condiciones neutras o ligeramente ácidas, por ejemplo, con
zinc en presencia de ácido acético acuoso, o un grupo carbo-
xilo fácilmente transformable en éste y es, por ejemplo, 2,2,-
2-tricloroetoxi o 2-iodoetoxi, además 2-cloroetoxi o 2-bromo-
25 etoxi que se puede transformar fácilmente en este último.

30 Un grupo hidroxilo R_2^A eterado, que junto con la agru-
pación $-C(=O)-$ representa un grupo carboxilo esterizado, fa-
cilmente disociable, asimismo al tratar con agentes de reduc-
ción químicos bajo condiciones neutras o ligeramente ácidas,
por ejemplo, al tratar con zinc en presencia de ácido acético

acuoso, además, al tratar con un reactivo nucleófilo adecuado, por ejemplo, tiofenolato de sodio, es un grupo arilcarbonilmetoxi, donde el arilo representa un grupo fenilo, en caso dado sustituido, y preferentemente fenaciloxi.

5 El grupo R_2^A puede significar también un grupo arilmetoxi, donde el arilo significa especialmente un resto hidrocarburo aromático, monocíclico, preferentemente sustituido. Un resto de estos forma junto con la agrupación $-C(=O)-$ un grupo carboxilo esterizado fácilmente dissociable al irradiar, preferentemente con luz ultravioleta, bajo condiciones neutras o
10 ácidas. Un resto arilo en un grupo arilmetoxi de estos es especialmente alcoxi inferior-fenilo, por ejemplo, metoxifenilo (estando el metoxi en primer lugar en la posición 3, 4 y/o 5) y/o, entre todo, nitrofenilo (estando el nitro preferentemente
15 en la posición 2). Tales restos son especialmente alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi-, y/o nitro-benciloxi, en primer lugar 3- ó 4-metoxi-benciloxi, 3,5-dimetoxibenciloxi, 2-nitro-benciloxi ó 4,5-dimetoxi-2-nitro-benciloxi.

20 Un grupo hidroxilo R_2^A esterado puede representar también un resto que junto con la agrupación $-C(=O)-$ forme un grupo carboxilo esterizado, fácilmente dissociable bajo condiciones ácidas, por ejemplo, al tratar con ácido trifluoroacético o ácido fórmico. Un resto de estos es, en primer lugar, un grupo metoxi, en el cual el metilo está polisustituido por resto
25 hidrocarburo en caso dado sustituidos, especialmente restos hidrocarburo alifáticos o aromáticos, tal como alquilo inferior, por ejemplo, metilo y/o fenilo, ó monosustituido por un grupo arilo carbocíclico, que lleva sustituyentes cededores de electrones, o un grupo heterocíclico de carácter aromático
30 que lleva oxígeno o azufre como miembro de anillo, o entonces

representa en un resto hidrocarburo policicloalifático un miembro de anillo o en un resto oxa- o tiacicloalifático el miembro de anillo que representa la posición α hacia el átomo de oxígeno o de azufre.

5 Grupos metoxi polisustituídos preferentes de esta clase son terc.alcoxi inferior, por ejemplo, terc.butiloxi ó terc.pentiloxi, difenilmetoxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, además, 2-(4-bifenilil)-2-propiloxi, mientras un grupo metoxi que contiene el grupo arilo sustituido arriba mencionado o el grupo
10 heterocíclico, es, por ejemplo, α -alcoxi inferior-fenil-alcoxi inferior, tal como 4-metoxibenciloxi ó 3,4-dimetoxibenciloxi, o bien furfuriloxi, tal como 2-furfuriloxi. Un resto hidrocarburo policicloalifático, en el cual el metilo del grupo
15 metoxi representa un miembro de anillo preferentemente tres veces ramificado, es, por ejemplo, adamantilo, tal como 1-adamantilo, y un resto oxa- o tiacicloalifático arriba mencionado, donde metilo del grupo metoxi es el miembro de anillo representante de la posición α hacia el átomo de oxígeno o de
20 azufre, significa, por ejemplo, 2-oxa- ó 2-tialquileno inferior o -alquileno inferior con 5-7 átomos de anillo, tal como 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropropiranilo ó 2,3-dihidro-2-piranilo o correspondientes análogos de azufre.

El resto R_2^A puede representar también un grupo hidroxilado
25 que junto con la agrupación $-C(=O)-$ forme un grupo carboxilo esterizado hidrolíticamente dissociable, por ejemplo, bajo condiciones debilmente básicas ó debilmente ácidas. Un resto de estos es preferentemente un grupo hidroxilado que forma con la agrupación $-C(=O)-$ un grupo éster activado,
30 tal como nitrofeniloxi, por ejemplo, 4-nitrofeniloxi ó

2,4-dinitrofeniloxi, nitrofenilalcoxi inferior, por ejemplo, 4-nitrobenciloxi, hidroxialquilo inferior-benciloxi, por ejemplo, 4-hidroxialquilo inferior-benciloxi, polihalógenofeniloxi, por ejemplo, 2,4,6-triclorofeniloxi ó 2,3,4,5,6-pentaclorofeniloxi, además, cianometoxi, así como acilaminometoxi, por ejemplo, ftaliminometoxi ó succiniliminometoxi.

El grupo R_2^A puede representar también un grupo hidroxialquilo inferior que forma junto con la agrupación carboxilo de fórmula $-C(=O)-$ un grupo carboxilo esterizado disociable bajo condiciones hidrogenolíticas y es, por ejemplo, α -fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alcoxi inferior o nitro, tal como benciloxi, 4-metoxibenciloxi ó 4-nitrobenciloxi.

El grupo R_2^A puede ser también un grupo hidroxialquilo inferior que forma junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)$ un grupo carboxilo esterizado disociable bajo condiciones fisiológicas, en primer lugar un grupo aciloximetoxi, donde el acilo forma por ejemplo, el resto de un ácido carboxílico orgánico, en primer lugar de un ácido alcano inferior-carboxílico, en caso dado sustituido, o donde aciloximetilo forma el resto de una lactona. Los grupos hidroxialquilo inferior así esterizados son alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, acetiloximetoxi o pivaloiloximetoxi, amino-alcanoiloxi inferior-metoxi, especialmente α -amino-alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, gliciloximetoxi, L-valiloximetoxi, L-leuciloximetoxi, además, ftalidiloxi.

Un grupo sililoxi o estanniloxi R_2^A contiene como sustituyentes preferentemente restos de hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, tales como grupos alquilo inferior, halógeno-al-

quilo inferior, cicloalquilo, fenilo o fenil-alquilo inferior, o grupos en caso dado funcionalmente modificados, tales como grupos hidroxil eterados, por ejemplo, alcoxi inferior, ó átomos de halógeno, por ejemplo, de cloro, y representa en primer lugar trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetil-sililoxi, halógeno-alcoxi inferior-alquilo inferior-sililo, por ejemplo, cloro-metoxi-metil-sililo, ó trialquilo inferior-estanniloxi, por ejemplo, tri-n-butilestanniloxi.

Un resto aciloxi R_2^A que forma junto con una agrupación $-C(=O)-$ un grupo anhídrido mixto, preferentemente hidrolíticamente disociable, contiene, por ejemplo, el resto acilo de uno de los ácidos carboxílicos o semiderivados de ácido carbónico orgánicos arriba mencionados y es, por ejemplo, alcaniloxi en caso dado sustituido, tal como por halógeno, por ejemplo, fluor o cloro, preferentemente en la posición α , por ejemplo, acetiloxi, pivaliloxi o tricloroacetiloxi, o alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, metoxicarboniloxo o etoxicarboniloxi.

Un resto R_2^A que forme junto con una agrupación $-C(=O)-$ un grupo carbamoilo o hidrazinocarbamoilo, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, amino, alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino, tal como metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino, alquileno inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino o piperidino, oxaalquileno inferior-amino, por ejemplo, morfolino, hidroxiamino, hidrazino, 2-alquilo inferior-hidrazino ó 2,2-dialquilo inferior-hidrazino, por ejemplo, 2-metilhidrazino ó 2,2-dimetilhidrazino.

Un resto hidrocarburo R_2 alifático, en caso dado sustituido es, especialmente alquilo inferior con hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etil-

lo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo ó sec.butilo, además, alqueno inferior, por ejemplo, alilo, terc.amino-alquilo inferior, donde el grupo terc.amino está separado del átomo de oxígeno como mínimo por dos átomos de carbono, tal como el 2- ó 3-dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, por ejemplo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo ó 3-dimetilaminopropilo, ó hidroxialquilo inferior esterado, donde el grupo hidroxialquilo inferior esterado, especialmente alcoxi inferior, está separado del átomo de oxígeno como mínimo por dos átomos de carbono, tal como 2- ó 3-alcoxi inferior-alquilo inferior, por ejemplo, 2-metoxietilo o 2-etoxietilo. Un resto hidrocarburo R_3 aralifático, en caso dado sustituido, es, en primer lugar un resto fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido, especialmente el resto 1-fenilalquilo inferior con 1-3 restos fenilo, en caso dado sustituidos, tal como bencilo o difenilmetilo, entrando como sustituyentes en consideración, por ejemplo, hidroxialquilo inferior esterado, tal como halógeno, por ejemplo, fluor, cloro o bromo, o alcoxi inferior, tal como metoxi.

El resto acilo R_2 de un ácido carboxílico alifático es, en primer lugar, alcanilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, acetilo, propionilo o pivaloilo, pudiendo tales restos estar sustituidos, por ejemplo, por hidroxialquilo inferior esterado, tal como halógeno, por ejemplo, fluor o cloro, o alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi. El resto acilo R_2 de un ácido carboxílico aromático es, por ejemplo, benzoilo en caso dado sustituido, tal como benzoilo o benzoilo sustituido por hidroxialquilo inferior esterado, por ejemplo, halógeno, tal como fluor o cloro, o alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, o alquilo inferior, por ejemplo, metilo. El

resto acilo R_3 de un semiderivado de ácido carbónico es especialmente alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,

Las sales son especialmente aquellas de compuestos de fórmula I con una agrupación ácida, tal como de un grupo carboxi, sulfo o fosfona, en primer lugar las sales metálicas o amónicas, tales como las sales de metal alcalino y de metal alcalino-térreo, por ejemplo, de sodio, potasio, magnesio o calcio, así como las sales amónicas con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, entrando en primer lugar en consideración para la formación de sal las mono-, di- o poliaminas alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas primarias, secundarias o terciarias, así como las bases heterocíclicas, tales como las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxi-alquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina ó tri-(2-hidroxi-etil)-amina, los ésteres básicos alifáticos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato de 2-dietil-aminoetilo, alquileno inferior-aminas, por ejemplo, 1-etil-piperidina, cicloalquilaminas, por ejemplo, biciclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, además, las bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, colidina o quinolina. Los compuestos de fórmula I, que llevan un grupo básico, pueden formar asimismo sales de adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico, ó con ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoroacético ó 4-metilfenilsulfónico. Los compuestos de fórmula I con un grupo ácido y un grupo básico se pueden presentar también en forma de sales internas,

es decir, en forma zwitteriónica.

Los nuevos compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades farmacológicas y se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de tales. Los compuestos de fórmula I, donde, por ejemplo, R_1^A representa un resto acilo Ac que se encuentra en los derivados N-acílicos farmacológicamente eficaces de los compuestos de ácido 6 β -amino-penam-3-carboxílico ó del ácido 7 β -amino-3-cefem-4-carboxílico, y donde R_1^A y R_1^b juntos representan un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno preferentemente sustituido en la posición 2, por ejemplo, por un resto aromático o heterocíclico y en la posición 4, preferentemente, por 2-alkilo inferior, tal como metilo, R_2 significa hidróxi o un grupo hidroxil R_2^A esterizado que forma junto con el grupo carbonilo un grupo carboxilo esterizado, fácilmente disociable bajo condiciones fisiológicas, y R_3 tiene el significado arriba indicado, donde en un resto acilo R_1^A los grupos funcionales en caso dado existentes, tales como amino, carboxi, hidroxil y/o sulfo, generalmente están presentes en forma libre, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal son eficaces en administración parenteral y/u oral contra microorganismos, tales como bacterias gram-positivas, por ejemplo, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y Diplococcus pneumoniae (por ejemplo, en los ratones en dosis de unos 0,001 a unos 0,02 k/kg s.c. ó p.o.), y bacterias gram-negativas, por ejemplo, Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus vulgaris, Proteus rettgeri y Proteus mirabilis (por ejemplo, en ratones en do-

sis de unos 0,001 a unos 0,15 g/kg s.c. ó p.o.), especial-
mente también contra las bacterias resistentes a la penicili-
lina, mostrando reducida toxicidad. Estos nuevos compues-
tos se pueden emplear por lo tanto, por ejemplo, en forma
de preparados de efecto antibiótico, para el tratamiento
de las infecciones correspondientes. Los compuestos de fórmula I,
donde R_3 tiene el significado arriba indicado, R_1^A significa un
grupo amino protector diferente a un resto acilo que se en-
cuentra en los derivados N-acílicos farmacológicamente efi-
caces de los compuestos de ácido 6 β -amino-penam-3-carboxí-
lico o de ácido 7 β -amino-3-cefem-4-carboxílico y R_1^b signi-
fica hidrógeno, o R_1^A y R_1^b juntos representan un grupo ami-
no protector bivalente, diferente a un resto 1-oxo-3-aza-
1,4-butileno sustituido en la posición 2 preferentemente,
por ejemplo por un resto aromático o heterocíclico, y en
la posición 4 preferentemente, por ejemplo, por 2-alquilo
inferior, tal como metilo, y R_2 significa hidroxilo, o R_1^A y
 R_1^b tienen el significado arriba indicado, R_2 representa un
resto R_2^A que forma junto con la agrupación $-C(=O)-$ un gru-
po carboxilo protegido, preferentemente fácilmente disocia-
ble, siendo un grupo carboxilo, así protegido, diferente a
un grupo carboxilo fisiológicamente disociable, y R_3 tiene
los significados arriba indicados, son valiosos productos
intermedios que, en forma sencilla, por ejemplo, como más
abajo se describe, se pueden transformar en compuestos far-
macológicamente valiosos.

La invención se refiere especialmente a los
compuestos de 3-cefem de fórmula I, donde R_1^A significa un
resto acilo contenido en un compuesto obtenible fermenta-
tivamente (es decir, de origen natural) o por vía bio-,

semi- o totalmente sintética, especialmente farmacológica-
mente activos, tal como un derivado N-acílico de un ácido
6 β -amino-penam-3-carboxílico o 7 β -amino-3-cefem-4-car-
boxílico, tal como uno de los restos acilo de fórmula A
5 arriba mencionado, teniendo aquí R^I , R^{II} , R^{III} y n los sig-
nificados en primer lugar preferentes, R_1^b significa hidró-
geno, o donde R_1^A y R_1^b juntos representan un resto 1-oxo-3-
aza-1,4-butileno sustituido en la posición 2 preferentemen-
te, por ejemplo, por un resto aromático o heterocíclico,
10 tal como fenilo, y en la posición 4 preferentemente, por
ejemplo, por dos alquilo inferior, tal como metilo, R_2 sig-
nifica hidroxilo, alcoxi inferior, en caso dado mono- o poli-
sustituido, preferentemente en la posición α , por ejemplo,
por ariloxi, en caso dado sustituido, tal como alcoxi infe-
15 rior-feniloxi, por ejemplo, 4-metoxifeniloxi, alcanoiloxi
inferior, por ejemplo, acetiloxi o pivaloiloxi, α -amino-
alcanoiloxi inferior, por ejemplo, gliciloxi, L-valiloxi ó
L-leuciloxi, arilcarbonilo, por ejemplo, benzoilo, o arilo,
en caso dado sustituido, tal como fenilo, alcoxi inferior-
20 fenilo, por ejemplo, 4-metoxifenilo, nitrofenilo, por ejem-
plo, 4-nitrofenilo, o bifenililo, por ejemplo, 4-bifenililo,
o en la posición β por halógeno, por ejemplo, cloro, bro-
mo o iodo, tal como alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi,
etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, terc.butiloxi
25 o terc.pentiloxi, bis-feniloxi-metoxi, en caso dado susti-
tuido por alcoxi inferior, por ejemplo, bis-4-metoxifenilo-
xi-metoxi, alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, acetil-
oximetoxi o pivaloiloximetoxi, α -aminoalcanoiloxi inferior-

metoxi, por ejemplo, gliciloximetoxi, fenaciloxi, fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido, especialmente 1-fenil-alcoxi inferior, tal como fenilmetoxi, pudiendo estos restos contener 1 - 3 restos de fenilo, en caso dado

5 sustituidos por ejemplo, por alcoxi inferior, tal como metoxi, nitro o fenilo, por ejemplo, benciloxi, 4-metoxi-benciloxi, 2-bifenilil-2-propiloxi, 4-nitro-benciloxi, difenilmetoxi, 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi o tritiloxi, o 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi o 2-iodoetoxi, además, 2-ftalidiloxi, así como por aciloxi, tal como alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, metoxicarboniloxi o etoxicarboniloxi, o alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi o pivaloiloxi, por trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, o por amino o hidrazino, en caso dado sustituido,

10 por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, o hidroxilo, por ejemplo, amino, alquilo inferior- o dialquilo inferior-amino, tal como metilamino o dimetilamino, hidrazino, 2-alquilo inferior- o 2,2-dialquilo inferior-hidrazino, por ejemplo, 2-metilhidrazino o 2,2-dimetilhidrazino, o hidroxiamino, y R_3 significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo, alqueno inferior, por ejemplo, alilo, fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido, especialmente 1-fenilalquilo inferior con 1 o 2 restos fenilo, en caso dado sustituido, por

15 ejemplo, por alcoxi inferior, tal como metoxi, por ejemplo, bencilo o difenilmetilo, o alcanoil inferior, por ejemplo, acetilo o propionilo, o alcoxi inferior carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, así como benzoilo, en caso dado sus-

20

25

tituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, o halógeno, por ejemplo, fluor o cloro.

5 En primer lugar significa en un compuesto 3-
cefem de fórmula I, o en una sal de un compuesto de estos
con grupos formadores de sal, R_1^a hidrógeno o un resto acilo
contenido en los N-derivados de los compuestos de ácido 5 β -
amino-penam-3-carboxílico o ácido 7 β -amino-3-cefem-4-car-
boxílico obtenibles fermentativamente (es decir, de origen
10 natural) o biosintéticamente, especialmente de fórmula A,
donde R^I , R^{II} , R^{III} y n tienen en primer lugar el signifi-
cado preferente, tal como un resto fenilacetilo o feniloxi-
acetilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por hidróxi,
además, un resto alcanóilo inferior o alquenoilo inferior,
15 en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquiltio infe-
rior, o alqueniltio inferior, así como amino, en caso dado
sustituido, tal como acilado y/o carboxilo funcionalmente
modificado, tal como esterizado, por ejemplo, 4-hidroxi-
fenilacetilo, hexanoilo, octanoilo o n-butiltioacetilo y,
20 especialmente 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde los grupos
amino y/o carboxilo están en caso dado protegidos y se pre-
sentan, por ejemplo, como acilamino o bien carboxilo este-
rizado, fenilacetilo o feniloxiacetilo, o un resto acilo que
se presente en un derivado N-acílico altamente activo de los
25 compuestos de ácido 6 β -amino-penam-3-carboxílico o ácido
7 β -amino-3-cefem-4-carboxílico, especialmente de fórmula
A, donde R^I , R^{II} , R^{III} y n tienen en primer lugar los signi-
ficados preferentes, tales como formilo, 2-halogenoetilcar-
bamoilo, por ejemplo, 2-cloroetilcarbamoilo, cianacetilo, fe-

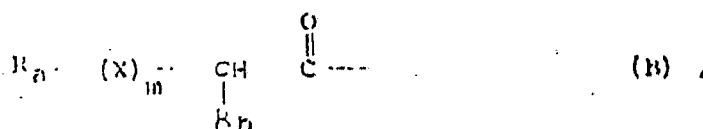
nilacetilo, tienilacetilo, por ejemplo, 2-tienilacetilo, o tetrazolilacetilo, por ejemplo, 1-tetrazolilacetilo, especialmente sin embargo acetilo sustituido en la posición α por un resto cíclico, tal como un resto cicloalifático, aromático o heterocíclico, en primer lugar monocíclico y por un grupo funcional, en primer lugar amino, carboxi, sulfo o hidroxilo, especialmente fenilglicilo, donde el fenilo representa fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por hidroxilo en caso dado protegido; tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo o alcanoiloxi, en caso dado halógeno-sustituidos, y/o por halógeno, por ejemplo, cloro, por ejemplo, fenilo ó 3- ó 4-hidroxilo-, 3-cloro-4-hidroxilo- ó 3,5-dicloro-4-hidroxilo-fenilo (en caso dado también con grupo hidroxilo protegido, tal como acilado) y donde el grupo amino en caso dado también puede estar sustituido y representa, por ejemplo, un grupo sulfoamino en caso dado presente en forma de sal, o un grupo amino que como sustituyentes lleve un grupo tritilo hidrolíticamente disociable, o, en primer lugar, un grupo acilo, tal como un grupo carbamilo en caso dado sustituido, tal como un grupo ureido-carbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, ureidocarbonilo o N'-triclorometilureidocarbonilo, o un grupo guanidino-carbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, guanidinocarbonilo, o un resto acilo transformable, preferentemente con facilidad, por ejemplo, al tratar con un medio ácido, tal como ácido trifluoroacético, además reductivamente, tal como al tratar con un agente de reducción químico, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, o con hidrógeno catalítico, o hidrolíticamente disociable, o un resto transformable en tal resto acílico, preferentemente un resto acilo de un semiester de ácido carbónico, tal como uno de los arriba mencionados, por

ejemplo, restos de alquilo inferior-carbonilo, en caso dado halógeno- ó benzoil-sustituido, por ejemplo, terc.butiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-iodoetoxicarbonilo, o fenilaciloxicarbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado alcox
5 xi inferior- ó nitro-sustituido, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicarbonilo ó difenilmetoxicarbonilo, o de un semiamida de ácido carbónico, tal como carbamoilo ó N-metilcarbamoilo, además un resto ariltio o arilalquiltio inferior disociable con
10 un reactivo nucleófilo, tal como ácido cianhídrico, ácido sulfuroso o amida de ácido tioacético, por ejemplo, 2-nitrofeniltio ó tritiltio, un resto arilsulfonilo disociable mediante reducción electrolítica, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo, ó un resto 1-alcoxi inferior-carbonilo ó 1-alcenoilo inferior-
15 2-propilideno disociable con un medio ácido, tal como ácido fórmico o ácido mineral acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido fosfórico, por ejemplo, 1-etoxicarbonil-2-propilideno, además 1-4-ciclohexadienil-glicilo, α -tienilglicilo, tal como α -2- ó α -3-tienilglicilo, α -furfurilglicilo, tal
20 como α -2-furilglicilo, α -isotiazolilglicilo, tal como α -4-isotiazolil-glicilo, pudiendo en tales restos estar el grupo amino sustituido o protegido, por ejemplo, como indicado para un resto fenilglicilo, además, α -carboxi-fenilacetilo ó α -
25 carboxi-tienilacetilo, por ejemplo, α -carboxi-2-tienilacetilo (en caso dado con grupo carboxilo funcionalmente modificado, por ejemplo, presente en forma de sal, tal como de sal sódica, o en forma de éster, tal como de alquilo inferior, por ejemplo, de metilo o de etilo, o de fenilalquilo inferior, por ejemplo, de difenilmetilo), α -sulfo-fenilacetilo (en caso
30 dado también con grupo sulfo funcionalmente modificado, por

ejemplo, como el grupo carboxilo), α -fosfeno, α -O-metilfosfo-
no- δ α -O,O'-dimetilfosfeno-fenilacetilo, δ α -hidroxi-fenil-
acetilo (en caso dado con grupo hidroxil funcionalmente modifi-
5 ca un resto acilo transformable, especialmente con facilidad,
por ejemplo, al tratar con un medio ácido, tal como trifluor-
acético, o con un agente de reducción químico, tal como zinc
en presencia de ácido acético acuoso, disociable o transfor-
mable en éste, preferentemente un resto acilo adecuado de un
10 semióster de ácido carbónico, tal como uno de los arriba men-
cionados, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo en caso dado
sustituido por hidrógeno o benzilo, por ejemplo, 2,2,2-tricloro-
etoxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo,
2-iodoetoxicarbonilo, terc.-butiloxicarbonilo o feniloxicar-
15 bonilo, además, formilo), así como 1-amino-ciclohexilcarboni-
lo, aminometilfenilacetilo, tal como 2- δ 4-aminometil-fenil-
acetilo, o amino-piridinoacetilo, por ejemplo, 4-aminopiridi-
noacetilo (en caso dado también con grupo amino sustituido,
por ejemplo, como arriba indicado), δ piridiltioacetilo, por
20 ejemplo, 4-piridiltioacetilo, y R_1^b significa hidrógeno, δ
 R_1^a y R_1^b juntos significan un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno,
sustituido en la posición 2, preferentemente por hidroxil, en
caso dado protegido, tal como aciloxil, por ejemplo, alcoxi
inferior-carboniloxil o alcaniloxil inferior, en caso dado ha-
25 lógeno-sustituido, y/o por hidrógeno, por ejemplo, cloro, feni-
lo sustituido, por ejemplo, fenilo δ 3- δ 4-hidroxi-, 3-cloro-
4-hidroxi- δ 3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilo (en caso dado tam-
bién con grupo hidroxil protegido, por ejemplo, acilado como
arriba indicado) que en caso dado contiene en la posición 4
30 dos alquilo inferior, tal como metilo, y R_2 significa hidroxil,

alcoxi inferior, especialmente alcoxi inferior -poliramifi-
 cado, por ejemplo, terc.butiloxi, además, metoxi o etoxi, 2-
 halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi,
 2-iodoetoxi ó el 2-cloroetoxi ó 2-bromoetoxi fácilmente trans-
 5 formable en el anterior, fenaciloxi, 1-fenilalcoxi inferior
 con 1-3 restos de fenilo, en caso dado sustituidos por alcoxi
 inferior o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxi, 4-nitroben-
 ciloxi, difenilmetoxi, 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi o tritiloxi,
 alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo acetiloximetoxi o pi-
 10 valoiloximetoxi, α -aminoalcanoiloxi inferior-metoxi, por ejem-
 plo, gliciloximetoxi, 2-ftalidiloximetoxi, alcoxi inferior-
 carboniloxi, por ejemplo, etoxicarboniloxi, o alcanoiloxi in-
 ferior, por ejemplo, acetiloxi, además trialquilo inferior-si-
 liloxi, por ejemplo, trimetilnililoxi, y R_3 significa en pri-
 15 mer lugar alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo ó n-
 butilo, además, alquenilo inferior, por ejemplo, alilo, así
 como 1-fenilalquilo inferior, por ejemplo, bencilo o difenil-
 metilo, pero también alcanilo inferior, por ejemplo, acetilo
 o propionilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxi-
 20 carbonilo, o benzoilo.

La invención se refiere en primer lugar a compues-
 tos 3-cefem de fórmula IA, donde R_1^a significa hidrógeno o un
 grupo acilo de fórmula



25 en la que R_a significa fenilo o hidroxifenilo, por ejemplo,
 3- ó 4-hidroxifenilo, además, hidroxí-clorofenilo, por ejem-
 plo, 3-cloro-4-hidroxifenilo ó 3,5-dicloro-4-hidroxí-fenilo,
 pudiendo en estos restos estar los sustituyentes hidroxí

protegidos por restos acilo, tales como restos de alcoxi inferior-carbonilo en caso de ser halogenados, por ejemplo, terc.butiloxycarbonilo ó 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, así como tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, además, piridilo, por ejemplo, 4-piridilo, aminopiridino, por ejemplo, 4-aminopiridino, furilo, por ejemplo, 2-furilo, isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, o tetrazolilo, por ejemplo, 1-tetrazolilo, o también 1,4-ciclohexadienilo, λ significa oxígeno o azufre, m representa 0 ó 1 y n , significa hidrógeno o, cuando m representa 0, por amino, así como amino protegido, tal como acilamino, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilamino α -poliramificado, tal como terc.butiloxycarbonilamino, ó 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilamino, 2-iodoetoxycarbonilamino o 2-bromoetoxycarbonilamino, o fenilalcoxi inferior-carbonilamino sustituido por alcoxi inferior o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxycarbonilamino ó difenilmetoxycarbonilamino, ó β -guanilureido, además sulfamino o tritilamino, así como ariltioamino, por ejemplo, 2-nitrofeniltioamino, arilsulfonilamino, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino, ó 1-alcoxi inferior-carbonil-2-propilidenamino, por ejemplo, 1-etoxycarbonil-2-propilidenamino, carboxi, ó carboxi presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, tal como de sal sódica, así como carboxi protegido, por ejemplo, carboxi esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, difenilmetoxycarbonilo, sulfo o sulfo presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, tal como de sal sódica, así como sulfo protegido, hidroxil, así como hidroxil protegido, tal como aciloxil, por ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxil α -poliramificado, tal como terc.butiloxycarboniloxil, ó 2-halógeno-

alcoxi inferior-carboniloxi, tal como 2,2,2-tricloroetoxi-carboniloxi, 2-iodoetoxicarboniloxi ó 2-bromoetoxicarboniloxi, además, formiloxi, ó 0-alkilo-inferior-fosfono ó 0,0'-dialkilo inferior-fosfono, por ejemplo, 0-metilfosfono ó 0,0'-dimetilfosfono, o significa un resto 5-amino-5-carboxivalerilo, donde los grupos amino y/o carboxi también pueden estar protegidos y se presentan, por ejemplo, como acilamino, por ejemplo alcanilo inferior-amino, tal como acetilamino, halogenoalcanilo inferior-amino, tal como dicloroacetilamino, benzilamino o ftalilamino, o bien como carboxi esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo difenilmetoxicarbonilo, donde m significa preferentemente 1 cuando R₂ está por fenilo, hidroxifenilo, hidroxiclorofenilo o piridilo, y m es 0 y R_b distinto a hidrógeno cuando R_a es fenilo, hidroxifenilo, hidroxiclorofenilo, tienilo, furilo, isotiazolilo ó 1,4-diclohexadienilo, R₁^b es hidrógeno, R₂ significa en primer lugar hidroxil, además, alcoxi inferior, especialmente alcoxi inferior- α -poliramificado, por ejemplo terc-butiloxi, 2-halogenoalcoxi inferior, por ejemplo 2,2,2-tricloroetoxi, 2-iodoetoxi ó 2-bromoetoxi, o difenilmetoxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, por ejemplo, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, además, trialkilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, y R₃ significa alkilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo o n-butilo, así como alqueno inferior, por ejemplo, alilo, o fenilalkilo inferior, por ejemplo, bencilo, además, alcanilo inferior, por ejemplo, acetilo o propionilo, o alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, o las sales, especialmente las sales farmacéuticamente aplicables,

**POOR
QUALITY**

no tóxicas de tales compuestos con grupos formadores de sal, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo de sodio, o de metal alcalino-térreo, por ejemplo de calcio o las sales amónicas, inclusive aquellas con aminos, de los compuestos en los cuales R_2 significa hidroxilo, o las sales internas de los compuestos donde R_2 significa hidroxilo y los que en el resto acilo de fórmula B llevan un grupo amino libre.

En primer lugar, en los compuestos 3-cefem de fórmula I, así como en las sales, especialmente en las sales no tóxicas, farmacéuticamente aplicables de tales compuestos con grupos formadores de sal, como las sales mencionadas en el párrafo anterior, R_1^A significa el resto acilo de fórmula B, donde R_{1a} significa fenilo, así como hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo, tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, 4-isotiazolilo ó 1,4-ciclohexadienilo, X significa oxígeno, m es 0 ó 1, y R_b es hidrógeno, o, cuando m es 0, es amino, así como amino protegido, tal como acilamino, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilamino α -poliramificado, tal como terc.butiloxicarbonilamino ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 2-iodoetoxicarbonilamino ó 2-bromoetoxicarbonilamino, o fenilalcoxi inferior-carbonilamino en caso dado sustituido por alcoxi inferior o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicarbonilamino, o hidroxilo, así como hidroxilo protegido, tal como aciloxilo, por ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxilo α -poliramificado, tal como terc.butiloxicarboniloxilo, ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carboniloxilo, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxilo, 2-iodoetoxicarboniloxilo ó 2-bromoetoxicarboniloxilo, además, formil-

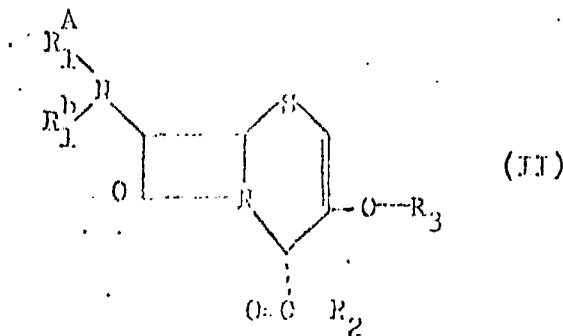
oxi, o un resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde el grupo amino y carboxi también pueden estar protegidos y están presentes, por ejemplo, como acilamino, por ejemplo, alcanoil inferior-amino, tal como acetilamino, halógeno-alcanoil inferior-amino, tal como dicloroacetilamino, benzoilamino o ftalilamino, o bien como carboxi esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, significando m preferentemente 1 cuando R_a es fenilo o hidroxifenilo, R_1^b represente hidrógeno, R_2 significa, primero hidroxilo, además, alcoxi inferior en caso dado sustituido en la posición 2 por halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o iodo, especialmente alcoxi inferior α -polirramificado, por ejemplo, terc-butiloxi, ó 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, 2-iodoetoxi ó 2-bromoetoxi, ó difenilmetiloxi, en caso dado sustituido por alcoxi inferior, tal como metoxi, por ejemplo, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, además, trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, y R_3 significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo ó n-butilo, así como alquileno inferior, por ejemplo, alilo, ó fenilalquilo inferior, por ejemplo, bencilo.

La invención se refiere en primer lugar a ácidos 7 β -(D- α -amino- α - R_a -acetilamino)-3-alcoxi inferior-3-cefem-4-carboxílicos, donde R_a significa fenilo, 4-hidroxifenilo, 2-tienilo ó 1,4-ciclonexatienilo, y el alcoxi inferior contiene hasta 4 átomos de carbono y significa por ejemplo, etoxi ó n-butiloxi, en primer lugar, sin embargo, metoxi, y las sales internas del mismo, y, ante todo, el ácido 6-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico y la sal interna del mismo; en las concentraciones arriba mencionadas, especialmente en administración oral, muestran estos compuestos excelente

POOR
QUALITY

tes propiedades antibióticas, tanto contra las bacterias gram-positivas y especialmente también contra las gram-negativas, con reducida toxicidad.

Los compuestos de fórmula I se obtienen si un compuesto de ácido 7/β-amino-α-cefem-3-ol-4α-carboxílico O-sustituido de fórmula



o una sal del mismo se isomeriza al correspondiente compuesto ácido 7-amino-3-cefem-3-ol-4-carboxílico O-sustituido y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido con grupo formador de sal, éste se transforma en una sal, ó una sal obtenida en el compuesto libre, ó en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de compuestos isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

En un producto de partida de fórmula II significa R_2 preferentemente hidrógeno ó un grupo hidroxil eterado R_2^A que con la agrupación $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo esterizado dissociable, especialmente bajo condiciones benignas, pudiendo los grupos funcionales, en caso dado existentes en un grupo protector carboxilo R_2^A estar protegidos, por ejemplo,

como acabado de indicar. Un grupo R_1^A es, por ejemplo, especialmente un grupo alcoxi inferior, en caso dado sustituido por halógeno, tal como alcoxi inferior α -poliramificado, por ejemplo, terc.butiloxi, ó 2-halógeno-alcoxi inferior, donde halógeno representa, por ejemplo, cloro, bromo o iodo, en primer lugar 2,2,2-tricloroetoxi, 2-bromoetoxi ó 2-iodoetoxi, o un grupo 1-fenil-alcoxi inferior, en caso dado sustituido, conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, o nitro, tal como benciloxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, benciloxi, 4-metoxibenciloxi, 4-nitrobenciloxi, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxi-fenilmetoxi, además, un grupo sililoxi ó estanniloxi orgánico, tal como trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi.

Un grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se puede formar también durante la reacción. Preferentemente significa en un producto de partida de fórmula II el resto R_1^A un grupo acilo, donde los grupos funcionales libres en caso dado existentes, por ejemplo, los grupos amino, hidroxí, carboxilo o fosfono, pueden estar protegidos en forma en si conocida, por ejemplo, por los restos acilo, tritilo, sililo ó estannilo, así como los restos tio ó sulfonilo sustituidos y grupos hidroxí, carboxí o fosfono, por ejemplo, por los grupos éter y éster arriba mencionados, inclusive los grupos de sililo ó estannilo, y R_1^b significa hidrógeno.

La isomerización de un compuesto 2-cefem en el correspondiente compuesto 3-cefem se puede realizar en forma en si conocida.

Así se puede isomerizar un compuesto 2-cefem de fórmula II tratándole con un agente debilmente básico y aislando de la mezcla de equilibrio de los compuestos 2- y 3-cefem obtenida el correspondiente compuestos 3-cefem de fórmula I.

5 Agentes de isomerización adecuados son, por ejemplo las bases nitrogenosas orgánicas, tales como las bases heterocíclicas de carácter aromático y, en primer lugar, las bases terciarias alifáticas, azacicloalifáticas o aralifáticas, tales como N,N,N-trialquilo inferior-aminas, por ejemplo, N,N,N-trimetilamina, N,N-dimetil-N-etilamina, N,N,N-trietilamina ó
10 N,N-diisopropil-N-etilamina, N- alquilo inferior-azacicloalcanos, por ejemplo, N-metil-piperidina, ó N-fenil-alquilo inferior-N,N-dialquilo inferior-aminas, por ejemplo, N-bencil-N, N-dimetilamina, así como las mezclas de las mismas, tal como
15 la mezcla de una base del tipo piridina y de una N,N,N-trialquilo inferior-alquilamina, por ejemplo, piridina y trietilamina. Además se pueden emplear también en las sales inorgánicas u orgánicas de bases, especialmente de bases semi-fuertes a fuertes con ácidos debiles, tales como las sales de metal alcalino o las sales amónicas de ácidos alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, acetato de sodio, trietilamonio-acetato
20 ó acetato N-metil-piperidínico, así como otras bases análogas o mezclas de tales medios básicos.

25 La isomerización de arriba con medios básicos se puede realizar también, por ejemplo, en presencia de un derivado de un ácido carboxílico que sea adecuado para la formación de un anhídrido mixto, tal como de un anhídrido o haluro de ácido carboxílico, por ejemplo, con piridina en presencia de anhídrido acético. Aquí se trabaja preferentemente en medio
30 libre de agua, en presencia o ausencia de un disolvente, tal

como de un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, en caso dado halogenado, por ejemplo, clorado, o de una mezcla de disolventes, pudiendo la base empleada como agente de reacción, líquida bajo las condiciones de reacción, servir también
5 simultáneamente como disolvente, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, preferentemente en un margen de temperaturas desde unos -30°C hasta unos $+100^{\circ}\text{C}$, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno y/o en un recipiente cerrado.

10 Los compuestos de 3-cefem así obtenidos de fórmula I se pueden separar en forma en sí conocida, por ejemplo, por adsorción y/o cristalización, de los compuestos de 2-cefem de fórmula II en caso dado aún existentes.

15 La isomerización de los compuestos 2-cefem de fórmula II se puede efectuar asimismo oxidando estos en la posición 1, si se desea, se separa una mezcla isómera obtenida de los 1-óxidos de los compuestos de 3-cefem de fórmula I, y los 1-óxidos así obtenibles de los correspondientes compuestos de 3-cefem de fórmula I se reducen.

20 Como agentes de oxidación adecuados para la oxidación en la posición 1 de los compuestos de 2-cefem entran en consideración los perácidos inorgánicos que muestren un potencial reductor de como mínimo 1,5 Voltios y se compongan de elementos no-metálicos, los perácidos orgánicos o las mezclas
25 de peróxido de hidrógeno y ácidos, especialmente de ácidos carboxílicos orgánicos con una constante de disociación de 10^{-5} como mínimo. Perácidos inorgánicos adecuados son el ácido periódico y el ácido persulfúrico. Los perácidos orgánicos son los correspondientes ácidos percarboxílicos y persulfónicos,
30 que se agregan como tales o se pueden formar in situ mediante

empleo de como mínimo un equivalente de peróxido de hidrógeno y un ácido carboxílico. Aquí es conveniente emplear un gran exceso del ácido carboxílico cuando, por ejemplo, como disolvente se emplea ácido acético. Perácidos adecuados son, por ejemplo, ácido perbórmico, ácido peracético, ácido pertrifluoracético, ácido permaléinico, ácido perbenzoico, ácido monopertáltico o ácido p-toluenopersulfónico.

La oxidación se puede efectuar asimismo empleando peróxido de hidrógeno con cantidades catalíticas de un ácido con una constante de disociación de 10^{-5} como mínimo, pudiéndose emplear concentraciones inferiores, por ejemplo, un 1-2% y menos, pero también cantidades mayores del ácido. Aquí depende la eficacia de la mezcla, en primer lugar, de la fuerza del ácido. Mezclas adecuadas son, por ejemplo, aquellas de peróxido de hidrógeno con ácido acético, ácido perclórico o ácido trifluoracético.

La oxidación arriba indicada se puede realizar en presencia de catalizadores adecuados. Así se puede catalizar, por ejemplo, la oxidación con ácidos percarboxílicos por la presencia de un ácido con una constante de disociación inferior a 10^{-5} , dependiendo su eficacia de su fuerza. Ácidos adecuados como catalizadores son, por ejemplo, el ácido acético, ácido perclórico y ácido trifluoracético. Generalmente se emplean como mínimo cantidades equimolares del agente de oxidación, preferentemente un reducido exceso de un 10% a un 20% aproximadamente. La oxidación se realiza bajo condiciones benignas, por ejemplo a temperaturas de unos -50°C a unos $+100^{\circ}\text{C}$ preferentemente de unos -10°C a unos 40°C .

La oxidación de los compuestos de 2-cefem a los 1-óxidos de los correspondientes compuestos de 3-cefem se puede

efectuar también mediante tratamiento con ozono, además, con compuestos de hipohalogenitos orgánicos, tales como alquilo inferior-hipocloritos, por ejemplo, hipoclorito terc.butílico, que se emplean en presencia de disolventes inertes, tales como hidrocarburos en caso dado halogenados, por ejemplo, cloruro metilénico, y a temperaturas de unos -10°C a unos $+30^{\circ}\text{C}$, con compuestos de periodato, tales como periodatos de metal alcalino, por ejemplo, periodato potásico, que se emplean preferentemente en un medio acuoso a un pH de 6 aproximadamente y una temperatura de unos -10°C a unos $+30^{\circ}\text{C}$, con dicloruro iodobenzóico, que se realiza preferentemente en un medio acuoso, preferentemente en presencia de una base orgánica, por ejemplo, bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -20°C a unos 0° , o con cualquier otro agente de oxidación que sea adecuado para la transformación de una agrupación tio en una agrupación sulfóxido.

En los l-óxidos de los compuestos de 3-cefem de fórmula I obtenibles, especialmente en aquellos compuestos en los cuales R_1^a , R_1^b y R_2 tienen los significados preferentes arriba indicados, se pueden transformar entre sí, disociar o introducir los grupos R_1^a , R_1^b y/o R_2 dentro del margen definido. Una mezcla de α - y β -l-óxidos isómeros se pueden separar, por ejemplo, cromatográficamente.

La reducción de los l-óxidos de los compuestos de 3-cefem de fórmula I se puede realizar, en forma en sí conocida, mediante tratamiento con un agente de reducción, si es necesario en presencia de un agente activador. Como agentes de reducción entran en consideración; el hidrógeno catalíticamente activado, empleándose catalizadores de metal nobles que contienen paladio, platino o rodio y que, en caso dado, se emplean

junto con un material soporte adecuado, tal como carbón o sulfato de bario; iones reductores de estaño, hierro, cobre o manganeso, que se emplean en forma de compuestos o complejos correspondientes de clase inorgánica u orgánica, por ejemplo, como cloruro, fluoruro, acetato o formiato de estaño-II, cloruro, sulfato, oxalato o succinato de hierro-II, cloruro, benzoato u óxido de cobre-I, cloruro, sulfato, acetato u óxido de manganeso-II, o como complejos, por ejemplo, con ácido etilendiaminotetraacético o ácido nitrolootriacético; iones reductores de ditionita, iodo y cianuro de hierro-II, que se emplean en forma de las correspondientes sales inorgánicas u orgánicas, tal como ditionita de metal alcalino, por ejemplo, de sodio o potasio, ioduro de sodio o potasio ó cianuro de hierro-II sódico o potásico, o en forma de los ácidos correspondientes, tales como ácido iodhídrico; los compuestos de fósforo inorgánicos u orgánicos trivalentes reductores, tales como las fosfinas, además, los ésteres, amidas y haluros del ácido fosfínico, fosfónico o fosfórico, así como los compuestos de fósforo-azufre correspondientes a estos compuestos de fósforo-oxígeno, representando los orgánicos en primer lugar restos alifáticos, aromáticos o aralifáticos, por ejemplo, grupos de fenilalquilo inferior, fenilo o alquilo inferior, en caso dado sustituidos, tales como, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina, difenilfosfinato de metilo, difenilclorofosfina, fenildiclorofosfina, bencenofosfinato de dimetilo, butanofosfinato de metilo, fosforato de trifenilo, fosforato de trimetilo, triclorigenofosfórico, tribromuro fosfórico, etcétera; compuestos de halógenosilvano reductores que llevan como mínimo un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de silicio y que, además de halógeno, tal como cloro, bromo ó iodo, pueden lle-

var restos orgánicos, tales como grupos alifáticos ó aromáticos, por ejemplo, grupos alquilo inferior o fenilo, en caso dado sustituidos, tales como clorosilano, bromosilano, di- ó trichlorosilano, di- ó tribromosilano, difenilclorosilano, dimetilclorosilano, etcétera; sales cuaternarias reductoras de clorometilen-iminio, especialmente sus cloruros o bromuros, donde el grupo imino está sustituido por un resto orgánico bivalente o dos restos orgánicos monovalentes, tales como grupos de alquileo inferior o alquilo inferior, en caso dado sustituidos, tales como cloruro de N-clorometil-N,N-diethyliminio ó N-clorometilen-pirrolidinio; y los hidruros de metal complejos, tales como borohidruro de sodio, en presencia de agentes de activación adecuados, tales como cloruro de cobalto-II, así como dicloruro de borano.

Como agentes activadores, que se emplean junto con aquellos de los agentes de reducción arriba mencionados, que por sí mismos no tienen las propiedades de los ácidos Lewis, es decir, los que se emplean en primer lugar junto con los agentes de reducción de ditionita, iodo o cianuro de hierro-II y de fósforo trivalente no halogenado, o en la reducción catalítica, son especialmente los haluros orgánicos de ácido carboxílico y sulfónico, además, los haluros de azufre, fósforo o silicio con igual o mayor constante de hidrólisis de segundo orden que el cloruro benzóilico, por ejemplo, fosgeno, cloruro oxalquílico, cloruro o bromuro acético, cloruro cloroacético; cloruro pivalínico, cloruro 4-metoxibenzoico, cloruro 4-cianobenzoico, cloruro p-toluenosulfónico, cloruro metanosulfónico, cloruro tionílico, oxiclорuro fosfórico, trichloruro fosfórico, tribromuro fosfórico, fenildiclorofosfina, dicloruro bencenosofonoso, dimetilclorosilano ó trichlorosilano, ade-

más, los anhídridos de ácido adecuados, tal como el anhídrido de ácido trifluoroacético, o las sulfonas cíclicas, tal como etanosulfona, 1,3-propanosulfona, 1,4-butanosulfona ó 1,3-hexanosulfona.

5 La reducción se efectúa preferentemente en presencia de disolventes o mezclas de los mismos, cuya selección se determina en primer lugar por la solubilidad de los productos de partida y la selección del agente de reducción, así, por ejemplo, ácidos alcano inferior-carboxílicos ó ésteres de los
10 mismos, tales como ácido acético y acetato de etilo, en la reducción catalítica y hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, tal como halogenados o nitrados, por ejemplo, benceno, cloruro metilénico, cloroformo o nitrometano, derivados de ácido adecuados, tales como ésteres o nitrilos de ácidos alcano inferior-
15 carboxílicos, por ejemplo, acetato de etilo ó acetonitrilo, o amidas de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, dimetilformamida ó hexametilfosforoamida, éteres, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, cetonas, por ejemplo, acetona, o sulfonas, especialmente las sulfonas alifáticas, por ejemplo, dimetilsulfona o tetrametilensulfona, etcétera, junto con los agentes de reducción químicos, no conteniendo estos disolventes preferentemente ningún agua. Aquí se trabaja generalmente a temperaturas de unos -20°C a unos 100°C , pudiéndose
20 efectuar la reacción, al emplear agentes de activación muy reactivos, a temperaturas aún mas bajas.

25 Los compuestos obtenidos de fórmula I se pueden transformar en forma en si conocida en otros compuestos de fórmula I.

En un compuesto obtenido se puede disociar, por ejemplo, un grupo amino protector R_1^A o bien R_1^b , especialmente un grupo acilo fácilmente disociable, en forma en si conocida, y sustituir por otro grupo amino protector.

5 Así se puede disociar, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior-carbonilo α -poliramificado, tal como terc.butiloxi-carbonilo, mediante tratamiento con ácido trifluoracético y un grupo 2-halógeno-alcoxi inferiorcarbonilo, tal como 10 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó 2-iodoetoxicarbonilo, o un grupo fenaciloxicarbonilo por tratamiento con un metal reductor adecuado o un compuesto de metal correspondiente, por ejemplo, zinc, o un compuesto de cromo-II, tal como clo- 15 ruro o acetato de cromo-II, ventajosamente en presencia de un medio generador de hidrógeno nascente junto con el metal o el compuesto de metal, preferentemente en presencia de ácido acético acuoso.

Además, en un compuesto obtenido de fórmula I, donde un grupo carboxilo de fórmula $-C(=O)-R_2$ representa pre- 20 ferentemente un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, por esterización, inclusive por sililización, por ejemplo por reacción con un compuesto de halogeno-silicio orgánico adecua- do o compuesto de halogeno-estaño-IV, tal como trimetilcloro- silano o cloruro de estaño tri-n-butílico, se puede disociar un grupo acilo R_1^A ó R_1^b , donde los grupos funcionales libres 25 en caso dado existentes están protegidos, mediante tratamien- to con un agente formador de imidohaluro, reacción del imido- haluro formado con un alcohol y disociación del iminoéster formado, pudiéndose liberar un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, protegido por un grupo sililo orgánico, ya en el trans- 30 curso de la reacción.

Agentes formadores de imidohaluros, en donde halógeno está enlazado a un átomo central electrófilo, son ante todo los haluros de ácido, tales como los bromuros de ácido, especialmente los cloruros de ácido. Son estos, en primer lugar, los haluros de ácido de ácidos inorgánicos, ante todo de ácidos fosforosos, tales como oxihaluros, trihaluros y especialmente pentahaluros de fósforo, por ejemplo, el oxiclورو de fósforo, el triclورو de fósforo y, en primer lugar, el pentaclورو de fósforo, además, el triclورو de pirocatequil-fósforo, así como los haluros de ácido, especialmente los cloruros de ácidos sulfurosos o de ácidos carboxílicos, tales como clورو tionílico, fosgeno o clورو oxalílico.

La reacción con un agente formador de imidohaluro mencionado se efectúa generalmente en presencia de una base adecuada, especialmente orgánica, en primer lugar de una amina terciaria, por ejemplo, de una mono- o diamina alifática terciaria, tal como trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trimetil-, trietil- ó N,N-disisopropil-N-etil-amina, además, de una N,N,N',N'-tetrametil-1,5-pentilén-diamina ó N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexiléndiamina, de una mono- o diamina mono- ó bicíclica, tal como de una alquilen-, azaalquilen- ú oxaalquilenamina N-sustituída, por ejemplo, por N-alquilo inferior, por ejemplo, N-metil-piperidina ó N-metilmorfolina, además, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-pirroló/1,2-a/pirimidina (diazabiclononas; DBN), o de una amina aromática terciaria, tal como de una dialquilo inferior-anilina, por ejemplo, N,N-dimetilanilina, o en primer lugar de una base heterocíclica, mono- o bicíclica terciaria, tal como quinolina o isoquinolina, especialmente, piridina, preferentemente en presencia de un disolvente, tal como de un hidrocarburo alifático o aromático, en ca-

so dado halogenado, por ejemplo, clorado, por ejemplo, cloruro metilénico. Aquí se pueden emplear cantidades aproximadamente equimolares del agente formador del imidohaluro y de la base; ésta última se puede emplear, sin embargo, también en exceso o defecto, por ejemplo, en 0,2 a 1 vez su cantidad ó entonces en un exceso de una a 10 veces, especialmente de 3 a veces.

La reacción con el agente formador de imidohaluro se efectúa preferentemente bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -50°C hasta $+10^{\circ}\text{C}$, pudiéndose trabajar, sin embargo, también a temperaturas más altas, es decir, por ejemplo, hasta unos 75° , en el caso de que la estabilidad de los productos de partida y finales lo permitan.

El producto imidohaluro, que generalmente se sigue elaborando sin aislamiento, se hace reaccionar al iminoéster según la presente invención con un alcohol, preferentemente en presencia de una de las bases arriba mencionadas. Alcoholes adecuados son, por ejemplo, los alcoholes alifáticos así como aralifáticos, en primer lugar los alcanoles en caso dado sustituidos, tal como halogenados, por ejemplo, clorados, o que llevan grupos hidroxilo adicionales, por ejemplo, etanol, propanol ó butanol, especialmente metanol, además, 2-halogenoalcanoles inferiores, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetanol ó 2-bromoetanol, así como fenil-alcanoles inferiores, en caso dado sustituidos, tal como alcohol bencílico. Generalmente se emplea un exceso, por ejemplo, hasta 100 veces, del alcohol y preferentemente se trabaja bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -50°C a unos 10°C .

El producto iminoéster se puede someter a la disociación, ventajosamente, sin aislarle. La disociación del iminoéster

ter se puede lograr mediante tratamiento con un compuesto hidroxil adecuado, preferentemente por hidrólisis, además, por alcoholólisis, efectuándose esta última, al emplear un exceso del alcohol, directamente a continuación de la formación del iminoéster. Aquí se emplea preferentemente agua o un alcohol, especialmente un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, o una mezcla acuosa de un disolvente orgánico, tal como de un alcohol. Se trabaja generalmente en un medio ácido, por ejemplo, a un pH de aproximadamente 1 a 5, que se puede graduar, si es necesario, mediante adición de un medio básico, tal como de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, o de un ácido, por ejemplo, de un ácido mineral, o de un ácido orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido borofluorhídrico, ácido trifluoroacético ó ácido p-tolueno-sulfónico.

El procedimiento de tres etapas arriba descrito para la disociación de un grupo acilo se realiza ventajosamente sin aislar los productos intermedios imidohaluro e iminoéster, generalmente en presencia de un disolvente orgánico, que sea inerte con relación a los participantes en la reacción, tal como de un hidrocarburo, en caso dado halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, y/o en una atmósfera de gas inerte, tal como en una atmósfera de nitrógeno.

Si el producto intermedio imidohaluro obtenible según el procedimiento de arriba se hace reaccionar en lugar de con alcohol, con una sal, tal como una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico, especialmente de un ácido carboxílico estericamente impedido, entonces se obtiene un compuesto de fórmula I, donde los dos restos R_1^a y R_1^b son grupos acilo.

En un compuesto de fórmula I , donde ambos restos R_1^A y R_1^b representan grupos acilo, se puede retirar selectivamente uno de estos grupos, preferentemente el estericamente menos impedido, por ejemplo, por hidrólisis o aminólisis.

5

En un compuesto de fórmula I , donde R_1^A y R_1^b representan junto con el átomo de nitrógeno un grupo ftalimido, éste se puede transformar en el grupo amino libre, por ejemplo, por hidrazinólisis, es decir, al tratar un compuesto de estos con hidrazina.

10

Ciertos restos acilo R_1^A de una agrupación acilamino en los compuestos obtenibles según la presente invención, tal como, por ejemplo, el resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde carboxilo está protegido en caso dado , por ejemplo, por esterización, especialmente por difenilmetilo, y/o el grupo amino por ejemplo, por acilación, especialmente por un resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, tal como halogeno-alcanoilo inferior, tal como dicloroacetilo, o ftaloilo, se pueden disociar también mediante tratamiento con un agente nitrosador, tal como cloruro nitrosílico, con una sal arendiazocarbocíclica, tal como cloruro bencenodiazónica, o con un medio cededor de halógeno positivo, tal como una N-halógeno-amida o imida, por ejemplo, N-bromosuccinimida, preferentemente en un disolvente o mezclas de disolventes adecuados, tal como ácido fórmico, junto con un nitro- - ciano-alcano inferior y mezcla del producto de reacción con un agente hidrofílico, tal como agua o un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, o, en el caso de que en el resto 5-amino-5-carboxi-valerilo R_1^A el grupo amino esté sin sustituir y el grupo carboxi protegido, por ejemplo, por esterización, y R_1^b significa que preferentemente un resto acilo, pero también puede signi-

15

20

25

30

ficar hidrógeno, dejando reposar en un disolvente inerte, tal como dioxano o en un hidrocarburo alifático halogenado, por ej., cloruro metilénico y, si es necesario, elaboración del compuesto amino libre o monoacilado según métodos conocidos.

5 Un grupo formilo R_1^A se puede disociar también mediante tratamiento con un medio ácido, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico o clorhídrico, un medio débilmente básico, por ejemplo, amoniaco diluido, o un agente descarboxilador, por ejemplo, cloruro tris-(trifenilfosfin)-rodionico.

10 Un grupo triarilmetilo, tal como el grupo tritilo R_1^A se puede disociar, por ejemplo, mediante tratamiento con un medio ácido, tal como un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico.

15 En un compuesto así obtenible con grupo amino en la posición 7, se puede sustituir éste según métodos en si conocidos, especialmente acilarle mediante tratamiento con ácidos, tales como ácidos carboxílicos, o derivados reactivos.

20 En caso de emplear para la acilación un ácido libre, preferentemente con grupos funcionales en caso dado existentes protegidos, tal como un grupo amino en caso dado existente, se utilizan generalmente agentes de condensación adecuados, tales como carbodiimidias, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-d ciclohexil- ó N-etil-N'-3-dimetilaminopropil-carbodiimida, compuestos de carbonilo adecuados, por ejemplo, carbonildiimidazol, o sales isoxazolinicas, por ejemplo N-etil-5-fenil-isoxazolino-3'-sulfonato y N-terc.butil-5-metil-isoxazolinperclorato, o un compuesto acilamino adecuado, por ejemplo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-
25
30 dihidroquinolina.

La reacción de condensación se efectúa preferentemente en los medios de reacción anhidro mencionados más abajo, por ejemplo, en cloruro metilénico, dimetilformamida o acetonitrilo.

5 Un derivado funcional, formador de amida, de un ácido, preferentemente con grupo protegidos en caso dado existentes, tal como un grupo amino en caso dado existente, es en primer lugar un anhídrido de un ácido de estos, inclusive y preferentemente un anhídrido mixto. Anhídridos mixtos son, por
10 ejemplo, aquellos con ácidos inorgánicos, especialmente con hidrácidos halogenados, es decir los correspondientes haluros de ácido, por ejemplo, los cloruros o bromuros, además, con hidrácidos nitrogenados, es decir, los correspondientes azidas de ácido, con un ácido fosforoso, por ejemplo, el ácido
15 fosfórico o fosforoso, con un ácido sulfuroso, por ejemplo, el ácido sulfúrico, o con ácidos cianhídricos. Otros anhídridos mixtos son, por ejemplo, aquellos con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcano inferior-carboxílicos, en caso dado sustituidos, por
20 ejemplo, por halógeno, tal como fluor o cloro, por ejemplo, el ácido pivalínico o tricloroacético, ó con semiésteres, especialmente semiésteres de alquilo inferior, del ácido carbónico, tal como el semiéster etílico o isobutílico del ácido carbónico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, especialmente
25 alifáticos o aromáticos, por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico.

Además, como agentes de acilación se pueden emplear los anhídridos internos, tales como los cetenos, por ejemplo, dicetenos, isocianatos (es decir, los anhídridos internos de
30 los compuestos de ácido carbamínico) o los anhídridos inter-

nos de compuestos de ácido carboxílico con grupos hidroxilo o amino carboxi-sustituidos, tales como anhídrido O-carboxílico de ácido mandélico, o el anhídrido del ácido l-N-carboxiamino-ciclohexancarboxílico.

5 Otros derivados de ácido adecuados para la reacción con el grupo amino libre son los ésteres activados, generalmente con grupos funcionales en caso dado existentes protegidos, tales como ésteres con alcoholes vinílogos (es decir, enoles), tales como alcanoles inferiores vinílogos, ó ésteres
10 de arilo, tales como los ésteres de fenilo preferentemente sustituidos por ejemplo, por nitro o halógeno, tal como cloro, por ejemplo, éster pentaclorofenílico, 4-nitrofenílico ó 2,4-dinitrofenílico, los ésteres heteroaromáticos, tales como los ésteres benzotriazólicos, ó los ésteres diacilimínicos,
15 tales como éster de succinilimino ó ftalilimino.

 Otros derivados de acilación son, por ejemplo, los derivados de formimino sustituidos, tales como los derivados de N,N-dimetilcloroformimino sustituidos de ácidos, o las N,N-diacilaminas N-sustituidas, tal como una anilina N,N-diacilada.
20

 La acilación con un derivado de ácido, tal como con un anhídrido y especialmente con un haluro de ácido, se puede realizar en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo, de una base orgánica, tal como de una amina orgánica, por ejemplo,
25 de una amina terciaria, tal como trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, N,N-dialquilo inferior-anilina, por ejemplo, N,N-dimetilanilina, o de una base del tipo piridina, por ejemplo, piridina, de una base inorgánica, por ejemplo, de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino
30 o alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido, carbonato o bicar-

bonato sódico, potásico o cálcico, por ejemplo, de un óxido 1,2-alkilénico, tal como óxido etilénico u óxido propilénico.

La acilación arriba mencionada se puede efectuar en un disolvente o mezcla de disolventes acuosos o preferentemente no acuoso, por ejemplo, en una amida de ácido carboxílico, tal como N,N-dialquilo inferior-amida, por ejemplo, dimetilformamida, de un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, tetraclorocarbono ó clorobenceno, de una cetona, por ejemplo, acetona, de un éster, por ejemplo, acetato de etilo, o de un nitrilo, por ejemplo, acetonitrilo, o de mezclas de los mismos y, si es necesario, a temperatura mas baja o mas elevada y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

En las reacciones de N-acilación de arriba se puede partir de compuestos de fórmula I en los que R_2 tiene el significado de arriba, pudiéndose emplear compuestos con grupos carboxilo libres de fórmula $-C(=O)-R_2$, donde R_2 significa hidroxil, también en forma de sales, por ejemplo, de sales amónicas, tal como con trietilamina, o en forma de un compuesto con un grupo carboxilo protegido por reacción con un compuesto de haluro de fósforo orgánico adecuado, tal como con un dihaluro de alquilo inferior- o alcoxi inferior-fósforo, tal como dicloruro metilfosfórico, dibromuro etilfosfórico o dicloruro metoxifosfórico; en el producto de acilación obtenido se puede liberar el grupo carboxilo protegido en forma en si conocida, por ejemplo, como arriba descrito, inclusive por hidrólisis o alcoholisis.

Un grupo acilo se puede introducir también sustituyendo, en un compuesto con un grupo amino libre en la posición 7, éste, por ejemplo por tratamiento con un alde-

hido, tal como un aldehído alifático, aromático o aralifático, por un resto ilideno, y acilar el compuesto así obtenido por ejemplo, según los métodos arriba indicados, e hidrolizando el producto de acilación, preferentemente en medio neutro o debilmente ácido.

5
10
15
20
Un grupo acilo se puede introducir también aquí por etapas. Así, por ejemplo, en un grupo amino libre en la posición 7 se puede introducir un grupo halogeno-alcanoilo inferior, p.ej., bromcacetilo, o, por ejemplo, por tratamiento con un dihaluro de ácido carbónico, tal como fosgeno, un grupo halogenocarbonilo, p. ej., clorocarbonilo, y hacer reaccionar un compuesto N-(halógeno-alcanoilo inferior)- o bien N-(halogenocarbonilo)-amino así obtenido, con reactivos intercambiadores adecuados, tales como compuestos básicos, p.ej., tetrazol, compuestos tio, por ejemplo, 2-mercapto-1-metil-imidazol, o sales metálicas, por ejemplo, azida sódica, o bien alcoholes, tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, terc.butanol y obtener así los compuestos de N-alcanoilo inferior- o bien N-hidroxicarbonil-amino sustituidos.

25
En ambos participantes de la reacción se pueden proteger pasajeramente en forma conocida durante la reacción de acilación los grupos funcionales libres y después de la acilación liberarlos mediante métodos en si conocidos, por ejemplo, como arriba descrito.

30
La acilación se puede efectuar también por intercambio de un grupo acilo ya existente por otro grupo acilo, preferentemente estéricamente impedido, por ejemplo, según el procedimiento arriba descrito, preparando el compuesto imidohalogénico, tratando este con una sal de un ácido y di-

sociando hidrolíticamente los grupos acilo existentes en el producto así obtenible, generalmente en grupo acilo estéricamente menos impedido.

Además, se puede hacer reaccionar por ejemplo un compuesto de fórmula I, donde R_1^A significa un grupo glicilo, preferentemente sustituido en la posición α , tal como fenilglicilo, y R_1^b significa hidrógeno, con un aldehído, por ejemplo, formaldehído, o con una cetona, tal como alca-
nona inferior, por ejemplo acetona, y obtener así compuestos de fórmula I, donde R_1^A y R_1^b junto con el átomo de nitrógeno representan un resto 5-oxo-1,3-diaza-ciclopentilo, preferentemente sustituido en la posición 4 y asimismo sustituido en la posición 2.

Además, el grupo amino libre en la posición 7, se puede proteger también por introducción de un grupo triarilmetilo, por ejemplo, por tratamiento con un éster reactivo de un triarilmetanol, tal como cloruro tritílico, preferentemente en presencia de un agente básico, tal como piridina.

Un grupo amino se puede proteger también mediante introducción de un grupo sililo o estannilo. Tales grupos se introducen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente de sililización adecuado, tal como con un dihalogeno-dialquilo inferior-silano, alcoxi inferior-alquilo inferior-dihalógeno-silano ó trialquilo inferior-sililo-haluro, por ejemplo, diclorodimetilsilano, metoxi-metil-dicloro-silano, cloruro trimetilsilílico ó cloruro dimetil-terc.butil-silílico, empleándose tales compuestos de haluro de sililo preferentemente en presencia de una base, por ejemplo, piridina, con una N-(tri-alquilo inferior-silil)-amina en caso dado con

N-mono-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior, N-trialquilo inferior-sililo ó N-alquilo inferior-N-trialquilo inferior-sililo (véase por ejemplo, la patente británica nº 1.073.530), o con una carboxiamida sililada, tal como una bis-trialquilo-inferior-silil-acetamida, por ejemplo, bis-trimetilsilil-acetamida, ó trifluorsililacetamida, además, con un agente de estannilización adecuado, tal como un bis-(tri-alquilo inferior-estaño)-óxido, por ejemplo, óxido bis-(tri-n-butil-estannoso), un tri-alquilo inferior-estaño-hidróxido, por ejemplo, trietil-estanno-hidróxido, un compuesto tri-alquilo inferior-alcoxi inferior-estannoso, tetra-alcoxi inferior-estannoso ó tetraalquilo inferior-estannoso, así como un haluro tri-alquilo inferior-estannoso, por ejemplo, cloruro tri-n-butil-estannico (vease por ejemplo, la publicación de patente holandesa 67/11107).

En un compuesto obtenible según la presente invención, de fórmula I, con grupo carboxilo protegido, especialmente esterizado, de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se puede transformar este en forma en si conocida, por ejemplo, según la clase del grupo R_2^A , en el grupo carboxilo libre. Un grupo carboxilo esterizado por un resto alquilo inferior, especialmente metilo o etilo, se puede transformar en un grupo carboxilo libre por hidrólisis en medio debilmente básico, por ejemplo, por tratamiento con una solución acuosa de un hidróxido o carbonato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, preferentemente a un pH de 9 a 10 y, en caso dado, en presencia de un alcohol inferior. Un grupo carboxilo esterizado por un grupo 2-halógeno-alquilo inferior ó un grupo arilcarbonilmetilo adecuado, se puede disociar, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente

de reducción químico, tal como un metal, por ejemplo, zinc, ó una sal metálica reductora, por ejemplo, una sal de cromo-II, por ejemplo, cloruro de cromo-II, generalmente en presencia de un medio cededor de hidrógeno, que junto con el metal sea capaz de producir hidrógeno nascente, tal como de un ácido, en primer lugar ácido acético, así como ácido fórmico, o de un alcohol, agregándose preferentemente agua, un grupo carboxilo esterizado por un grupo arilcarbonilmetilo asimismo mediante tratamiento con un reactivo nucleófilo, preferentemente formador de sal, tal como tiofenolato de sodio o ioduro de sodio, un grupo carboxilo esterizado por una agrupación arilmetilo adecuada, por ejemplo, por radiación, preferentemente con luz ultravioleta, por ejemplo, inferior a 290 m μ cuando el grupo arilmetilo representa, por ejemplo, un resto bencilo sustituido en caso dado en la posición 3, 4 y/o 5, por ejemplo, por grupos alcoxi inferior y/o nitro, o con luz ultravioleta de ondas más largas, por ejemplo, superior a 290 m μ ; cuando el grupo arilmetilo significa por ejemplo un resto bencilo sustituido en la posición 2 por un grupo nitro, un grupo carboxilo esterizado por un grupo metilo sustituido adecuadamente, tal como terebutilo o difenilmetilo, por ejemplo, por tratamiento con un medio ácido adecuado, tal como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, en caso dado bajo adición de un compuesto nucleófilo, tal como un fenol o anisol, un grupo carboxilo esterizado, activado, además, un grupo carboxilo presente en forma de anhídrido por hidrólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente acuoso ácido o debilmente básico, tal como ácido clorhídrico o bicarbonato sódico acuoso o un tamón acuoso de fosfato potásico del

pH 7 a 9 aproximadamente, y un grupo carboxilo esterizado hidrogenolíticamente dissociable por hidrogenólisis, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo, de paladio.

5 Un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, por silylización o estannilación, se puede liberar en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con agua o un alcohol.

10 En un compuesto obtenible según el procedimiento de la presente invención, de fórmula I, que contiene un grupo carboxilo libre de fórmula $-C(=O)-R_2$, se puede transformar éste en forma en sí conocida en un grupo carboxilo protegido. Así se obtiene un éster, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto diazoico adecuado, tal como un diazoalcano inferior, por ejemplo, diazometano o diazobutano, o un fenil-diazoalcano inferior, p.ej., difenildiazometano, si es necesario en presencia de un ácido Lewis, tal como por ejemplo, trifluoruro de boro, o por reacción con un alcohol adecuado para la esterización, en presencia de un agente de esterización, tal como de un carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, así como carbonildiimidazol, además, con una isocúrea o isotiocúrea N,N'-disustituida O- ó bien S-sustituida, donde un sustituyente O y S son, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente terc.butilo, fenilalquilo inferior o cicloalquilo, y los N- o bien N' -sustituyentes son, p.ej., alquilo inferior especialmente isopropilo, cicloalquilo o fenilo, o según 25 cualquier otro procedimiento de esterización conocido y adecuado, tal como reacción de una sal del ácido con un éster reactivo de un alcohol y de un ácido inorgánico fuerte, así como de un ácido sulfónico orgánico fuerte. Además, se pueden 30 transformar en un grupo carboxilo esterizado los haluros de

ácido, tales como los cloruros (obtenidos, p.ej., por tratamiento con cloruro oxalílico), los ésteres activados (formados, p.ej., con compuestos de N-hidroxinitrógeno, tal como N-hidroxisuccinimida) o los anhídridos mixtos (obtenidos, p.ej. con ésteres de alquilo inferior de ácido halógeno-fórmico, tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, o con haluros de ácido halogenoacético, tal como cloruro de ácido tricloroacético) por reacción con alcoholes, en caso dado en presencia de un base, tal como piridina.

En un compuesto obtenido con una agrupación esterizada de fórmula $-C(=O)-R_2$ esta se puede transformar en otro grupo carboxilo esterizado de esta fórmula, por ejemplo, 2-cloroetoxicarbonilo o 2-bromoetoxicarbonilo, mediante tratamiento con una sal de iodo, tal como ioduro sódico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetona, en 2-iodoetoxicarbonilo.

Los anhídridos mixtos se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un grupo carboxilo libre de fórmula $-C(=O)-R_2$, preferentemente una sal, especialmente una sal de metal alcalino, por ejemplo, sódica o amónica, por ejemplo, trietilamónica del mismo, con un derivado reactivo, tal como un haluro, por ejemplo, el cloruro, de un ácido, por ejemplo, un halogenoformiato de alquilo inferior ó un cloruro de ácido alcano inferior-carboxílico.

En un compuesto obtenible según el procedimiento de la presente invención con un grupo carboxilo libre de fórmula $-C(=O)-R_2$ se puede transformar éste también en un grupo carbamilo ó hidrazinocarbonilo, en caso dado sustituido, haciendo reaccionar derivados preferentemente reactivos funcionalmente modificados, tales como los haluros de ácido arriba menciona-

dos, en general los ésteres, así como también los ésteres ac-
tivados arriba mencionados, o los anhídridos mixtos del ácido
correspondiente con amoniaco o aminas, inclusive hidroxilami-
na, o hidrazinas.

5 Un grupo carboxilo protegido por un grupo sililo o
estannilo orgánico se puede formar en forma en si conocida,
por ejemplo, tratando los compuestos de fórmulas I , don-
de R_2 significa hidroxí, o las sales, tales como las sales de
metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas, del mismo, con
10 un agente de sililización o estannilización adecuado, tal co-
mo uno de los agentes de sililización o estannilación arriba
mencionados; véase por ejemplo, la patente británica nº
1 073 530 o bien la publicación de patente holandesa nº
67/17107.

15 Además, los sustituyentes funcionalmente modifica-
dos en los grupos R_1^A , R_1^B y/o R_2 , tales como los grupos amino
sustituidos, los grupos hidroxí acilados, los grupos carboxi
esterizados ó los grupos fosfeno O,O'-disustituidos, se pueden
liberar según métodos en si conocidos, por ejemplo, los arri-
be descritos, ó los sustituyentes funcionales libres en los
20 grupos R_1^A , R_1^B y/o R_2 , tales como los grupos amino, hidroxí, car-
boxi o fosfeno libres, modificar funcionalmente según procedi-
mientos conocidos, por ejemplo, acilar o bien esterizar o bien
sustituir.

25 Así se puede transformar, por ejemplo, un grupo amino por tra-
tamiento con trióxido de azufre, preferentemente en la forma
de un complejo con una base orgánica, tal como una tri-alkilo
inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, en un grupo sulfon-
amino. Además, la mezcla de reacción, obtenida por reacción de
30 una sal de adición de ácido de una 4-guanilsemicarbazida con

nitrito sódico, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula I, donde por ejemplo, el grupo amino protector R_1^A representa un grupo glicilo, en caso dado sustituido, y transformar así el grupo amino en un grupo 3-guanilureido.

5 Además, en los compuestos con halógeno alifáticamente enlazado, por ejemplo, con una agrupación α -bromoacetilica, en caso dado sustituida, se puede hacer reaccionar con ésteres del ácido fosfórico, tal como compuestos de trialquilo inferiorfosfito y obtener así los correspondientes compuestos de fosfono.

10 En el procedimiento de la presente invención, así como en las medidas adicionales en caso dado a realizar, se pueden proteger pasajeramente los grupos funcionales libres que no toman parte en la reacción, si es necesario, en los productos de partida o en los compuestos obtenibles según el presente procedimiento, por ejemplo, los grupos amino libres, 15 por ejemplo, por acilación, tritilación o sililación, los grupos hidroxilo o mercapto libres, por ejemplo, por eteración o esterización, y los grupos carboxilo libres, por ejemplo, por esterización y, una vez efectuada la reacción, liberarlos en forma en sí conocida, si se desea, individualmente o conjuntamente. Así se pueden proteger preferentemente, por ejemplo, 20 los grupos amino, hidroxilo, carboxilo o fosfono en un resto acilo R_1^A ó bien R_1^b , por ejemplo, en forma de grupos acilamino, tal como los arriba mencionados, por ejemplo, 2,2,2-tricloro-25 etoxicarbonilamino, 2-bromoetoxicarbonilamino, 4-metoxiben- cilocarbonilamino, difenilmetoxicarbonilamino ó terc.butil- oxicarbonilamino, de grupos aril- o arilalquilo inferiortio- amino, por ejemplo, 2-nitrofeniltioamino ó arilsulfonilamino, 30 por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino, o de l-alcoxi infe-

rior-carbonilo-2-propilidenamino, o bien de grupos aciloxi, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, los grupos terc.butiloxicarboniloxi, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi o 2-bromoetoxicarboniloxi, por ejemplo, de grupos carboxi esterizados, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo o bien fosfono O,O'-disustituidos, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, O,O'-dialquilo inferior-fosfono, por ejemplo, O,O'-dimetilfosfono, y ulteriormente, en caso dado después de la transformación del grupo protector, por ejemplo de un grupo 2-bromoetoxicarbonilo en un grupo 2-iodo-etoxicarbonilo, en forma en si conocida, y según la clase del grupo protector, por ejemplo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino ó 2-iodoetoxicarbonilamino mediante tratamiento con agentes de reducción adecuados, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, un grupo difenilmetoxicarbonilamino o terc.butiloxicarbonilamino mediante tratamiento con ácido fórmico o trifluoracético, un grupo aril- o arilalquilo inferior-tioamino mediante tratamiento con un reactivo nucleófilo, tal como ácido sulfuroso, un grupo arilsulfonilamino mediante reducción electro-lítica, un grupo 1-alcoxi inferior-carbonilo-2-propiliden-amino mediante tratamiento con ácido mineral acuoso, o bien un grupo terc.butiloxicarboniloxi mediante tratamiento con ácido fórmico o trifluoracético, o un grupo 2,2,2-tricloro-etoxicarboniloxi mediante tratamiento con un agente de reducción químico, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, o bien un grupo difenilmetoxicarbonilo mediante tratamiento con ácido fórmico o trifluoracético o por hidrogenólisis, o bien un grupo fosfono O,O'-disustituido mediante tratamiento con un haluro de metal alcalino, disociarle, si se desea, por ejemplo, parcialmente.

Las sales de los compuestos de fórmulas I se pueden obtener en forma en si conocida. Así se forman las sales de aquellos compuestos con grupos ácidos, por ejemplo, por tratamiento con compuestos de metal, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido α -etil-caprónico, o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, empleándose preferentemente cantidades estequiométricas o solo un exceso muy reducido del agente formador de la sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I con agrupaciones básicas se obtienen en la forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido o un reactivo intercambiador de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de fórmula I, que contienen un grupo amino formador de sal y un grupo carboxilo libre, se pueden formar, por ejemplo, por neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones líquidos.

Las sales se pueden transformar en la forma usual en los compuestos libres, las sales de metal y amónicas, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, y las sales de adición de ácido por ejemplo, mediante tratamiento con un medio básico adecuado.

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar según métodos en si conocidos en los distintos isómeros.

Las mezclas de isómeros diastereómeros, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía de absorción (cromatografía de columna o de capa delgada) u

5 otros procedimientos de separación adecuados. Los racematos obtenidos se pueden separar en los antípodas en la forma usual, en caso dado después de introducir agrupaciones formadoras de sal adecuadas, por ejemplo, por formación de una mezcla de sales diastereómeras con agentes formadores de sal ópticamente activos, separación de la mezcla en sales diastereómeras y transformación de las sales separadas en los compuestos libres o por cristalización fraccionada de disolventes ópticamente activos.

10 El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución en las cuales los productos que se obtienen como productos intermedios se emplean como productos de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan con estos, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además, los productos de partida se pueden emplear en forma de derivados o formar durante la reacción.

15 Así se pueden obtener también, por ejemplo, los 1-óxidos de los compuestos de fórmula I, obtenibles en la isomerización de los compuestos 2-cefam a compuestos 3-cefam en caso dado como productos intermedios, si, partiendo de los compuestos de 3-metilen-cefam, descritos más abajo, de fórmula XIII, en la reacción de oxidación para la disociación del grupo 3-metileno además de los compuestos de cefam-3-ona de fórmula III también se forman sus 1-óxidos o en esta reacción de oxidación se emplean los 1-óxidos de los compuestos de 3-metilen-cefam, y los 1-óxidos obtenibles de los compuestos de fórmula III se transforman según el método descrito más abajo en los correspondientes derivados enólicos, tales como enoléteres y enolésteres.

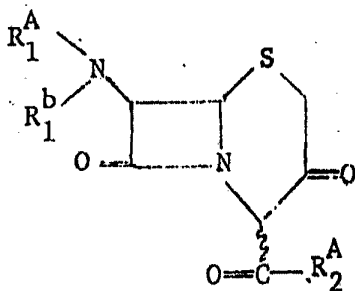
30 Preferentemente se emplean aquellos productos de

partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos destacados al principio como especialmente preferentes.

5 Los productos de partida de fórmula II empleados según la presente invención, así como el procedimiento para su obtención, forman otro objeto de la presente invención. Este se refiere especialmente a los compuestos de fórmula II, donde R_1^A , R_1^b , R_2 y R_3 tienen los significados preferentes indicados para los compuestos de fórmula I, y en primer lugar
10 a los compuestos de fórmula II donde R_1^A significa un grupo acilo de fórmula B, donde R_a , R_b , X y m tienen el significado arriba indicado, donde R_a represente fenilo, así como hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo, tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, 4-isotiazolilo ó 1,4-ciclohexadieno, X significa
15 ca oxígeno, m es 0 ó 1, R_b es hidrógeno, ó, cuando m es 0 significa amino, así como amino protegido, tal como acilamino, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilamino α -poliramificado, tal como terc.butiloxicarbonilo, ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino,
20 2-iodoetoxicarbonilo ó 2-bromoetoxicarbonilamino, ó fenil-alcoxi inferior-carbonilamino en caso dado sustituido por alcoxi inferior o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicarbonil-amino, ó hidroxilo, así como hidroxilo protegido, tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxi α -poliramificado,
25 tal como terc.butiloxicarboniloxi, ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carboniloxi, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-iodoetoxicarboniloxi ó 2-bromoetoxicarboniloxi, además, formil

oxi, o un resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde el grupo amino y carboxi también pueden estar protegidos y están presentes, por ejemplo, como acilamino, por ejemplo, alcancilo inferior-amino, tal como acetilamino, halógeno-alcancilo inferior-amino, tal como dicloroacetilamino, benzoilamino o ftaloilamino, o bien como carboxi esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, R_1^b significa hidrógeno, R_2 tiene el significado indicado para los correspondientes compuestos preferentes de fórmula I, en primer lugar hidroxilo, además, alcoxi inferior en caso dado sustituido en la posición 2 por halógeno, tal como cloro, bromo o iodo, especialmente alcoxi inferior α -poliramificado, tal como terc.butiloxi ó 2-halogeno-alcoxi inferior, tal como 2,2,2-tricloroetoxi, 2-iodoetoxi o 2-bromoetoxi, o difenilmetoxi, en caso dado sustituido por alcoxi inferior, tal como metoxi, por ejemplo, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxidifenilmetoxi, además, trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi y R_3 tiene el significado indicado para los correspondientes compuestos preferentes de fórmula I y especialmente significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo o n-butilo, así como alqueno inferior, por ejemplo, alilo, ó fenilalquilo inferior, por ejemplo, bencilo, así como las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.

Los compuestos de partida de fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, si un compuesto cefam-3-eno de fórmula



o un correspondiente compuesto enólico se transforma en un derivado enólico con un grupo hidroxil funcionalmente modificado de fórmula $-O-R_3$ en la posición 3, y un compuesto de fórmula II se aísla y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula II el grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se transforma en el grupo carboxilo libre con otro grupo carboxilo protegido y/o, si se desea; un compuesto obtenido de fórmula II se transforma en otro compuesto de fórmula II y/o si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal y/o, si se desea, una mezcla obtenida de compuestos isómeros se separa en los distintos isómeros.

En los compuestos de fórmula III tienen R_1^A y R_2^A preferentemente los significados indicados como preferentes en la definición de los productos de partida de fórmula II y R_1^b significa, en primer lugar, hidrógeno.

Los compuestos de cefam-3-ona de la fórmula III se pueden presentar en la forma ceto y/o en la forma enol, pudiendo en este último estar el enlace doble de anillo en la posición 2,3, preferentemente, sin embargo, en la posición 3,4. Generalmente se transforman los compuestos de la fórmula III de la forma enólica en los derivados enólicos.

La transformación de los compuestos de fórmula III en los derivados enólicos se puede realizar en forma en si conocida.

Los éteres enólicos, es decir, los compuestos de fórmula II, donde R_3 significa un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, se obtienen según cualquier procedimiento adecuado para la eteración de grupos enólicos. Preferentemente se emplea como reactivo de eteración un compuesto diazónico correspondiente al resto hidrocarburo, en caso dado sustituido.

do R_3 , de fórmula R_3-N_2 (IV); en primer lugar un diazoalcano inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, diazometano, diazoetano o diazo-n-butano, además, un fenil-diazo-alcano inferior, en caso dado sustituido, tal como un l-fenildiazo-alcano inferior, p.ej., fenildiazometano o difenildiazometano. Estos reactivos se emplean en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como de un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, tal como hexano, ciclohexano, benceno o tolueno, de un hidrocarburo alifático halogenado, p.ej., cloruro metilénico, de un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol o terc.butanol, o de un éter, tal como de un dialquilo inferior-éter, p.ej., dietiléter, o de un éter cíclico, p.ej., tetrahydrofurano o dioxano, o de una mezcla de disolvente. y, según el reactivo diazo, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo ligero calentamiento, además, si es necesario, en un recipiente cerrado y/o bajo un gas inerte, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno.

Además, el enoléter de fórmula II se puede formar mediante tratamiento con un éter reactivo de un alcohol de fórmula R_3-OH (V) correspondiente al resto de hidrocarburo R_3 en caso dado sustituido. Esteres adecuados son, en primer lugar aquellos con ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico ó ácido iodhídrico, además, ácido sulfúrico o ácidos sulfúricos halogenados, por ejemplo, ácido fluorsulfúrico, o ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcano inferior-sulfónicos en caso dado sustituidos, por ejemplo, por halógeno, tal como fluor, ó ácidos sulfónicos aromáticos, tales como por ejemplo, ácidos bencenosulfónicos, en caso dado sustituidos.

5 dos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo, y/o nitro, por ejemplo, el ácido metanosulfónico, trifluormetanosulfónico ó p-toluenosulfónico. Estos reactivos, especialmente los dialquilo inferior-sulfatos, tal como el dimetilsulfato, además, los alquilo inferior-fluorsulfatos, por ejemplo, el metil-fluorsulfato, o el metanosulfonato de alquilo inferior, en caso dado halógeno-sustituído, por ejemplo, el trifluormetanosulfonato de metilo, se emplean generalmente en presencia de un disolvente, tal como de un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, en caso dado halogenado, tal como clorado, por ejemplo, cloruro metilénico, de un éter, tal como dioxano o tetrahidrofurano, o de un alcohol inferior, tal como metanol, o de una mezcla. Aquí se emplean preferentemente agentes de condensación adecuados, tales como carbonato o hidrogenocarbonatos de metal alcalino, por ejemplo, carbonato o bicarbonato sódico o potásico (generalmente junto con un sulfato), o bases orgánicas, tales como trialquilo inferior-aminas, generalmente estéricamente impedidas, por ejemplo, N,N-diisopropil-N-etil-amina (preferentemente junto con alquilo inferior-halógenosulfatos o metanosulfatos de alquilo inferior, en caso dado halógeno-sustituídos) 10 15 20 25

trabajándose bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo calentamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -20°C a unos 50°C y, si es necesario, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Los enoléteres se pueden obtener asimismo mediante tratamiento con un compuesto que contenga en el mismo átomo de carbono de carácter alifático dos o tres grupos hidroxietterados de fórmula $\text{R}_2\text{-O-}$ (VI) es decir, con un acetal u ortoéster correspondiente, en presencia de un agente ácido. Así se pueden emplear como agentes de eteración, por ejemplo, gen-

alcoxi inferior-alcanos inferiores, tal como 2,2-dimetoxi-propano, en presencia de ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico, y de un disolvente adecuado, tal como de un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, o de un dialquilo inferior-ó alquileo inferior-sulfóxido, por ejemplo, dimetilsulfóxido, u ortoformiato de trialquilo inferior, por ejemplo, ortoformiato de trietilo, en presencia de un ácido mineral fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico, o de un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico, y de un disolvente adecuado, tal como de un alcohol inferior, por ejemplo, etanol, o de un éter, por ejemplo, dioxano, como agente de eterización, y obtener así los compuestos de fórmula II, donde R, significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo o bien etilo.

Los enoléteres de fórmula II se pueden obtener asimismo si los productos de partida de fórmula III se tratan con sales tri-R₃-oxónicas de fórmula (R₃)₃O⁺A⁻ (VII) (así llamadas sales de Meerwein), así como sales di-R₃O-carbénicas de fórmula (R₃O)₂CH⁺A⁻ (VIII) ó sales di-R₃-halónicas de fórmula (R₃)₂Hal⁺A⁻ (IX), donde A⁻ significa el anión de un ácido y Hal⁺ un ión de halonio, especialmente un ión de bromium. Se trata aquí, en primer lugar, de sales trialquilo-inferior-oxónicas, así como sales di-alcoxi inferior-carbénicas ó sales dialquilo inferior-halónicas, especialmente las correspondientes sales con ácidos complejos fluorosos, tales como los correspondientes tetrafluorboratos, hexafluorfosfatos, hexafluoranimonatos o hexacloroantimonatos. Tales reactivos son, por ejemplo, trimetiloxonium- ó trietiloxonium-hexafluorantimonato, -hexacloroantimonato, -hexafluorfosfato ó tetrafluorborato, dimetoxicarbenium-hexafluorfosfato o dimetilbromonium-hexafluorantimonato. Estos agentes de etera-

ción se emplean preferentemente en un disolvente inerte, tal como éter o un hidrocarburo halogenado, tal como dietiléter, tetrahidrofurano o cloruro metilénico, o una mezcla de los mismos, si es necesario en presencia de una base, tal como
5 de una base orgánica, por ejemplo, de una trialquilo inferior-
amina, preferentemente estéricamente impedida, por ejemplo, N,N-diisopropil-N-etil-amina, y bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo ligero calentamiento, por ejemplo a unos
-20°C hasta unos 50°C, si es necesario, en un recipiente ce-
10 rrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Los enoléteres de fórmula II se pueden obtener también mediante tratamiento de los productos de partida de fórmula III con un compuesto 1-R₃-triazeno 3-sustituido (X) (es decir, de un compuesto de fórmula sust.-N=N-NH-R₃),
15 donde el sustituyente del 3-átomo de nitrógeno significa un resto orgánico enlazado a través de un átomo de carbono, preferentemente un resto arilo carbocíclico, tal como un resto fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, alquilo inferior-
rior-fenilo, tal como 4-metil-fenilo. Tales compuestos tria-
20 zenicos son los 3-aril-1-alquilo inferior-triazenos, por ejemplo, 3-(4-metilfenil)-1-metil-triazeno, 3-(4-metil-fenil)-1-etil-triazeno, 3-(4-metilfenil)-1-n-propil-triazeno ó 3-(4-metilfenil)-1-isopropil-triazeno, 3-aril-1-alquenilo inferior-
25 triazenos, por ejemplo, 3-(4-metilfenil)-alil-triazeno, ó 3-aril-1-fenilalquilo inferior-triazenos, por ejemplo, 3-(4-metilfenil)-1-bencil-triazeno. Estos reactivos se emplean en presencia de disolventes inertes, tales como hidrocarburos en caso dado halogenados o éteres, por ejemplo, benceno, ó
30 mezclas de disolventes, y bajo enfriamiento, a temperatura

ambiente o preferentemente a temperatura más elevada, por ejemplo, a unos 20°C a unos 100°C, si es necesario en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

5 Los enolésteres, es decir, los compuestos de fórmula II, donde R_3 significa un grupo acilo, se obtienen según cualquiera de los procedimientos adecuados para la esterización de grupos enólicos. Así se emplean preferentemente ácidos carboxílicos correspondientes al resto acilo de fórmula

10 R_3-OH (XI) ó derivados de ácido reactivos del mismo, especialmente los anhídridos correspondientes (entre los cuales se encuentran también los anhídridos internos de los ácidos carboxílicos, es decir, los cetenos, o de ácidos carbamínicos o tiocarbamínicos, es decir, los isocianatos o isotiocianatos,

15 o los anhídridos mixtos, tales como aquellos que se pueden formar, por ejemplo, con hidrácidos halogenados, tales como ácido fluorhídrico o clorhídrico, con ácido cianhídrico, con ésteres de alquilo inferior de ácido halogenofórmico, tal como el cloroformiato de etilo o de isobutilo, o con cloruro

20 tricloroacético, es decir, los haluros correspondientes, por ejemplo, los fluoruros o cloruros, además, los pseudohaluros, tales como los compuestos de cianocarbonilo, así como alcoxi inferior-carboniloxicarbonilo, por ejemplo, etoxi-carboniloxi-carboniloxi ó isobutiloxicarboniloxicarbonilo correspondientes

25 a los ácidos carboxílicos) o ésteres activados, tales como los ésteres con alcoholes vinílicos (es decir, enoles), por ejemplo, los ésteres de ácidos alcano inferior-carboxílicos con alcoholes inferiores vinílicos, por ejemplo, acetato de isopropenilo, trabajándose, si es necesario, en presencia de

30 agentes de condensación adecuados, al emplear ácidos, por ejem

5 plo, de compuestos de carbodiimida, tal como diciclohexilcar-
bodiimida, o compuestos de carbonilo, tal como diimidazolil-
carbonilo, al emplear derivados de ácido reactivos, por ejem-
plo, de agentes básicos, tal como trialquilo inferior-aminas,
por ejemplo, trietilamina, o bases heterocíclicas, por ejemplo
piridina, y al emplear ésteres con alcoholes vinílicos en pre-
sencia de un agente ácido, tal como de un ácido mineral, por
ejemplo, de ácido sulfúrico, o de un ácido sulfónico fuerte,
por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

10 La reacción de acilación se puede efectuar en au-
sencia o en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes
bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo calentamien-
to y, si es necesario, en un recipiente cerrado y/o en una at-
mósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

15 Disolventes adecuados son, por ejemplo, los hi-
drocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, en ca-
so dado sustituidos, especialmente clorados, tales como ben-
ceno o tolueno, pudiéndose emplear también reactivos de este-
rización adecuados, tales como anhídrido acético, como dilu-
yente.

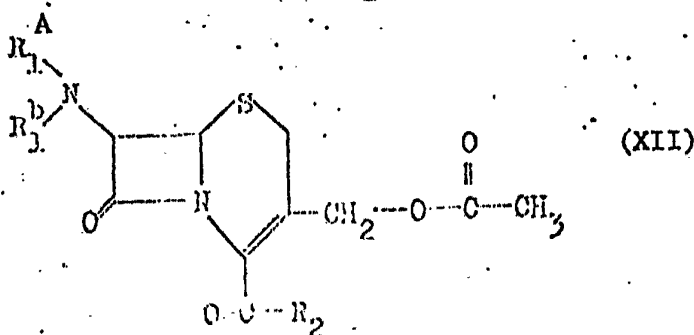
20 En la reacción de esterización o de esterización
de arriba se pueden obtener, según el compuesto de fórmula III
empleado y las condiciones de reacción compuestos unitarios de
fórmula II o de fórmula I, que asimismo se pueden formar, o
25 mezclas de los mismos. Así se presentan estos últimos, por
ejemplo, al emplear, por ejemplo, compuestos de fórmula III
impurificados por compuestos de metal pesado, tales como de
cromo-III, ó, en caso de que no se aislen en su obtención de
los compuestos de fórmula XIII, al emplear compuestos de fór-
30 mula XIII correspondientes impurificados o al realizar la

reacción bajo condiciones básicas; aquí se obtiene una proporción incrementada de productos de partida de fórmula II. Las mezclas obtenidas se pueden separar en forma en si conocida, por ejemplo, con ayuda de métodos de separación adecuados, por ejemplo, por adsorción y elución fraccionada, inclusive cromatografía (cromatografía de columna, de papel o de placas) empleando agentes de adsorción adecuados, tales como gel de sílice u óxido de aluminio, y agentes de elución, además, por cristalización fraccionada, distribución en disolventes, etc.

Los compuestos de fórmula II obtenibles se pueden transformar, análogo a los compuestos de fórmula I, en otros compuestos de fórmula II.

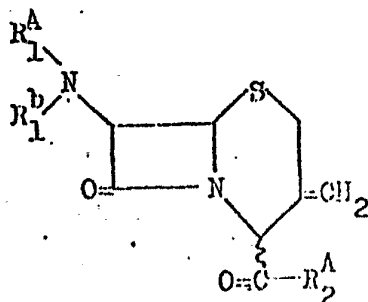
En el procedimiento de arriba, así como en las medidas adicionales a realizar, se pueden proteger los grupos funcionales libres que no participen en la reacción, en los compuestos de fórmula III o en los productos de partida obtenibles según la presente invención, de fórmula II, en forma similar como en la transformación de los compuestos de 2-cefem de fórmula II en compuestos de 3-cefem de fórmula I, en forma en si conocida y, se desea, liberarlos ulteriormente.

Los compuestos de fórmula III empleados para la obtención de los productos de partida de fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, si en un compuesto cefem de fórmula



donde R_2 significa preferentemente hidroxil, pero también un grupo R_2^A , el grupo acétiloximetilo se transforma en el grupo hidroximetilo, por ejemplo, por hidrólisis en medio débilmente básico, tal como con una solución acuosa de hidróxido sódico a un pH de 9-10, o por tratamiento con una estera-
5 sa adecuada, tal como enzima correspondiente de Rhizobium trifolii, Rhizobium lupinii, Rhizobium japonicum ó Bacillus subtilis, un grupo carboxilo libre de fórmula $-C(=O)-R_2$ se modifica funcionalmente en forma adecuada, por ejemplo, por trata-
10 miento con un compuesto diazoico, tal como difenildiazometano, se esteriza y el grupo hidroximetilo se transforma, por ejemplo, por tratamiento con un agente de halogenación, tal como un agente de cloración, por ejemplo, cloruro tionílico, o agente de iodización, tal como ioduro N-metil-N,N'-díciclohe-
15 xilcarbodiimidico, en un grupo halogenometílico, por ejemplo, clorometílico o bien iodometílico. Un grupo clorometílico se transforma entonces bien directamente en el grupo metileno, por ejemplo, mediante tratamiento con un compuesto de cromo-II adecuado, tal como una sal inorgánica u orgánico
20 del mismo, por ejemplo, cloruro de cromo-II o acetato de cromo-II, en un disolvente adecuado, tal como sulfóxido dimetílico, o bien indirectamente a través del grupo iodometílico (que se puede formar, por ejemplo, por tratamiento del compuesto clorometílico con un ioduro de metal, tal como ioduro
25 sódico en un disolvente adecuado, tal como acetona), y tratamiento del compuesto iodometílico de estos con un agente de reducción adecuado, tal como zinc en presencia de ácido acético.

El grupo metileno en un compuesto de fórmula



(XIII)

que se obtiene de los compuestos de fórmula XII, por ejemplo, también por reducción electroquímica, o por reducción con sales de cromo-II ó amalgama de aluminio, se disocia oxidativamente.

5

La disociación oxidativa del grupo metileno en los compuestos de fórmula XIII bajo desarrollo de un grupo oxo en la posición 3 del armazon de anillo cefámico se efectua ventajosamente bajo formación de un compuesto ozónido mediante tratamiento con oxono. Aquí se emplea ozono generalmente en presencia de un disolvente, tal como de un alcohol, por ejemplo, de un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, de una cetona, por ejemplo, de una alcanona inferior, tal como acetona, de un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, en caso dado halogenado, por ejemplo, de un halógeno-alcano inferior, tal como cloruro metilénico ó tetraclorocarbono, o de una mezcla de disolventes, inclusive de una mezcla acuosa, así como bajo enfriamiento o ligero calentamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos $-90^{\circ}C$ a unos $40^{\circ}C$.

10

15

20

El ozónido formado como producto intermedio se disocia reductivamente empleando hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación de metal pesado, tal como un catalizador de níquel, -además, un catalizador de paladio, preferentemente so-

bre un material soporte adecuado, tal como carbonato cálcico o carbón, ó agentes de reducción químicos, tales como metales pesados reductores, inclusive aleaciones o amalgamas de metal pesado, por ejemplo, zinc en presencia de un donador de hidrógeno, tal como de un ácido, por ejemplo, ácido acético, o de un alcohol, por ejemplo, alcanol inferior, sales inorgánicas reductoras, tales como ioduros de metal alcalino, por ejemplo, ioduro de sodio, en presencia de un donador de hidrógeno, tal como de un ácido, por ejemplo, ácido acético, o compuestos orgánicos reductores, tal como ácido fórmico, un compuesto sulfuro reductor, tal como un dialquilo inferior-sulfuro, por ejemplo, sulfuro dimetílico, un compuesto de fósforo orgánico reductor, tal como una fosfina, que en caso dado puede contener como sustituyentes restos de hidrocarburo alifáticos o aromático, en caso dado sustituido, tales como trialquilo inferior-fosfinas, por ejemplo, tri-n-butilfosfina, ó triarilfosfinas, por ejemplo, trifenilfosfina, además, fosfitos, que en caso dado contienen como sustituyentes restos hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, tal como trialquilo inferior-fosfitos, generalmente en la forma de correspondientes productos de adición de alcohol, tal como trimetilfosfito, ó triamidas de ácido fosforoso, que en caso dado contiene como sustituyentes restos de hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, tales como triamidas de ácido fosforoso hexaalquilo inferior, por ejemplo, hexametilfosforosotriamida, este último preferentemente en la forma de un producto de adición de metanol, o triclanostileno. La disociación del ozonido, generalmente no aislado, se efectúa normalmente bajo las condiciones que se emplean para su obtención, es decir, en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, así como

bajo enfriamiento o ligero calentamiento.

Según la realización de la reacción de oxidación se obtiene un compuesto de fórmula III ó el correspondiente l-óxido o una mezcla de ambos compuestos. Una mezcla de estas se puede separar en la forma usual, por ejemplo, por cromatografía fraccionada (por ejemplo, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada) en los componentes individuales.

Además, una mezcla obtenible según el presente procedimiento de un compuesto de fórmula II y de un l-óxido se puede oxidar también directamente al l-óxido de un compuesto de fórmula II, empleándose los medios de oxidación arriba descritos para la obtención de los compuestos l-óxido.

En la transformación de arriba de los compuestos de fórmula III a los derivados enólicos de fórmula II los productos de partida de fórmula III no necesitan ser aislados después de su obtención; se pueden transformar preferentemente en forma de su mezcla de reacción en bruto desde los compuestos de fórmula XIII directamente a los compuestos de fórmula II.

Asimismo es objeto de la presente invención los l-óxidos de los compuestos de fórmula I que se pueden formar como productos intermedios en la isomerización de los compuestos de 2-cefem de fórmula II a los compuestos de 3-cefem. La invención se refiere en primer lugar a los l-óxidos de los compuestos de fórmula I, donde R_1^A , R_1^b , R_2 y R_3 tienen los significados preferentes señalados para los compuestos de fórmula I, y, en primer lugar los l-óxidos de los compuestos de fórmula I, donde R_1^A significa un grupo acilo de fórmula B, donde R_a , R_b , X y n tienen el significado arriba indi-

-cado, donde R_a represente fenilo, así como hidro-
xifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo, tienilo, por ejemplo,
2- ó 3-tienilo, 4-isotiazolilo ó 1,4-ciclohexadieno, X signifi-
ca oxígeno, m es 0 ó 1, R_b es hidrógeno, ó, cuando m es 0 sig-
nifica amino, así como amino protegido, tal como acilamino,
5 por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilamino α -poliramificado,
tal como terc.butiloxicarbonilo, ó 2-halógeno-alcoxi inferior-
carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino,
2-iodoetoxicarbonilo ó 2-bromoetoxicarbonilamino, ó fenil-
10 alcoxi inferior-carbonilamino en caso dado sustituido por al-
coxi inferior o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicarbonil-
amino, ó hidroxí, así como hidroxí protegido, tal como acilo-
xi, por ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxi α -poliramificado,
tal como terc.butiloxicarboniloxi, ó 2-halógeno-alcoxi infe-
15 rior-carboniloxi, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-
iodoetoxicarboniloxi ó 2-bromoetoxicarboniloxi, además, formil-
oxi, ó un resto 5-amino- γ -carboxi-valerilo, donde el grupo
amino y carboxi también pueden estar protegidos y están pre-
sentes, por ejemplo, como acilamino, por ejemplo, alcanilo
20 inferior-amino, tal como acetilamino, halógeno-alcanilo infe-
rior-amino, tal como dicloroacetilamino, benzoilamino o fta-
loilamino, o bien como carboxi esterizado, tal como fenilalco-
xi inferior-carbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo,
 R_1^b significa hidrógeno, R_2 tiene el significado indicado para
25 los correspondientes compuestos preferentes de fórmula I, en
primer lugar hidroxí, además, alcoxi inferior en caso dado sus-
tituido en la posición 2 por halógeno, tal como cloro, bromo
o iodo, especialmente alcoxi inferior α -poliramificado, tal co-
mo terc.butiloxi ó 2-halógeno-alcoxi inferior, tal como 2,2,2-
30 tricloroetoxi, 2-iodoetoxi o 2-bromoetoxi, o difenilmetoxi, en

en caso dado sustituido por alcoxi inferior, tal como metoxi, por ejemplo, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxidifenilmetoxi, además, trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi y R_3 tiene el significado indicado para los correspondientes compuestos preferentes de fórmula I y especialmente significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo o n-butilo, así como alqueno inferior, por ejemplo, alilo, ó fenilalquilo inferior, por ejemplo, bencilo, así como las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.

Como más arriba se ha indicado, tales l-óxidos de los compuestos de fórmula I se pueden formar en la isomerización de los compuestos 2-cefem de fórmula II a los compuestos 3-cefem de fórmula I como productos intermedios. Pero también se pueden obtener si los l-óxidos de los compuestos de fórmula III, que se pueden obtener por ejemplo, en la disociación oxidativa del grupo metileno en los compuestos de fórmula XIII ó por oxidación de los compuestos de fórmula III, o los ésteres de los mismos, se transforman en los correspondientes derivados enólicos de los l-óxidos de los compuestos de fórmula I con un grupo hidroxil funcionalmente modificado, es decir, eterado o esterizado, de fórmula $-O-R_3$; estos l-óxidos de los compuestos de fórmula I se pueden reducir entonces según la presente invención a los compuestos de 3-cefem de fórmula I.

Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la preparación de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente compatibles, que sean adecuados para administra-

ción enteral, ó p-arenteral. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearínico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol, las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maiz, de trigo, de arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio, y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio y/o mezclas efervescentes o agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Además, los nuevos compuestos farmacológicamente eficaces se pueden emplear en forma de preparados inyectables, por ejemplo, intravenosamente aplicables, o de soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, pudiéndose preparar éstas, por ejemplo, de preparados liofilizados que contengan la sustancia activa solo o junto con un material soporte, por ejemplo, manita, antes de su uso. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos que pueden contener otras sustancias farmacológicamente valiosas, se preparan según procedimientos convencionales, por ejemplo, de mezcla, granulación, grageamiento, disolución o liofilización y contienen de un 0,1 a 100 %, especialmente de un 1 a un 50 %, los liofilizados hasta un 100

% de sustancia activa.

En relación con la presente descripción contienen los restos orgánicos denominados "inferior", siempre que no se defina expresamente, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono; los restos acilo contienen hasta 20, preferentemente hasta 12 y en primer lugar hasta 7 átomos de carbono.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención;

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

Una solución enfriada a 0° de 0,63 g de 3-metoxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 25 cc de cloruro metilénico se mezcla con una solución de 0,20 g de ácido 3-cloro-perbenzoico en 5 cc de cloruro metilénico. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°, se mezcla con cloruro metilénico y consecutivamente se lava con 25 cc de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y 25 cc de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y dietiléter; se obtiene así el 1-óxido del 3-metoxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetil-amino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en forma de agujas incoloras, p. f. 172 - 175°; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf \sim 0,44 (sistema: acetato de etilo; revelado con vapor de yodo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol): λ max = 277 m μ (ϵ = 7200); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,96 μ , 5,56 μ , 5,71 μ , 5,83 μ , 5,90 μ , 6,27 μ y 6,67 μ .

Una solución enfriada a -10° de 1,30 g de 1-óxido de 3-metoxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetil-amino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en 30 cc de dimetilformamida se mezcla, bajo exclusión de aire, con 2,80 g de tricloruro de fósforo. Después de dejar reposar durante 15 minutos se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de hielo y una solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico; la mezcla acuosa se extrae dos veces, cada una con 100 cc de acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice; se eluye con dietiléter el 3-metoxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetil-amino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo amorfo como sustancia pura según el cromatograma de capa delgada; $R_f \sim 0,39$ (sistema: dietiléter; revelado con vapor de yodo); $[\alpha]_D^{20} = 1^{\circ} 41^{\circ}$ ($c = 0,981$ en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol): $\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6300$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,94 μ , 5,62 μ , 5,84 μ , 5,88 μ , 6,25 μ y 6,70 μ .

El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una columna de cromatografía (diámetro: 3 cm) se llena con 350 g de granulado de zinc, se amalgama durante 10 minutos con una solución 0,1 molar de cloruro de mercurio-II en ácido clorhídrico 0,1-n y se lava con mucha agua y finalmente con una pequeña cantidad de ácido clorhídrico 1-n. En el tubo de reducción se vierte una solución de 55 g de hexahidrato de cloruro de cromo-II verde en 55 cc de agua y 11 cc de ácido sulfúrico 2-n y la velocidad de salida se regula de manera que en el recipiente de reacción mantenido bajo una at-

mósfera de nitrógeno gotee una solución de cloruro de cromo-II de color azul puro. La solución azul de cloruro de cromo-II se mezcla a continuación con una solución de 92 g de acetato de sodio en 180 cc de agua libre de aire, con lo que la solución se tiñe de rojo y se precipita acetato de cromo-II finamente cristalino.

Terminada la precipitación se retira la solución sobrenadante y el acetato de cromo-II se lava dos veces, cada una con 250 cc de agua libre de aire. Al acetato de cromo-II húmedo se le agrega una solución de 10,0 g de ácido 3-acetiloximetil-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonil-amino- α -fenilacetil-amino)-3-cefam-4-carboxílico en 200 cc de sulfóxido dimetílico y la mezcla de reacción se agita durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Para la elaboración se ventila la mezcla de reacción durante 30 minutos y, después de agregar 1000 g de un intercambiador de iones de ácido poliestirenosulfónico en forma de Na⁺ (Dowex 50 W) y 100 cc de agua se agita durante una hora. Después de retirar el intercambiador de iones se ajusta el pH de la solución a 2 con ácido clorhídrico 6-n y la fase acuosa se extrae tres veces, cada una con 2000 cc de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con 1000 cc de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora.

El producto en bruto obtenido se disuelve en 100 cc de metanol y se agita con una solución de 6 g de difenildiazometano en 30 cc de benceno durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de evaporar el producto en bruto obtenido se cromatografía en 500 g de gel de sílice; el 3-metilon-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenilacetil-amino)-cefam-4 α -

carboxilato de difenilmetilo se eluye con una mezcla 4:1 de éter de petróleo; después de cristalizar en una mezcla de dicloruro de metileno y hexano funde el producto a 156-158°; $[\alpha]_D^{20} = -50 \pm 1^\circ$ (c = 0,713, cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\xi = 990$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,94 μ , 5,64 μ , 5,74 μ , 5,88 μ (escalón) y 6,71 μ .

Una solución de 25,7 g de 3-metilen-7 β -(D- α -terc. butiloxicarbonil-amino- α -fenil-acetilamino)-cefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 2500 cc de cloruro metilénico se enfría a -60° y se trata durante 110 minutos con una corriente de una mezcla de oxígeno y ozono, conteniendo 0,45 mmol de ozono por minuto. La mezcla de reacción se mezcla entonces con 8 cc de sulfuro dimetílico, se agita durante una hora a -70° y durante 2 horas a temperatura ambiente y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 200 cc de metanol y la solución, que contiene el 7 β -(D- α -terc. butiloxicarbonil-amino- α -fenil-acetilamino)-cefam-3-ona-4 ξ -carboxilato de difenilmetilo se mezcla a 0° con una solución de diazometano en dietiléter hasta un teñido amarillo permanente. Después de agitar durante 15 minutos se evapora bajo presión reducida y el residuo se cromatografía en 1100 g de gel de sílice. El 3-metoxi-7 β -(D- α -terc. butiloxicarbonil-amino- α -fenil-acetilamino)-2-cefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo se eluye con dietiléter y se cristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y pentano, p.f. 166-168°; $[\alpha]_D^{20} = +178^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,771 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice, revelado con iodo): Rf \sim 0,61 (sistema: dietiléter); espectro de absorción ultravioleta (en etanol): $\lambda_{\max} = 257 \text{ m}\mu$ ($\xi = 3550$);

- espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,96 μ , 5,63 μ , 5,74 μ , 5,85 μ (escalón), 59,2 μ , 6,16 μ , 6,64 μ (escalón) y 6,72 μ . Mediante ulterior elución con dietiléter se obtiene el 3-metoxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, que se puede liofilizar de dioxano, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; revelado con iodo): Rf \approx 0,33 (sistema: dietiléter); $[\alpha]_D^{20} = 1^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,98 en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol): $\lambda_{max} = 264m\mu$ ($\epsilon = 6300$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,94 μ , 5,62 μ , 5,84 μ , 5,88 μ (escalón), 6,25 μ y 6,71 μ .

Ejemplo 2

- Una mezcla de 8,8 g de 3-metoxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 8,6 cc de anisol y 145 cc de ácido trifluoroacético se agita durante 15 minutos a 0 $^\circ$, después se mezcla con 400 cc de tolueno previamente enfriado y se evapora bajo presión reducida. El residuo se seca bajo alto vacío, se digiere con dietiléter y se separa por filtración. Se obtiene así en forma pulverulenta el trifluoroacetato del ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicolamino)-3-cefem-4-carboxílico, que se disuelve en 20 cc de agua. Se lava dos veces, cada una con 25 cc de acetato de etilo y el pH se ajusta aproximadamente a 5 mediante adición de una solución al 2 $^\circ$ % de trietilamina en metanol, con lo que se forma un precipitado incoloro. Se agita durante una hora en el baño de hielo, se agregan entonces 20 cc de acetona y se deja reposar durante 16 horas a unos 4 $^\circ$. El precipitado incoloro se separa por filtración, se lava con

- acetona y dietiléter y se seca bajo presión reducida. Se obtiene así, en forma de un polvo microcristalino, el ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico como sal interna, que además se presenta en forma de un hidrato, p.f. 174 - 176° (bajo descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +149^\circ$ (c = 1,03 en ácido clorhídrico 0,1-n); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; revelado con iodo): Rf \sim 0,36 (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 40:24:6:30); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico): $\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6200$); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características, entre otras, en 5,72 μ , 5,94 μ , 6,23 μ y 6,60 μ .

- El ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico arriba descrito, se puede obtener también por isomerización del ácido 3-metoxi- β -(D- α -fenil-glicilamino)-2-cefem-4 α -carboxílico; éste se puede obtener como sigue:

- Una mezcla de 0,063 g de 3-metoxi-7 β -(D- α -terc.butiloxycarbonilamino- α -fenilacetilamino)-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo, 0,1 cc de anisol y 1,5 cc de ácido trifluoroacético se deja reposar durante 15 minutos a 0° y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se digiere con dietiléter, se filtra y se seca. El trifluoroacetato del ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-2-cefem-4 α -carboxilo pulverulento e incoloro así obtenido se disuelve en 0,5 cc de agua y el pH de la solución se ajusta aproximadamente a 5 mediante gotseado de una solución al 10 % de trietilamina en metanol. Se ajusta durante una hora en el baño de hielo, el precipitado incoloro se separa por filtración y se seca en alto vacío. Se obtiene así el ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-2-cefem-4 α -carboxílico como sal interna, cromatograma

de capa delgada (gel de sílice; revelado con iodo): $R_f \sim 0,44$ (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 40:24:6:30); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico): $\lambda_{\text{escalón}} = 260 \text{ m}\mu$.

5.

Ejemplo 3

En forma análoga se puede obtener el 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo con el $R_f \sim 0,37$ (sistema: tolueno/acetato de etilo 1:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %):

10.

$\lambda_{\text{max}} = 258 \text{ m}\mu$; ($\epsilon = 6340$), $\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6350$) y $\lambda_{\text{escalón}} = 281 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5600$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,94 μ , 3,02 μ , 5,62 μ , 5,83 μ , 5,93 μ , 6,26 μ y 6,70 μ ; por oxidación del 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo,

15.

$R_f \text{ p } 0,57$ (sistema: tolueno/acetato de etilo 1:1); p. f. 174 - 177 $^{\circ}$ después de recrystalizar en una mezcla de cloruro metilénico y pentano; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\text{max}} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4000$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): ban-

20.

das características en 2,96 μ , 5,63 μ , 5,74 μ , 5,92 μ , 6,15 μ y 6,66 μ ; con ácido 3-cloropenbenzoico y reducción del 1-óxido del 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo así obtenible, $R_f = 0,31$ (sistema: acetato de etilo);

25.

p. f. 152 - 155 $^{\circ}$ después de cristalizar en una mezcla de acetona y dietiléter; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\text{max}} = 288 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3610$) y $\lambda_{\text{escalón}} = 247 \text{ m}\mu$; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,94 μ , 5,59 μ , 5,95 μ , 6,22 μ y 6,61 μ .

30.

El 1-óxido del 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-ce-

fem-4-carboxilato de difenilmetilo se puede obtener también como sigue:

5. Una solución de 11,82 g de la sal sódica en bruto del ácido 3-hidroxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxílico (obtenida por desacetilación enzimática de la sal sódica del ácido 3-acetiloximetil-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxílico con ayuda de un extracto purificado de enzimas de Bacillus subtilis, Cepa ATCC 6633, y ulterior liofilización de la solución de reacción) en 200 cc de agua se recubre con 400 cc de acetato de etilo y con ácido fosfórico acuoso concentrado se acidifica a un pH de 2. La fase acuosa se separa y se extrae ulteriormente dos veces, cada una con 150 cc de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan cuatro veces, cada una con 50 cc de agua y se seca sobre sulfato de magnesio, después se concentra a unos 400 cc. La solución se mezcla con difenildiazometano en exceso, se deja reposar durante 3 horas a temperatura ambiente por filtración se separa entonces el precipitado cristalino granuloso. El filtrado se concentra a unos 200 cc, bajo calor se mezcla con ciclohexano y después de enfriar a temperatura ambiente se deja reposar durante algún tiempo a unos 4°. El precipitado se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de acetona y ciclohexano; el 3-hidroxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo así obtenido funde a 176-176,5° (sin corregir); $[\alpha]_D^{20} = -6^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,231 % en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; demostración con vapor de yodo o luz ultravioleta $\lambda_{254\text{m}\mu}$); Rf = 0,42 (sistema: cloroformo/acetona 4:1), Rf = 0,43 (sistema: tolueno/acetona 2:1) y Rf = 0,41 (sistema: cloruro metilénico/acetona 6:1).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

Se disuelven 1,03 g de 3-hidroximetil-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo y 1,05 g de yoduro N-metil-N,N'-díciclohexilcarbodiimidico bajo una atmósfera de nitrógeno en 25 cc de tetrahidrofurano absoluto y se calienta durante una hora a 35°. Seguidamente se agregan de nuevo 1,05 g de yoduro N-metil-N,N'-díciclohexilcarbodiimidico en 15 cc de tetrahidrofurano absoluto y se deja reposar durante 17 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se libera en el evaporador rotativo bajo presión más reducida del disolvente. El residuo se recoge en cloruro metilénico y se filtra a través de una columna de 50 g de gel de sílice (adición de un 10 % de agua destilada); se lava ulteriormente con 4 porciones, cada una de 100 cc de cloruro metilénico. El eluado se concentra a un pequeño volumen y se cromatografía en una columna de gel de sílice (90 g; desactivado mediante adición de 10 % de agua destilada). Con un total de 900 cc de una mezcla 3:7 de tolueno y cloruro metilénico se eluyen las impurezas apolares. La elución con 2 porciones, cada una de 200 cc de cloruro metilénico, suministra el 3-iodometil-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo; las fracciones unitarias según el cromatograma de capa delgada se liofilizan en benceno, espectro de absorción infrarroja (en cloruro metilénico): bandas características en 3,00 u, 5,62 u, 5,82 u, 5,95 u, 6,70 u, 7,32 u y 8,16 u.

El reactivo de iodización arriba empleado se puede obtener como sigue:

En un matraz redondo de 250 cc provisto de agitador magnético, refrigerador de reflujo y balón de nitrógeno superpuesto se disuelven 42 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimi-

5. da recién destilada en 90 cc de ioduro metílico bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla de reacción incolora se agita durante 72 horas a una temperatura del baño de 70°. Transcurrido el periodo de reacción se separa de la solución ahora marrón-rojiza el ioduro metílico en exceso bajo destilación a presión más reducida y el residuo viscoso, marrón-rojizo se disuelve en 150 cc de tolueno absoluto a 40°. La masa cristalina que cristaliza en el plazo de pocas horas se separa con ayuda de un filtro de vacío de vidrio con balón de nitrógeno superpuesto bajo exclusión de aire, de la lejía madre y el recipiente de reacción se enjuaga tres veces, cada una con 25 cc de tolueno absoluto, enfriado con hielo y el mismo tolueno se emplea para lavar la masa cristalina ligeramente amarillenta en el filtro de vacío de vidrio hasta estar incolora. Después de secar durante 20 horas a 0,1 mm Hg y temperatura ambiente se obtiene el ioduro N-metil-N,N'-diciclohexilcarbodimídico en forma de cristales incoloros, p.f. 111-113°; espectro de absorción infrarrojo (en cloroformo): bandas características en 4,72 μ y 6,00 μ .
- 10.
- 15.
20. Una solución de 0,400 g de 3-iodometil-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en 15 cc de ácido acético acuoso al 90 % se enfría en el baño de hielo a 0° y bajo buena agitación se mezcla, en porciones, con 2,0 g de polvo de zinc. Después de una duración de la reacción de 30 minutos a 0° se separa el polvo de zinc sin reaccionar por filtración con un filtro de vacío con capa de tierra de diatomeas; el residuo de filtración se suspende varias veces el cloruro metilénico fresco y nuevamente se filtra. Los filtrados reunidos se concentran bajo presión reducida, se mezcla con tolueno absoluto y bajo presión reducida se evapora hasta se-
- 25.
- 30.

5. quedad. El residuo se recoge bajo agitación en 50 cc de cloruro metilénico y 30 cc de una solución acuosa 0,5-molar de hidrogenofosfato dipotásico; la fase acuosa se separa, se extrae ulteriormente con dos porciones, cada una de 30 cc de cloruro metilénico y se desecha. Los extractos orgánicos se lavan varias veces con una solución acuosa, saturada, de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en una columna de 22 g de gel de sílice (adición de un 10 % de agua).
10. El 3-metilen-7 β -fenilacetilamino-cefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo se eluye con cloruro metilénico y cloruro metilénico conteniendo un 2 % de acetato de metilo eluido, y se cristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y hexano, p.f. 144-147°; $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,715 en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{max} = 254 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1540$) y $260 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1550$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,94 μ , 5,65 μ , 5,74 μ , 5,94 μ , 6,26 μ y 6,67 μ .
15. Una solución de 1,0 g de 3-metilen-7 β -fenilacetilamino-cefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 250 cc de cloruro metilénico se trata a -70° durante 8 $\frac{1}{2}$ minutos con una mezcla de oxígeno-ozono (0,265 mmol ozono/minuto) y la mezcla de reacción se mezcla con 1 cc de sulfuro dimetílico. Se agita durante 30 minutos a -70° y durante 1 $\frac{1}{2}$ horas a temperatura ambiente y después se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. Del residuo, que contiene una mezcla de 1-óxido del 7 β -fenilacetilamino-cefam-3-ona-4 ξ -carboxilato de difenilmetilo y 7 β -fenilacetilamino-cefam-3-ona-4 ξ -carboxilato de difenilmetilo se puede aislar el primero mediante cromatografía de capa delgada preparativa; Rf = 0,31 (gel de sílice; siste-
- 20.
- 25.
- 30.

ma: acetato de etilo).

El 1-óxido del 7 β -fenilacetilamino-cefam-3-ona-4 ξ -carboxilato de difenilmetilo se puede obtener asimismo de la manera siguiente: Una solución enfriada a 0°

5. de 0,50 g de 3-metilen-7 β -fenilacetilamino-cefam-4 η -carboxilato de difenilmetilo en 50 cc de cloruro metilénico se mezcla con una solución de 0,19 g de ácido 3-cloroperbenzoico en 10 cc de cloruro metilénico y la mezcla se agita durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno en el baño de hielo.
10. la mezcla de reacción se diluye con 100 cc de cloruro metilénico, se lava dos veces con 50 cc de solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y con 50 cc de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 50 g de gel de sílice. El 1-óxido de 3-metilen-7 β -fenilacetilaminocefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo se eluye con cloruro metilénico, conteniendo un 3-5 % de acetona y se cristaliza en una mezcla de acetona, dietiléter y hexano, p.f. 172 - 175°; $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ (c = 0,925 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con iodo): Rf \sim 0,25 (sistema: tolueno/acetato de etilo 1:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 45 %): ninguna absorción específica; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,96 μ , 5,60 μ , 5,74 μ , 5,92 μ , 6,24 μ , 6,63 μ y 9,60 μ .

25. Una solución de 0,258 g de 1-óxido de 3-metilen-7 β -fenilacetil-amino-cefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 50 cc de metanol se trata a -65° con una mezcla de oxígeno/ozono (20 mmol de ozono por minuto) hasta que se mantenga el tinte azul. La mezcla de reacción se trata entonces con 0,5 cc
- 30.

- de sulfuro dimetílico, se agita durante 20 minutos a -65° y durante 30 minutos a temperatura ambiente y se evapora bajo presión reducida. El residuo, conteniendo el 1-óxido del 7 β -fenilacetilamino-cefam-3-ona-4 ζ -carboxilato de difenilmetilo
5. se recoge en 20 cc de metanol y a 0° se mezcla con una solución etérica de diazometano en dietiléter hasta que se mantenga el teñido amarillo. Después de reposar durante 15 minutos se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía preparativa de capa
10. delgada; la zona con Rf 0,20 visible bajo luz ultravioleta ($\lambda=254$ m μ) (sistema: acetato de etilo; identificación con iodo) se eluye con una mezcla 1:1 de cartona y metanol y se obtiene así el 1-óxido del 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{max}=276$ m μ ($\epsilon=7500$);
15. espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,94 μ , 5,56 μ , 5,81 μ , 5,92 μ , 6,22 μ y 6,67 μ .

Ejemplo 4

20. Una mezcla de 0,06 g de 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo y 0,05 cc de anisol y 1 cc de ácido trifluoroacético se deja reposar durante 5 minutos a temperatura ambiente y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se seca dos veces junto con una mezcla
25. 1:1 de cloroformo y tolueno y se cromatografía en 5 g de gel de sílice (conteniendo un 5 % de agua). Con cloruro metilénico conteniendo un 30-50 % de acetona se eluye el ácido 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxílico amorfo y se liofiliza en dioxano, espectro de absorción ultravioleta (en

etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 265 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5800$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico); bandas características en $3,03 \mu$, $5,60 \mu$, $5,74 \mu$, $5,92 \mu$, $6,24 \mu$ y $6,67 \mu$.

Ejemplo 5

5. Una solución de 0,2 g de ácido 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxílico en 10 cc de metanol se mezcla a 0° hasta un teñido amarillo permanente con una solución de diazometano en dietiléter y después se vuelve a evaporar bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice. El 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de metilo se eluye con una mezcla 3:1 de tolueno y acetato de etilo y se recristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y hexano, p.f. $171 - 174^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,95 en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 265 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6250$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en $2,94 \mu$, $5,62 \mu$, $5,76 \mu$, $5,93 \mu$, $6,24 \mu$ y $6,65 \mu$.

Ejemplo 6

20. En forma análoga se puede obtener, mediante selección adecuada del producto de partida, el 3-acetiloxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo que, después de cristalizar en una mezcla de acetona y dietiléter, funde a $158 - 160^\circ$; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6580$) y $264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6550$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en $2,95 \mu$, $5,59 \mu$, $5,69 \mu$ (escalón), $5,78 \mu$, $5,91 \mu$, $6,06 \mu$ (escalón) y $6,67 \mu$.

En forma análoga se pueden obtener, mediante selección adecuada del producto de partida y, si es necesario después de realizar las medidas adicionales, los siguientes compuestos:

5. 3-n-butiloxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, p.f. 169 - 170° después de cristalizar en una mezcla de cloruro metilénico y dietiléter $[\alpha]_D^{20} = +55^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,38 en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{max} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7300$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,98 μ , 5,62 μ , 5,81 μ , 5,92 μ , 6,25 μ y 6,62 μ ;
10. 3-n-butiloxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenilacetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, liofilizado en dioxano, $[\alpha]_D^{20} = +11^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,98 en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{max} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6100$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,88 μ , 5,63 μ , 5,84 μ (espalón), 5,88 μ , 6,26 μ y 6,71 μ ;
15. Ácido 3-n-butiloxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico en forma de las sales internas, p.f. 141-142°; —
cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,21$ (sistema: acetato de etilo/piridina/ácido acético/agua 62:21:6:11); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico): $\lambda_{max} = 267 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7300$).
20. 3-etoxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenilacetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, compuesto amorfo, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,28$, (sistema: tolueno/acetato de etilo 3:1); espectro de absor-
- 25.
- 30.

ción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7000$) y $\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6900$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en $2,96 \text{ }\mu$, $5,64 \text{ }\mu$, $5,90 \text{ }\mu$, $6,28 \text{ }\mu$ y $6,73 \text{ }\mu$;

5. _____ el ácido 3-etoxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico amorfo, amarillento claro, se precipita como sal interna mediante adición de cloruro metilénico y dietiléter, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf $\sim 0,17$ (sistema: acetato de etilo/piridina/ácido acético/agua 62:21:6:11); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1 molar de hidrogenocarbonato sódico): $\lambda = 263 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5500$).

10. _____
15. 3-benciloxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, compuesto amorfo, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; revelado con iodo): Rf $\sim 0,34$ (sistema tolueno/acetato de etilo 3:1): $[\alpha]_D^{20} = +7^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,97 en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6800$) y $264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6800$) y $\lambda_{\text{escalón}} = 280 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6300$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en $2,96 \text{ }\mu$, $5,63 \text{ }\mu$, $5,88 \text{ }\mu$, $6,26 \text{ }\mu$ y $6,72 \text{ }\mu$;

20. _____ el ácido
25. 3-benciloxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico en forma zwitteriónica, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf = 0,17 (sistema: acetato de etilo/piridina/ácido acético/agua 62:21:6:11); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico): $\lambda_{\max} = 266 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6500$).

30. 7 β -(5-benzoilamino-5-difenilmetoxi-carbonilvalerilamino)-3-

5. metoxi-3-cefam-4-carboxilato de difenilmetilo, producto amorfo, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f = 0,45$ (sistema: tolueno/acetato de etilo 1:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\text{escalón}} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7450$), $264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7050$) y $268 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6700$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en $5,65 \mu$, $5,78 \mu$, $6,03 \mu$ y $6,64 \mu$;

Ejemplo 8

10. Una solución de 0,263 g de 7 β -(5-benzoilamino-5-difenilmetoxicarbonil-valeril-amino)-3-metoxi-3-cefam-4-carboxilato de difenilmetilo en 13 cc de cloruro metilénico se enfría a -10° y se mezcla con 0,132 cc de piridina y 3,82 cc de una solución al 8 % de pentacloruro de fósforo en cloruro metilénico. Se agita durante una hora a -10° , se enfría entonces a -30° , se agregan 2,2 cc de metanol enfriado a -30° , rápidamente, y se sigue agitando durante 30 minutos a -10° y durante otros 30 minutos a 35° . Después se mezcla la mezcla de reacción con 6,5 cc de una solución acuosa 0,5 molar de dihidrógenofosfato potásico, se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente y se separan las fases. La fase acuosa se lava con cloruro metilénico; las fases cloruro metilénicas reunidas se lavan con solución acuosa concentrada de cloruro sódico se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en metanol y la solución se mezcla con dietiléter hasta enturbiar ligeramente. Se obtiene así el

15.

20.

25.

7 β -amino-3-metoxi-3-cefam-4-carboxilato de difenilmetilo como precipitado amorfo, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f = 0,17$ (sistema: acetato de etilo:, revelado con

iodo): espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5700$); espectro de absorción infrarrojo (en dioxano): bandas características en 2,87 μ , 5,62 μ , 5,85 μ y 6,26 μ .

5. Ejemplo 9

Una suspensión de 1,65 g de 7 β -amino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo y 2 cc de anisol se mezcla con 20 cc de ácido trifluoracético previamente enfriado y durante 15 minutos se agita en el baño de hielo. Se diluye con 100 cc de tolueno frío y la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida. El residuo marrón oscuro se seca bajo alto vacío y se agita con dietiléter; el precipitado se separa por filtración, se lava con acetona y dietiléter y se seca. La sal así obtenida del ácido 7 β -amino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico y del ácido trifluoracético se disuelve en 10 cc de agua; la solución acuosa se lava dos veces, cada una con 10 cc de acetato de etilo y mediante adición de una solución al 10 % de trietilamina en metanol se ajusta a un pH de 4,5. Se diluye con 10 cc de acetona; la mezcla se agita durante una hora a 0°. El precipitado se separa por filtración, se lava con una mezcla 1:2 de acetona y dietiléter y se seca en alto vacío y da el ácido 7 β -amino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en forma de la sal interna, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,16$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en ácido clorhídrico 0,1-n): $\lambda_{\max} = 261 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5400$).

Ejemplo 10

5. Una solución enfriada a 0° de 0,257 g de ácido D- α -terc,butiloxicarbonilamino- α -(2-tienil)-acético en 25 cc de cloruro metilénico se mezcla con 0,097 cc de N-metil-morfolina y 0,129 cc de cloroformiato de isobutilo y se agita durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, después se enfría a -10° y consecutivamente se trata con 0,300 g de 7 β -amino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo y 0,085 cc de N-metil-morfolina. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a -10° y durante 30 minutos a 0°, después se mezcla con 20 cc de agua y el pH se ajusta a 7,9 mediante adición de una solución acuosa al 40 % de hidrogenofosfato dipotásico. Las fases se separan, la solución acuosa se extrae con cloruro metilénico y las soluciones orgánicas reunidas se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida. El residuo oleñoso se purifica mediante cromatografía preparativa de capa (gel de sílice; sistema: dietiléter; identificación con luz ultravioleta $\lambda = 254 \text{ m}\mu$). Se obtiene así como
10. producto unitario según el cromatograma de capa delgada el 7 β - α -terc,butiloxicarbonilamino- α -(2-tienil)-acetilamino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo amorfo, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con luz ultravioleta $\lambda = 254 \text{ m}\mu$): Rf $\sim 0,34$ (sistema: dietiléter);
15. $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,86 en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12500$) y $280 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6000$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,94 μ , 5,62 μ , 5,85 μ , 6,26 μ y 6,72 μ .
- 20.
- 25.

Ejemplo II

Una mezcla de 0,200 g de 7 β - \bar{D} - α -terc.butiloxocarbonylamino- α -(2-tienil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 0,5 cc de anisol y 10 cc de ácido trifluoracético previamente enfriado se agita durante 15 minutos a 0°, a continuación se mezcla con 50 cc de tolueno frío y se evapora bajo presión reducida. El residuo se agita con dietileter y el precipitado pulverulento se separa por filtración y se seca. La sal así obtenida del ácido 7 β - \bar{D} - α -amino- α -(2-tienil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico con ácido trifluoracético se disuelve en unos 6 cc de agua, el pH de la solución se ajusta a 1,5 mediante adición de ácido clorhídrico 2-n y la solución acuosa se lava con 20 cc de acetato de etilo y su pH se ajusta a 5,0 mediante adición gota a gota de una solución al 20 % de trietilamina en metanol. Se diluye con 20 cc de acetona y la mezcla se deja reposar durante 16 horas a 0°. El polvo fino, incoloro y microcristalino se separa por filtración, se lava con acetona y se seca y da el ácido 7 β - \bar{D} - α -amino- α -(2-tienil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en forma de la sal interna, p.f. 140° (bajo descomposición); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con iodo): Rf \sim 0,22 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23) y Rf \sim 0,53 (sistema: isopropanol/ácido fórmico/agua 77:4:19); espectro de absorción ultravioleta: λ_{\max} = 235 m μ (ϵ = 11400) y $\lambda_{\text{escalón}}$ = 272 m μ (ϵ = 6100) en ácido clorhídrico 0,1-n, y λ_{\max} = 238 m μ (ϵ = 11800) y $\lambda_{\text{escalón}}$ = 267 m μ (ϵ = 6500) en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico.

Ejemplo 12

En forma análoga se pueden obtener empleando los productos de partida adecuados, en caso dado después de transformaciones adicionales de un producto obtenido, los compuestos siguientes:

5.

7 β -[D- α -terc.butiloxycarbonilamino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, producto amorfo, cromatograma de capa delgada (gel de sílice: identificación con dietiléter): Rf ~ 0,39 (sistema: dietiléter); $[\alpha]_D^{20} = + 1^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,745 en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{max} = 263 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6700$) y $\lambda_{escalón} = 280 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6300$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,96 μ , 5,64 μ , 5,86 μ , 5,90 μ (escalón), 6,27 μ y 6,73 μ ; que se puede transformar como sigue en el ácido 7 β -[D- α -amino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

10.

15.

20.

25.

Una mezcla de 0,200 g de 7 β -[D- α -terc.butiloxycarbonilamino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 0,5 cc de anisol y 10 cc de ácido trifluoroacético previamente enfriado se agita durante 15 minutos a 0°, a continuación se mezcla con 50 cc de tolueno y se evapora bajo presión reducida. El residuo se agita con dietiléter y el precipitado pulverulento se separa por filtración y se seca. La sal así obtenida del ácido 7 β -[D- α -amino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico con ácido trifluoroacético se disuelve en unos 6

5. cc de agua, el pH de la solución se ajusta a 1,5 mediante adición de ácido clorhídrico 2-n y la solución acuosa se lava con 20 cc de acetato de etilo y su pH se ajusta a 5,0 mediante adición, gota a gota, de una solución al 20 % de trietilamina en metanol. Se diluye con 20 cc de acetona y 10 cc de dietiléter y la mezcla se deja reposar durante 16 horas a 0°. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con acetona y dietiléter y se seca. Se obtiene así
10. el ácido 7β - β - α -amino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en forma de la sal interna, p.f. 170° (bajo descomposición); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con iodo): $R_f \sim 0,26$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23) y $R_f \sim 0,58$ (sistema: isopropanol/ácido fórmico/agua 77:4:19); espectro de absorción ultravioleta: $\lambda_{\max} = 367 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6100$) en ácido clorhídrico 0,1-n, y $\lambda_{\max} = 268 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6600$) en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico;
15. 7β - β - α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(4-hidroxi-fenil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con iodo): $R_f \sim 0,35$ (sistema: tolueno/acetato de etilo 1:1); $[\alpha]_D^{20} \sim -1^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,566 en cloroformo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 276 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7400$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,83 μ , 2,96 μ , 5,64 μ , 5,86 μ , 5,91 μ (escalón), 6,23 μ , 6,28 μ , 6,65 μ , y 6,72 μ , que, como sigue, se puede transformar en el ácido 7β - β - α -amino- α -(4-hidroxi-fenil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico:
- 20.
- 25.

5. Una mezcla de 0,095 g. de 7 β - \overline{D} - α -terc.bu-
tiloxicarbonilamino- α -(4-hidroxi-fenil)-acetilamino-7-3-
metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 0,25 cc de
anisol y 5 cc de ácido trifluoracético previamente enfriado
se agita durante 15 minutos a 0°, después se mezcla con 50 cc
de tolueno frío y se evapora bajo presión reducida. El resi-
duo se agita con dietiléter y el precipitado pulverulento se
separa por filtración y se seca. La sal así obtenida del
ácido 7 β - \overline{D} - α -amino- α -(4-hidroxi-fenil)-acetilamino-7-
10. 3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico con ácido trifluoracético se
disuelve en unos 5 cc de agua, el pH de la solución se ajusta
a 1,5 mediante adición de ácido clorhídrico 2-n y la so-
lución acuosa se lava con 20 cc de acetato de etilo y su pH
se ajusta a 5,0 mediante adición, gota a gota de una solu-
15. ción al 20 % de trietilamina en metanol, con lo que se for-
ma un precipitado incoloro. Se diluye con 8 cc de acetona
y la mezcla se deja reposar durante 16 horas a 0°. El pre-
cipitado se separa por filtración, se lava con acetona y di-
etiléter y se seca bajo presión reducida. Se obtiene así el
20. ácido 7 β - \overline{D} - α -amino- α -(4-hidroxifenil)-acetilamino-7-3-
metoxi-3-cefem-4-carboxílico en forma de la sal interna,
p.f. 180° (bajo descomposición); cromatograma de capa del-
gada (gel de sílice; identificación con iodo): Rf \sim 0,24
(sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23) y Rf \sim 0,57
25. (sistema: isopropanol/ácido fórmico/agua 77:4:19); espectro
de absorción ultravioleta: λ_{\max} = 228 m μ (ϵ = 12000) y
271 m μ (ϵ = 6800) en ácido clorhídrico 0,1-n y λ_{\max} = 227
m μ (ϵ = 10500) y $\lambda_{\text{escalón}}$ = 262 m μ (ϵ = 8000) en solu-
ción acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico;

5. 7β - \sqrt{D} - α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(4-isotiazolil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo amorfo, $[\alpha]_D^{20} = + 26^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,65 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con iodo): $R_f \sim 0,43$ (sistema: tolueno/acetato de etilo 1:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 250 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12200$) y $280 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5900$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en $2,94 \mu$, $5,65 \mu$, $5,71 \mu$ (escalón), $5,88 \mu$, $6,28 \mu$ y $6,73 \mu$;
10. Acido 3-metoxi- 7β -metoxicarbonilacetil-amino-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: acetato de etilo/ácido acético 9:1): $R_f = 0,5 - 0,6$; espectro de absorción ultravioleta (en metanol): λ_{\max} a $265 \text{ m}\mu$; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en $5,66 \mu$;
15. Acido 7β -bromoacetil-amino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21): $R_f = 0,25 - 0,35$; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{\max} en $264 \text{ m}\mu$;
20. Acido 3-metoxi- 7β -feniloxiacetil-amino-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21): $R_f = 0,3 - 0,4$; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 266 \text{ m}\mu$; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en $5,66 \mu$;
25. Acido 3-metoxi- 7β -(2-tienil)-acetilamino-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de
- 30.

- sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30): $R_f = 0,5 - 0,6$; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{max} en 235 y 264 μ ;
5. Acido 7β -(α -carboxi- α -fenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 40:24:6:30);
10. Acido 7β -acetoacetilamino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75:5:21) muestra un valor $R_f = 0,3 - 0,4$; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{max} en 238 μ y 265 μ ;
15. Acido 7β -cianacetilamino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30): $R_f = 0,35 - 0,45$; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{max} en 264 μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 4,32 μ y 5,65 μ ;
20. Acido 7β -(α -ciano-propionilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico; cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30): $R_f = 0,4 - 0,5$; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{max} en 265 μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 4,44 μ y 5,66 μ ;
25. Acido 7β -(α -ciano- α -fenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21): $R_f = 0,3 - 0,4$; espectro de absorción ultravioleta
- 30.

leta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{\max} en 267 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 4,42 μ y 5,65 μ ;

5. Acido 7 β -(2-cloroetilamino-carbonilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf = 0,3 - 0,4 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21); espectro de absorción ultravioleta (en ácido clorhídrico 0,1-molar): λ_{\max} en 266 m μ ;

10 Acido 7 β -dicloroacetil-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21): Rf = 0,40; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{\max} en 264 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,67 μ ;

15 Acido 3-metoxi-7 β -(α -sulfo- α -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxílico, en forma de la sal disódica; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf \sim 0,10 - 0,20 (sistema: m-butanol/ácido acético/agua 67:10:23);

20 Acido 3-metoxi-7 β -(α -fenil-aminocarbonilacetilamino)-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23): Rf = 0,30; espectro de absorción ultravioleta (en etanol): λ_{\max} = 2,41 m μ y 266 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,65 μ ;

25 Acido 3-metoxi-7 β -metoxiacetilamino-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: acetato de etilo/piridina/ácido acético/agua 60:20:6:11): Rf = 0,30; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,64 μ ;

30

5. Acido 3-metoxi-7 β -(α -4-metilfeniltio-acetil-amino)-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23): Rf = 0,45; espectro de absorción ultravioleta (en etanol): λ_{\max} en 264 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,63 μ ;

10. Acido 7 β -benzoilacetilamino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30): Rf = 0,40; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{\max} = 267 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,66 μ ;

15. Acido 7 β -(3-cloropropionilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21): Rf = 0,30; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{\max} en 265 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,65 μ ;

20. Acido 7 β -cloroacetilamino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30): Rf = 0,50; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{\max} en 266 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,65 μ ;

30. Acido 7 β -(3-butenoil-amino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30):

Rf = 0,65.

5 Acido 3-metoxi-7 β -(α' -metiltio-acetilamino)-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30): Rf = 0,60; espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{max} en 266 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,7 μ ;

10 Acido 7 β -(bis-metoxicarbonil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30): Rf = 0,45; espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1 molar de hidrogenocarbonato sódico): λ_{max} en 268 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,64 μ ;

20 Acido 7 β -dibromoacetilamino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75:7,5:21): Rf = 0,3 a 0,4; espectro de absorción ultravioleta (en solución 0,1 molar acuosa de hidrogenocarbonato sódico): λ_{max} en 264 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,63 μ ;

25 Acido 3-metoxi-7 β -pivalilamino-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf 0,5 - 0,6 (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{max} 265 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 30. 5,66 μ ;

5. Acido 7β -(α -azido- α -fenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,4 - 0,5$ (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{max} \sim 267 \mu$; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en $4,66 \mu$ y $5,65 \mu$;

10. Acido 7β -(α -0,0'-dimetil-fosfona- α -fenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,4$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en etanol al 95 %): $\lambda_{max} \sim 266 \mu$; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en $5,66 \mu$;

15. Acido 3-metoxi- 7β -(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil-carbonilamino)-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,3 - 0,4$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en $5,65 \mu$;

20. Acido 7β -(4-aminometilfenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,25 - 0,3$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en ácido clorhídrico 0,1-n): $\lambda_{max} \sim 265 \mu$; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en $5,68 \mu$;

25. Acido 7β -(2,6-dimetoxi-benzoilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,50$ (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 38:24:8:30); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{max} \sim 267 \mu$; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en $4,66 \mu$ y $5,65 \mu$;

30.

5. Acido 7 β -(D- α -hidroxi- α -fenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, liofilizado en dioxano, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf \sim 0,35 (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 40:24:6:30), espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\text{max}} \sim 265 \text{ m}\mu$; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,66 μ ;

10. Acido 7 β -(1-amino-ciclohexil-carbonilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, como sal interna en forma amorfa, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf \sim 0,2 - 0,25 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en ácido clorhídrico 0,1-n): $\lambda_{\text{max}} \sim 264 \text{ m}\mu$; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,56 μ ;

15. Acido 3-metoxi-7 β -(4-piridiltio-acetil-amino)-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:24:4:30): Rf = 0,25 - 0,30, espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,65 μ ;

20. Acido 7 β -(α -4-amino-piridinio-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, como sal interna en forma amorfa, en el cromatograma de capa delgada (gel de sílice) Rf = 0,20 - 0,3 (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:24:4:30); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,65 μ ;

co/agua 40:24:6:30); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 265 \text{ m}\mu$; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en $5,64 \mu$;

5.

7β - \overline{D} - α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(3-tienil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,3 - 0,4$ (sistema: dietiléter); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 238 \text{ m}\mu$ y $276 \text{ m}\mu$;

10.

Acido 7β - \overline{D} - α -amino- α -(3-tienil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en agua a aproximadamente 5, en el ácido 7β - \overline{D} - α -amino- α -(3-tienil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,2 - 0,3$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en ácido clorhídrico 0,1-n): $\lambda_{\max} = 235 \text{ m}\mu$ y $270 \text{ m}\mu$;

15.

20.

7β - \overline{D} - α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(2-furil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,35$ (sistema: dietiléter); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = \sim 265 \text{ m}\mu$;

25.

Acido 7β - \overline{D} - α -amino- α -(2-furil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice): $R_f \sim 0,25$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en ácido clorhídrico 0,1-n): $\lambda_{\max} = 265 \text{ m}\mu$;

Acido 3-metoxi-7 β -(1-tetrazolil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:24:4:30): Rf = 0,35 - 0,45.

5.

Acido 3-metoxi-7 β -(1-metil-2-imidazolil-tio-acetilamino)-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:24:4:30): Rf = 0,3 - 0,4; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,66 μ ;

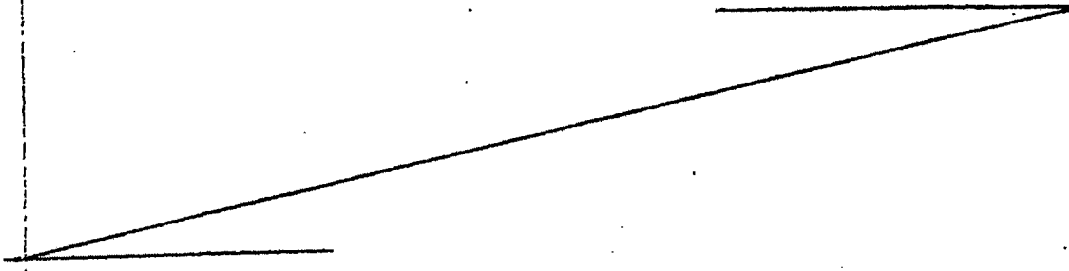
10.

Acido 3-metoxi-7 β -(1,2,4-triazol-3-iltio-acetilamino)-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:24:4:30): Rf = 0,3 - 0,4.

15.

Acido 7 β -azidoacetilamino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: n-butano/piridina/ ácido acético/ agua 42:24:4:30): Rf = 0,40; espectro de absorción ultravioleta (en etanol): λ_{max} en 264 m μ ; espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 4,65 μ y 5,64 μ .

20.



Ejemplo 13

5. Una mezcla de 1,0 g de ácido 7β -(D- α -amino- α -fenilacetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 10 cc de acetona se mezcla con 0,8 cc de trietilamina. Se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en agua, el pH se ajusta con ácido clorhídrico 2-n a un pH de 2,5 y el precipitado se filtra y se seca. El producto incoloro contiene el ácido 7β -(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1,3-diazol-1-ciclopentil)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico y muestra en el cromatograma de capa delgada (gel de sílice) un valor Rf de 0,40 (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 40:24:6:30).
- 10.

Ejemplo 14

15. Una suspensión de 0,100 g de ácido 7β -(D- α -amino- α -fenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 5 cc de cloruro metilénico absoluto se mezcla con 0,0364 g de trietilamina y se agita durante 10 minutos; de esta manera se disuelve la mayor parte del material. Se enfría entonces a -5° y en porciones se agregan en total 0,0652 g del complejo de trietilamina-trióxido de azufre (p.f. $89-90^{\circ}$).
20. Se agita durante 5 minutos a 0° y durante dos horas a 20° . La solución se trata con 0,9 mmol de α -etil-hexanoato de sodio y el producto precipitado se separa por filtración. Después de lavar con

- cloruro metilénico y dietiléter se seca el precipitado pulverulento, que contiene la sal disódica del ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -sulfoamino- α -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxílico, bajo alto vacío; cromatograma de capa delgada (gel de sílice):
5. Rf = 0,10 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 71,5:7,5:21); espectro de absorción ultravioleta (en agua): λ_{\max} = 267 m μ .

Ejemplo 15.

- A una solución enfriada de 0,100 g de dihidrocloruro de 4-guanilsemicarbazida en 0,6 cc de agua se agrega bajo agitación una solución de 0,037 g de nitrito sódico en 0,4 cc de agua, se agita durante 10 minutos a 0° y se eotca entonces a 0° a una solución ajustada con trietilamina a un pH de 7,5 de 0,186 g de ácido 7 β -(D- α -amino- α -fenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 4 cc de agua. Se agita durante una hora a 0°, el precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca. Se obtiene así el ácido 7 β -(D- α -(3-guanil-ureido)- α -fenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico que en el cromatograma de capa delgada (gel de sílice; revelado con vapor de yodo): muestra el Rf ~ 0,20-0,30
10. (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): λ_{\max} = 265 m μ .
- 15.
- 20.

Ejemplo 16

- Ampollas secas o viales, conteniendo 0,5 g de ácido 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxílico se preparan como sigue:
- 25

Composición (para 1 ampolla o vial)

3-metoxi-7 β -fenilacetil-

amino-3-cefem-4-carboxílico 0,5 g
Manita 0,05 g

5. Una solución esterilizada del ácido 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxílico y de la manita se somete bajo condiciones asépticas en ampollas de 5 cc ó viales de 5 cc al secado por congelación y las ampollas o viales se cierra y se comprueban.

Ejemplo 17

10. Ampollas secas o viales, conteniendo 0,5 g de la sal interna del ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenilglicil-amino)-3-cefem-4-carboxílico se preparan como sigue:

Composición (para 1 ampolla o vial)

Sal interna del ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenilglicil-amino)-3-cefem-4-carboxílico 0,5 g
15. Manita 0,05 g

20. Una solución acuosa esteril de la sal interna del ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenilglicil-amino)-3-cefem-4-carboxílico y de la manita se somete bajo condiciones asépticas en ampollas de 5 cc o viales de 5 cc al secado por congelación y las ampollas o viales se cierran y se comprueban.

Ejemplo 18

25. Capsulas, conteniendo 0,25 g de la sal interna del ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico se preparan como sigue:

Composición (para 4000 cápsulas)

Sal interna del ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicil-amino)-3-cefem-4-carboxílico 250.000 g.

Fécula de maiz	50.000 g
Polivinilpirrolidona	15.000 g
Estearato de magnesio	5.000 g
Etanol	q.s.

5. La sal interna del ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico y la fécula de maiz se mezclan y se humedece con una solución del polivinilpirrolidona en 50 g de etanol. La masa húmeda se impulsa a través de un tamiz con un ancho de malla de 3 mm y se seca a 45°. El granulado secado se pasa a través de un tamiz con un ancho de malla de 1 mm y se mezcla con 5 g de estearato de magnesio. La mezcla se llena en porciones de 0,320 g en cápsulas del tamaño 0.
- 10.

Ejemplo 19

15. Se mezclan 256,3 g de 3-metoxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo con una mezcla de 250 cc de misol en 1200 cc de cloruro metilénico y a 0° se trata con 1200 cc de ácido trifluoracético previamente enfriado a 0°. Se deja reposar durante 30 minutos a 0° y la mezcla de reacción se diluye en el plazo de 15 minutos con 12000 cc de una mezcla 1:1 de dietil éter y éter de petróleo enfriada a 0°. La sal de ácido trifluoracético del ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico se separa por filtración, se lava con dietiléter, se seca bajo presión reducida y se disuelve en 1900 cc de agua. Para retirar las impurezas teñidas amarillamente se lava con 900 cc de acetato de etilo; el líquido de lavado orgánico se desecha y la solución acuosa (pH ~1,5) se ajusta con una solución al 20 % de trietilamina en metanol a
- 20.
- 25.



- un ph de 4,5. La sal interna del ácido 3-metoxi-7 /3^β-(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico cristaliza como dihidrato en forma de prismas incoloros y después de mezclar con 1800 cc de acetona y agitar durante 2 horas a 0° se filtra, p.f. 175 - 177° (bajo descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +138^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1 en ácido clorhídrico 0,1-n); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico): $\lambda_{max} = 265 m\mu$ ($\epsilon = 6500$); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas en 2,72 μ , 2,87 μ , 3,14 μ , 3,65 μ , 5,68 μ , 5,90 μ , 6,18 μ , 6,27 μ , 6,37 μ , 6,56 μ , 6,92 μ , 7,16 μ , 7,58 μ , 7,74 μ , 7,80 μ , 8,12 μ , 8,30 μ , 8,34 μ , 8,52 μ , 8,65 μ , 8,95 μ , 9,36 μ , 9,55 μ , 10,02 μ , 10,38 μ , 10,77 μ , 11,70 μ , 12,01 μ , 12,15 μ , 12,48 μ , 12,60 μ , 1,287 μ , 13,45 μ y 14,30 μ , Microanálisis (C₁₆H₁₇O₅N₃S · 2H₂O; peso molecular: 399,42): calculado: C 48,11 %, H 5,30 %, N 10,52 % y S 8,03 %; hallado: C 47,86 %, H 5,27 %, N 10,47 % y S 8,00 %.

Ejemplo 20

- Una mezcla de 0,05 g de 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 0,5 cc de sulfóxido dimetilico se mezcla con 5 μ l de etil-diisopropilamina y se deja reposar durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con tolueno, se lava con agua, ácido clorhídrico 2-n y una solución concentrada de cloruro sódico en agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene una mezcla aproximadamente 6:4 del 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo y del 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, que se puede separar por cromatografía en 50 g de gel de sílice. Con una mezcla 4:1 de tolueno y acetato de etilo de eluye el 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-2-cefem-4 α -car-



- boxilato de difenilmetilo, p.f. 174 - 177° después de recris-
talizar en una mezcla de cloruro metilénico y pentano; segui-
do del 3-metoxi-7-β-fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato
de difenilmetilo con $R_f \sim 0,37$ (sistema: tolueno/acetato de
5. etilo 1:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuo-
so al 95 %): $\lambda_{mx} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6340$), $\lambda_{mx} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon =$
6350) y $\lambda_{\text{escalón}} = 281 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5600$); espectro de absor-
ción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas característi-
cas en $2,94 \mu$, $3,02 \mu$, $5,62 \mu$, $5,83 \mu$, $5,93 \mu$, $6,36 \mu$ y $6,70 \mu$.
10. Ejemplo 21
- En forma similar se obtiene el 3-metoxi-7-β-(D-α-terc.
butiloxicarbonilamino-α-fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carbo-
xilato de difenilmetilo amorfo, que se puede liofilizar en
dioxano, cromatograma de capa delgada (gel de sílice: revela-
do con iodo): $R_f \sim 0,33$ (sistema: dietiléter); $[\alpha]_D^{20} =$
15. $12 \pm 1^\circ$ ($c = 0,98$ en cloroformo); espectro de absorción ultra-
violeta (en etanol) $\lambda_{mx} = 264 \mu$ ($\epsilon = 6300$); espectro de ab-
sorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas caracterís-
ticas en $2,94 \mu$, $5,62 \mu$, $5,84 \mu$, $5,88 \mu$ (escalón), $6,25 \mu$ y
20. $6,71 \mu$; que se puede obtener por isomerización del corres-
pondiente 3-metoxi-7-β-(D-α-terc.butiloxicarbonilamino-α-fe-
nil-acetilamino)-2-cefem-4-α-carboxilato de difenilmetilo,
p.f. 166 - 168° después de recristalizar en una mezcla de
cloruro metilénico y pentano: $[\alpha]_D^{20} = +178^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,771$
25. en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice;
revelado con iodo); $R_f \sim 0,61$ (sistema dietiléter); espec-
tro de absorción infrarrojo (en etanol): $\lambda_{mx} = 257 \text{ m}\mu$
($\epsilon = 3550$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro
metilénico): bandas características en $2,96 \mu$, $5,63 \mu$, $5,74 \mu$,
30. $5,85 \mu$ (escalón), $5,92 \mu$, $6,16 \mu$, $6,64 \mu$ (escalón) y $6,72 \mu$,

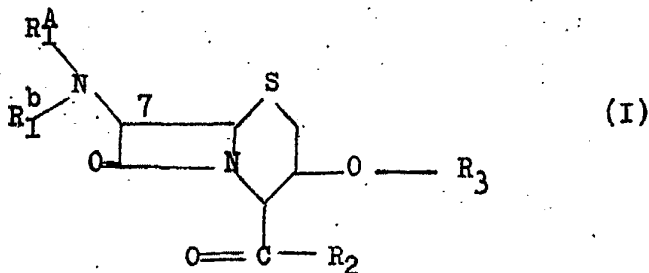


5. pudiéndose separar una mezcla obtenida según la presente invención de ambos compuestos mediante cromatografía en gel de sílice y elución con dietiléter; aquí se puede extraer por lavado primero el producto de partida aún existente y después el 3-metoxi-7β-(D-α-terc.butiloxycarbonilamino-α-fenilacetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo deseado.

N O T A

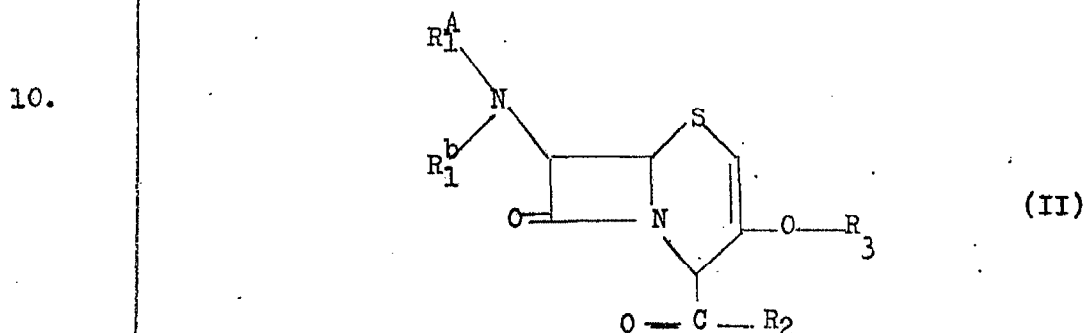
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a Solicitudes de Patentes, presentadas en Suiza, bajo los números y fechas siguientes: 9788/72, de 29 de Junio de 1.972; 12195/75, de 17 de Agosto de 1.972; 18722/72 de 22 de Diciembre de 1.972; 2655/73, de 23 de Febrero de 1.973 y 7389/73, de 23 de Mayo de 1.973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ACIDO 7 /3-AMINO-3-CEFEM-3-01-4-CARBOXILICOS O-SUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido 7 /3-amino-3-cefem-3-01-4-carboxílico-0-sustituídos de fórmula:





5. en la que R_1^A representa un grupo amino-protector y R_1^b significa hidrógeno o un grupo acilo Ac, ó R_1^A y R_1^b juntos representan un grupo amino protector bivalente, R_2 significa hidroxilo o un resto que junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo protegido, y R_3 significa un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, ó un grupo acilo, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, caracterizado porque un compuesto de 2-cefem de fórmula:



15. o una sal del mismo se isomeriza al correspondiente compuesto de ácido 7 /3-amino-3-cefem-3-ol-4-carboxílico O-sustituido y, si se desea un compuesto obtenido con grupo formador de sal se aísla como sal o como compuesto libre.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II donde R_1^A representa un grupo amino protector R_1^A , que significa un grupo acilo Ac, donde los grupos funcionales libres, en caso dado existentes pueden estar protegidos, R_1^b significa hidrógeno y R_2 representa un grupo hidroxilo eterado que forma con la agrupación $-C(=O)$ un grupo carboxilo esterado, donde los grupos funcionales en caso dado existentes en un grupo carboxilo esterizado de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ pueden estar protegidos.

30. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, carac-



terizado porque R_2^A representa un grupo 1-fenilalcoxi inferior en caso dado sustituido, tal como el grupo difenilmeto-
xi.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R_2^A representa un grupo alcoxi inferior, en caso dado halógeno-sustituido, tal como alcoxi inferior λ -poliramificado, por ejemplo, terc.butiloxi, o 2-halógeno-alcoxi inferior, tal como 2,2,2-tricloroetoxi.

10. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque el producto de partida de fórmula II se trata con un medio débilmente básico y el compuesto de 3-cefem deseado se aísla.

15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como agente de isomerización se emplea una base orgánica débil nitrogenosa.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como agente de isomerización se emplea una base heterocíclica terciaria de carácter aromático, o una base terciaria alifática, azacicloalifática o alifática.

20. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque como agente de isomerización se emplea una base del tipo piridina, tal como piridina o una trialquilo inferior-amina, tal como trietilamina.

25. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 ú 8, caracterizado porque como agente de isomerización se emplea una mezcla de una base del tipo piridina y de una N,N,N-trialquilo inferior-amina por ejemplo, piridina y trietilamina.

30. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 - 9, caracterizado porque la isomerización se efectúa



en presencia de un derivado de un ácido carboxílico que sea adecuado para la formación de un anhídrido mixto, tal como de un anhídrido o cloruro del ácido carboxílico.

5. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a - 4, caracterizado porque el producto de partida de 2-cefem de fórmula II se oxida en la posición 1 y, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida de los 1-óxidos de los compuestos de 3-cefem de fórmula I se separa y el 1-óxido así obtenible del correspondiente compuesto de 3-cefem de fórmula I se reduce.
10. 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque como agentes de oxidación se emplean perácidos inorgánicos que muestran un potencial de reducción de como mínimo + 1,5 voltios y se componen de elementos no metálicos, perácidos orgánicos o mezclas de peróxido de hidrógeno y ácidos, especialmente de ácidos carboxílicos orgánicos, con una constante de disociación de 10^{-5} como mínimo.
15. 13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque se emplean ácidos percarboxílicos o persulfónicos.
20. 14.- Procedimiento según las reivindicaciones 12 ó 13, caracterizado porque se emplean ácidos percarboxílicos en presencia de un ácido con una constante de disociación de 10^{-5} como mínimo.
25. 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 - 14, caracterizado porque un 1-óxido de un compuesto de 3-cefem obtenido se reduce por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, cationes reductores de estaño, hierro, cobre o manganeso, aniones reductores de ditionita, iodo, o cianuro de hierro-III, compuestos de fósforo orgáni-
- 30.



cos o inorgánicos trivalentes reductores, compuestos de haloge-
nosilano reductores, que muestran como mínimo un átomo de
hidrógeno enlazado al átomo de silicio, sales reductores de
clorometilen-iminio cuaternarias o hidruros de metal comple-
jos.

5.

16.- Procedimiento según la reivindicación 15, ca-
racterizado porque como agente de reducción se emplea tri-
cloruro de fósforo.

10.

17.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 11 - 14, caracterizado porque como agente de reducción
se emplea dicloruro de borano.

15.

18.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1 - 17, caracterizado porque en un compuesto obtenido
de fórmula I un grupo amino protector R_1^A o un grupo acilo R_1^b
se disocia y en un compuesto obtenido el grupo amino, sin sus-
tituir, se protege, por ejemplo, por acilación.

20.

19.- Procedimiento según la reivindicación 18,
caracterizado porque en un compuesto obtenido de fórmula I,
donde un grupo carboxilo $-C(=O)-O-R_2$ representa preferente-
mente un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, por esteri-
zación, inclusive sililización, y R_1^b significa hidrógeno, y
el grupo protector amino R_1^A representa un grupo acilo Ac ade-
cuado, estos se disocian por tratamiento con un agente forma-
dor de imidohaluro, reacción del imidohaluro formado con un
alcohol, y disociación del aminoéter formado en un medio
acuoso o alcohólico y en un compuesto obtenido del grupo ami-
no sin sustituir se protege, por ejemplo, por acilación.

25.

20.- Procedimiento según una de las reivindica-
ciones 1 - 19, caracterizado porque es un compuesto obteni-
do con un grupo carboxilo $-C(=O)-O-R_2^A$ protegido, fácilmen-

30.



te transformable en el grupo carboxilo libre, éste se transforma en el grupo carboxilo libre.

5. 21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20, caracterizado porque en un compuesto obtenido con un grupo carboxilo libre, éste se protege.

10. 22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque en el procedimiento de la presente invención o en las medidas adicionales en caso dado a realizar, los grupos funcionales libres que no participan en la reacción, en los productos de partida o en los compuestos obtenibles según el presente procedimiento, están pasajeramente protegidos y, en cada caso, después de efectuada la reacción, si se desea, se liberan.

15. 23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque los compuestos que se obtienen en como productos intermedios se emplean como productos de partida y las restantes etapas del procedimiento se realizan con éstos, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

20. 24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 23, caracterizado porque los productos de partida se emplean en forma de derivados o se forman durante la reacción.

25. 25.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 24, caracterizado porque se preparan los compuestos de 3-cefem de fórmula I según la reivindicación 1, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, donde R_1^A significa un resto acilo contenido en un derivado N-acílico de un compuesto de ácido 6/3-amino-penam-3-carboxílico o 7 /3-amino-3-cefem-4-carboxílico obtenible por vía fermentativa o bio-, semi- o totalmente sintética, R_1^b significa

30.



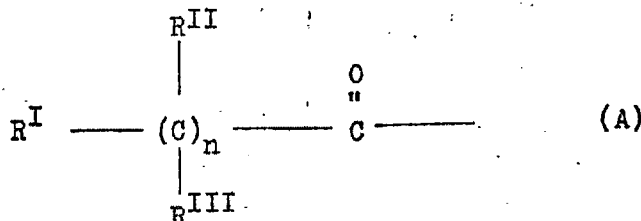
5. hidrógeno, R_2 significa hidróxi, alcoxi, inferior, en caso dado sustituido, aciloxi, trialquilo inferior-silicoxi, o amino en caso dado sustituido, o hidrazino y R_3 significa alquilo inferior, alqueno inferior, fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido, alcancilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo o bencilo, en caso dado sustituido, o donde R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado, y R_1^A y R_1^B juntos representan un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butilo sustituido preferentemente en la posición 2 y, en caso dado, en la posición 4.
10. 26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 24, caracterizado porque se preparan los compuestos de 3-cefem de fórmula I según la reivindicación 1, además las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, donde R_1^A significa un resto acilo contenido en un derivado N-acílico de un compuesto de ácido 6 /3-amino-penam-3-carboxílico o 7 /3-amino-3-cefem-4-carboxílico obtenible por vía fermentativa o biosintética, o un resto acilo presente en los derivados N-acílicos altamente eficaces de compuestos de ácido 6 /3-amino-penan-3-carboxílico o 7 /3-amino-3-cefem-4-carboxílico, R_1^B significa hidrógeno, R_2 significa hidroxí, alcoxi inferior, 2-halógeno-alcoxi inferior, fenaciloxi, 1-fenilalcoxi inferior con 1-3 restos de fenilo, en caso dado sustituidos por alcoxi inferior o nitro, alcanoiloximetoxi inferior, α -aminoalcanoiloxi inferior-metoxi, alcoxi inferior-carboniloxi o alcanoiloxi inferior, y R_3 significa alquilo inferior, alqueno inferior, 1-fenilalquilo inferior, alcanoil inferior, alcoxi inferior-carbonilo o benzoi-
lo, o donde R_2 y R_3 tienen los significados indicados y R_1^A y R_1^B juntos representan un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno sus-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



tituido en la posición 2 por fenilo, en caso dado sustituido, que en la posición 4 contiene, en caso dado, los grupos de alquilo inferior.

5. 27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 16, 18, 20, 22, 24, 26, caracterizado porque se preparan compuestos de 3-cefem de fórmula I, según la reivindicación 1, además las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, donde R_1^b , R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la reivindicación 26 y R_1^A significa el grupo de fórmula

10.



15.

en la que n significa 0 y R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo cicloalifático o aromático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, preferentemente de carácter aromático, un grupo hidroxilo o mercapto funcionalmente modificado, por ejemplo, esterizado o eterado, o un grupo amino, en caso dado sustituido, o donde n significa 1, R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde el resto heterocíclico es preferentemente de carácter aromático y/o lleva un átomo de nitrógeno cuaternario, un grupo hidroxilo o mercapto, en caso dado funcionalmente modificado, preferentemente eterado o esterizado, un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, un grupo

20.

25.

30.

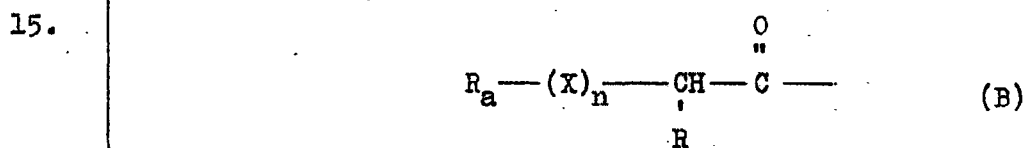


5. acilo, un grupo amino, en caso dado sustituido o un grupo azido, y cada uno de los restos R^{II} y R^{III} significa hidrógeno, o donde n significa 1, R^I significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático; en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático; en caso dado sustituido, donde el resto heterocíclico tiene preferentemente carácter aromático, R^{II} significa un grupo hidroxilo o mercapto, en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, esterizado o eterado,
10. tal como un átomo de halógeno, un grupo amino, en caso dado sustituido, un grupo carboxilo o sulfo, en caso dado funcionalmente modificado, un grupo fosfono, en caso dado O-mono- u O,O'-disustituido, o un grupo azido, y R^{III} significa hidrógeno, o donde n significa 1, cada uno de los restos R^I y R^{II}
15. significa un grupo hidroxilo funcionalmente modificado, preferentemente esterizado o eterado, o un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, y R^{III} significa hidrógeno, o donde n significa 1, R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, R^{II} y R^{III} ,
20. juntos, significan un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático, en caso dado sustituido, enlazado mediante un doble enlace con el átomo de carbono, o donde n significa 1 y R^I significa un resto hidrocarburo cicloalifático, alifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde los restos heterocíclicos tienen preferentemente carácter aromático, R^{II} significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o ara-
- 30.



5. lifático, en caso dado sustituido, y R^{III} significa hidrógeno, o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o donde R₂ y R₃ tiene los significados arriba indicados y R₁^A y R₁^B juntos forman un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno conteniendo en la posición 2 fenilo en caso dado sustituido, que en la posición 4 contiene, en caso dado, dos grupos de alquilo inferior.

10. 28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 24, caracterizado porque se preparan compuestos 3-cefem o 2-cefem de fórmula I según la reivindicación 1, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, donde R₁^B significa hidrógeno, R₁^A significa hidrógeno, un grupo acilo de fórmula



20. en la que X significa oxígeno o azufre, n significa 0 ó 1, y R_b significa hidrógeno, o, cuando n representa 0, significa amino en caso dado protegido, carboxi, sulfo o hidroxilo o O-alquilo inferior-fosfona o O,O'-dialquilo inferior-fosfona, o un resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde el grupo amino y el grupo carboxi están en caso dado protegidos, R_a significa

25. fenilo, hidroxifenilo, hidroxilo-clorofenilo, tienilo, piridino, aminopiridinilo, furilo, isotiazolilo, tratazolilo o 1,4-ciclohexadienilo, pudiendo en tales restos estar protegidos los sustituyentes hidroxilo por grupos acilo, y X, m y R_b tienen los significados indicados en la reivindicación 27,

30. o un resto 5-amino-5-carboxivalerilo donde el grupo amino y



5. el grupo carboxi están en caso dado protegidos, R_2 significa hidroxí, alcoxi inferior, 2-halogenoalcoxi inferior, difenilmetoxi en caso dado sustituido o trialquilo inferior-sililoxi, R_3 significa alquilo inferior; alquenilo inferior, fenilalquilo inferior, alcanoiló inferior o alcoxi inferior-carbonilo.

10. 29.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 24, caracterizado porque se preparan los compuestos 3-cefem de fórmula I según la reivindicación 1, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, donde R_1^A significa el resto acilo de fórmula B según la reivindicación 28, donde R_a significa fenilo, X significa oxígeno, m es 0 ó 1, R_b significa hidrógeno o, cuando m es 0 significa amino o hidroxí, en caso dado protegido, o un resto 5-amino-5-carboxilo-valerilo, donde el grupo amino y el grupo carboxi están en caso dado protegidos, R_1^b significa hidrógeno, R_2 significa hidroxí, alcoxi inferior, en caso dado halógeno-sustituido en la posición 2 o difenilmetoxi, en caso dado sustituido por alcoxi inferior y R_3 significa alquilo inferior.

20. 30.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 24, caracterizado porque se preparan los compuestos de 3-cefem de fórmula I según la reivindicación 1 o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, donde R_1^A significa el resto acilo de fórmula B según la reivindicación 28, donde R_a significa fenilo, 4-hidroxifenilo, 2-tienilo, 4-isotiazolilo o 1,4-ciclohexadienilo y X, m y R_b tienen el significado indicado en la reivindicación 27, o significa un resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde el grupo amino y carboxilo están asimismo protegidos, R_1^b significa hidrógeno, R_2 significa hidroxí, alcoxi inferior, en caso dado sustitui-

25.

30.



do por halógeno en la posición 2, difenilmetoxi en caso dado sustituido por alcoxi inferior, o trialquilo inferior sililoxi, y R_3 significa alqueno inferior o fenil-alquilo inferior.

5. 31.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se preparan los ácidos 7 /3-(D- α -amino- α - R_a -acetilamino)-3-alcoxi inferior-4-carboxílicos, donde R_a significa fenilo, 4-hidroxifenilo, 2-tienilo o 1,4-diclohexadienilo, y el alcoxi inferior contiene hasta 4 átomos de carbono, y las sales internas del mismo.

10. 32.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se preparan el ácido 3-metoxi-7 /3-fenilacetilamino-3-cefem-4- carboxílico o las sales del mismo.

15. 33.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 24, caracterizado porque se prepara el 3-metoxi-7 /3-(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenilacetil-amino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

20. 34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se preparan el ácido 3-metoxi-7 /3-(D- α -fenilglicil-amino)-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo.

25. 35.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se prepara la sal interna del ácido 3-metoxi-7 /3-(D- α -fenilglicil-amino)-3-cefem-4-carboxílico.

30. 36.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se preparan el ácido 3-n-butiloxi-7 /3-(D- α -fenilglicilamino)-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo.



- 37.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se preparan el ácido 7 /3- \overline{D} - α -amino- α -(2-tienil)-acetilamino $\overline{7}$ -3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo.
5. 38.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se preparan el 7 /3- \overline{D} - α -amino- α -(4-hidroxi-fenil)-acetil-amino $\overline{7}$ -3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo.
10. 39.- Procedimiento según una de las reivindicación 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se preparan el ácido 3-etoxi-7 /3-(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo.
15. 40.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se preparan el ácido 3-benciloxi-7 /3-(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo.
20. 41.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se preparan el ácido 7 /3- \overline{D} - α -amino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino $\overline{7}$ -3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo.
25. 42.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 20 y 22 - 24, caracterizado porque se prepara el 7 /3-(5-benzoilamino-5-difenilmetoxicarbonil-valerilamino)3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.
30. 43.- Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido 7 /3-amino-3-cefem-3-ol-4-carboxílicos o susti-



tuidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 145 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 31 OCT. 1975

CIBA GEIGY A.G.-

L. GOMEZ ACEBO Y RODRIGUEZ
p. p. Elencado L. Gorta Ferrnandez