

434.476

PATENTE DE INVENCION

Ref. Case 4-9255/+

Int. Cl.². C 07 D

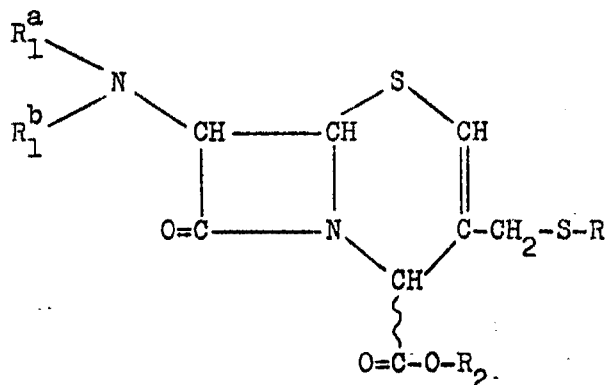
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ACIDO
7-N-R₁^a-N-R₁^b-AMINO-3-R-TIOMETIL-2-CEFEM-4 ξ -CARBO
XILICO.

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

La presente invención se refiere a un nuevo
procedimiento para la obtención de compuestos de áci
do 7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-3-R-tiometil-2-éfem-4 ξ -carbo
xílico de fórmula:



5

10

15

20

donde R significa un resto hidrocarburo alifático inferior ó un resto heterocíclico enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el azufre, con 1 a 4 átomos de carbono de anillo y, en caso dado, un ulterior heteroátomo de anillo del grupo oxígeno y azufre, R_1^a significa hidrógeno, un grupo protector amino R_1^A , y R_1^b significa hidrógeno ó un grupo acilo Ac, ó R_1^a y R_1^b juntos significan un grupo protector amino divalente, y R_2 significa hidrógeno ó un resto R_2^A que forma, junto con la agrupación $-C(=O)-O$ un grupo carboxilo protegido, ó las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.

Un resto hidrocarburo alifático inferior R es, en primer lugar, alquilo inferior y en especial metilo, así como alquénilo inferior ó alquínilo inferior.

25

Un resto heterocíclico R arriba definido es, por ejemplo, un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, bícyclico, preferentemente son embargo monocíclico, que tiene propiedades aromáticas ó puede estar parcialmente saturado.

30

Un grupo amino protector R_1^A es, por ejemplo, uno de los grupos en general conocidos de esta clase, tal como un grupo triarilmetilo, por ejemplo, el grupo tritilo, ó un

grupo sililo orgánico, tal como un grupo trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, el grupo trimetilsililo, así como un correspondiente grupo estannilo orgánico, ó, en primer lugar, un grupo acilo Ac. Un grupo acilo Ac significa en primer lugar, el resto acilo de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático, aralifático, heterocíclico ó heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, (inclusive el ácido fórmico) conteniendo un resto acilo de éstos preferentemente hasta 20 átomos de carbono, así como el resto acilo de un semiderivado del ácido carboxílico, tal como de un semiéster ó semiamida correspondiente.

Un grupo protector amino bivalente, formado por los restos R_1^a y R_1^b juntos es, especialmente, el resto acilo bivalente de un ácido dicarboxílico orgánico, en primer lugar el resto diacilo de un ácido dicarboxílico aromático o alifático, además, el resto acilo de un ácido α -aminoacético, preferentemente sustituido en la posición α , por ejemplo, conteniendo un resto aromático ó 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 de alquilo inferior, tales como grupos metilo. Los restos R_1^a y R_1^b pueden representar juntos también un resto ilideno orgánico, tal como un resto alifático, ciclialifático, cicloalifático-alifático ó aralifático.

Un grupo carboxilo protegido, de fórmula $-C(=O)-O-R_2^A$ es, en primer lugar, un grupo carboxilo esterificado, pero puede ser también un grupo anhídrido, generalmente mixto.

El grupo R_2^A puede representar un resto orgánico que, junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxi

lo esterificado, preferentemente de fácil disociación; tales restos son, por ejemplo, los restos hidrocarburo alifáticos, ciclialifáticos, ciclialifáticos-alifáticos, aromáticos ó aralifáticos de ésta clase, en caso dado sustituidos, así como los restos heterocíclicos y heterocíclico-alifáticos.

El grupo R_2^A puede significar también un resto sililo orgánico, así como un resto organometálico, tal como un resto estannilo orgánico correspondiente, especialmente un resto sililo ó estannilo sustituido por 1 a 3 restos de hidrocarburo, en caso dado sustituidos, tales como restos hidrocarburo alifáticos, por ejemplo, un grupo dialquilo inferior-halogenosililo ó trialquilo inferior-sililo ó -estannilo, ó también un grupo sililo ó estannilo disustituido, sustituidor de dos grupos carboxilo $-C(=O)-O$, tal como di-alquilo inferior-sustituido.

Un resto R_2^A formador con la agrupación $-C(=O)-O$ de un grupo anhídrido, preferentemente mixto es, preferentemente, el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, tal como alifático, ciclialifático, ciclialifático-alifático, aromático ó aralifático, ó un semiderivado del ácido carbónico, tal como un semiéster de ácido carbónico.

Sustituyentes en los restos heterocíclicos R son, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente metilo, hidroxialquilo inferior, por ejemplo, hidroximetilo, cicloalquilo, por ejemplo, ciclopentilo ó ciclohexilo, arilo, tal como fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, por ejemplo, cloro ó nitro, arilalquilo inferior, tal como bencilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, como un resto fenilo, ó heterociclilo, tal como furilo, tienilo ó oxazolilo, ó grupos funcionales, tales como halógeno, amino en caso dado sustituido.

5 tal como amino mono- ó disustituído por alquilo inferior, ni-
tro, alcoxi inferior, ó carboxi, en caso dado funcionalmente
modificado, tal como carboxi, carboxi esterificado, tal como
alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, en caso dado sustitui-
do, tal como por N-mono- ó N,N-dialquilo inferior, ó ciano,
así como oxo ú oxido, pudiendo estar presentes uno ó varios
de tales sustituyentes, que estan unidos en primer lugar con
átomos de carbono del anillo, pero también, especialmente el
alquilo inferior y el oxido, con átomos de nitrógeno del ani-
10 llo.

Los restos heterocíclicos R son, en primer lugar,
los restos monocíclicos, diaza-, triaza-, tetraza, tiaz-,
tiadiaz-, tiatriaza-, oxaza- ó oxadiazacíclicos de cinco
miembros, en caso dado sustituidos, conteniendo, por ejemplo,
15 los sustituyentes arriba mencionados, especialmente alquilo
inferior, por ejemplo, metilo, de carácter aromático, o res-
tos correspondientes en caso dado sustituidos, conteniendo,
por ejemplo, los sustituyentes arriba mencionados, con anillo
bencénico condensado, tales como los restos benzodiaz- ó ben-
20 zoxaazacíclicos, restos monocíclicos, monoaza- ó diazacícli-
cos de seis miembros, en caso dado sustituidos, conteniendo,
por ejemplo, los sustituyentes arriba mencionados, en primer
lugar óxido, de carácter aromático, ó correspondientes res-
tos parcialmente saturados, en caso dado sustituidos, conte-
25 niendo, por ejemplo, los restos arriba mencionados, en pri-
mer lugar oxo, ó restos en caso dado sustituidos, por ejem-
plo, conteniendo los sustituyentes arriba mencionados, bicí-
clicos, triaza- ó tetrazacíclicos, de carácter aromáticos ó
los restos correspondientes parcialmente saturados, en caso
30 dado sustituidos, por ejemplo por los sustituyentes arriba

mencionados, en primer lugar oxo.

Restos heterocíclicos monocíclicos, de cinco miembros R, preferentes ó los correspondientes restos benzoheterocíclicos R son, entre otros, por ejemplo, 2-imidazolilo, triazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior y/ó fenilo, por ejemplo, s-triazol-2-ilo, 5-metil-s-triazol-2-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, ó 4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, fenilo ó halógenofenilo, por ejemplo, 1H-5-tetrazolilo, 1-metil-1H-5-tetrazolilo, 1-fenil-1H-5-tetrazolilo, ó 1-(4-clorofenil)-1H-5-tetrazolilo, tiazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior ó tienilo, por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-(2-tienil)-2-tiazolilo ó 4,5-dimetil-2-tiazolilo, tiadiazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo ó 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, tiazotriazolilo, por ejemplo, 1,2,3,4-tiazotriazolil-5-ilo, oxazolilo ó isoxazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior ó fenilo, por ejemplo, 5-oxazolilo, 4-metil-5-oxazolilo, 2-oxazolilo, 4,5-difenil-2-oxazolilo ó 3-metil-5-isoxazolilo, oxadiazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, fenilo, nitrofenilo ó tienilo, por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo ó 2-(tienil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, benzimidazolilo, en caso dado sustituido por halógeno, por ejemplo 2-benzimidazolilo ó 5-cloro-2-benzimidazolilo, ó benzocazolilo en caso dado sustituido por halógeno ó nitro, por ejemplo, 2-benzoxazolilo, 5-nitro-2-benzoxazolilo ó 5-cloro-2-benzoxazolilo.

Restos monocíclicos, de seis miembros, heterocíclicos, R preferentes ó los correspondientes restos parcialmente saturados son, entre otros, 1-óxido-piridilo, en caso dado sustituido por halógeno, por ejemplo, 1-óxido-2-piridilo
5 ó 4-cloro-1-óxido-2-piridilo, N-óxido-piridazinilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno, por ejemplo, 2-óxido-6-piridazinilo, 3-cloro-1-óxido-6-piridazinilo, 3-metil-2-óxido-6-piridazinilo, 3-metoxi-1-óxido-6-piridazinilo, 3-etoxi-1-óxido-6-piridazinilo, 3-n-butiloxi-1-óxido-6-piridazinilo ó 3-(2-etilhexiloxi)-1-óxido-6-piridazinilo, ó 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, amino, dialquilo inferior-amino ó carboxi, por ejemplo, 2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, 6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, 5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, 6-amino-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, 6-dimetilamino-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, 5-carboxi-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo ó 6-carboxi-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo.

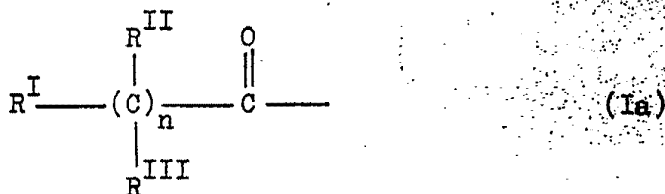
Restos heterocíclicos, bicíclicos, en caso dado parcialmente saturados, R son, entre otros, triazolopiridilo, por ejemplo, 3-s-triazolo[4,3-a]piridilo ó 5-v-triazolo[4,5-b]piridilo ó purinilo, en caso dado sustituido por halógeno y/ó alquilo inferior, por ejemplo, 2-purinilo, 6-purinilo ú 8-cloro-2-metil-6-purinilo, además, 2-oxo-1,2-dihidro purinilo, por ejemplo, 2-oxo-1,2-dihidro-6-purinilo.

Un grupo acilo Ac esta especialmente por un resto acilo de un ácido carboxílico orgánico ó de un semiderivado de ácido carbónico contenido en un derivado N-acílico, de origen natural ú obtenible por vía bio-, semi- ó totalmente sintética, preferentemente de eficacia farmacológica, de compuestos de ácido 6-amino-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico ó de á-

cido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico, especialmente del ácido 6-amino-penicilánico ó 7-amino-cefaloesporánico, ó un resto acilo fácilmente dissociable, especialmente de un semiderivado de ácido carbónico.

5 Un resto acilo Ac contenido en el derivado N-acílico farmacológicamente activo de un compuesto de ácido 6-amino-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico ó ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico es, en primer lugar, un grupo de fórmula

10



15

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

20

25

30

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

dado sustituido, y R^{III} significa hidrógeno ó un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, en caso dado sustituido.

5 En los grupos acilo arriba mencionados de fórmula Ia, por ejemplo, n significa 0 y R^I significa hidrógeno ó 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 acilo está en primer lugar por el resto acilo de un se
10 miéster de ácido carbónico, tal como un resto alcoxi inferior-carbonilo, 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilo ó fenilalcoxi inferior-carbonilo, ó un grupo sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de me
15 tal alcalino, un grupo fenilo, naftilo ó tetrahidronaftilo, en caso dado sustituido, preferentemente por hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, aciloxi, donde acilo está en primer lugar por el resto acilo de un semiéster de ácido car
20 bónico, tal como el resto alcoxi inferior-carbonilo, 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilo ó fenilalcoxi inferior-carbonilo, y/ó halógeno, por ejemplo, cloro, un grupo heterocíclico, en caso dado sustituido, por ejemplo por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/ó fenilo, que a su vez puede llevar
25 sustituyentes, por ejemplo, cloro, tal como un grupo 4-isoxazolilo, ó 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
30 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 hidroxilo, aciloxi, donde acilo tiene el significado arriba

indicado, y/ó halógeno, por ejemplo, cloro, ó por un grupo alquilo inferior sustituido por amino, en caso dado protegido y/ó carboxi, por ejemplo, un resto 3-amino-3-carboxi-butilo con grupo amino y/ó carboxi en caso dado protegido, por ejemplo, grupo amino ó acilamino sililado, tal como trialquilo inferior-sililado, por ejemplo, trimetilsililado, tal como el grupo alcancilo inferior-amino, halógenoalcancilo inferior-amino ó ftaloilamino, y/ó el grupo carboxi sililado, tal como trialquilo inferior-sililado, por ejemplo, trimetilsililado, ó esterizado, tal como esterizado por alquilo inferior, 2-halógeno-alquilo inferior ó fenilaquilo inferior, por ejemplo, difenilmetilo, por un grupo alquenilo inferior, por un grupo fenilo, en caso dado sustituido, tal como conteniendo en caso dado, hidroxí y/ó halógeno, por ejemplo, acilado como arriba se ha indicado, por ejemplo cloro, además aminoalquilo inferior, acilado, por ejemplo, como arriba se ha indicado, en caso dado protegido, por ejemplo, como arriba indicado, tal como aminometilo, ó feniloxi que lleva hidroxí acilado, en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado y/ó halógeno, por ejemplo, cloro, un grupo piridilo, en caso dado sustituido por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, ó en caso dado protegido, por ejemplo, por amino ó aminometilo, acilado como arriba indicado, por ejemplo, el grupo 4-piridilo, piridino, por ejemplo, 4-piridino, tienilo, por ejemplo, 2-tienilo, furilo, por ejemplo, 2-furilo, imidazolil, por ejemplo, 1-imidazolilo ó tetrazolilo, por ejemplo, el grupo 1-tetrazolilo, un grupo alcoxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, el grupo metoxi, un grupo feniloxi, en caso dado sustituido, tal como en caso dado protegido, por ejemplo, conteniendo hidroxí acilado como

arriba indicado y/ó halógeno, tal como cloro, un grupo alquil
tio inferior, por ejemplo, n-butiltio ó alqueniltio inferior,
por ejemplo, aliltio, un grupo feniltio, en caso dado susti-
tuído, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo,
5 piridiltio, por ejemplo, 4-piridiltio, 2-imidazoliltio, 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, 1,2,4-tia-
diazol-2-iltio, tal como 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio, ó
5-tetrazoliltio, tal como 1-metil-5-tetrazoliltio, un átomo
10 de halógeno, especialmente un átomo de cloro ó de bromo, un
grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, tal
como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo
ó etoxicarbonilo, ciano ó carbamoilo, en caso dado N-sustitu-
do, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó fe-
15 nilo, un grupo alcanoilo inferior, en caso dado sustituido,
por ejemplo, acetilo ó propionilo ó benzoilo, ó un grupo azi-
do, y R^{II} y R^{III} significan hidrógeno, ó n significa 1, R^I
significa alquilo inferior ó un grupo fenilo, en caso dado
sustituido, tal como por hidroxilo en caso dado acilado, por
20 ejemplo, como arriba indicado y/ó halógeno, por ejemplo clo-
ro, furilo, por ejemplo, 2-furilo, tienilo, por ejemplo, 2-
ó 3-furilo ó isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, ade-
más, un grupo 1,4-ciclohexadienilo, R^{II} significa amino, en
caso dado protegido ó sustituido, por ejemplo, amino, acila-
25 mino, tal como alcoxi inferior-carbonilamino, 2-halógenoalco-
xi inferior-carbonilamino ó fenilalcoxi inferior-carbonilami-
no, en caso dado sustituido, por ejemplo, conteniendo alcoxi
inferior, por ejemplo, metoxi, ó nitro, por ejemplo, terc.bu-
tiloxycarbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 4-meto-
30 xibenciloxycarbonilamino ó difenilmetiloxycarbonilamino, aril

sulfonilamino, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino, tritilamino, ariltioamino, tal como nitrofeniltioamino, por ejemplo, 2-nitrofeniltioamino, ó tritiltioamino ó 2-propilidena-
5 inferior-carbonilo, por ejemplo, etoxicarbonilo, ó alcanilo inferior, por ejemplo, acetilo, tal como 1-etoxicarbonil-2-propilidenamino, ó carbamoilamino, en caso dado sustituido, tal como guanidincarbonilamino, ó un grupo sulfoamino, en caso
10 dado presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, un grupo azido, un grupo carboxilo, presente en caso dado en forma de sal, por ejemplo, de sal de metal alcalino, ó en forma protegida, tal como esterizada, por ejemplo, como grupo alcoxi inferior-carbonilo, por
15 ejemplo, grupo metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, o como grupo fenil alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, un grupo ciano, un grupo sulfo, un grupo hidroxilo, en caso dado funcionalmente modificado, representando hidroxilo 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.butiloxi-
20 carboniloxi, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 4-metoxibenciloxi-carboniloxi ó difenilmetoxicarboniloxi, ó alcoxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, metoxi, ó feniloxi, un grupo O-alquilo inferior- ó O,O'-dialquilo inferior-fosfona, por ejemplo, O-metil-fosfona ó O,O'-dimetilfosfona, ó un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo, y R^{III} significa hidrógeno, ó n significa 1, R^I y R^{II}, cada uno,
25 significa halógeno, por ejemplo, bromo ó alcoxi inferior-car

5

10

15

20

25

30

bonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, y R^{III} significa hidrógeno, ó n significa 1, R^I significa un grupo fenilo, en caso dado sustituido por ejemplo, por hidroxilo, en caso dado acilado, por ejemplo, como arriba indicado y/ó halógeno, por ejemplo, cloro, furilo, por ejemplo, 2-furilo, ó tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, ó isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, además, 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.

Un 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 succinilo ó 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, sustituido especialmente en la posición 3, conteniendo, por ejemplo, fenilo ó tienilo en caso dado sustituido, y en la posición 4, en caso dado uno, ó preferentemente dos, grupos de alquilo inferior, tal como metilo, por ejemplo, 4,4-dimetil-2-fenil-1-oxo-3-aza-1,4-butileno.

Un resto orgánico R_2^A , que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterizado, preferentemente fácilmente dissociable, significa por ejemplo, un resto 2-halógeno-alquilo inferior R_2^A , donde halógeno tiene un peso atómico superior a 19. Un resto de éstos forma junto con la agrupación $-C(=O)-O$ un grupo carboxilo esterizado, fácilmente dissociable al tratar con agentes de reducción químicos ba

jo condiciones neutras ó débilmente ácidas, por ejemplo, con zinc en presencia de ácido acético acuoso, ó un grupo carboxilo esterizado fácilmente transformable en éste y es, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo ó 2-yodoetilo, ó bien 2-bromoe-
5 tilo.

Otro grupo R_2^A , que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ representa un grupo carboxilo esterizado fácilmente dissociable al tratar con agentes de reducción químicos bajo condiciones neutras ó débilmente ácidas, por ejemplo, al tratar
10 con zinc en presencia de ácido acuoso, es un grupo arilcarboxilmetilo R_2^b , donde arilo significa especialmente un grupo fenilo, en caso dado sustituido, y preferentemente fenacilo.

El grupo R_2^A puede representar también el resto R_2^c que significa un grupo arilmetilo, donde arilo representa especialmente un resto hidrocarburo monocíclico, aromático,
15 sustituido en forma adecuada. Un resto de éstos forma junto con la agrupación $-C(=O)-O$ un grupo carboxilo esterizado, fácilmente dissociable al irradiar, preferentemente con luz ultravioleta, bajo condiciones neutras ó ácidas. Un resto arilo de éstos contiene como sustituyentes, especialmente alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi (que en el resto fenilo pre-
20 ferente se encuentra en primer lugar en la posición 3, 4 y/ó 5), y/ó, ante todo, nitro (en el resto fenilo preferente, preferentemente en la posición 2). Tales restos R_2^c son, en
25 primer lugar, metoxibencilo, por ejemplo, 3- ó 4-metoxibencilo ó 3,5-dimetoxibencilo, nitrobencilo, por ejemplo, 2-nitrobencilo ó metoxinitrobencilo, por ejemplo, 4,5-dimetoxi-2-nitrobencilo.

Un grupo R_2^A puede representar también el resto R_2^d que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxi-
30

lo esterizado, fácilmente dissociable bajo condiciones ácidas, por ejemplo, solvolíticamente al tratar con ácido trifluoracético ó ácido fórmico. Un resto R_2^d de éstos es, en primer lugar, un grupo metilo que está polisustituído por restos hidrocarburo, en caso dado sustituidos, especialmente alquilo inferior y/ó fenilo ó bifenililo, en caso dado sustituidos, ó está monosustituído por un grupo heterocíclico de carácter aromático, que lleva átomos de oxígeno ó azufre como miembros de anillo, ó entonces en un resto hidrocarburo policicloalifático un miembro de anillo ó en un resto oxa- ó tiacicloalifático el miembro de anillo representado de la posición α con relación al átomo de oxígeno ó azufre.

Grupos metilo polisustituídos R_2^d preferentes son, por ejemplo, terc.alquilo inferior, tal como terc.butilo ó terc.pentilo, difenilmetilo, en caso dado sustituido por alcoxi inferior, tal como benzhidrilo ó 4,4'-dimetoxi-benzhidrilo, ó α -bifenilil-alquilo inferior, por ejemplo, 2-(4-bifenilil)-2-propilo, mientras un grupo metilo R_2^d conteniendo el grupo heterocíclico arriba mencionado es, por ejemplo, furilmetilo, por ejemplo, 2-furfurilo. Un resto hidrocarburo policicloalifático donde el grupo metilo R_2^d es un miembro de anillo preferentemente tres veces ramificado, es por ejemplo, adamantilo, tal como 1-adamantilo, y un resto oxa- ó tiacicloalifático R_2^d arriba mencionado es 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropiranilo ó 2,3-dihidro-2-piranilo ó los correspondientes análogos de azufre.

El resto R_2^A puede representar también un resto R_2^e que, junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterificado, dissociable hidrolíticamente, por ejemplo, bajo condiciones débilmente básicas ó ácidas. Un resto R_2^e de

éstos es, preferentemente un resto formador con la agrupación $-C(=O)-O$ de un éster activado; tal como nitrofenilo, por ejemplo, 4-nitrofenilo ó 2,4-dinitrofenilo, nitrofenilalquilo inferior, por ejemplo, 4-nitrobencilo, polihalógenofenilo, por ejemplo, 2,4,6-triclorofenilo ó 2,3,4,5,6-pentaclorofenilo, además, cianmetilo, así como acilaminometilo, por ejemplo, ftaliminometilo ó succiniliminometilo, tritilo ó bis-ariloxi-metilo, por ejemplo, bis-(4-metoxi-feniloxi)-metilo.

El grupo R_2^A puede representar también un resto F_2^F que forma junto con la agrupación carboxilo $-C(=O)-O$ un grupo carboxilo esterificado, dissociable bajo condiciones reductivas, por ejemplo, hidrogenolíticas, y es, por ejemplo, un resto α -arilalquilo inferior, en caso dado sustituido, tal comoencilo sustituido por metoxi ó nitro, por ejemplo, bencilo, 4-metoxi-bencilo ó 4-nitrobencilo, pudiéndose dissociar éste último grupo también mediante tratamiento con un agente de reducción químico, por ejemplo, con zinc y ácido acético ó ditionita sódica.

El grupo R_2^A puede ser también un resto R_2^G que forma junto con la agrupación carboxilo $-C(=O)-O$ un grupo carboxilo esterizado dissociable bajo condiciones fisiológicas, en primer lugar, alcanoiloximetilo inferior, por ejemplo, acetiloximetilo ó pivaloiloximetilo.

Un resto silílico ó estannílico R_2^A contiene preferentemente restos hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, ó aralifáticos, en caso dado sustituidos, tales como grupos alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo ó fenilalquilo inferior, y representa, en primer lugar, dialquilo inferior-halógenosililo, por ejemplo, cloro-dimetil-sililo, trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo, ó

trialquilo inferior-estannilo, por ejemplo, tri-n-butilestan-
nilo. El resto R_2^A puede significar también un resto dialqui-
lo inferior-sililo divalente, por ejemplo, dimetilsililo,
que está enlazado con dos grupos carboxilo $-C(=O)-O$.

5 Un resto acilo R_2^A que forma junto con la agrupación $-C(=O)-O$ un grupo anhídrido mixto, hidrolíticamente dissociable, es, por ejemplo, el resto acilo de uno de los ácidos carboxílicos arriba mencionados ó de los semiderivados del ácido carbónico, tales como alcanilo inferior, por ejemplo, acetilo ó alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, etoxi carbonilo.

10 Las sales son especialmente aquellas de los compuestos de fórmula I, en la que R_2 significa hidrógeno y, en primer lugar, las sales metálicas y amónicas, tales como las sales de metal alcalino y alcalino-térreo, por ejemplo, las sales sódicas, potásicas, magnésicas ó cálcicas, así como las sales amónicas con amoníaco ó aminas orgánicas adecuadas, entrando en consideración, en primer lugar para la formación de sales las mono-, di- ó poliaminas alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas primarias, secundarias ó terciarias, así como las bases heterocíclicas, tales como las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina ó tri(2-hidroxi-etil)-amina, los ésteres alifáticos básicos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato de 2-dietilaminoetil, las aminas alquilenas inferior-aminas, por ejemplo, 1-etil-piperidina, las cicloalquilaminas, por ejemplo, biciclohexilamina, ó las bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, además las bases del tipo piridina, por ejemplo,

15
20
25
30

piridina, colidina ó quinolina.

Los compuestos de fórmula I, donde, por ejemplo, R_1^a y R_1^b significan hidrógeno ó que en uno de los restos R_1^a y R_1^b 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 ó sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoracético. Los compuestos de fórmula I, donde R_2 significa hidrógeno y en los cuales R_1^a y R_1^b significan hidrógeno, ó que en uno de los restos R_1^a y R_1^b contienen un grupo básico, se pueden presentar también en forma de una sal interna, es decir, en forma zwitteriónica.

Los compuestos de fórmula I son conocidos ó, en caso de ser nuevos, se pueden transformar en otros compuestos. Representan en primer lugar valiosos productos intermedios para la obtención de nuevos compuestos con propiedades farmacológicas; su transformación en éstos se describe mas abajo con mas detalle.

Especialmente valiosos como productos intermedios son los compuestos de fórmula I donde R significa alquilo inferior, especialmente metilo, ó un resto monocíclico, de cinco miembros, heterocíclico, de carácter aromático que, a través de un átomo de carbono de anillo, está enlazado con el átomo de tioazufre y que contiene 2 ó 3 átomos de nitrógeno de anillo y en caso dado adicionalmente un átomo de oxígeno de anillo, un átomo de azufre de anillo ó un átomo de nitrógeno de anillo, pudiendo un resto de éstos estar en caso dado sustituido por alquilo inferior, especialmente metilo, ó un resto monocíclico insaturado, de seis miembros, heterocíclico que, a través de un átomo de carbono de anillo, está

enlazado con el átomo tioazufre y contiene 2 átomos de nitrógeno de anillo, conteniendo bien un átomo de nitrógeno de anillo, un grupo óxido ó un átomo de carbono de anillo, un grupo oxo, y donde un resto heterocíclico puede estar en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó halógeno, por ejemplo, cloro, y donde R_1^a significa hidrógeno ó un resto acilo contenido en un derivado N-acílico altamente activo de unos compuestos de ácido 6-amino-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico ó 7-amino-3-cefem-4-carboxílico, especialmente farmacológicamente activo, obtenible fermentativamente (es decir, de origen natural), ó bio-, semi- ó totalmente sintéticamente, ó un resto acilo fácilmente dissociable de un semiderivado de ácido carbónico, especialmente de un semiéster de ácido carbónico, tal como un resto acilo de la fórmula Ia arriba mencionada, donde R^I , R^{II} , R^{III} y n tienen los significados preferentes arriba mencionados, R_1^b significa hidrógeno y R_2 significa hidrógeno ó un resto orgánico R_2^A que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterificado, fácilmente dissociable al tratar con agua, con un medio ácido, con un agente de reducción químico, bajo condiciones neutras ó débilmente ácidas, hidrogenolítica ó hidrolíticamente, y entonces un grupo carboxilo esterificado fácilmente dissociable bajo condiciones fisiológicas, y representa, por ejemplo, trialquilo inferior-sililo, tal como trimetilsililo, terc.alquilo inferior, tal como terc.butilo ó terc.pentilo, 2-halogenoalquilo inferior tal como 2,2,2-tricloroetilo ó 2-iodoetilo ó 2-bromoetilo transformable en éste, arilcarbonilmetilo, tal como fenacilo, alcoxi inferior- ó nitro-bencilo, tal como 4-metoxi-bencilo ó 4-nitrobencilo, difenilmetilo, en ca

so dado sustituido por alcoxi inferior, tal como difenilmetilo ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetilo, tritilo, bis-(alcoxi inferior-feniloxi)-metilo, tal como bis-(4-metoxi-feniloxi)-metilo, ó alcanciloxi inferior-metilo, tal como acetiloximetilo ó pivaloiloximetilo, además, las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.

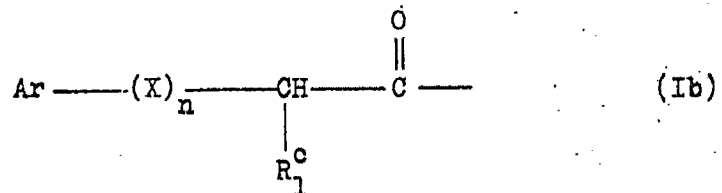
En primer lugar representa, en un compuesto de fórmula I, R metilo ó tiadiazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el átomo de tioazufre, por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo ó 5-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilo ó tetrazolilo, por ejemplo, 1-metil-5-tetrazolilo, ó N-oxidopiridazinilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó halógeno, por ejemplo, cloro, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el átomo de tioazufre, por ejemplo, 3-metil-2-oxido-6-piridazinilo, 3-metoxi-1-oxido-6-piridazinilo ó 3-cloro-1-oxido-6-piridazonilo, R_1^a significa hidrógeno ó un resto acilo contenido en derivados N-acílicos de compuestos de ácido 6-amino-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico ó ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico obtenibles fermentativa (es decir, de origen natural), ó biosintéticamente, tal como un resto fenilacetilo ó feniloxiacetilo, en caso dado sustituido, además, un resto alcancilo inferior ó alquenoilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, el resto 4-hidroxi-fenilacetilo, hexanoilo, octanoilo, 3-hexenoilo, 5-amino-5-carboxi-valerilo, n-butil-mercaptoacetilo ó alilmercaptoacetilo y, especialmente, el resto fenilacetilo ó feniloxiacetilo, un resto acilo presente en los derivados N-acílicos altamente eficaces de com-

puestos de ácido 6-amino-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico ó 7-
-amino-cef-3-em-4-carboxílico, por ejemplo, uno de los restos
acilo de fórmula Ia arriba mencionados, tal como 2-cloroetil-
-carbamoilo, cianacetilo, especialmente fenilglicilo, donde
5 el fenilo representa fenilo sustituido en caso dado por hi-
droxi y/ó halógeno, por ejemplo, cloro, fenilo sustituido,
por ejemplo, fenilo, 3- ó 4-hidroxi-fenilo, 3-cloro-4-hidroxi
fenilo ó 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo y donde el grupo amino
está en caso dado sustituido y representa, por ejemplo, un
10 grupo sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal ó un
grupo amino, que como sustituyente lleva un grupo tritilo hi-
drolíticamente dissociable ó un grupo carbamoilo, en caso da-
do sustituido, tal como un grupo ureidocarbonilo, en caso da-
do sustituido, por ejemplo, ureidocarbonilo ó N³-triclrome-
15 tilureidocarbonilo, ó un grupo guanidinocarbonilo, en caso
dado sustituido, por ejemplo, guanidinocarbonilo, ó un resto
acilo preferentemente fácilmente dissociable, por ejemplo, al
tratar con un agente ácido, tal como ácido trifluoracético ó
con un agente de reducción químico, tal como zinc en presen-
20 cia de ácido acético acuoso, ó un resto acilo transformable
en el anterior, preferentemente un resto acilo adecuado de
un semiéster de ácido carbónico, tal como 2,2,2-tricloroeti-
loxycarbonilo, 2-cloroetoxycarbonilo, 2-bromoetoxycarbonilo,
2-yodoetoxycarbonilo, ó fenaciloxycarbonilo, ó de un semiámi-
25 da de ácido carbónico, tal como carbamoilo ó N-metilcarbamo-
ilo, ó donde el grupo amino está enlazado con el átomo de ni-
trógeno del grupo 7-amino por un grupo metileno conteniendo
en caso dado alquilo inferior, tal como dos metilo, además,
2-tienilacetilo, α -amino-2-tienilacetilo (en caso dado con
30 grupo amino sustituido, por ejemplo, como arriba indicado) ó

1-amino-ciclohexilcarboboilo (en caso dado con grupo amino sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), además α -carboxi-fenilacetilo ó α -carboxi-2-tienilacetilo (en caso dado con grupo carboxilo funcionalmente modificado, por ejemplo, en forma de sal, tal como en forma de sal sódica, ó presente en forma de éster, tal como en forma de éster de alquilo inferior, por ejemplo, en forma de éster de metilo ó de etilo, ó de fenilaquilo inferior, por ejemplo, difenilmetilo), así como α -sulfo-fenilacetilo (en caso dado con grupo sulfo funcionalmente modificado, por ejemplo, como el grupo carboxilo 2-(1-tetrazolil)-acetilo), y R_1^b significa hidrógeno y R_2 significa hidrógeno ó un resto R_2^A que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterizado, fácilmente dissociable al tratar con un agente de reducción químico bajo condiciones neutras ó débilmente ácidas, ó hidrolíticamente, (preferentemente, bajo condiciones débilmente básicas), además, hidrogenolíticamente ó bajo condiciones fisiológicas, y, en primer lugar, por metilo trisustituido por restos hidrocarburo alifáticos ó aromáticos, en caso dado sustituidos, tales como alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó conteniendo halógeno, por ejemplo, cloro, bromo ó iodo, ó por metilo mono- ó disustituido por benzilo ó alcanciloxi inferior, tal como fenilo ó feniloxi conteniendo alcoxi inferior ó nitro, especialmente terc.butilo, difenilmetilo, 4,4'-dimetoxidifenilmetilo, tritilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-iodoetilo ó el 2-cloroetilo ó 2-bromoetilo fácilmente transformable en éste, ó fenacilo, así como 4-metoxibencilo ó 4-nitrobencilo, además, bis-(4-metoxi-feniloxi)-metilo, acetoximetilo ó pivaloiloximetilo.

La invención se refiere, en primer lugar a la ob-

tención de compuestos de fórmula I donde R significa metilo, ó tiadiazolilo ó tetrazolilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el tioazufre, por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo ó 1-metil-5-tetrazolilo, R_1^b significa hidrógeno, R_1^a significa hidrógeno, cianacetilo, un grupo acilo de fórmula



donde Ar significa fenilo, además hidroxifenilo, por ejemplo, 3- ó 4-hidroxifenilo, ó hidroxí-clorofenilo, por ejemplo, 3-cloro-4-hidroxifenilo ó 3,5-dicloro-4-hidroxí-fenilo, pudiendo en tales restos estar protegidos los sustituyentes hidroxí por restos de acilo, tales como restos de alcoxi inferior-carbonilo, en caso dado halogenados, por ejemplo, terc. butiloxi-carbonilo ó 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, así como tienilo, por ejemplo 2- ó 3-tienilo, además, piridina, por ejemplo, 4-piridilo, aminopiridinium, por ejemplo, 4-aminopiridinium, furilo, por ejemplo, 2-furilo, isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, tetrazolilo, por ejemplo, 1-tetrazolilo ó ciclohexadienilo, X significa oxígeno ó azufre, n representa 0 ó 1 y R_1^c significa hidrógeno ó, cuando n representa 0, también amino, en caso dado protegido, tal como acilamino, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilamino α -poliramicado, tal como terc-butiloxicarbonilamino, ó 2-halogeno-alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-tricloro

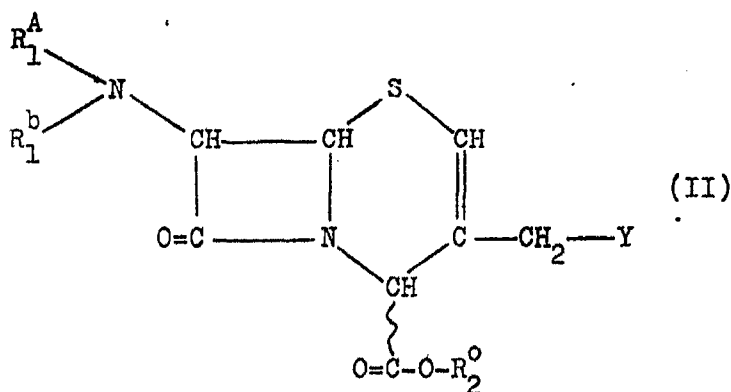
etoxicarbonilamino, 2-iodoetoxicarbonilamino ó 2-bromoetoxi
carbonilamino, ó fenilalcoxi inferior-carbonilamino, en caso
dado sustituido por alcoxi inferior ó nitro, por ejemplo, 4-
5 metoxibenciloxicarbonilamino ó 3-guanilureido, además, sul-
foamino ó tritilamino, además, carboxi en caso dado protegi-
do, por ejemplo, carboxi esterificado, tal como fenilalcoxi
inferior-carbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, sul-
fo, en caso dado protegido, tal como en forma de metal alcal-
lino, por ejemplo, en forma de sal sódica, hidroxii en caso
10 dado protegido, tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxi infe-
rior-carboniloxi α -poliramificado, tal como terc.butiloxi-
carboniloxi, ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carboniloxi, tal
como 2,2,2-tricloroetiloxicarboniloxi, 2-iodoetoxicarbonilo
xi ó 2-bromoetoxicarboniloxi, además, formiloxi ó 0-alquilo
15 inferior-fósfono ó 0,0-dialquilo inferior-fosfono, por ejem-
plo, 0-metilfosfono ó 0,0-dimetilfosfono, ó un resto 5-amino-
-5-carboxi-valerílico, donde los grupos amino y/ó carboxi es-
tán en caso dado protegidos y se presentan, por ejemplo, co-
mo acilamino, por ejemplo, alcancillo inferior-amino, tal co-
20 mo acetilamino, halogenoalcancillo inferior-amino, tal como
dicloroacetilamino, ó ftaloilamino, ó bien como carboxi este-
rificado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejem-
plo difenilmetoxicarbonil, y R_2 significa hidrógeno, alquilo
inferior, especialmente alquilo inferior α -poliramificado,
25 por ejemplo, terc.butilo, 2-halógeno-alquilo inferior, por
ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-iodoetilo ó 2-bromoetilo, ni-
trobencilo, por ejemplo, 4-nitrobencilo, ó difenilmetilo, en
caso dado sustituido, por ejemplo, por alcoxi inferior, por
ejemplo tal como metoxi, por ejemplo, difenilmetilo ó 4,4'-di-
30 metoxi-difenilmetilo, además las sales de tales compuestos

con grupos formadores de sal.

En los compuestos de fórmula I designados como especialmente valiosos significa R metilo ó tiadiazolilo ó tetrazolilo, en caso dado sustituido por metilo, enlazado con el átomo de tioazufre a través de un átomo de carbono de anillo, por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo ó 1-metil-5-tetrazolilo, R_1^b significa hidrógeno, R_1^a significa hidrógeno, cianacetilo ó el resto acilo de fórmula Ib, donde Ar significa fenilo ó 1-tetrazolilo, X significa oxígeno, n representa 0 ó 1 y R_1^c significa hidrógeno ó, cuando n está por 0, amino, en caso dado protegido, tal como acilamino, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilamino α -poliramificado, tal como terc.butiloxicarbonilo, ó 2-halógeno alcoxi inferior-amino, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 2-iodoetoxicarbonilamino ó 2-bromoetoxicarbonilamino, ó fenilalcoxi inferior-carbonilamino, en caso dado sustituido por alcoxi inferior ó nitro, por ejemplo, 4-metoxibenxiloxicarbonilamino, ó hidroxilo en caso dado protegido, tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxi α -poliramificado, tal como terc.butiloxicarboniloxi ó 2-halógeno alcoxi inferior-carboniloxi, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-iodoetoxicarboniloxi ó 2-bromoetoxicarboniloxi, además formiloxi, ó un resto 5-amino-5-carboxivalerílico, donde el grupo amino y/ó carboxi están, en caso dado, protegidos y se presentan, por ejemplo, como acilamino, por ejemplo, alcancilo inferior-amino, tal como acetilamino, halogenoalcancilo inferior-amino, tal como dicloroacetilamino, ó ftaloilamino, ó bien como carboxi esterificado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, y R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior en caso sus

5 tituído en la posición 2 por halógeno, por ejemplo, por clo-
ro, bromo ó iodo, especialmente alquilo inferior α -polira
mificado, por ejemplo, terc.butilo, ó 2-halógeno-alquilo in-
ferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-iodoetilo ó 2-bro-
moetilo, nitrobencilo, por ejemplo, 4-nitrobencilo, ó dife-
nilmetilo, en caso dado sustituído por alcoxi inferior, tal
como metoxi, por ejemplo, difenilmetilo ó 4,4'-dimetoxi-dife-
nilmetilo.

10 Los compuestos de fórmula I se obtienen sorprenden-
temente y con excelentes rendimientos si un compuesto de áci-
do 7-(N-R₁^A-N-R₁^b-amino)-3-Y-metil-2-cefem-4- ξ -carboxílico de
fórmula



25 donde R₁^A y R₁^b tienen los significados arriba indicados, don-
de R₁^A y R₁^b juntos también pueden significar un grupo protec-
tor amino divalente, R₂^o significa hidrógeno ó un resto que
junto con la agrupación -C(=O)-O forma un grupo carboxilo es-
terificado e Y significa un grupo hidroxí libre ó esterifica-
do, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R-SH (III),
bajo la condición de que al emplear un producto de partida
de fórmula II, donde Y significa un grupo hidroxí libre ó es-
terificado, distinto al grupo trifluoracetiloxi, la reacción

30

se efectúa en presencia de un ácido Lewis, en caso dado protónico, y, si se desea, en un compuesto obtenible según el presente procedimiento, los grupos protectores amino R_1^A y/o R_1^b se disocian, y/o, si se desea, en un compuesto obtenible con un grupo amino libre, éste se protege y/o si se desea, en un compuesto obtenible según el presente procedimiento un grupo carboxilo esterificado se transforma en un grupo carboxilo libre ó en un grupo carboxilo protegido, y/o, si se desea, en un compuesto obtenible según el presente procedimiento, un grupo carboxilo libre se transforma en un grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-O-R_2^A$, y/o si se desea, un compuesto obtenible según el presente procedimiento, con grupo formador de sal, se transforma en una sal ó en una sal obtenida en el compuesto libre ó en otra sal y/o si se desea, una mezcla de isómeros obtenibles según el presente procedimiento se separa en los distintos isómeros.

En un producto de partida de fórmula II, un grupo hidroxilo esterificado y está esterificado preferentemente por un ácido carboxílico orgánico, siendo este último un ácido carboxílico alifático (inclusive el ácido fórmico), cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático, aralifático, heterocíclico ó heterocíclico-alifático, además un semiderivado del ácido carbónico, tal como uno de los ácidos ó semi-ésteres de ácido carbónico mencionados.

Así puede representar un grupo hidroxilo Y esterificado un resto alcanciloxi inferior, en caso dado sustituido, especialmente el resto acetiloxi ó un resto halogeno-alcanciloxi inferior-oxi, especialmente un resto halogenoacetiloxi, tal como el resto trifluoroacetiloxi, así como el resto dicloroacetiloxi, además, el resto formiloxi.

El producto de partida de fórmula II se puede emplear en forma de los ácidos carboxílicos libres, es decir, R_2^O significa generalmente hidrógeno. Pero también se pueden emplear compuestos de fórmula II, en la cual R_2^O es distinto a hidrógeno y representa, por ejemplo, un resto que con la agrupación $-C(=O)-O-$ forma un grupo carboxilo estable ó dissociable protegido, especialmente esterificado bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, en presencia de un ácido Lewis en caso dado a emplear, por ejemplo uno de los grupos arriba mencionados correspondientes a R_2^A .

Los grupos funcionales libres, que no participan en la reacción, por ejemplo, los grupos hidroxilo libres, mercapto y/ó amino, especialmente en un grupo protector amino R_1^A y/ó R_1^b , se pueden proteger pasajeramente en los productos de partida, si es necesario, por ejemplo, por grupos acilo ó tritilo, además por grupos sililo orgánicos, en forma en sí conocida, por ejemplo pasajeramente, y, si se desea, durante ó después de efectuada la reacción liberar de nuevo en forma en sí conocida.

En los compuestos de fórmula III se trata de mercaptanos correspondientes, tales como de mercaptanos alifáticos inferiores, especialmente alquilo inferior-mercaptanos, en primer lugar de metilmercaptanos, ó de mercaptanos heterocíclicos donde el grupo mercapto está enlazado a un átomo de carbono de anillo y el anillo heterocíclico contiene 1 - 4 átomos de nitrógeno de anillo y en caso dado un ulterior heteroátomo de anillo del grupo oxígeno y azufre.

Según la clase del resto Y en el producto de partida de fórmula II se puede realizar el procedimiento de la presente invención en presencia ó bajo ausencia de ácidos Le

wis, en caso dado protónicos. Si el grupo Y significa el grupo trifluoracetiloxi, entonces la reacción se puede realizar bajo ausencia, si se desea, sin embargo, también en presencia de tales ácidos Lewis.

5 Si se emplean productos de partida de fórmula II, donde Y significa en general un grupo hidroxil libre, ó un grupo hidroxil esterificado por ácido carboxílico orgánico distinto al ácido trifluoracético, es decir, también un grupo hidroxil esterificado por un ácido relativamente débil, tal como un ácido alcano inferior-carboxílico débil, por ejemplo, ácido acético, propiónico ó pivalico, ó un ácido arilcarboxílico, por ejemplo, benzóico, es decir, donde Y además de un grupo hidroxil libre también significa un grupo alcanoiloxil inferior, especialmente acetiloxil, así como propionilo ó pivaloiloxil, ó un grupo aroiloxil, por ejemplo, benzoiloxil, entonces la reacción de producto de partida de fórmula II se efectúa con el mercaptano de fórmula III, en presencia de un ácido Lewis, en caso dado protonizado. Naturalmente se pueden emplear productos de partida de fórmula II donde Y 10 significa un grupo trifluoracetiloxil asimismo en presencia de un ácido de éstos.

15 Acidos Lewis protónicos son, en primer lugar, por ejemplo, los ácidos inorgánicos fuertes, no ó sólo débilmente nucleófilos, tales como el ácido fosfórico, preferentemente en forma del ácido polifosfórico, ácido fluorborhídrico ó 25 ácido perclórico, este último junto con un ácido carboxílico orgánico, tal como un ácido alcano inferior-carboxílico, en caso dado sustituido, preferentemente ácido acético, además, también ácido sulfúrico. Preferentemente adecuados como ácidos Lewis protónicos son los ácidos carboxílicos orgánicos 30

no ó sólo débilmente nucleófilos, así como los ácidos alcano inferior-carboxílicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por átomos de halógeno ó grupos ciano, tales como ácido fórmico, ácidos alcano inferior-carboxílicos halogenados, que preferentemente muestran varios átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de fluor ó cloro en la posición α , en primer lugar, el ácido trifluoracético, así como el ácido cianacético, además, los ácidos sulfónicos orgánicos fuertes no ó solo débilmente nucleófilos, tales como el ácido alcano inferior-sulfónico, por ejemplo, el ácido metanosulfónico, ó el ácido bencenosulfónico, en caso dado sustituido, por ejemplo, por grupos alquilo inferior, por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico.

Acidos Lewis no protónicos, que como máximo muestran reducidas propiedades nucleófilas son, en primer lugar los haluros no, ó solo débilmente nucleófilos con carácter de ácido Lewis, tal como los haluros de boro, por ejemplo, el trifluoruro de boro, el tricloruro de boro ó el tribromuro de boro, pudiéndose emplear, por ejemplo, el trifluoruro de boro también como eterato, por ejemplo, como dietiléter, además, haluros de aluminio, por ejemplo, cloruro de aluminio, ó haluros de estaño-IV, por ejemplo, cloruro de estaño IV.

En la variante del procedimiento de arriba, según la cual se efectúa la reacción en presencia de un ácido Lewis protónico, se encuentran los grupos fácilmente protonizables en los productos de partida de fórmula II preferentemente en forma no ó solo difícilmente protonizable. Grupos fácilmente protonizables son, por ejemplo, los grupos amino básicos; estos se pueden presentar, por ejemplo, en forma de

grupos acilamino, entre otros, también aquellos que se pueden disociar a continuación con facilidad, por ejemplo, por reducción ó silvólisis, por ejemplo, en forma de grupos 2,2,2-tricloroetoxicarbonil-amino ó terc.butiloxicarbonilamino, de grupos tritilamino ó de grupos sililamino orgánicos, por ejemplo, trimetilsililamino.

La reacción se puede efectuar en presencia ó bajo ausencia de un disolvente ó diluyente, pudiéndose emplear participantes en la reacción adecuados, tales como ácido trifluoracético, también como disolventes ó diluyentes. Además, como disolventes ó diluyentes inertes, en caso dado adicionales, se pueden emplear, por ejemplo, hidrocarburos en caso dado sustituidos, tales como hidrocarburos alifáticos inferiores, cicloalifáticos ó aromáticos, en caso dado halogenados ó conteniendo grupos ciano, por ejemplo, hexano, cloruro metilénico, cloroformo, acetonitrilo, ciclohexano, benceno ó tolueno. Se trabaja bajo enfriamiento, a temperatura ambiente ó bajo calentamiento, preferentemente en un margen de temperaturas desde unos -30° a unos 100° C., si es necesario en un recipiente cerrado y/ó en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

En un compuesto de fórmula I, obtenible según el presente procedimiento se puede disociar un grupo protector triarilmético R_1^A del grupo amino bajo condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, y sustituir por hidrógeno.

En un compuesto obtenido se puede disociar un resto acilo Ac existente como grupo protector de amino R_1^A y/ó R_1^b en forma en sí conocida. Así se puede disociar un resto acilo fácilmente disociable de un semiéster de ácido carbóni

co bajo condiciones benignas y cuidadoras del resto de la mo
lécula, un grupo terc. butiloxicarbonilo, por ejemplo, mediante
tratamiento con ácido trifluoracético (en caso dado bajo
las condiciones de reacción) y un grupo 2,2,2-tricloroetoxi
5 carbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo ó fenaciloxicarbonilo, por
ejemplo, mediante tratamiento con un metal reductor adecuado
ó un compuesto de metal reductor, por ejemplo, zinc ó una
sal del cromo-II, tal como el cloruro ó acetato, ventajosa-
mente en presencia de un medio generador de hidrógeno nascen
10 te junto con el metal ó el compuesto metálico, un medio cede
dor de hidrógeno, preferentemente de ácido acético contenien
do agua.

Además, en un compuesto obtenido de fórmula I, en
la que un grupo carboxilo $-C(=O)-O-R_2$ representa preferente-
15 mente un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, por esteri-
zación, inclusive por sililización ó estannilación, (por ejem
plo, por reacción con un compuesto adecuado de halógeno-silano
ó halógeno-estaño-IV adecuado, tal como trimetilclorosilano
ó cloruro tri-n-butyl-estánnico), ó presente en forma de
20 sal, por ejemplo, de sal metálica ó amónica, un grupo acilo
Ac adecuado, donde los grupos funcionales libres en caso da-
do existentes están en caso dado protegidos, se puede diso-
ciar mediante tratamiento con un agente formador de imidoha-
luro, preferentemente en presencia de una base, reacción del
25 imidohaluro formado con un alcohol y disociación del imino-
éter formado, en un medio acuoso ó alcohólico, preferentemente
bajo condiciones ácidas.

Los agentes formadores de imidohaluro son aquellos
donde halógeno está enlazado a un átomo central electrófilo,
30 ante todo los haluros de ácido, tales como los bromuros de

ácido y, en especial, los cloruros de ácido. Son éstos, en primer lugar, los haluros de ácidos inorgánicos, ante todo de ácidos fosforosos, en primer lugar, el pentacloruro de fósforo, así como los haluros de ácido, especialmente los cloruros, de ácidos sulfurosos ó de ácidos carboxílicos.

La reacción con uno de los agentes formadores de imidohaluro se efectúa, preferentemente en presencia de una base adecuada, especialmente orgánica, en primer lugar de una amina terciaria, por ejemplo, de una mono- ó diamina alifática terciaria, tal como de una trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trimetil-, trietil- ó etildisopropilamina, además, de una N,N,N',N'-tetraalquilo inferior-alquilen inferior-diamina, por ejemplo, N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexilendiamina, de una mono- ó diamina mono- ó bicíclica, tal como, alquilen-, azaalquilen- ú oxaalquilenamina N-sustituída, por ejemplo, por N-alquilo inferior, por ejemplo, N-metil-piperidina ó N-metil-morfolina, además, 2,3,4,6,7,8-hexahidropirrollo[1,2-a]pirimidina (diazabicyclonas; DBN), ó en primer lugar, de una base terciaria heterocíclica, mono- ó bicíclica, tal como quinolina ó isoquinolina, especialmente piridina. Aquí se pueden emplear cantidades aproximadamente equimolares de agente formador de imidohaluro y de la base. Esta última se puede presentar, sin embargo, también en exceso ó en defecto, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,2 a 1 vez ó, entonces, en un exceso hasta de 10 veces, especialmente en un exceso de 3 a 5 veces aproximadamente.

La reacción con el agente formador de imidohaluro se efectúa preferentemente bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos 10° C. hasta unos -50° C., pudiéndose trabajar, sin embargo, también a temperaturas mas elevadas,

es decir, por ejemplo, hasta unos 75° C., en caso de que la estabilidad de los materiales de partida y de los productos lo permita.

5 El producto imidohaluro, que generalmente se sigue elaborando sin aislamiento, se hace reaccionar, según el presente procedimiento, con alcoholes, preferentemente en presencia de las bases arriba mencionadas, al iminoéter. Alcoholes adecuados son, por ejemplo, los alcoholes alifáticos, en primer lugar, los alcanoles inferiores, en caso dado sustituidos, tal como halogenados, por ejemplo, clorados, ó que muestran adicionalmente grupos hidroxí, por ejemplo, etanol, 10 n-propanol, isopropanol ó n-butanol, especialmente metanol, además, 2,2,2-tricloroetanol. Generalmente se emplea un exceso de alcohol, por ejemplo, hasta aproximadamente 100 veces, y se trabaja preferentemente bajo enfriamiento, por ejemplo, 15 a temperaturas de unos 10° C. hasta unos -50° C.

El producto iminoéter se puede someter a la disociación, ventajosamente sin aislamiento. La disociación del iminoéter al correspondiente compuesto de fórmula I, donde 20 R_1^a y R_1^b significan hidrógeno se puede lograr mediante solvolisis con un compuesto hidroxí adecuado. Aquí se emplea preferentemente agua ó un alcohol, especialmente un alcanol inferior, por ejemplo, metanol ó etanol ó una mezcla acuosa de un disolvente orgánico, tal como un alcohol, especialmente 25 un alcanol inferior, por ejemplo, metanol. Generalmente se trabaja en medio ácido, por ejemplo, a un pH de 1 a 5 aproximadamente, que se ajusta, si es necesario, mediante adición de un agente básico, tal como de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico ó potásico, ó de un ácido, por ejemplo, de un ácido mineral, ó de un ácido orgánico, 30

tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido borotrifluorhídrico, ácido trifluoroacético ó ácido p-toluenosulfónico.

5 El procedimiento de tres etapas arriba descrito se efectúa ventajosamente sin aislamiento de los productos intermedios imidohaluro e iminoéter, generalmente en presencia de un disolvente orgánico que tenga un comportamiento inerte con los participantes en la reacción, tal como de un hidrocarburo en caso dado halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, y/ó en una atmósfera de gas inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno.

10 Al reaccionar el producto intermedio imidohaluro obtenible según el procedimiento de arriba en lugar de con un alcohol con una sal, tal como una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico, especialmente de un ácido carboxílico estéricamente impedido, entonces se obtiene un compuesto N,N-diacilamino de fórmula I, donde R_1^a y R_1^b representan grupos acilo.

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

25 En un compuesto de fórmula I, donde los restos R_1^a y R_1^b representan grupos acilo, se puede retirar selectivamente uno de estos grupos, preferentemente el menos impedido estéricamente, por ejemplo, por hidrólisis ó aminólisis.

30 Ciertos restos acilo de una agrupación acilamino en los compuestos obtenibles según el procedimiento de la presente invención, especialmente el resto 5-amino-5-carboxi

5 valerílico, se pueden disociar también mediante tratamiento con un agente nitrosador, tal como cloruro nitrosílico, con una sal arenidiazónica carbocíclica, tal como cloruro benceno diazónica, ó con un agente cededor de halógeno positivo, tal como un N-halógeno-amida ó -imida, por ejemplo, N-bromosuccinimida, preferentemente en un disolvente adecuado ó mezcla de disolventes, tal como ácido fórmico junto con un nitro- ó cianalcano inferior, mezclado del producto de reacción con un agente conteniendo hidroxilo, tal como agua ó un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, y, si es necesario, elaboración del compuesto amino libre según métodos en sí conocidos.

10 Un grupo formilo R_1^A se puede disociar también mediante tratamiento con un agente ácido, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico ó ácido clorhídrico, un agente débilmente básico, por ejemplo, amoníaco diluído, ó un agente de descarbonización, por ejemplo, cloruro de tris-(trifenilfosfina)-rodio.

15 En un compuesto de fórmula I, donde R_1^a y R_1^b significan hidrógeno ó juntos representan un grupo ilideno se puede proteger el grupo amino en forma en sí conocida, por ejemplo, acilar. Aquí se emplean por ejemplo, los métodos de acilación usuales, tales como tratamiento con ácidos carboxílicos ó derivados de ácido reactivos del mismo, tales como haluros, por ejemplo, fluoruros ó cloruros, ó anhídridos (entre los cuales se entienden también los anhídridos internos de ácidos carboxílicos, es decir, los cetenos, ó de ácidos carbamínicos ó tiocarbamínicos, es decir, isocianatos ó isotiocianatos, ó anhídridos mixtos, tales como aquellos que se pueden formar con cloroformiato de alquilo inferior, tal como etilo ó isobutilo, haluros de ácido halogenoacético, tal

20

25

30

como cloruro de ácido tricloroacético, ó los anhídridos de N-carboxi, que se pueden formar de ácidos α -aminocarboxílicos utilizables como agentes de acilación (con fosgeno) ó los ésteres activados, tales como ésteres de cianometilo ó 4-nitrofenilo, ó una N,N-diacilamina N-sustituída, tal como una anilina N,N-diacilada. Si es necesario se trabaja en presencia de agentes de condensación adecuados, al emplear ácidos, por ejemplo, de carbodiimidias, tales como dicitclohexilcarbodiimida, al emplear derivados de ácido reactivos, por ejemplo, de medios básicos, tales como trietilamina ó piridina. El producto de partida a aislar se puede emplear en forma del ácido libre ó en forma de un derivado con grupo carboxilo protegido, además, en forma de una sal, tal como de una sal amónica, por ejemplo, de una sal trialquilo inferior-amónica, tal como de la sal trietilamónica.

Un grupo acilo se puede introducir también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I, donde R_1^a y R_1^b significan hidrógeno, con un aldehído, tal como un aldehído alifático, aromático ó aralifático, la base de Schiff formada se acila, por ejemplo, según los métodos arriba descritos y el producto de acilación se hidroliza, preferentemente en medio neutro ó débilmente ácido.

Aquí se puede introducir un grupo acilo también por etapas; por ejemplo, se puede introducir en un compuesto de fórmula I con un grupo amino libre, un grupo halógeno-alcanoilo inferior, por ejemplo, un grupo bromoacetilo, ó, por ejemplo, mediante tratamiento con dihaluro de ácido carbónico, tal como fosgeno, un grupo halogenocarbonilo, por ejemplo, un grupo clorocarbonilo, y un compuesto de N-(halógeno-alcanoilo inferior)- ó bien N-(halogenocarbonilo)-amino así

obtenible, reaccionar con reactivos de intercambio adecuados, tales como compuestos básicos, por ejemplo, tetrazol, compuestos de tio, por ejemplo, 2-mercapto-1-metil-imidazol, ó sales metálicas, por ejemplo, azida sódica, ó bien alcoholes, tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, terc.butanol y obtener así compuestos de N-alcanoilo inferior ó bien de N-hidroxicarbonil-amino sustituidos. Además, se puede hacer reaccionar por ejemplo, un compuesto de fórmula I, donde R_1^b significa hidrógeno y R_1^a significa un grupo glicilo en caso dado sustituido en la posición α , tal como fenilglicilo, con un alcohol inferior ó alcanona inferior, por ejemplo, formaldehído ó acetona y obtener así compuestos de fórmula I donde R_1^a y R_1^b juntos forman un 1-oxo-3-aza-1,4-butileno en caso dado sustituido en la posición 2 y/ó 4.

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 imidohaluro, tratando éste con una sal de un ácido y dissociando los grupos acilo existentes en el producto así obtenible, generalmente el grupo acilo menos impedido estéricamente, en forma hidrolítica.

En ambos participantes en la reacción se pueden proteger pasajeramente los grupos funcionales libres, durante la reacción de acilación, en forma en sí conocida y después de la acilación liberar mediante métodos en sí conocidos.

En un compuesto de fórmula I, donde R_1^a y R_1^b significan hidrógeno se puede proteger el grupo amino libre también mediante introducción de un grupo triarilmetílico, por

ejemplo, mediante tratamiento con un éster capaz de reacción de un triarilmetanol, tal como cloruro tritílico, preferentemente en presencia de un medio básico, tal como piridina, ó de un resto de sililo ó estannilo orgánico, por ejemplo, según el procedimiento indicado mas abajo.

En un compuesto obtenible según el presente procedimiento de fórmula I con un grupo de fórmula $-C(=O)-O-R_2$, donde R_2 significa hidrógeno, se puede transformar el grupo carboxilo libre, en forma en sí conocida, en un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, mediante tratamiento con un compuesto diazótico, tal como un diazoalcano inferior, por ejemplo, diazometano ó diazoetano, ó un fenildiazo-alcano inferior, por ejemplo, fenildiazometano ó difenildiazometano, ó por reacción con un alcohol adecuado para la esterificación en presencia de un agente de esterificación, tal como de una carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, así como carbonildiimidazol, ó según cualquier otro procedimiento de esterificación conocido y adecuado, tal como reacción de una sal del ácido con un éster capaz de reacción de un alcohol y un ácido inorgánico fuerte, tal como un ácido sulfónico orgánico fuerte. Además, los haluros de ácidos, tales como los cloruros (obtenidos por ejemplo, por tratamiento con cloruro oxalílico) se pueden transformar en un grupo carboxilo esterificado ó ésteres activados (formados, por ejemplo, con compuestos de N-hidroxinitrógeno ó por ejemplo, con haloformiatos de alquilo inferior, tales como cloroformiato de etilo, ó con haluros de ácido halogenoacético, tal como cloruro de ácido tricloroacético), además, anhídridos mixtos, por reacción con alcoholes, en caso dado en presencia de una base, tal como piridina.

Los grupos carboxilo protegidos por grupos orgánicos de sililo ó estannilo se pueden formar en forma en sí conocida, por ejemplo, tratando los compuestos de fórmula I, donde R_2 significa hidrógeno, ó las sales, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas del mismo con agentes de sililización adecuados, tales como un dialquilo inferior-dihalogenosilano, por ejemplo, dimetildiclorosilano, un haluro de trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, cloruro trimetilsilílico, ó una N-(tri-alquilo inferior-silil)-amina en caso dado N-monoalquilada, N,N-dialquilada, N-trialquilo inferior-sililizada ó N-alquilo inferior-N-trialquilo inferior-sililizada (véase la patente británica No. 1.073.530) ó con un agente de estannilización adecuado, tal como un óxido de bis-(tri-alquilo inferior-estaño), por ejemplo, óxido de bis-(tri-n-butil-estaño), un hidróxido de tri-alquilo inferior-estaño, por ejemplo, hidróxido de trietil-estaño, un compuesto de tri-alquilo inferior-alcoxi inferior-estaño, tetra-alcoxi inferior-estaño ó tetra-alquilo inferior-estaño, así como un haluro de tri-alquilo inferior-estaño, por ejemplo, cloruro de tri-n-butil-estaño (véase por ejemplo, la patente holandesa 67/17107).

Los anhídridos mixtos se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I, en la que R_2 significa hidrógeno, preferentemente una sal, especialmente una sal de metal alcalino ó amónica, con un derivado capaz de reacción, tal como con un haluro, por ejemplo, el cloruro, de un ácido, por ejemplo, de un halogenoformiato de alquilo inferior ó un cloruro alcano inferior-carboxílico.

En un compuesto obtenido se puede transformar una agrupación de fórmula $-C(=O)-O-R_2^A$ en otro grupo de esta fór-

mula, por ejemplo, 2-cloroetoxicarbonilo ó 2-bromoetoxicarbonilo de fórmula $-C(=O)-O-R_2^a$, mediante tratamiento con una sal de yodo, tal como yoduro sódico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetona, en el 2-yodoetoxicarbonilo.

En un compuesto obtenible según el procedimiento de la presente invención de fórmula I con un grupo carboxilo esterizado, representando este último, por ejemplo, un grupo carboxilo esterizado transformable fácilmente en el grupo carboxilo libre, de fórmula $-C(=O)-O-R_2^A$, se puede transformar éste en forma en sí conocida, por ejemplo, según la clase del resto R_2^A esterizador, en el grupo carboxilo libre, una agrupación de fórmula $-C(=O)-OR_0^a$ ó $-C(=O)-OR_0^b$, por ejemplo por tratamiento con agentes de reducción químicos, tal como un metal, por ejemplo zinc, ó una sal metálica reductora, tal como una sal crómica, por ejemplo, cloruro de cromo-II, generalmente en presencia de un agente cededor de hidrógeno que junto con el metal sea capaz de ceder hidrógeno nascente, tal como de un ácido, en primer lugar ácido acético, así como ácido fórmico, ó de un alcohol, agregándose aquí convenientemente agua, una agrupación de fórmula $-C(=O)-OR_2^c$, por ejemplo, por irradiación, preferentemente con luz ultravioleta, trabajándose con una luz ultravioleta de onda mas corta, por ejemplo, inferior a 290 $m\mu$, cuando R_2^c significa, por ejemplo, un resto bencilo en caso dado sustituido en la posición 3, 4 y/ó 5, por ejemplo, por restos alcoxi inferior y/ó grupos nitro, ó con luz ultravioleta de onda mas larga, por ejemplo, superior a 290 $m\mu$, cuando R_2^c significa, por ejemplo, un resto bencilo sustituido en la posición 2 por un grupo nitro, una agrupación $-C(=O)-OR_2^d$, por ejemplo, median-

te solvólisis con un agente ácido adecuado, tal como ácido fórmico ó ácido trifluoracético, en caso dado bajo adición de un compuesto nucleófilo, tal como fenol ó anisol, una agrupación $-C(=O)-OR_2^e$ por hidrólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente acuoso débilmente ácido ó especialmente débilmente básico, tal como bicarbonato sódico acuoso ó un tampón de fosfato potásico acuoso de un pH de 7 a 9 aproximadamente, y una agrupación $-C(=O)-OR_2^f$ por hidrogenólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo, de paladio, ó en el caso de un resto 4-nitrobenzílico R_2^f también con zinc y ácido acético ó con ditionita sódica. Un grupo carboxilo protegido por sililización ó estannilización se puede liberar en la forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento con agua ó con un alcohol.

Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se pueden formar las sales de los compuestos de fórmula I, en la que R_2 significa hidrógeno, por ejemplo, mediante tratamiento con compuestos metálicos, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido α -etil-caprónico, ó con amoníaco ú otra amina orgánica adecuada, empleándose preferentemente cantidades estequiométricas ó sólomente un pequeño exceso del agente formador de la sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I con agrupación básica se obtienen en la forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido ó un reactivo intercambiador de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de fórmula I, en donde contienen un grupo amino formador de sal y un grupo carboxilo libre, se pueden ob-

tener, por ejemplo, por neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, ó mediante tratamiento con intercambiadores de iones líquidos.

5 Las sales se pueden transformar en la forma usual en los compuestos libres, las sales metálicas y amónicas, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

10 Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía de absorción (por ejemplo, cromatografía de columna ó de capa delgada) ú otros procedimientos de separación adecuados.
15 Los racematos obtenidos se pueden separar en los antípodos, en la forma usual, en caso dado después de la introducción temporal de agrupaciones formadoras de sal, por ejemplo, mediante formación de una mezcla de sales diastereoisómeras con agentes formadores de sal ópticamente activos, separación de la mezcla en las sales diastereoisómeras y transformación de las sales separadas en los compuestos libres, ó
20 por cristalización fraccionada de disolventes ópticamente activos.

25 El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución según las cuales los compuestos, que se obtienen como productos intermedios, se emplean como productos de partida y las restantes etapas del procedimiento se efectúa con éste, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además, los compuestos de partida se pueden emplear en
30 forma de sus derivados, ó formar durante la reacción.

Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes. Los productos de partida empleados según el procedimiento de la presente invención de fórmula II son conocidos y se pueden obtener según procedimientos conocidos. Así se pueden obtener, por ejemplo, tratando los compuestos de ácido 7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-cefaloesporánico, donde como mínimo uno de los restos R₁^a y R₁^b significa preferentemente un grupo protector amino con el significado arriba indicado y, en primer lugar, un resto acilo Ac, con un agente básico adecuado, tal como piridina, en caso dado bajo condición de trietilamina. Aquí se emplean preferentemente los ácidos 7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-cefaloesporánicos libres que se isomerizan, por ejemplo, en presencia de piridina y anhídrido acético y forman las sales piridínicas de los ácidos 7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-cef-2-em-4^c-carboxílicos que, al acidificar, por ejemplo, con ácido fosfórico, se pueden transformar en los compuestos libres. Los compuestos de ácido 7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-isocefaloesporánicos así obtenibles se pueden, si se desea, transformar en otros compuestos de fórmula II. Así se puede transformar, por ejemplo, el grupo carboxilo libre en un grupo carboxilo protegido y un grupo amino protegido en uno libre y éste, a su vez, de nuevo en un grupo amino protegido, preferentemente acilado; estas reacciones se pueden efectuar según los métodos arriba descritos. El grupo avetiloimetilo existente en la posición 3 de los compuestos 7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-isocefaloesporánico se puede transformar en el grupo hidroximetilo, por ejemplo, por tratamiento con una esterasa, tal como una enzima correspondiente de Rhizo-

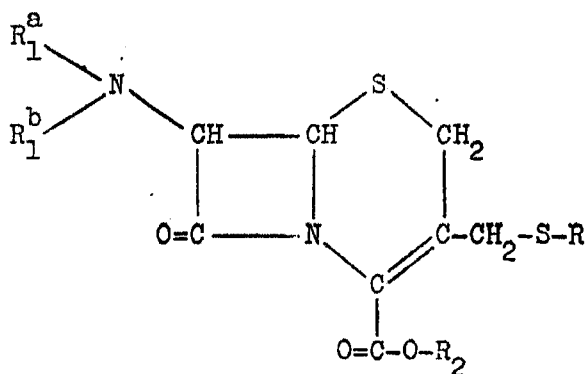
5
10
15
20
25
30

bium trifolii, Rhizobium lupinii, Rhizobium japonicum ó Bacterium subtilis, ó dejando reposar en una solución acuosa, débilmente básica, a un pH de 9 - 10, generalmente en una solución de hidróxido sódico acuosa correspondiente. Los compuestos de fórmula II se pueden obtener también por vía totalmente sintética, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la patente británica No. 1.155.024. Los compuestos de ácido 3-hidroximetil ó 3-acetiloximetil-7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-2-cefem-4 F -carboxílico se pueden transformar por esterización ó reesterización, en forma conocida, por ejemplo, también mediante tratamiento con un ácido carboxílico orgánico fuerte, tal como ácido trifluoracético, en otros compuestos de ácido 7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-2-cefem-4 F -carboxílico de fórmula II con grupos hidroximetilo esterizados en la posición 3.

En cualquier etapa adecuada en la preparación de los productos de partida se pueden efectuar, en los productos intermedios, las medidas adicionales, mediante las cuales se pueden transformar en otros productos intermedios del mismo tipo; medidas adicionales de esta clase son, por ejemplo, las arriba descritas, empleadas en los procedimientos para la transformación de los productos finales.

En la preparación de los productos de partida se puede, si es necesario, proteger pasajeramente los grupos funcionales libres de los participantes en la reacción que no toman parte en la reacción, por ejemplo, los grupos hidroxilo, mercapto y amino libres, por ejemplo, por tritilación, acilación ó silitización, y los grupos carboxilo libres, por ejemplo, por esterización, incluyendo silitización, en forma en sí conocida y, una vez efectuada la reacción, si se desear ser liberados de nuevo en forma conocida.

Los compuestos de cef-2-em de fórmula I se pueden emplear, como ya se ha indicado, como productos intermedios. Así se pueden transformar en los correspondientes compuestos de ácido 7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-3-R-metil-3-cefem-4-carboxílicos de fórmula



especialmente en los compuestos 3-cefem de fórmula IV que corresponden a los compuestos de 2-cefem descritos como especialmente valiosos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula IV se obtienen isomerizando los compuestos 2-cefem de fórmula I a los correspondientes compuestos 3-cefem.

En la isomerización de los compuestos 2-cefem de fórmula I a los correspondientes compuestos 3-cefem de fórmula IV se pueden emplear compuestos de fórmula I en los cuales la agrupación de fórmula -C(=O)-O-R₂ representa un grupo carboxilo protegido, presente en primer lugar en forma esterizada ó como agrupación anhídrido mixto; además, un grupo carboxilo protegido se puede formar también durante la reacción.

Así se pueden isomerizar compuestos de fórmula I tratándolos con un agente básico adecuado y aislando el com-

5 puesto cef-3-em de fórmula IV. Tales agentes de isomerización son, por ejemplo, bases nitrogenosas orgánicas, especialmente bases terciarias alifáticas ó azacicloalifáticas, tales como trialquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietil-
amina ó N,N-diisopropil-N-etilamina, ó N-alquilo inferior-azacicloalcanos, por ejemplo, N-metil-piperidina, además, también bases terciarias heterocíclicas de carácter aromático, en primer lugar las bases del tipo piridina, tal como la misma piridina, así como, además, las bases aromáticas terciarias, tales como aquellas del tipo anilina, por ejemplo, N,N-
10 -dimetilanilina, así como las mezclas de tales bases, tal como la mezcla de una base del tipo piridina y de una N,N,N-trialquilamina, por ejemplo, piridina y trietilamina.

15 La isomerización de arriba con agentes básicos se puede efectuar, 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 ó cloruro de ácido carboxílico, por ejemplo, con piridina en presencia de anhídrido de ácido acético. Aquí se trabaja preferentemente en medio anhidro, en presencia ó bajo ausencia de un disolvente, tal como un hidrocarburo alifático, cicloalifático ó aromático, en caso dado halogenado, por ejemplo, clorado, ó de una mezcla de disolventes, pudiendo servir las bases líquidas bajo las condiciones de reacción, empleadas como agentes de reducción, simultáneamente también como disolventes, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente ó bajo calentamiento, preferentemente a unas temperaturas desde unos -30° C. hasta unos 100° C., en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno, y/ó en un recipiente cerrado.

30 Los compuestos de cef-3-em obtenibles según el pro

cedimiento de la presente invención se pueden separar en forma en sí conocida, por ejemplo, por absorción y/o cristalización, del material de partida 2-cefem en caso dado aún existente.

5 La isomerización de los compuestos de 2-cefem de fórmula I se puede efectuar asimismo oxidando los compuestos de fórmula I en la posición 1, y reduciendo los 1-óxidos así obtenibles de los compuestos cef-3-em correspondientes de fórmula IV.

10 Como agente de oxidación adecuado para la oxidación en la posición 1 de los compuestos de fórmula I entran en consideración los perácidos inorgánicos que tengan un potencial de reducción de 1,5 Voltios como mínimo y se compongan de elementos no-metálicos, ácidos percarboxílicos y ácidos persulfónicos y mezcla de peróxido de hidrógeno y ácidos, con una constante de disociación de 10^{-5} como mínimo. Perácidos inorgánicos adecuados son el ácido peryódico y per-
15 sulfúrico ó bien ácido perfórmico, ácido peracético, ácido perfluoracético, ácido permaléico, ácido perbenzóico, ácido
20 3-cloroperbenzóico, ácido monoperftálico ó perácido p-toluenosulfónico.

 La oxidación de arriba se puede efectuar en presencia de catalizadores adecuados. Así se puede catalizar, por ejemplo, la oxidación con ácidos percarboxílicos mediante la
25 presencia de un ácido con una constante de disociación de 10^{-5} como mínimo, por ejemplo, el ácido acético, el ácido perclórico y el ácido trifluoracético. Generalmente se emplean como mínimo cantidades equimolares del agente de oxidación, preferentemente un reducido exceso de aproximadamente
30 un 10 a un 20 % pudiéndose emplear también mayores excesos.

es decir, hasta 10 veces la cantidad del agente de oxidación ó mas. La oxidación se efectúa bajo condiciones benignas, por ejemplo, a temperaturas de unos -50° C. hasta unos 100° C. preferentemente desde unos -10° C. hasta unos 40° C. especialmente en presencia de un disolvente ó diluyente adecuado, tal como de un hidrocarburo, en caso dado halogenado, por ejemplo, clorado ó hidroxilado, alifático, cicloalifático ó aromático, por ejemplo, cloruro metilénico, cloroformo ó isopropanol.

En los compuestos intermedios de 3-cefem-1-óxido así obtenibles que corresponden a los compuestos de fórmula I se pueden transformar, disociar ó introducir los sustituyentes, tales como, por ejemplo, los grupos R_1^a , R_1^b ó R_2 , dentro del margen definido, entre sí.

La reducción de los compuestos de 3-cefem-1-óxido a los compuestos 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, pudiéndose emplear catalizadores de metal noble que contengan paladio, platino ó rodio; catalizadores reductores de estaño, hierro, cobre ó manganeso, que se emplean en forma de correspondientes compuestos ó complejos de clase orgánica ó inorgánica, por ejemplo, como cloruro ó acetato de estaño-II, cloruro, sulfato ú oxalato de hierro-II, cloruro, benzoato ó óxido de cobre-I, ó cloruro, sulfato, acetato ú óxido de manganeso-II, ó como complejos, por ejemplo, con ácido etilendiaminotetraacético ó ácido nitrilotriacético; aniones reductores de ditionita, yodo ó cianuro de hierro-II, que se emplean en forma de las

correspondientes sales inorgánicas ú orgánicas, tales como ditionita de metal alcalino, por ejemplo, ditionita de sodio ó potasio, yoduro de sodio ó potasio ó cianuro de hierro-II ó en forma de los ácidos correspondientes, tales como ácido yodhídrico; compuestos de fósforo reductores trivalentes, inorgánicos u orgánicos, tales como fosfinas, además, ésteres, amidas, haluros del ácido dosfínico, fosfónico y fosfórico, así como sus compuestos de fósforo-oxígeno correspondientes a estos compuestos de fósforo-azufre, tales como, por ejemplo, trifenilfosfina, difenilfosfinato de metilo, benceno fosfonato de dimetilo, tricloruro de fósforo, etc.; compuestos reductores de halogenosilano que llevan como mínimo un átomo de hidrógeno enlazado con el átomo de silicio y que, además de halógeno, pueden llevar asimismo restos orgánicos, tales como mono-, di- ó triclorosilano, difenilclorosilano, etc.; sales reductoras cuaternarias de clorometilen-iminio, especialmente los cloruros y bromuros, donde el grupo iminio está sustituido por un resto bivalente ó dos restos monovalentes, orgánicas, tales como grupos alquileo inferior ó alquilo inferior, en caso dado sustituidos, tal como cloruro N-clorometilen-N,N-dietilimínico.

Como agentes activadores, que se emplean junto con aquellos de los agentes de reducción arriba mencionados, que de por sí mismos no muestran propiedades de ácidos Lewis, es decir, que se emplean en primer lugar junto con los agentes de reducción de fósforo trivalente no halogenado y la ditionita, cianuro de yodo ó de hierro-II, ó en la reducción catalítica, son de mencionar, especialmente, los haluros de ácidos carboxílicos ó sulfónicos orgánicos, además, los haluros de azufre, de fósforo ó de silicio con igual ó mayor constan

te de hidrólisis de segundo orden como cloruro benzóico, por ejemplo, fosgeno, cloruro oxalílico, cloruro de ácido acético, cloruro de ácido cloroacético, cloruro de ácido p-toluenosulfónico, cloruro de ácido metansulfónico, cloruro tiónílico, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, dimetilclorosilano ó triclorosilano, además, los anhídridos de ácido adecuados, tales como el anhídrido de ácido trifluoroacético, ó sultonas cíclicas, tales como etanosultona, 1,3-propanosultona, 1,3-butanosultona ó 1,3-hexanosultona.

La reducción se efectúa preferentemente en presencia de disolventes ó mezclas de los mismos, cuya selección depende en primer lugar de 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 mismos, tales como ácido acético y acetato de etilo, en la reducción catalítica y, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos ó aralifáticos, en caso dado sustituidos, tal como halogenados ó nitrados, por ejemplo, benceno, cloruro metilénico, cloroformo ó nitrometano, derivados de ácido adecuados, tales como ésteres ó nitrilos de ácidos alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, acetato de etilo ó acetonitrilo, ó amidas de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, dimetilformamida ó hexametilfosforamida, éteres, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano ó dioxano, cetonas, por ejemplo, acetona ó sulfóxidos, especialmente sulfóxidos alifáticos, por ejemplo, dimetilsulfóxido ó tetrametilensulfóxido, etc. junto con el agente de reducción químico, no conteniendo preferentemente estos disolventes agua alguna. Aquí se trabaja generalmente a temperaturas desde unos -20° hasta unos 100° C., pudiéndose efectuar la reac

ción, al emplear agentes de activización muy capaces de reacción, a temperaturas mas bajas.

5 En la variante de arriba del proceso de isomerización se puede oxidar simultáneamente además del átomo de azufre del anillo también aquél del grupo mercaptometilo eterado y en los compuestos de 3-cefem resultantes reducir asimismo simultáneamente con el grupo sulfóxido del anillo.

10 En los compuestos 3-cefem de fórmula IV se pueden, dentro del margen definido, transformar sustituyentes en forma en sí conocida, por ejemplo, como arriba descrito para los correspondientes compuestos de 2-cefem, en otros sustituyentes.

15 Los compuestos de arriba de fórmula IV son conocidos; aquellos donde R_1^a significa acilo presente en un derivado N-acílico farmacológicamente eficaz de compuestos de ácido 6-amino-penam-3-carboxílico ó de ácido 7-amino-3-em-4-carboxílico, R_1^b significa hidrógeno y R_2 significa hidrógeno ó un resto sustituible por hidrógeno bajo condiciones fisiológicas, muestran valiosas propiedades farmacológicas, especialmente contra microorganismos, tales como bacterias gram-positivas y gram-negativas, por ejemplo, Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus resistentes a la penicilina y Escherichia coli. Los compuestos de fórmula IV se pueden emplear también como productos intermedios para la obtención de otros compuestos, especialmente de compuestos farmacológicamente valiosos, por ejemplo, los arriba mencionados.

25 Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1

Se mezclan 15 g, de ácido 3-acetiloximetil-7 (β -fe
nilacetilamino-2-cefem-4 ξ -carboxílico en un tubo de pre-
sión (vidrio de pyrex) bajo refrigeración en una mezcla de
hielo seco-acetona con 50 g. de metilmercaptano y 30 cc. de
ácido trifluoracético. Se cierra el tubo de vidrio por fu-
sión y bajo agitación ocasional se calienta a temperatura am-
biente, se obtiene una disolución total. Después de un tiem-
po de reacción de 16 horas a temperatura ambiente se abre el
tubo de vidrio y después de salir el metilmercaptano se con-
centra el contenido, bajo adición de tolueno, por evapora-
ción en vacío a la trompa de agua a 30° C. de temperatura
del baño. El residuo se hace cristalizar mediante inyección
de dietiléter. El producto en bruto se separa por filtración
y se recristaliza en una mezcla de acetato de metilo y ciclo
hexano. Se obtiene el ácido 3-metiltiometil-7 (β -fenilacetyl-
amino-2-cefem-4 ξ -carboxílico puro según el cromatograma de
capa delgada en forma de cristales incoloros que se secan en
alto vacío a 30° durante 16 horas; p.f. 162 - 166° (bajo des-
composición); cromatograma de capa delgada (gel de sílice):
Rf = 0,60.

(Sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75 : 75 : 21)

Rf = 0,59.

(Sistema: n-butanol/etanol/agua 40 : 10 : 50) y Rf
= 0,53 (sistema: cloroformo/metanol 1 : 1); espectro de ab-
sorción ultravioleta (en etanol al 95 %): $\lambda_{\max} = 235 \text{ m}\mu$ ($\epsilon =$
7900); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral):
bandas características en 3,03 μ , 5,65 μ , 5,76 μ , 6,00 μ y
6,52 μ .

EJEMPLO 2

Una solución de 0,5 g. de ácido 3-metiltiometil-7(3)-
-fenilacetilamino-2-cefem-4 α -carboxílico en 20 cc. de dioxano se mezcla bajo agitación, en el plazo de media hora, gota a gota con una solución de 0,39 g. de difenildiazometano en 5 cc. de éter de petróleo. La solución se sigue agitando durante 15 horas a temperatura ambiente, se mezcla con algunas gotas de ácido acético glacial y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en acetato de metilo y da 3-metiltiometil-7(3)-fenilacetilamino-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo puro, que se seca durante 16 horas a temperatura ambiente en alto vacío. P.f. 175 - 177 $^{\circ}$; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf = 0,77 (sistema: cloroformo/metanol 1 : 1); Rf = 0,17 (sistema tolueno/acetona 2 : 1); $[\alpha]_D^{20} +342^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,011 en dioxano); espectro de absorción ultravioleta (en etanol acuoso al 95 %): $\lambda_{\max} = 255 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7800$) y $\lambda_{\min} = 244 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7200$), espectro de absorción infrarrojo (en cloruro de metilénico): bandas características en 2,92 μ , 5,61 μ , 5,73 μ , 5,92 μ , 6,25 μ y 6,67 μ .

EJEMPLO 3

Una solución de 0,390 g. de 3-acetiloximetil-7(3)-fenil-acetilamino-2-cefem-4 α -carboxílico y 0,145 g. de 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol en 5 cc. de ácido trifluoroacético absoluto se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución clara se diluye dos veces con tolueno y se evapora en alto vacío. El residuo se recristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo y para su análisis se seca durante 20 horas a temperatura ambiente en alto vacío.

cío. Se obtiene así el ácido 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-metil]-7-β-fenilacetilamino-2-cefem-4α-carboxílico, p.f. 155 - 159° (bajo descomposición); cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf = 0,46 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75 : 7,5 : 21), Rf = 0,2 (sistema n-butanol/etanol/agua 40 : 10 : 50) y Rf = 0,27 (sistema acetato de etilo/ácido acético 9 : 1); $[\alpha]_D^{20} = +198^\circ$ (c = 0,750 % en dioxano); espectro de absorción ultravioleta (en etanol): $\lambda_{\max} = 258\text{m}\mu$ ($\epsilon = 11,300$) y $\lambda_{\min} = 238\text{m}\mu$ ($\epsilon = 9,300$); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en $3,03\mu$, $5,68\mu$, $5,77\mu$, $6,0\mu$, $6,26\mu$, y $6,57\mu$.

EJEMPLO 4

Una mezcla de 0,390 g. de ácido 3-acetiloximetil-7-β-fenilacetilamino-2-cefem-4α-carboxílico y 0,122 g. de 5-mercapto-1-metil-tetrazol en 5 cc. de ácido trifluoroacético absoluto se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evapora dos veces en alto vacío bajo adición en cada caso de tolueno. El residuo se cristaliza en acetato de etilo; se obtiene así el ácido 3-[(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil]-7-β-fenilacetilamino-2-cefem-4α-carboxílico. Una muestra de análisis se recrystaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo, p.f. 114 - 115°; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf 0,44 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 75 : 7,5 : 21) y Rf = 0,32 (sistema: n-butanol/etanol/agua 40 : 10 : 50); $[\alpha]_D^{20} = +205^\circ$ (c = 1,033 en dioxano); espectro de absorción ultravioleta (en etanol): $\lambda_{\max} = 254\text{m}\mu$ ($\epsilon = 9,600$) y $\lambda_{\min} = 244\text{m}\mu$ ($\epsilon = 9100$); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mine

ral): bandas características en 3,02 μ , 5,67 μ , 5,77 μ , 6,02 μ , 6,22 μ y 6,53 μ .

EJEMPLO 5

5 En forma análoga se pueden obtener los siguientes compuestos:

ácido 7 β -[(2-terc.butiloxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-amino]-3-metil-tiometil-2-cefem-4 α -carboxílico,

10 ácido 7 β -cianacetilamino-3-[(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil]-2-cefem-4 α -carboxílico, y

ácido 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil]-7 β -[(1-tetrazolil)-acetilamino]-2-cefem-4 α -carboxílico.

EJEMPLO 6

15 Los compuestos mencionados en los ejemplos 1 - 5 se pueden transformar en forma en sí conocida en los correspondientes compuestos 3-cefem, preferentemente bajo transformación previa en los correspondientes ésteres de ácido 4-carboxílico:

20 3-metiltiometil-7 β -fenilacetilamino-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo \longrightarrow 3-metiltiometil-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo \longrightarrow ácido 3-metiltiometil-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxílico;

25 ácido 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-7 β -fenilacetilamino-2-cefem-4 α -carboxílico \longrightarrow 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-7 β -fenilacetilamino-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo \longrightarrow 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo \longrightarrow ácido 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxílico;

30

ácido 3-[(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil]-7(β-fenilacetilamino-2-cefem-4 α-carboxílico → 3-[(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil]-7(β-fenilacetilamino-2-cefem-4 α-carboxilato de difenilmetilo → 3-[(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil]-7(β-fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo

5

ácido 3-[(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil]-7(β-fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7(β-[(2-terc.butiloxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-amino]-3-metiltiometil-2-cefem-4 α-carboxílico → 7(β-[(2-terc.butiloxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-amino]-3-metiltiometil-2-cefem-4 α-carboxilato de difenilmetilo → 7(β-[(2-terc.butiloxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-amino]-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo → ácido

10

7(β-[(2-amino-2-fenil-acetil)-amino]-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxílico, por ejemplo, en forma de la sal interna;

15

ácido 7(β-cianacetilamino-3-[(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil]-2-cefem-4 α-carboxílico → 7(β-cianacetilamino-3-[(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil]-2-cefem-4 α-carboxilato de difenilmetilo → 7(β-cianacetilamino-3-[(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil]-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo → ácido 7(β-cianacetilamino-3-[(1-metil-5-tetrazolil)-tiometil]-3-cefem-4-carboxílico;

20

ácido 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil]-7-[(1-tetrazolil)-acetilamino]-2-cefem-4 α-carboxílico → 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil]-7-[(1-tetrazolil)-acetilamino]-2-cefem-4 α-carboxilato de difenilmetilo → 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil]-7-[(1-tetrazolil)-acetilamino]-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo → ácido 3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil]-7-

25

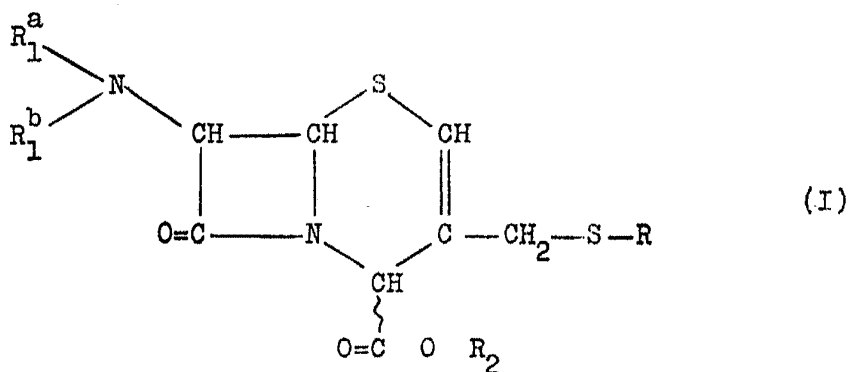
30

- [(1-tetrazolil)-acetilamino] -3-cefem-4-carboxílico.

N O T A

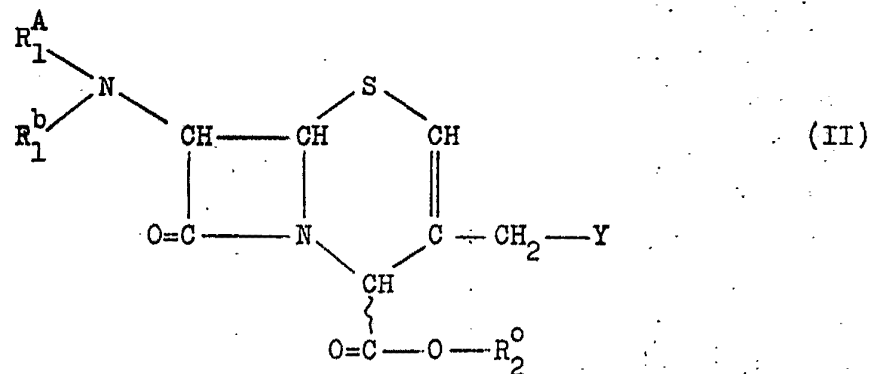
5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer-
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas,
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no
alteren su principio fundamental. También se hace constar
que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presen-
10 tada en Suiza, con fecha 5 de Febrero de 1.974, bajo el núme-
ro 1555/74, 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, so-
15 bre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ACIDO 7-N-R₁^a-
N-R₁^b-AMINO-3-R-TIOMETIL-2-CEFEM-4 § -CARBOXILICO; caracteri-
zándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar compuestos de áci-
do 7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-3-R-tiometil-2-cefem-4 § -carboxílico,
20 de fórmula



30 donde R significa un resto hidrocarburo alifático inferior ó

un resto heterocíclico enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el azufre, con 1 a 4 átomos de nitrógeno de anillo y en caso dado un ulterior heteroátomo de anillo del grupo oxígeno y azufre, R_1^a significa hidrógeno ó un grupo protector amino R_1^A y R_1^b significa hidrógeno ó un grupo acilo Ac, ó R_1^a y R_1^b juntos representan un grupo protector amino divalente, y R_2 significa hidrógeno ó un resto R_2^A que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo protegido, ó las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal; caracterizado porque en un compuesto de ácido 7-(N- R_1^A -N- R_1^b -amino)-3-Y-metil-2-cefem-4- ξ -carboxílico de fórmula



donde R_1^A y R_1^B tienen los significados arriba indicados, donde R_1^A y R_1^b juntos también pueden formar un grupo protector bivalente, R_2^O significa hidrógeno ó un resto que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterificado, e Y significa un grupo hidroxilo libre ó esterificado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R-SH (III) bajo la condición de que al emplear un producto de partida de fórmula II, donde Y signifique un grupo hidroxilo libre ó esterificado, diferente al grupo trifluoroacetiloxi, la reacción se efectúe en presencia de un ácido Lewis, en caso dado protóni

co, y, si se desea, en un compuesto obtenible según el procedimiento se disocian los grupos protectores amino R_1^A y/ó R_1^b , y/ó si se desea, en un compuesto obtenible con un grupo amino libre éste se protege, y/ó si se desea, en un compuesto obtenible según el procedimiento un grupo carboxilo esterificado se transforma en un grupo carboxilo libre ó en otro grupo carboxilo protegido, y/ó si se desea, en un compuesto obtenible según el procedimiento, un grupo carboxilo libre se transforma en un grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-O-R_2^A$, y/ó, si se desea, un compuesto obtenible según el procedimiento con grupo formador de sal se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre ó en otra sal, y/ó si se desea, una mezcla de isómeros, obtenible según el procedimiento, se separa en los distintos isómeros.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un grupo hidroxil esterificado Y es un grupo hidroxil esterificado por un ácido carboxílico orgánico,

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque un grupo hidroxil esterificado Y es un grupo alcanciloxil inferior, tal como acetoxil ó halógeno-alcanciloxil inferior, tal como trifluoracetiloxil.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque un producto de partida de fórmula II, donde Y significa un grupo trifluoracetiloxil, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III bajo ausencia de ácidos Lewis.

5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque un producto de partida de fórmula II, donde Y significa un grupo hidroxil libre ó esterificado por un ácido carboxílico orgánico, se hace reaccio-

nar con un compuesto de fórmula III en presencia de un ácido Lewis, en caso dado protónico.

5 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como ácidos Lewis se emplean ácidos inorgánicos fuertes no ó solo débilmente nucleófilos.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como ácidos Lewis se emplean ácidos carbóxicos ó sulfónicos orgánicos fuertes, no ó débilmente nucleófilos.

10 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque como ácido Lewis se emplea ácido trifluoracético.

15 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se emplean ácidos Lewis no protónicos, que muestran como máximo reducidas propiedades nucleófilas.

20 10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque como productos de partida se emplean los compuestos que se obtienen como productos intermedios y las restantes etapas de la reacción se realizan con éstos ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque los productos de partida se emplean en forma de derivados ó se forman durante la reacción.

25 12ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó las sales del mismo con grupos formadores de sal, donde R significa un resto alquilo inferior ó un resto heterocíclico monocíclico de cinco miembros, de carácter aromático, que está enlazado a través de

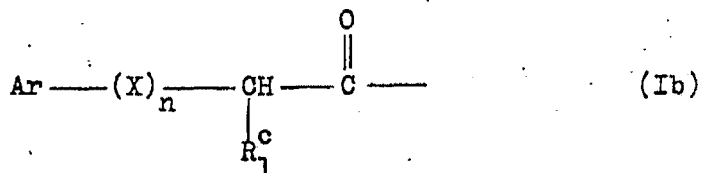
30

un átomo de carbono de anillo con el átomo de tioazufre y que contiene 2 ó 3 átomos de nitrógeno de anillo y en caso dado adicionalmente un átomo de oxígeno de anillo, de azufre de anillo ó de nitrógeno de anillo, pudiendo un resto de éstos estar, en caso dado, sustituido por alquilo inferior, ó representar un resto heterocíclico de seis miembros, monocíclico insaturado, que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el átomo de tioazufre y contine 2 átomos de nitrógeno de anillo, conteniendo bien un átomo de nitrógeno de anillo, un grupo óxido ó bien un átomo de carbono de anillo, un grupo oxo, y donde un resto heterocíclico de éstos puede estar en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno, y donde R_1^a significa hidrógeno ó un resto acilo contenido en un derivado N-acílico de un compuesto de ácido 6-amino-2,2-dimetil-penam-4-carboxílico ó ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico, de origen natural ú obtenible por vía bio, semi- ó totalmente sintética, ó un resto acilo fácilmente dissociable de un semiderivado de ácido carbónico, R_1^b significa hidrógeno y R_2 significa hidrógeno ó un resto orgánico R_2^A que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterificado fácilmente dissociable al tratar con agua, con un medio ácido, con un agente de reducción químico bajo condiciones neutras ó débilmente ácida, hidrolítica ó hidrogenolíticamente, ó bajo condiciones fisiológicas ó forma un grupo carboxilo esterificado transformable en éste.

13^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó las sales del mismo con grupos formadores de sal, donde R significa metilo ó tia

diazolilo ó tetrazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el átomo de tioazufre, ó N-óxido-piridazinilo, en vaso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el átomo de tioazufre, R_1^a significa hidrógeno ó un resto acilo contenido en los derivados N-acílicos de los compuestos de ácido 6-amino-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico ó ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico de origen natural ó biosintéticamente obtenibles, un resto acilo presente en los derivados N-acílicos de alta eficacia de compuestos de ácido 6-amino-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico ó de ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico, ó un resto acilo fácilmente dissociable de un semiéster de ácido carbónico, y R_1^b significa hidrógeno y R_2 significa hidrógeno ó un resto R_2^A , que junto con la agrupación $-C(=O)-O$ forma un grupo carboxilo esterificado fácilmente dissociable, al tratar con un agente de reducción químico bajo condiciones neutras ó débilmente ácidas, con un agente ácido, en forma hidrolítica ó hidrogenolítica.

14ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, ó las sales del mismo con grupos formadores de sal, donde R significa metilo ó diazolilo ó tetrazolilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, R_1^b significa hidrógeno, R_1^a significa hidrógeno, cianaceto ó un grupo acilo de fórmula:



donde Ar significa fenilo, hidroxifenilo ó hidroxí-clorofenilo, donde en estos restos los sustituyentes hidroxí pueden estar protegidos por restos acilo, tienilo, piridilo, aminopiridinium, furilo, isotiazolilo, tetrazolilo ó ciclohexadienilo, X significa oxígeno ó azufre, n representa 0 ó 1 y R_1^c significa hidrógeno ó, cuando n represente 0 amino en caso dado protegido, carboxi, sulfo ó hidroxí ó O-alquilo inferior-fosfeno ó O,O-dialquilo inferior-fosfeno, ó un resto 5-amino-5-carboxivalerílico, donde el grupo amino y carboxí están, en caso dado, protegidos, y R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior, 2-halógeno-alquilo inferior, nitrobencilo ó difenilmetilo, en caso dado sustituido.

15^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó las sales del mismo con grupos formadores de sal, donde R significa metilo ó tiazolilo ó tetrazolilo en caso dado sustituido por metilo, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el tioazufre, R_1^b significa hidrógeno, R_1^a significa hidrógeno, el resto acilo de fórmula Ib según la reivindicación 14 donde Ar significa fenilo, X significa oxígeno, n es 0 ó 1 y R_1^c significa hidrógeno ó cuando n representa 0, amino ó hidroxí en caso dado protegido, ó un resto 5-amino-5-carboxivalerílico donde los grupos amino y/ó carboxilo están en caso dado protegidos y R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior en caso dado sustituido por halógeno en la posición 2, nitrobencilo ó difenilmetilo en caso dado sustituido por alcoxi inferior.

16^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó las sales del mismo con

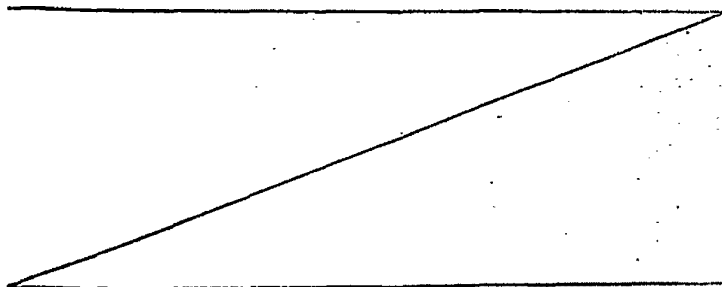
5 grupos formadores de sal, donde R, R₁^a, R₁^b y R₂ tienen los significados indicados en la reivindicación 15 y R₁^a significa hidrógeno, cianaceto, el resto acilo de fórmula Ib según la reivindicación 14, donde Ar, X, n y R₁^c tienen los significados indicados en la reivindicación 15, ó un resto 5-amino-5-carboxi-valerílico, donde el grupo amino y/ó carboxilo están en caso dado protegidos.

10 17ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el ácido 3-metil-tiometil-7(β)-fenilacetilamino-2-cefem-4(ξ)-carboxílico ó las sales del mismo.

15 18ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 3-metil-tiometil-7(β)-fenilacetilamino-2-cefem-4(α)-carboxilato de difenilmetilo.

19ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan el ácido 3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metil-7(β)-fenilacetilamino-2-cefem-4(α)-carboxílico ó las sales del mismo.

20 20ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan el ácido 3-(1-metil-5-tetrazoliltio)-metil-7(β)-fenil-acetilamino-2-cefem-4(α)-carboxílico ó las sales del mismo.



21^a.- Procedimiento para preparar compuestos de ácido 7-N-R₁^a-N-R₁^b-amino-3-R-tiometil-2-cefem-4^f-carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 67 hojas escritas a máquina por una sola cara.

FEB. 1975

Madrid

CIBA-GEIGY, A.G.

J. GOMEZ ACER

Firmado: J. GOMEZ ACER

