



ESPAÑA

ES

11

21

22

NUMERO

445.282

10 A 1

FECHA DE PRESENTACION

18-2-76

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
2157/75	20 de febrero de 1.975	SUIZA
10962/75	25 de agosto de 1.975	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ACIDO 7 β -AMINO-
-3-OEFEM-3-OL-4-CARBOXILICO.

71 SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA, SUIZA.

72 INVENTOR (ES)

Prof. Dr. Robert Burns Woodward.
Dr. Haus Bickel

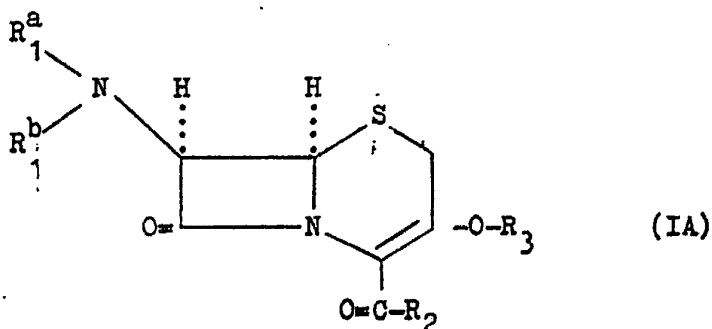
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.



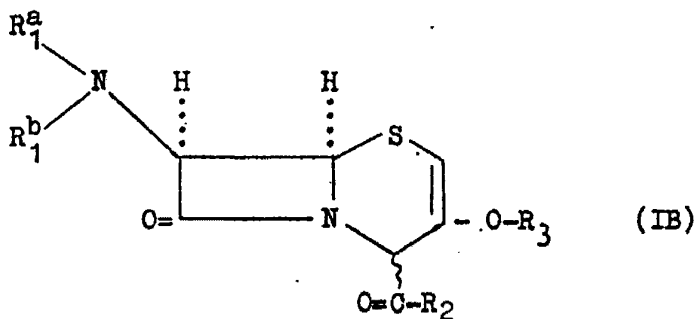
El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de derivados enólicos, especialmente de compuestos del ácido 7β-amino-3-cefem-3-ol-4-carboxílico de fórmula



15

donde R_1^a significa hidrógeno o un grupo protector amino R_1^A , R_1^b significa hidrógeno ó un grupo acilo Ac, ó R_1^a y R_1^b juntos forman un grupo protector amino bivalente, R_2 significa hidróxi ó un resto R_2^A que forma junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ un grupo carboxilo protegido, y R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior ó α -fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido, así como los 1-óxidos de los compuestos 3-cefem de fórmula IA, y de los correspondientes compuestos 2-cefem de fórmula

20



30

donde R_1^a , R_1^b , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de



sal.

Los derivados enólicos de la presente invención son los éteres de los compuestos 3-cefem-3-ol, ó bién 2-cefem-3-ol.

5 En los compuestos 2-cefem de fórmula IB con el enlace doble en la posición 2,3 presenta el grupo carboxilo, en caso dado protegido, de fórmula $-C(=O)-R_2$, preferentemente la configuración α .

10 Un grupo amino protector R_1^A es un grupo sustituible por hidrógeno, en primer lugar, un grupo acilo Ac, además un grupo triarilmetilo, especialmente el grupo tritilo, así como un grupo orgánico sililo, así como un grupo estannilo orgánico. Un grupo Ac, que también puede estar por un resto R_1^b representa en primer lugar el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, especialmente el resto acilo de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático, aralifático, heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido (incl. el ácido fórmico), así como el

15

20 resto acilo de un semiderivado del ácido carbónico.

Un grupo amino protector bivalente, formado por los restos R_1^a y R_1^b juntos es, especialmente el resto acílico bivalente de un ácido dicarboxílico orgánico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, en primer lugar, el resto diacílico de un ácido dicarboxílico alifático o aromático, además,

25 el resto acílico de un ácido α -aminoacético, preferentemente sustituido en la posición α , por ejemplo, conteniendo un resto aromático o heterocíclico, donde el grupo amino está enlazado con el átomo de nitrógeno a través de un resto metileno,

30 preferentemente sustituido, por ejemplo, conteniendo dos gru-



pos alquilo inferior, tal como metilo. Los restos R_1^a y R_1^b pueden representar juntos también un resto ilideno orgánico, tal como un resto ilideno alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono.

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

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

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

Un resto R_2^A formador con una agrupación $-C(=O)-$ de un grupo anhídrido, en primer lugar mixto, es por ejemplo, halógeno, tal como cloro, o un resto aciloxi, donde acilo repre



senta el correspondiente resto de un ácido carboxílico orgánico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, tal como un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, o de un semiderivado del ácido carbónico, tal como de un semiéster del ácido carbónico.

Un resto R_2^A formador con una agrupación $-C(=O)-$ de un grupo carbamilo es un grupo amino, en caso dado sustituido, donde los sustituyentes son restos hidrocarburo monovalentes o bivalentes, en caso dado sustituidos, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, tales como restos hidrocarburo monovalentes o bivalentes, alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, con hasta 18 átomos de carbono, además, los correspondientes restos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos con hasta 18 átomos de carbono y/o grupos funcionales, tales como hidroxil, en caso dado funcionalmente modificado, especialmente libre, además hidroxil eterado o esterizado, donde los restos eterizadores o bien esterizadores tienen, por ejemplo, el significado arriba indicado y preferentemente contienen hasta 18 átomos de carbono, así como los restos acilo, en primer lugar, de ácidos carboxílicos orgánicos y de semiderivados del ácido carbónico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono.

En un grupo de hidrazinocarbonilo sustituido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ puede estar sustituido uno o ambos átomos de nitrógeno, entrando en consideración como sustituyentes, en primer lugar, restos hidrocarburo monovalentes o bivalentes, en caso dado sustituidos, con hasta 18 átomos de carbono preferentemente, tales como restos hidrocarburo monovalentes o



bivalentes alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, con hasta 18 átomos de carbono, además, correspondientes restos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos con hasta 18 átomos de carbono, y/o grupos funcionales, tales como restos acilo, en primer lugar, de ácidos carboxílicos orgánicos o de semiderivados del ácido carbónico, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono.

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

Un resto alifático, inclusive el resto alifático de un ácido carboxílico correspondiente, así como un resto alideno correspondiente, es un resto hidrocarburo monovalente o bivalente, alifático, en caso dado sustituido, especialmente alquilo inferior, así como alquenilo inferior o alquínilo inferior, además, alquilideno inferior, que puede contener, por ejemplo, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono. Tales restos pueden estar mono-, di- o polisustituidos, en caso dado, por grupos funcionales, por ejemplo, por grupos hidroxilo o mercapto libres, eterados o esterizados, tales como alcoxi inferior, alquenilo inferior, alquilendioxo inferior, fenilo inferior, en caso dado sustituido, ó fenil-alcoxi inferior, alquiltio inferior o feniltio, en caso dado sustituido, fenil-alquiltio inferior, heterociclitio o heterociclitio inferior, alcoxi inferior-carbonilo inferior, en caso dado sustituido, ó alcancilo inferior, ó halógeno, además, por oxo, nitro, amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, alquilenilo inferior-amino, oxaalquilenilo inferior-amino ó azaalquilenilo inferior-amino.



5 ferior-amino, así como acilamino, tal como alcanóilo inferior-
-amino, alcoxi inferior-carbonilamino, halógeno-alcoxi infe-
rior-carbonilamino, fenil-alcoxi inferior-carbonilamino, en
caso dado sustituido, carbamoilamino, en caso dado sustitui-
do, ureidocarbonilamino ó guanidinocarbonilamino, además, sul-
foamino, en caso dado presente en forma de sal, tal como en
forma de sal de metal alcalino, azido, acilo, tal como alca-
noilo inferior o benzoilo, carboxilo, en caso dado funcional-
mente modificado, tal como carboxilo presente en forma de
10 sal, carboxilo esterizado, tal como alcoxi inferior-carboni-
lo, carbamoilo, en caso dado sustituido, tal como N-alquilo
inferior- ó N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, además, urei-
docarbonilo en caso dado sustituido ó guanidino-carbonilo, o
oiano, sulfo en caso dado funcionalmente modificado, tal co-
mo sulfamoilo, o sulfo presente en forma de sal, ó fosfono,
15 en caso dado O-mono- ú O,O-disustituido, donde los sustitui-
yentes representan, por ejemplo, alquilo inferior, en caso
dado sustituido, fenilo o fenil-alquilo inferior, pudiendose
presentar el fosfono O-insustituido ú O-monosustituido tam-
20 bién en forma de sal, tal como en forma de sal de metal alca-
lino.

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

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



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

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



cionados.

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

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

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



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

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

25 Un grupo hidroxí eterado es, en primer lugar, alcoxi inferior, en caso dado sustituido, donde los sustituyentes representan en primer lugar grupos hidroxí libres o funcionalmente modificados, tales como grupos hidroxí eterados o esterizados, especialmente alcoxi inferior o halógeno, además, alquinoxí inferior, cicloalcoxi o feniloxi, en caso dado sus-



tituido, asi como heterocicliloxi o heterociclilalcoxi inferior, especialmente también denilalcoxi inferior, en caso de do sustituido.

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

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

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

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

30



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

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

Fenil-alquilo inferior ó fenil-alquenilo inferior
es, por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fe-
20 nilpropilo, difenilmetilo, tritilo, estirilo ó cinamino, naf-
tilalquilo inferior, por ejemplo, 1- ó 2-naftilmetilo, y fe-
nilalquilideno inferior, por ejemplo, bencilideno.

Restos heterocíclicos son, en primer lugar, los res-
25 tos heterocíclicos, en caso dado sustituidos, de carácter arq-
mático, por ejemplo, los correspondientes restos monocíclic-
os, monoaza-, monotia- ó monooxácíclicos, tales como pirri-
lo, por ejemplo, 2-pirrilo ó 3-pirrilo, piridilo, por ejemplo,
2-, 3- ó 4-piridilo, además, piridino, tienilo, por ejemplo,
30 2- ó 3-tienilo, o furilo, por ejemplo, 2-furilo, los restos



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



Alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec.butiloxi, terc.butiloxi, n-pentiloxi ó terc.pentiloxi. Estos grupos pueden estar sustituidos, por ejemplo, como en halógeno-

5 -alcoxi inferior, especialmente 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, tricloro-, 2-cloro-, 2-bromo- ó 2-iodoetoxi. Al

queniloxi inferior es, por ejemplo, viniloxi o aliloxi, alqui-

leno inferior-dioxi, por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi

o isopropilidendioxi, cicloalcoxi, por ejemplo, ciclopentilo-

10 xi, ciclohexiloxi ó adamantiloxi, fenil-alcoxi inferior, por ejemplo, benciloxi, 1- ó 2-feniletoxi, difenilmetoxi ó 4,4'-

dimetoxi-difenilmetoxi, o heterocicloliloxi y heterocicli-alco-

xi inferior, por ejemplo, piridilalcoxi inferior, tal como

2-piridilmetoxi, furil-alcoxi inferior, tal como furfuriloxi,

15 ó tienil-alcoxi inferior, tal como 2-teniloxi.

Alquiltio inferior es, por ejemplo, metiltio, etiltio ó n-butiltio, alqueniltio inferior, por ejemplo, aliltio, y fenil-alquiltio inferior, por ejemplo, benciltio, mientras

restos heterocíclico o heterocicloalifáticos son grupos mer-

20 capto eterados, especialmente piridiltio, por ejemplo, 4-piridiltio, imidazoliltio, por ejemplo, 2-imidazoliltio, tiazoliltio, por ejemplo, 2-tiazoliltio, 1,2,4- ó 1,3,4-tiadiazol-

tio, por ejemplo, 1,2,4-tiazol-3-iltio ó 1,3,4-tiadiazol-2-iltio, ó tetrazoliltio, por ejemplo, 1-metil-5-tetrazoliltio.

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

30 inferior-carboniloxi, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarboni-



loxi, 2-bromoetoxicarboniloxi ó 2-iodoetoxicarboniloxi, ó arilcarbonilmetoxicarboniloxi, por ejemplo, fenaciloxicarboniloxi.

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

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

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

20 Alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino es, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino, alquilenos inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino ó piperidino, oxaalquilenos inferior-amino, por ejemplo, morfolino, tialquilenos inferior-amino, por ejemplo, tiomorfolino, y azaalquilenos inferior-amino, por ejemplo, piperazino ó 4-metilpiperazino. Acilamino está especialmente por carbamoilamino, alquilo inferior-carbamoilamino, tal como metilcarbamoilamino, ureidocarbonilamino, guanidinoarbonilamino, alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino ó terc.butiloxicarbonilamino, halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, fenilalcoxi inferior-carbonilamino, tal como 4-metoxibenciloxicarbonilamino, alcanilo inferior-amino, tal como acetilamino ó propionilamino, además por ftalimido, ó sulfocami

25

30



no, en caso dado presente en forma de sal, tal como sal de metal alcalino, por ejemplo, en forma de sal sódica o amónica.

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

O-alquilo inferior-fosfono es, por ejemplo, O-metil-
ó O-etil-fosfono, O,O'-dialquilo inferior-fosfono, por ejemplo, O,O'-dimetilfosfono ó O,O'-dietilfosfono, O-fenilalquilo inferior-fosfono, por ejemplo, O-bencil-fosfono y O-alquilo inferior-O'-fenil-alquilo inferior-fosfono, por ejemplo, O-metil-O'-bencil-fosfono.

Alquenilo inferior-carbonilo es, por ejemplo, viniloxicarbonilo, mientras cicloalcoxicarbonilo y fenilalcoxi inferior-carbonilo es, por ejemplo, adamantiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo ó α -4-bifenilil- α -metil-etoxicarbonilo. Alcoxi inferior-carbonilo, donde alquilo inferior contiene, por ejemplo, un grupo monocíclico, monoxa-, monoxa- ó monotiaocíclico, es, por ejemplo, furilalcoxi inferior-carbonilo, tal como furfuralcoxi inferior-carbonilo, ó tienilalcoxi inferior-carbonilo, tal como 2-teniloxicarbonilo.

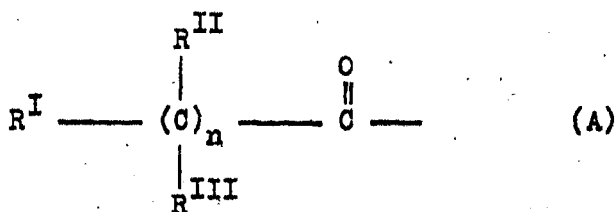
2-alquilo inferior- y 2,2-dialquilo inferior-hidrazino es, por ejemplo, 2-metilhidrazino ó 2,2-dimetilhidrazino, 2-alcoxi inferior-carbonilhidrazino, por ejemplo, 2-metoxicarbonilhidrazino, 2-etoxicarbonilhidrazino ó 2-terc.butiloxicarbonilhidrazino, y alcanoilo inferior-hidrazino, por ejemplo, 2-acetilhidrazino.

Un grupo acilo Ac significa especialmente un resto acilo de un ácido carboxílico orgánico contenido en un derivado N-acílico de un compuesto de ácido 6-amino-penam-3-carbo



5 xílico ó ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico de origen natu-
 ral o en uno obtenible por via bio-, semi- o total-sintética,
 preferentemente de eficacia farmacológica, preferentemente
 con hasta 18 átomos de carbono, o un resto acilo facilmente di-
 sociable, especialmente de un semiderivado del ácido carbóni-
 co.

10 Un resto acilo Ac contenido en el derivado N-acíli-
 co farmacologicamente activo de un compuesto de ácido 6-ami-
 no-penam-3-carboxílico ó ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico
 es, en primer lugar, un grupo de fórmula



15 en la que n significa 0 y R^I significa hidrógeno o un resto
 hidrocarburo cicloalifático o aromático, en caso dado susti-
 tuido, o un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, pre-
 ferentemente de carácter aromático, un grupo hidroxil o mercap-
 20 to funcionalmente modificado, por ejemplo, esterizado o ete-
 rado, o un grupo amino, en caso dado sustituido, ó donde n
 significa 1, R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo
 alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromáti-
 co o aralifático, en caso dado sustituido, ó un resto hetero-
 25 cíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido,
 donde el resto heterocíclico es preferentemente de carácter
 aromático y/o lleva un átomo de nitrógeno cuaternario, un gru-
 po hidroxil o mercapto, en caso dado funcionalmente modifika-
 do, preferentemente esterado o esterizado, un grupo carboxilo,
 30 en caso dado funcionalmente modificado, un grupo acilo, un gru-



5 po amino, en caso dado sustituido o un grupo azido, y cada uno de los restos R^{II} y R^{III} significa hidrógeno, y donde n significa 1, R^I significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde el resto heterocíclico tiene preferentemente caracter aromático, R^{II} significa un grupo hidroxí o mercapto, en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, esterizado o eterado, tal como un átomo de halógeno, un grupo amino, en caso dado sustituido, un grupo carboxilo o sulfo, en caso dado funcionalmente modificado, un grupo fosfono, en caso dado O-mono-
10 ú O,O'-disustituido, o un grupo azido, y R^{III} significa hidrógeno, o donde n significa 1, cada uno de los restos R^I y R^{II} significa un grupo hidroxí funcionalmente modificado, preferentemente esterizado o eterado, o un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, y R^{III} significa hidrógeno, ó donde n significa 1, R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, y R^{II} y R^{III} , juntos, significan un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático, en caso dado sustituido, enlazado mediante un doble enlace con el átomo de carbono, o donde n significa 1 y R^I significa un resto hidrocarburo cicloalifático, alifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde los restos heterocíclicos tienen preferentemente caracter aromático, R^{II} significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático,
20
25
30



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

5 En los grupos acilo arriba mencionados de fórmula A, por ejemplo, n significa 0 y R^I significa hidrógeno o un grupo cicloalquilo con 5-7 átomos de carbono de anillo, en caso dado sustituido, preferentemente en la posición 1 por amino, en caso dado protegido, tal como amino, acilamino, 10 donde está en primer lugar por el resto acilo de un semiester de ácido carbónico, tal como un resto alcoxi inferior-carbonilo, 2-halogenoalcoxi inferior-carbonilo ó fenilalcoxi inferior-carbonilo, o un grupo sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, un grupo fenilo, naftilo, o tetrahidronaftilo, 15 en caso dado sustituido, preferentemente por hidroxí, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, aciloxi, donde acilo está en primer lugar por el resto acilo de un semiester de ácido carbónico, tal como el resto alcoxi inferior-carbonilo, 2-halogenoalcoxi inferior-carbonilo o fenilalcoxi inferior-carboni 20 lo, y/o halógeno, por ejemplo, cloro, un grupo heterocíclico, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/o fenilo, que a su vez puede llevar sustituyentes, por ejemplo, cloro, tal como un grupo 4-iso- 25 xazolilo, o un grupo amino preferentemente N-sustituido, por ejemplo, por un resto alquilo inferior en caso dado sustituido, tal como conteniendo halógeno, por ejemplo cloro, ó n significa 1, R^I significa un grupo alquilo inferior, en caso dado sustituido, preferentemente por halógeno, tal como cloro, 30 por feniloxi en caso dado sustituido, tal como conteniendo hi



droxi, aciloxi, donde acilo tiene el significado arriba indicado, y/o halógeno, por ejemplo, cloro, o por amino, en caso dado protegido y/o carboxi, por ejemplo, un resto 3-amino-3-carboxi-propilo con grupo amino y/o carboxi en caso dado protegidos, por ejemplo, grupo amino o acilamino sililado, tal como trialquilo inferior-sililado, por ejemplo, trimetilsililado, tal como el grupo alcanilo inferior-amino, halogenoalcanilo inferior-amino ó ftaloilamino, y/o el grupo carboxi sililado, tal como trialquilo inferior-sililado, por ejemplo, trimetilsililado, o esterizado, tal como esterizado por alquilo inferior, 2-halógeno-alquilo inferior o fenilalquilo inferior, por ejemplo, difenilmetilo, por un grupo alquenilo inferior, por un grupo fenilo, en caso dado sustituido, tal como conteniendo en caso dado, hidroxilo y/o halógeno, por ejemplo, acilado como arriba indicado, por ejemplo cloro, además aminoalquilo inferior, acilado, por ejemplo, como arriba indicado, en caso dado protegido, por ejemplo, como arriba indicado, tal como aminometilo, o feniloxi que lleva hidroxilo acilado, en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado y/o halógeno, por ejemplo, cloro, un grupo piridilo, en caso dado sustituido por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, o en caso dado protegido, por ejemplo, por amino o aminometilo, acilado como arriba 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 hidroxilo acilado como arriba indicado



y/o halógeno, tal como cloro, un grupo alquiltio inferior, por ejemplo, n-butiltio ó alqueniltio inferior, por ejemplo, aliltio, un grupo feniltio, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, 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, 1,3,4-tiadiazol-2-iltio, tal como 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio, ó 5-tetrazoliltio, tal como 1-metil-5-tetrazoliltio, un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro o de bromo, un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, ciano o carbamoilo, en caso dado N-sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó fenilo, un grupo alcancilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, acetilo o propionilo o benzoilo, o un grupo azido, y R^{II} y R^{III} significan hidrógeno, ó n significa 1, R^I significa alquilo inferior o un grupo fenilo, en caso dado sustituido, tal como por hidroxilo en caso dado acilado, por ejemplo, como arriba indicado y/o halógeno, por ejemplo cloro, furilo, por ejemplo, 2-furilo, tienilo, por ejemplo, 2-ó 3-furilo ó isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, además, un grupo 1,4-ciclohexadienilo, R^{II} significa amino, en caso dado protegido ó sustituido, por ejemplo, amino, acilamino, tal como alcoxi inferior-carbonilamino, 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilamino ó fenilalcoxi inferior-carbonilamino, en caso dado sustituido, por ejemplo, conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó nitro, por ejemplo, terebutiloxiocarbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 4-metoxibenciloxicarbonilamino ó difenilmetiloxicarbonilamino, arilsul



fonilamino, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino, tritilami
no, ariltioamino, tal como nitrofeniltioamino, por ejemplo,
2-nitrofeniltioamino, ó tritiltioamino ó 2-propilidenamino,
en caso dado sustituido, tal como conteniendo alcoxi inferior
5 -carbonilo, por ejemplo, etoxicarbonilo, o alcancilo inferior,
por ejemplo, acetilo, tal como 1-etoxicarbonil-2-propiliden-
amino, o carbamoilamino, en caso dado sustituido, tal como
guanidincarbonilamino, ó un grupo sulfoamino, en caso dado
presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de me-
10 tal alcalino, un grupo azido, un grupo carboxilo, presente
en caso dado en forma de sal, por ejemplo de sal de metal al-
calino, o en forma protegida, tal como esterizada, por ejem-
plo, como grupo alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, gru-
po metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, o como grupo feniloxi-
15 carbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, un grupo cian-
no, un grupo sulfo, un grupo hidroxilo, en caso dado funcional-
mente modificado, representando hidroxilo funcionalmente modi-
ficado especialmente aciloxi, tal como formiloxi, así como al-
coxi inferior-carboniloxi, 2-halogenoalcoxi inferior-carboni-
20 loxi ó fenilalcoxi inferior-carboniloxi, en caso dado susti-
tuido, tal como conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, me-
toxi, ó nitro, por ejemplo, terc.butiloxicarboniloxi, 2,2,2-
tricloroetoxicarboniloxi, 4-metoxibenciloxicarboniloxi ó di-
fenilmetoxicarboniloxi, ó alcoxi inferior, en caso dado sus-
25 tituido, 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 o bromo, y R^{III} significa hidrógeno, ó n
significa 1, R^I y R^{II}, cada uno, significa halógeno, por ejem-
30 plo, bromo o alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxi-



5 carbonilo, 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/o halógeno, por ejemplo, cloro, furilo, por ejemplo, 2-furilo, o tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, o isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, además, 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.

10 Tales restos acilo Ac son, por ejemplo, fórmilo, ciclopentilcarbonilo, α -aminociclopentilcarbonilo ó α -aminociclohexilcarbonilo (con grupo amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, grupo sulfoamino, presente en caso dado en forma de sal, ó un grupo amino sustituido por un resto acilo, preferentemente fácilmente dissociable, por ejemplo, al tratar con un medio ácido, tal como trifluoracético, reductivamente, por ejemplo al tratar con un agente de reducción químico, tal como zinc en presencia de ácido acético, o hidrógeno catalítico, en forma hidrolítica, o un resto acilo transformable en uno de estos, preferentemente un resto acilo adecuado de un semiéster de ácido carbónico, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, tero.butiloxycarbonilo, 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo, 2-bromoetoxycarbonilo ó 2-iodoetoxycarbonilo, aril-carbonilmetoxycarbonilo, por ejemplo, fenaciloxycarbonilo, fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido, tal como conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxycarbonilo ó difenilmetoxycarbonilo, ó

15

20

25

30



grupo amino N-sustituido, tal como N-alquilo inferior-, por ejemplo, N-metilcarbamoilo, así como por tritilo, además, por ariltio, por ejemplo, 2-nitrofeniltio, arilsulfonilo, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo ó 1-alcóxi inferior-carbonil-2-propilideno, por ejemplo, 1-etoxicarbonil-2-propilideno), 2,6-dimetoxibenzoilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftoilo, 2-metoxi-1-naftoilo, 2-etoxi-1-naftoilo, benciloxicarbonilo, hexahidrobenciloxicarbonilo, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilcarbonilo, 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarbonilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarbonilo, 2-cloroetilaminocarbonilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, hexanoilo, octanoilo, acrililo, crotonoilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, metoxiacetilo, butiltioacetilo, aliltioacetilo, metiltioacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, dibromoacetilo, 3-cloropropionilo, 3-bromopropionilo, aminoacetilo ó 5-amino-5-carboxi-valerilo (con grupo amino en caso dado sustituido, por ejemplo, como indicado, tal como por un resto monoacilo o diacilo, por ejemplo, un resto alcanóilo inferior, en caso dado halogenado, tal como acetilo o dicloroacetilo, o ftaloilo, y/o grupo carboxilo en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, presente en forma de sal, tal como sal sódica, o en forma de éster, tal como en forma de éster de alquilo inferior, por ejemplo, de metilo o de etilo, o de arilalquilo inferior, por ejemplo, en forma de éster de difenilmetilo), azidoacetilo, carboxiacetilo, metoxicarbonilacetilo, etoxicarbonilacetilo, bis-metoxicarbonilacetilo, N-fenilcarbamoilacetilo, cianacetilo, α -cianopropionilo, 2-ciano-3,3-dimetil-acrililo, fenilacetilo, α -bromofenilacetilo, α -azido-fenilacetilo, 3-clorofenilacetilo, 2- ó 4-aminometilfenil-acetilo (con grupo amino en caso dado sustituido, por



ejemplo, como arriba indicado), fenacilcarbonilo, feniloxi-
acetilo, 4-trifluormetilfeniloxiacetilo, benciloxiacetilo,
feniltioacetilo, bromofeniltioacetilo, 2-feniloxipropionilo,
5 α -feniloxifenilacetilo, α -metoxifenilacetilo, α -etoxi-fenil-
acetilo, α -metoxi-3,4-diclorofenilacetilo, α -ciano-fenilace-
tulo, especialmente fenilglicilo, 4-hidroxifenilglicilo, 3-
cloro-4-hidroxi-fenilglicilo, 3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilgli-
cilo, α -amino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilo, α -amino- α -
-(1-ciclohexenil)-acetilo, α -aminometil- α -fenilacetilo ó
10 α -hidroxi-fenilacetilo, (pudiendo un grupo amino, existente
en estos restos, estar en caso dado sustituido, por ejemplo,
como arriba indicado y/o un grupo hidroxil existente, alifáti-
co y/o fenólicamente enlazado, estar protegido en forma aná-
loga al grupo amino, por ejemplo, por un resto acilo adecua-
15 do, especialmente por formilo o un resto acilo de un semiés-
ter de ácido carbónico), ó α -O-metilfosfono-fenilacetilo ó
 α -O,O'-dimetilfosfono-fenilacetilo, además, benciltioaceti-
lo, benciltiopropionilo, α -carboxifenilacetilo (con grupo
carboxi en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo,
20 como arriba indicado), 3-fenilpropionilo, 3-(3-cianofenilo)-
propionilo, 4-(3-metoxifenil)-butirilo, 2-piridilacetilo,
4-amino-piridinoacetilo (en caso dado con grupo amino, sus-
tituido, por ejemplo, como arriba indicado), 2-tienilaceti-
lo, 3-tienilacetilo, 2-tetrahidrotienilacetilo, 2-furilace-
25 tilo, 1-imidazolilacetilo, 1-tetrazolilacetilo, α -carboxi-
2-tienilacetilo ó α -carboxi-3-tienilacetilo (en caso dado
con grupo carboxilo funcionalmente modificado, por ejemplo,
como arriba indicado), α -ciano-2-tienilacetilo, α -amino- α -
-(2-tienil)-acetilo, α -amino- α -(2-furil)-acetilo ó α -ami-
30 no- α -(4-isotiazolil)-acetilo (en caso dado con grupo amino



sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), α -sulfofenil acetilo (en caso dado con grupo sulfo funcionalmente modificado, por ejemplo, como el grupo carboxilo), 3-metil-2-imidazolil-tioacetilo, 1,2,4-triazol-3-iltioacetilo, 1,3,4-triazol-2-iltioacetilo, 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-iltioacetilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltioacetilo ó 1-metil-5-tetrazolil-tioacetilo.

Un resto acilo Ac facilmente dissociable, especialmente de un semiéster de ácido carbónico, es, en primer lugar un resto acilo de un semiéster del ácido carbónico dissociable por reducción, por ejemplo, al tratar con un agente de reducción químico, o por tratamiento con ácido, por ejemplo, con ácido trifluoroacético, tal como un grupo alcoxi inferior-carbonilo preferentemente varias veces ramificado en el átomo de carbono en la posición α hacia el grupo oxi y/o aromáticamente sustituido, ó un grupo metoxicarbonilo sustituido por restos arilcarbonilo, especialmente restos benzilo, o resto alcoxi inferior-carbonilo sustituido en la posición β por átomos de halógeno, por ejemplo, terc.butiloxi-carbonilo, terc.pentiloxi-carbonilo, fenaciloxi-carbonilo, 2,2,2-tricloroetoxi-carbonilo o 2-iodoetoxi-carbonilo ó un resto transformable en este último, tal como 2-cloro- ó 2-bromoetoxi-carbonilo, además, cicloalcoxi-carbonilo, preferentemente policíclico, por ejemplo, adamantiloxi-carbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, en primer lugar α -fenilalcoxi inferior-carbonilo, donde la posición α está preferentemente varias veces sustituida, por ejemplo, difenil metoxicarbonilo ó α -4-bifenilil- α -metil-etiloxi-carbonilo, o furilalcoxi inferior-carbonilo, en primer lugar, α -furilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, furfuriloxi-carbonilo.



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

Otro resto bivalente formado por los grupos R_1^A y R_1^b es, por ejemplo, un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno, en caso dado sustituido, conteniendo fenilo o tienilo, y en la posición en caso dado mono- o disustituido por alquilo inferior, tal como metilo, por ejemplo, 4,4-dimetil-2-fenil-1-oxo-3-aza-1,4-butileno.

Un grupo hidroxilo R_2^A eterado forma junto con la agrupación carbonilo un grupo carboxilo, preferentemente fácilmente dissociable o fácilmente transformable en otro grupo carboxilo funcional, tal como un grupo carboxilo esterizado transformable en un grupo carbamoilo- o hidrazinocarbonilo. Un grupo R_2^A de estos es, por ejemplo, alcoxi inferior, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi o isopropiloxi, que junto con la agrupación carbonilo forma un grupo carboxilo esterizado que se puede transformar, especialmente en los compuestos 2-cefem, fácilmente en un grupo carboxilo libre o en otro grupo carboxilo funcionalmente modificado.

Un grupo hidroxilo R_2^A eterado, que junto con una agrupación $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo esterizado, especialmente fácil de dissociar, está por ejemplo, por 2-halógeno-alcoxi inferior, donde halógeno tiene preferentemente un peso atómico superior a 19. Un resto de estos forma junto con la agrupación $-C(=O)-$ un grupo carboxilo esterizado fácilmente dissociable al tratar con agentes de reducción químicos bajo condiciones neutras o ligeramente ácidas, por ejemplo,



con zinc en presencia de ácido acético acuoso, o un grupo carboxilo fácilmente transformable en éste y es, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi ó 2-iodoetoxi, además 2-cloroetoxi ó 2-bromoetoxi que se puede transformar fácilmente en este último.

Un grupo hidroxil R_2^A esterado, que junto con la agrupación $-C(=O)-$ representa un grupo carboxilo esterizado, fácilmente dissociable, asimismo al tratar con agentes de reducción químicos bajo condiciones neutras o ligeramente ácidas, por ejemplo, al tratar con zinc en presencia de ácido acético acuoso, además, al tratar con un reactivo nucleófilo adecuado, por ejemplo, tiofenolato de sodio, es un grupo aril-carbonilmetoxi, donde el arilo representa un grupo fenilo, en caso dado sustituido, y preferentemente fenaciloxi.

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

Un grupo hidroxil R_2^A esterado puede representar también un resto que junto con la agrupación $-C(=O)-$ forme un gru



5 po carboxilo esterizado, fácilmente dissociable bajo condicio-
nes ácidas, por ejemplo, al tratar con ácido trifluoracético
o ácido fórmico. Un resto de estos es, en primer lugar, un
grupo metoxi, en el cual el metilo está polisustituido por
restos hidrocarburo en caso dado sustituidos, especialmente
restos hidrocarburo alifáticos o aromáticos, tal como alqui-
lo inferior, por ejemplo, metilo y/o fenilo, ó monosustitui-
do por un grupo arilo carbocíclico, que lleva sustituyentes
cededores de electrones, o un grupo heterocíclico de carác-
ter aromático que lleva oxígeno o azufre como miembro de an-
10 llo, o entonces representa en un resto hidrocarburo polici-
cloalifático un miembro de anillo o en un resto oxa- ó tiaci-
cloalifático el miembro de anillo que representa la posición
 α hacia el átomo de oxígeno o de azufre.

15 Grupos metoxi polisustituidos preferentes de esta
clase son terc.alcoxi inferior, por ejemplo, terc.butiloxi ó
terc.pentiloxi, difenilmetoxi, en caso dado sustituido, por
ejemplo, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, además,
2-(4-bifenilil)-2-propiloxi, mientras un grupo metoxi que
20 contiene el grupo arilo sustituido arriba mencionado o el gru-
po heterocíclico, es, por ejemplo, α -alcoxi inferior-fenil-
-alcoxi inferior, tal como 4-metoxibenciloxi ó 3,4-dimetoxi-
benciloxi, o bien furfuriloxi, tal como 2-furfuriloxi. Un res-
to hidrocarburo policicloalifático, en el cual el metilo del
grupo metoxi representa un miembro de anillo preferentemente
25 tres veces ramificado, es, por ejemplo, adamantilo, tal como
1-adamantilo, y un resto oxa- o tiacicloalifático arriba men-
cionado, donde metilo del grupo metoxi es el miembro de ani-
llo representador de la posición α hacia el átomo de oxígeno
o de azufre, significa, por ejemplo, 2-oxa- ó 2-tiaalquileno
30



inferior ó -alquenileno inferior con 5-7 átomos
tal como 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropropiranilo ó 2,3-
-dihidro-2-piranilo o correspondientes análogos de azufre.

El resto R_2^A puede representar también un grupo
hidroxi eterado que junto con la agrupación $-C(=O)-$ forme un
grupo carboxilo esterizado hidrolíticamente dissociable, por
ejemplo, bajo condiciones debilmente básicas ó debilmente
ácidas. Un resto de estos es preferentemente un grupo hidro-
xi eterado que forma con la agrupación $-C(=O)-$ un grupo és-
ter activado, tal como nitrofeniloxi, por ejemplo, 4-nitrofe-
niloxi ó 2,4-dinitrofeniloxi, nitrofenilalcoxi inferior, por
ejemplo, 4-nitrobenciloxi, hidroxi-alquilo inferior-bencilo-
xi, por ejemplo, 4-hidroxi-3,5-terc.butil-benciloxi, polih-
lógenofeniloxi, por ejemplo, 2,4,6-triclorofeniloxi ó 2,3,4,
5,6-pentaclorofeniloxi, además, cianometoxi, así como acil-
aminometoxi, por ejemplo, ftaliminometoxi ó succiniliminome-
toxi.

El grupo R_2^A puede representar también un grupo hi-
droxi eterado que forma junto con la agrupación carboxilo de
fórmula $-C(=O)-$ un grupo carboxilo esterizado dissociable ba-
jo condiciones hidrogenolíticas y es, por ejemplo, α -fenil-
alcoxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, por al-
coxi inferior o nitro, tal como benciloxi, 4-metoxi-bencilo-
xi ó 4-nitrobenciloxi.

El grupo R_2^A puede ser también un grupo hidroxi ete-
rado que junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ forme un
grupo carboxilo esterizado dissociable bajo condiciones fisio-
lógicas, en primer lugar un grupo aciloximetoxi, donde el aci-
lo forma por ejemplo, el resto de un ácido carboxílico orgá-
nico, en primer lugar de un ácido alcano inferior-carboxílico,



en caso dado sustituido, o dond  aciloximetilo forma el res-
to de una lactona. Los grupos hidroxii asi eterados son al-
canciloxii inferior-metoxii, por ejemplo, acetiloximetoxii o pi-
valcilloximetoxii, amino-alcanciloxii inferior-metoxii, especial-
mente α -amino-alcanciloxii inferior-metoxii, por ejemplo, gli-
ciloximetoxii, L-valiloximetoxii, L-leuciloximetoxii, además,
ftalidiloxii.

Un grupo sililoxii o estanniloxii R_2^A contiene como
sustituyentes preferentemente restos de hidrocarburo alif ti-
cos, cicloalifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso da-
do sustituidos, tales como grupos alquilo inferior, halóge-
no-alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo o fenil-alquilo in-
ferior, o grupos en caso dado funcionalmente modificados,
tales como grupos hidroxii eterados, por ejemplo, alcocxi in-
ferior,   átomos de halógeno, por ejemplo, de cloro, y repre-
senta en primer lugar trialquilo inferior-sililoxii, por ejem-
plo, trimetilsililoxii, halógeno-alcocxi inferior-alquilo in-
ferior-sililo, por ejemplo, cloro-metoxii-metil-sililo,  
trialquilo inferior-estanniloxii, por ejemplo, tri-n-butiles-
tanniloxii.

Un resto aciloxii R_2^A que forma junto con una agru-
pación $-C(=O)-$ un grupo anh rido mixto, preferentemente hi-
drolic ticamente dissociable, contiene, por ejemplo, el resto
acilo de uno de los ácidos carboxilicos o semiderivados de
 cido carbónico orgánicos arriba mencionados y es, por ejem-
plo, alcanciloxii en caso dado sustituido, tal como por hal -
geno, por ejemplo, fluor o cloro, preferentemente en la posi-
ción α , por ejemplo, acetiloxii, pivaliloxii o tricloroace-
tiloxii, o alcocxi inferior-carboniloxii, por ejemplo, metoxii-
carboniloxii o etoxicarboniloxii.

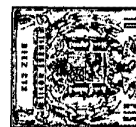


Un resto R_2^A que forma junto con una agrupación $-C(=O)-$ un grupo carbamoilo o hidrazinocarbamoilo, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, amino, alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino, tal como metilamino, etilamino, 5 dimetilamino o dietilamino, alquileno inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino o piperidino, oxaalquileno inferior-amino, por ejemplo, morfolino, hidroxiamino, hidrazino, 2-alquilo inferior-hidrazino ó 2,2-dialquilo inferior-hidrazino, por ejemplo, 2-metilhidrazino ó 2,2-dimetilhidrazino.

10 Un grupo alquilo inferior R_3 tiene hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono y es, preferentemente metilo ó también etilo, n-propilo, hexilo o heptilo.

R_3 como α -fenil-alquilo inferior es especialmente bencilo y difenilmetilo, entrando en consideración como susti- 15 tuyentes de los núcleos fenilo, por ejemplo, hidroxí esterificado o esterizado, tal como halógeno, por ejemplo, fluor, cloro o bromo, o alcoxi inferior, tal como metoxi.

Las sales son especialmente aquellas de los compues- 20 tos de fórmulas IA y IB con una agrupación ácida, tal como de un grupo carboxi, sulfo o fosfona, en primer lugar las sales metálicas o amónicas, tales como las sales de metal alcalino y de metal alcalino-térreo, por ejemplo, de sodio, potasio, magnesio o calcio, así como las sales amónicas con amoniaco o 25 aminas orgánicas adecuadas, entrando en primer lugar en consi- deración para la formación de sal las mono-, di- ó poliaminas alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y ara- lifáticas primarias, secundarias o terciarias, así como las bases heterocíclicas, tales como las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxí-alquilo inferior-aminas, 30 por ejemplo, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina ó



5 tri-(2-hidroxietyl)-amina, los ésteres básicos alifáticos de
ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato de 2-dietil
aminoetilo, alquilenos inferior-aminas, por ejemplo, 1-etil-pi
peridina, cicloalquilaminas, por ejemplo, biciclohexilamina,
10 o bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, ade
más, las bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, coli
dina o quinolina. Los compuestos de fórmulas IA y IB que lle
van un grupo básico, pueden formar asimismo sales de adición
de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como áci
do clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con áci
dos carboxílicos o sulfónicos orgánicos adecuados, por ejem
plo, ácido trifluoroacético. Los compuestos de fórmulas IA y
IB con un grupo ácido y un grupo básico se pueden presentar,
también en forma de sales internas, es decir, en forma zwite
15 tiónica. Los 1-óxidos de los compuestos de fórmula IA con
grupos formadores de sal pueden asimismo formar sales, tales
como las arriba descritas.

Los nuevos compuestos de la presente invención mues
tran valiosas propiedades farmacológicas y se pueden emplear
20 como productos intermedios para la obtención de tales. Los
compuestos de fórmula IA, donde, por ejemplo, R_1^a representa
un resto acilo Ac que se encuentra en los derivados N-acíli
cos farmacológicamente eficaces de los compuestos de ácido
6 β -amino-penam-3-carboxílico ó del ácido 7 β -amino-3-cefem-4
-carboxílico y R_1^b significa hidrógeno y donde R_1^a y R_1^b juntos
25 representan un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno preferentemente
sustituido en la posición 2, por ejemplo, por un resto aromá
tico o heterocíclico y en la posición 4, preferentemente, por
2-alquilo inferior, tal como metilo, R_2 significa hidroxilo o un
30 grupo hidroxilo R_2^A eterado que forma junto con el grupo carboni



lo un grupo carboxilo esterizado, facilmente disociable bajo condiciones fisiológicas, y R_3 significa alquilo inferior, donde en un resto acilo R_1^a los grupos funcionales en caso dado existentes, tales como amino, carboxi, hidroxí y/o sulfó, generalmente estan presentes en forma libre, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal son eficaces en administración parenteral y/u oral contra microorganismos, tales como bacterias gram-positivas, por ejemplo, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y Diplococcus pneumoniae (por ejemplo, en los ratones en dosis de unos 0,001 a unos 0,02 g/kg s.c. ó p.o.), y bacterias gram-negativas, por ejemplo, Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus vulgaris, Proteus rettgeri y Proteus mirabilis (por ejemplo, en ratones en dosis de unos 0,001 a unos 0,15 g/kg s.c. ó p.o.), especialmente también contra las bacterias resistentes a la penicilina, mostrando reducida toxicidad. Estos nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto, por ejemplo, en forma de preparados de efecto antibiótico, para el tratamiento de las infecciones correspondientes.

Los compuestos de fórmula IB ó los 1-óxidos de los compuestos de fórmula IA, donde R_1^a , R_1^b , R_2 y R_3 tienen los significados indicados en relación con la fórmula IA, ó los compuestos de fórmula IA, donde R_3 tiene el significado arriba indicado, los restos R_1^a y R_1^b significan hidrógeno, ó R_1^a significa un grupo amino protector diferente a un resto acilo que se encuentra en los derivados N-acílicos farmacológicamente eficaces de los compuestos de ácido 5 β -amino-penam-3-carboxílico o de ácido 7 β -amino-3-oxem-4-carboxílico y R_1^b significa hidrógeno, ó R_1^a y R_1^b juntos representan un gru-



po amino protector bivalente, diferente a un resto 1-oxo-3-
-aza-1,4-butileno sustituido en la posición 2 preferentemen-
te, por ejemplo por un resto aromático o heterocíclico, y en
la posición 4 preferentemente, por ejemplo, por 2-alquilo in-
5 ferior, tal como metilo, y R_2 significa hidroxí, ó R_1^a y R_1^b
tienen el significado arriba indicado, R_2 representa un res-
to R_2^A que forma junto con la agrupación $-C(=O)-$ un grupo car-
boxilo protegido, preferentemente facilmente dissociable, sien-
do un grupo carboxilo, así protegido, diferente a un grupo
10 carboxilo fisiológicamente dissociable, y R_3 tiene los signi-
ficados arriba indicados, son valiosos productos intermedios
que, en forma sencilla, por ejemplo, como más abajo se descri-
be, se pueden transformar en compuestos farmacológicamente va-
liosos.

15 La invención se refiere especialmente a los compues-
tos de 3-cefem de fórmula IA, donde R_1^a significa hidrógeno ó
preferentemente un resto acilo contenido en un compuesto obte-
nible fermentativamente (es decir, de origen natural) o por
vía bio-, semi- ó totalmente sintética, especialmente farma-
20 cológicamente activos, tal como un derivado N-acílico de un
ácido 6 β -amino-penam-3-carboxílico ó 7 β -amino-3-cefem-4-car-
boxílico, tal como uno de los restos acilo de fórmula A arri-
ba mencionado, teniendo aquí R^I , R^{II} , R^{III} y n los significa-
dos en primer lugar preferentes, R_1^b significa hidrógeno, o
25 donde R_1^a y R_1^b juntos representan un resto 1-oxo-3-aza-1,4-by-
tileno sustituido en la posición 2 preferentemente, por ejem-
plo, por un resto aromático o heterocíclico, tal como fenilo,
y en la posición 4 preferentemente, por ejemplo, por dos al-
quilo inferior, tal como metilo, R_2 significa hidroxí, alcoxi
30 inferior, en caso dado mono- o polisustituido, preferentemen-



5 te en la posición α , por ejemplo, por ariloxi, en caso dado
sustituido, tal como alcoxi inferior-feniloxi, por ejemplo,
4-metoxifeniloxi, alcanciloxi inferior, por ejemplo, acetil-
oxi o pivaloiloxi, α -aminoalcanciloxi inferior, por ejemplo,
5 gliciloxi, L-valiloxi ó L-leuciloxi, arilcarbonilo, por ejem-
plo, benzoilo, o arilo, en caso dado sustituido, tal como
fenilo, alcoxi inferior-fenilo, por ejemplo, 4-metoxifenilo,
nitrofenilo, por ejemplo, 4-nitrofenilo, o bifenililo, por
ejemplo, 4-bifenililo, o en la posición β por halógeno, por
10 ejemplo, cloro, bromo o iodo, tal como alcoxi inferior, por
ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butilo-
xi, terc.butiloxi ó terc.pentiloxi, bis-feniloxi-metoxi, en
caso dado sustituido por alcoxi inferior, por ejemplo, bis-
4-metoxifeniloxi-metoxi, alcanciloxi inferior-metoxi, por
ejemplo, acetiloximetoxi ó pivaloiloximetoxi, α -aminoalca-
15 nciloxi inferior-metoxi, por ejemplo, gliciloximetoxi, fena-
ciloxi, fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido, espe-
cialmente 1-fenil-alcoxi inferior, tal como fenilmetoxi, pu-
diendo estos restos contener 1-3 restos de fenilo, en caso
20 dado sustituidos por ejemplo, por alcoxi inferior, tal como
metoxi, nitro o fenilo, por ejemplo, benciloxi, 4-metoxi-ben-
ciloxi, 2-bifenilil-2-propiloxi, 4-nitro-benciloxi, difenil-
metoxi, 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi o tritiloxi, ó 2-halóge-
no-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, 2-clo-
25 roetoxi, 2-bromoetoxi ó 2-iodoetoxi, además, 2-ftalidiloxi,
asi como por aciloxi, tal como alcoxi inferior-carboniloxi,
por ejemplo, metoxicarboniloxi o etoxicarboniloxi, o alcancil-
oxi inferior, por ejemplo, acetiloxi o pivaloiloxi, por tria-
30 quilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, o por
amino o hidrazino, en caso dado sustituido, por ejemplo, por



alquilo inferior, tal como metilo, o hidroxilo, por ejemplo, amino, alquilo inferior- o dialquilo inferior-amino, tal como metilamino o dimetilamino, hidrazino, 2-alquilo inferior- ó 2,2-dialquilo inferior-hidrazino, por ejemplo, 2-metilhidrazino ó 2,2-dimetilhidrazino, o hidroxiamino, y R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior, especialmente metilo, ó bencilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno o alcoxi inferior, ó difenilmetilo, así como los 1-óxidos del mismo, además, los correspondientes compuestos 2-cefem de fórmula IB, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.

En primer lugar está en un compuesto 3-cefem de fórmula IA, así como en un correspondiente compuesto 2-cefem de fórmula IB, además en un 1-óxido de un compuesto 3-cefem de fórmula IA, ó en una sal de un compuesto de estos con grupos formadores de sal, R_1^a hidrógeno o un resto acilo contenido en los N-derivados de los compuestos de ácido 6 β -amino-penam-3-carboxílico o ácido 7 β -amino-3-cefem-4-carboxílico obtenibles fermentativamente (es decir, de origen natural) o biosintéticamente, especialmente de fórmula A, donde R^I , R^{II} , R^{III} y n tienen en primer lugar el significado preferente, tal como un resto fenilacetilo o feniloxiacetilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por hidroxilo, además, un resto alcanilo inferior o alquenoilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquiltio inferior, o alquenciltio inferior, así como amino, en caso dado sustituido, tal como acilado y/o carboxilo funcionalmente modificado, tal como esterificado, por ejemplo, 4-hidroxifenilacetilo, hexanoilo, octanoilo o n-butiltioacetilo y, especialmente 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde los grupos amino y/o carboxilo están en



caso dado protegidos y se presentan, por ejemplo, como acil-
amino o bien carboxilo esterizado, fenilacetilo o feniloxi-
acetilo, o un resto acilo que se presente en un derivado
N-acílico altamente activo de los compuestos de ácido 6 β -ami-
5 no-penam-3-carboxílico o ácido 7 β -amino-3-cefem-4-carboxíli-
co, especialmente de fórmula A, donde R^I, R^{II}, R^{III} y n tie-
nen en primer lugar los significados preferentes, tales como
formilo, 2-halogenoetilcarbamoilo, por ejemplo, 2-cloroetil-
carbamoilo, cianacetilo, fenilacetilo, tienilacetilo, por
10 ejemplo, 2-tienilacetilo, o tetrazolilacetilo, por ejemplo,
1-tetrazolilacetilo, especialmente sin embargo acetilo susti-
tuido en la posición α por un resto cíclico, tal como un res-
to cicloalifático, aromático o heterocíclico, en primer lugar
monocíclico y por un grupo funcional, en primer lugar amino,
15 carboxi, sulfo o hidroxí, especialmente fenilglicilo, donde
el fenilo representa fenilo, en caso dado sustituido, por
ejemplo, por hidroxí en caso dado protegido, tal como acilo-
xi, por ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxi o alcanoloxi,
en caso dado halógeno-sustituidos, y/o por halógeno, por ejem-
20 plo, cloro, por ejemplo, fenilo ó 3- ó 4-hidroxí-, 3-cloro-4-
-hidroxí- ó 3,5-dicloro-4-hidroxí-fenilo (en caso dado también
con grupo hidroxí protegido, tal como acilado) y donde el gru-
po amino en caso dado también puede estar sustituido y repre-
senta, por ejemplo, un grupo sulfoamino en caso dado presente
25 en forma de sal, o un grupo amino que como sustituyentes lle-
ve un grupo tritilo hidrolíticamente dissociable, o, en primer
lugar, un grupo acilo, tal como un grupo carbamoilo en caso
dado sustituido, tal como un grupo ureidocarbonilo, en caso
dado sustituido, por ejemplo, ureidocarbonilo ó N'-triclorigma-
30 tilureidocarbonilo, o un grupo guanidinocarbonilo, en caso da-



do sustituido, por ejemplo, guanidinocarbonilo, ^{sto} acilo transformable, preferentemente con facilidad, por ejemplo, al tratar con un medio ácido, tal como ácido trifluoroacético, además reductivamente, tal como al tratar con un agente de reducción químico, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, o con hidrógeno catalítico, o hidrolíticamente dissociable, o un resto transformable en tal resto acílico, preferentemente un resto acilo de un semiestér de ácido carbónico, tal como uno de los arriba mencionados, por ejemplo, restos de alquilo inferior-carbonilo, en caso dado halógeno-ó benzoyl-sustituido, por ejemplo, terc.butiloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo, 2-cloroetoxycarbonilo, 2-bromoetoxycarbonilo, 2-iodoetoxycarbonilo, o fenilaciloxycarbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado alcoxi inferior-ó nitro-sustituido, por ejemplo, 4-metoxibenciloxycarbonilo ó difenilmetoxycarbonilo, o de un semiamida de ácido carbónico, tal como carbamoilo ó N-metilcarbamoilo, además un resto ariltio o arilalquiltio inferior dissociable con un reactivo nucleófilo, tal como ácido cianhídrico, ácido sulfuroso o amida de ácido tioacético, por ejemplo, 2-nitrofeniltio ó tritiltio, un resto arilsulfonilo dissociable mediante reducción electrolítica, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo, ó un resto 1-alcoxi inferior-carbonilo ó 1-alcanoilo inferior-2-propilideno dissociable con un medio ácido, tal como ácido fórmico o ácido mineral acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido fosfórico, por ejemplo, 1-etoxycarbonil-2-propilideno, además α -(1,4-ciclohexadienil)-glicilo, α -(1-ciclohexenil)-glicilo, α -tienilglicilo, tal como α -2- ó α -3-tienilglicilo, α -furfurilglicilo, tal como α -2-furilglicilo, α -isotiazolilglicilo, tal como α -4-isotiazolil-glicilo, pudiendo en



tales restos estar el grupo amino sustituido o protegido, por ejemplo, como indicado para un resto fenilglicilo, además, α -carboxi-fenilacetilo ó α -carboxi-tienilacetilo, por ejemplo, α -carboxi-2-tienilacetilo (en caso dado con grupo carboxilo funcionalmente modificado, por ejemplo, presente en forma de sal, tal como de sal sódica, o en forma de éster, tal como de alquilo inferior, por ejemplo, de metilo o de etilo, o de fenilalquilo inferior, por ejemplo, de difenilmetilo), α -sulfo-fenilacetilo (en caso dado también con grupo sulfo funcionalmente modificado, por ejemplo, como el grupo carboxilo), α -fosfono, α -O-metilfosfono- ó α -O,O'-dimetilfosfono-fenilacetilo, ó α -hidroxi-fenilacetilo (en caso dado con grupo hidroxilo funcionalmente modificado, especialmente con un grupo aciloxi, donde acilo significa un resto acilo transformable, especialmente con facilidad, por ejemplo, al tratar con un medio ácido, tal como trifluoroacético, o con un agente de reducción químico, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, disociable o transformable en éste, preferentemente un resto acilo adecuado de un semiéster de ácido carbónico, tal como uno de los arriba mencionados, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo en caso dado sustituido por halógeno o benzilo, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-iodoetoxicarbonilo, tero.-butiloxicarbonilo o fenaciloxicarbonilo, además, formilo), así como 1-amino-ciclohexilcarbonilo, aminometilfenilacetilo, tal como 2- ó 4-aminometil-fenilacetilo, o amino-piridinoacetilo, por ejemplo, 4-aminopiridinoacetilo (en caso dado también con grupo amino sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), ó piridiltioacetilo, por ejemplo, 4-piridiltioacetilo, y R_1^b significa hi

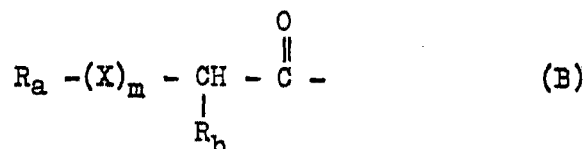


drógeno, ó R_1^a y R_1^b juntos significan un resto 1-oxo-3-aza-1, 4-butileno, sustituido en la posición 2, preferentemente por hidroxí, en caso dado protegido, tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxi o alcanoiloxi inferior, en caso dado halógeno-sustituido, y/o por halógeno, por ejemplo, cloro, fenilo sustituido, por ejemplo, fenilo ó 3- ó 4-hidroxi-, 3-cloro-4-hidroxi- ó 3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilo (en caso dado también con grupo hidroxí protegido, por ejemplo, acilado como arriba indicado) que en caso dado contiene en la posición 4 dos alquilo inferior, tal como metilo, y R_2 significa hidroxí, alcoxi inferior, especialmente alcoxi inferior-poliramificado, por ejemplo, terc.butiloxi, además, metoxi o etoxi, 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, 2-iodoetoxi ó el 2-cloroetoxi ó 2-bromoetoxi fácilmente transformable en el anterior, fenaciloxi, 1-fenil-alcoxi inferior con 1-3 restos de fenilo, en caso dado sustituidos por alcoxi inferior o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxi, 4-nitrobenciloxi, difenilmetoxi, 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi o tritiloxi, alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo acetiloximetoxi o pivaloiloximetoxi, α -aminoalcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, gliciloximetoxi, 2-ftalidiloximetoxi, alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, etoxicarboniloxi, o alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi, además trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, y R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior, especialmente metilo ó bencilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como cloro o bromo, o alcoxi inferior, tal como metoxi, o difenilmetilo.

La invención se refiere en primer lugar a compuestos 3-cefem de fórmula IA, donde R_1^a significa hidrógeno ó un



grupo acilo de fórmula



5

10

15

20

25

30

en la que R_a significa fenilo o hidroxifenilo, por ejemplo, 3- ó 4-hidroxifenilo, además, hidroxí-clorofenilo, por ejemplo, 3-cloro-4-hidroxifenilo ó 3,5-dicloro-4-hidroxí-fenilo, pudiendo en estos restos estar los sustituyentes hidroxí protegidos por restos acilo, tales como restos de alcoxi inferior-carbonilo en caso dado halogenados, por ejemplo, terc.butiloxícarbonilo ó 2,2,2-tricloroetoxícarbonilo, así como tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, además; pirídilo, por ejemplo, 4-pirídilo, aminopirídino, por ejemplo, 4-aminopirídino, furilo, por ejemplo, 2-furilo, isotiazolilo, por ejemplo 4-isotiazolilo, o tetrazolilo, por ejemplo, 1-tetrazolilo, o también 1,4-ciclohexadienilo, X significa oxígeno o azufre, m representa 0 ó 1 y R_b significa hidrógeno o, cuando m representa 0, por amino, así como amino protegido, tal como acilamino, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilamino α -poliramificado, tal como terc.butiloxícarbonilamino, ó 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxícarbonilamino, 2-iodoetoxícarbonilamino ó 2-bromoetoxícarbonilamino, o fenilalcoxi inferior-carbonilamino sustituido por alcoxi inferior o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxícarbonilamino ó difenilmetoxícarbonilamino, ó 3-guanilureido, además sulfoamino o tritilamino, así como ariltioamino, por ejemplo, 2-nitrofeniltioamino, arilsulfonilamino, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino, ó 1-alcoxi inferior-carbonil-2-propilidenamino, por ejemplo, 1-etoxícarbonil-2-propilidenamino, carboxi, ó car

boxi presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, tal como de sal sódica, así como carboxi protegido, por ejemplo, carboxi esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, sulfo o sulfo presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, tal como de sal sódica, así como sulfo protegido, hidroxilo, así como hidroxilo protegido, tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxi α -poliramificado, tal como terc.butiloxicarboniloxi, ó 2-halogenoalcoxi inferior-carboniloxi, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-iodoetoxicarboniloxi ó 2-bromoetoxicarboniloxi, además, formiloxi, ó O-alquilo-inferior-fosfona ó O,O'-dialquilo inferior-fosfona, por ejemplo, O-metilfosfona ó O,O'-dimetilfosfona, o significa un resto 5-amino-5-carboxivalerilo, donde los grupos amino y/o carboxi también pueden estar protegidos y se presentan, por ejemplo, como acilamino, por ejemplo alcancilo inferior-amino, tal como acetilamino, halogenoalcancilo inferior-amino, tal como dicloroacetilamino, benzoilamino o ftaloilamino, o bien como carboxi esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo difenilmetoxicarbonilo, donde m significa preferentemente 1 cuando R₂ está por fenilo, hidroxifenilo, hidroxiclorofenilo o piridilo, y m es 0 y R_p distinto a hidrógeno cuando R_a es fenilo, hidroxifenilo, hidroxiclorofenilo, tienilo, furilo, isotiazolilo ó 1,4-diclohexadienilo, R₁^b es hidrógeno, R₂ significa en primer lugar hidroxilo, además, alcoxi inferior, especialmente alcoxi inferior α -poliramificado, por ejemplo terc-butiloxi, 2-halogenoalcoxi inferior, por ejemplo 2,2,2-tricloroetoxi, 2-iodoetoxi ó 2-bromoetoxi, o difenilmetoxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alcoxi inferior, por



ejemplo, metoxi, por ejemplo, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxi-
-difenilmetoxi, además, trialquilo inferior-sililoxi, por
ejemplo, trimetilsililoxi, y R_3 significa hidrógeno, alquilo
inferior, por ejemplo, metilo, etilo ó n-butilo, así como
5 bencilo en caso dado sustituido, por ejemplo por halógeno,
tal como cloro ó bromo, ó alcoxi inferior, tal como metoxi,
o difenilmetilo, así como los 1-óxidos de estos compuestos
3-cefem de fórmula IA, además, los correspondientes compues-
tos 2-cefem de fórmula IB, o las sales, especialmente las sa
les farmacéuticamente aplicables, no tóxicas de tales com-
10 puestos con grupos formadores de sal, tales como las sales
de metal alcalino, por ejemplo de sodio, o de metal alcali-
no-térreo, por ejemplo de calcio o las sales amónicas, inclu-
sive aquellas con aminas, de los compuestos en los cuales R_2
15 significa hidroxilo, o las sales internas de los compuestos
donde R_2 significa hidroxilo y los que en el resto acilo de
fórmula B llevan un grupo amino libre.

En primer lugar, en los compuestos 3-cefem de fór-
mula IA, además en los correspondientes compuestos de fórmu-
20 la IB, así como en las sales, especialmente en las sales no
tóxicas, farmacéuticamente aplicables de tales compuestos
con grupos formadores de sal, como las sales mencionadas en
el párrafo anterior, R_1^a significa hidrógeno, el resto acilo
de fórmula B, donde R_a significa fenilo, así como hidroxife-
25 nilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo, tienilo, por ejemplo,
2- ó 3-tienilo, 4-isotiazolilo, 1,4-ciclohexadienilo ó 1-ci-
clohexenilo, X significa oxígeno, m es 0 ó 1, y R_b es hidró-
geno, o, cuando m es 0, es amino, así como amino protegido,
tal como acilamino, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilami
30 no α -poliramificado, tal como terc.butiloxycarbonilamino ó



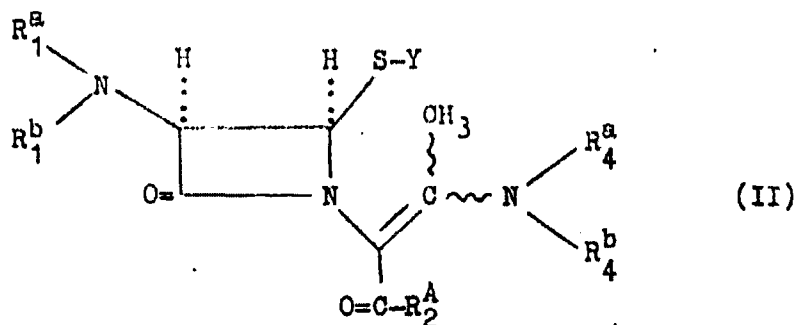
2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-
tricloroetoxicarbonilamino, 2-iodoetoxicarbonilamino ó 2-bro-
moetoxicarbonilamino, o fenilalcoxi inferior-carbonilamino en
5 caso dado sustituido por alcoxi inferior o nitro, por ejemplo,
4-metoxibenciloxicarbonilamino, o hidroxil, así como hidroxil
protegido, tal como aciloxil, por ejemplo, alcoxi inferior-car-
boniloxil α -poliramificado, tal como terc.butiloxicarboniloxil,
ó 2-halógeno-alcoxi inferior-carboniloxil, tal como 2,2,2-tri-
cloroetoxicarboniloxil, 2-iodoetoxicarboniloxil ó 2-bromoetoxi-
10 carboniloxil, además, formiloxil, o un resto 5-amino-5-carboxi-
-valeril, donde el grupo amino y carboxil también pueden es-
tar protegidos y están presentes, por ejemplo, como acilami-
no, por ejemplo, alcanoilo inferior-amino, tal como acetilami-
no, halógeno-alcanoilo inferior-amino, tal como dicloroacetil-
15 amino, benzoilamino o ftaloilamino, o bien como carboxil este-
rizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo,
difenilmetoxicarbonilo, significando m preferentemente 1 cuan-
do R_a es fenilo o hidroxifenilo, R_1^b representa hidrógeno, R_2
significa, en primer lugar hidroxil, además, alcoxi inferior
20 en caso dado sustituido en la posición 2 por halógeno, por
ejemplo, cloro, bromo o iodo, especialmente alcoxi inferior
 α -poliramificado, por ejemplo, terc.butiloxil, ó 2-halógeno-
-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxil, 2-iodoe-
toxil ó 2-bromoetoxil o en caso dado alcoxi inferior, tal como
25 difenilmetiloxil, en caso dado sustituido por alcoxi inferior,
tal como metoxil, por ejemplo, difenilmetoxil ó 4,4'-dimetoxi-
di-fenilmetoxil, por ejemplo, trimetilsililoxil, y R_3 significa
hidrógeno, alquilo inferior, especialmente metilo o un grupo
bencilo, en caso dado sustituido por ejemplo, por halógeno,
30 por ejemplo, cloro o bromo, ó alcoxi inferior, por ejemplo me



toxi, o grupo difenilmetilo.

La invención sirve en primer lugar para la obtención de ácidos 7 β -(D- α -amino- α -R_a-acetilamino)-3-alcóxi inferior-3-cefem-4-carboxílicos, donde R_a significa fenilo, 4-hidroxifenilo, 2-tienilo ó 1,4-ciclohexadienilo ó 1-ciclohexenilo, y el alcóxi inferior contiene hasta 4 átomos de carbono y significa por ejemplo, etoxi ó n-butiloxi, en primer lugar, sin embargo, metoxi, y las sales internas del mismo, y, ante todo, el ácido 3-metoxi-7 β -(D- α -fenil-glicil-amino)-3-cefem-4-carboxílico y la sal interna del mismo, o bien para la obtención de compuestos de ácido 3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico, que pueden servir como productos intermedios para la obtención de estos compuestos de ácido 3-alcóxi inferior-3-cefem-4-carboxílico; en las concentraciones arriba mencionadas, especialmente en administración oral, muestran estos compuestos de 3-alcóxi inferior excelentes propiedades antibióticas, tanto contra las bacterias gram-positivas como en especial contra las bacterias gram-negativas, con reducida toxicidad.

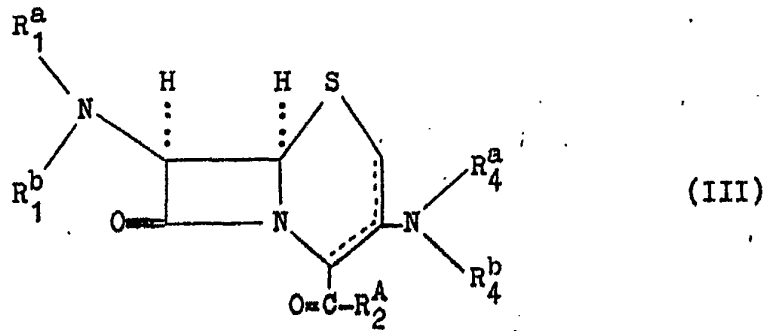
Según el procedimiento de la presente invención se preparan los compuestos de fórmula IA, sus 1-óxidos, los compuestos de fórmula IB, y las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, ciclizando un compuesto de fórmula





donde R_1^a , R_1^b y R_2^A tienen los significados indicados en la fórmula IA, el grupo $-N(R_4^a)(R_4^b)$ significan un grupo amino secundario o terciario, e Y significa un grupo saliente, bajo disociación de H-Y y en las enaminas formadas como producto intermedio, de fórmula (III)

5



10

donde el enlace doble puede estar en la posición 2,3 ó 3,4, el grupo amino $-N(R_4^a)(R_4^b)$ se solvoliza al grupo $-OR_3$, y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmulas IA ó IB el grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se transforma en el grupo carboxilo libre o en otro grupo carboxilo protegido, y/o, si se desea, un grupo α -fenil-alcóxi inferior $-OR_3$ se transforma en un grupo hidróxi libre y/o un grupo hidróxi $-OR_3$ libre se transforma en un grupo alcóxi inferior $-OR_3$, y/o, si se desea, dentro de la definición de los productos finales, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto y/o, si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de compuestos isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

20

25

En un compuesto de fórmula II se puede encontrar un grupo amino $-N(R_4^a)(R_4^b)$ en posición trans (configuración ácido protónico) ó en la posición cis (configuración ácido

30



isocrotónico) con respecto al grupo carboxilo

En un compuesto de partida de fórmula II es un grupo saliente Y, por ejemplo, un grupo $-S-R_4$, un grupo $-SO_2-R_5$ enlazado con el átomo de azufre al grupo tio $-S-$, ó también un grupo $-S-SO_2R_5$.

En el grupo $-S-R_4$, R_4 es un resto heterocíclico, aromático, en caso dado sustituido, con hasta 15, preferente mente hasta 9 átomos de carbono, y como mínimo un átomo de nitrógeno de anillo y, en caso dado, un ulterior heteroátomo, tal como oxígeno o azufre, cuyo resto con uno de sus átomos de carbono de anillo, que está enlazado con un átomo de nitrógeno de anillo a través de un enlace doble, está ligado al grupo tio $-S-$. Tales restos son monocíclicos o bicíclicos y pueden estar sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo o etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, halógeno, tal como fluor o cloro, ó arilo, tal como fenilo.

Tales restos R_4 son, por ejemplo, restos monocíclicos de cinco miembros, tiadiazacíclicos, tiazotriazacíclicos, oxadiazacíclicos u oxatriazacíclicos, de carácter aromático, en especial, sin embargo, restos monocíclicos, de cinco miembros, diazacíclicos, oxazacíclicos y tiazacíclicos de carácter aromático y/o, en primer lugar, los correspondientes restos benzodiazacíclicos, benzoxazacíclicos ó benzotiazacíclicos, donde la parte heterocíclica es de cinco miembros y tiene carácter aromático, donde en los restos R_4 un átomo de nitrógeno de anillo sustituible puede estar sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior. Representantes de tales grupos R_4 son 1-metilimidazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-tiazadiazol-2-ilo, 1,3,4,5-tiatriazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,



4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4,5-oxatriazol-2-ilo, 2-quinolilo, 1-
metil-benzimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo y, especialmente
benzotiazol-2-ilo. Otros grupos R_4 son los restos acíclicos
de ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos orgánicos, tales co
5 mo los grupos acíclicos o tioacíclicos alifáticos, cicloalifá-
ticos, aralifáticos o aromáticos, en caso dado sustituidos,
con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono, ta
les como alcanilo inferior, por ejemplo, acetilo o propioni
lo, tioalcanilo inferior, por ejemplo, tioacetilo o tiopro-
10 pionilo, cicloalcanarbonilo, por ejemplo, ciclohexancarboni-
lo, cicloalcantiocarbonilo, por ejemplo ciclohexantiocarbo-
nilo, benzilo, tiobenzilo, naftilcarbonilo, naftiltiocarbo-
nilo, carbonilo o tiocarbonilo heterocíclico, tales como 2-,
3- ó 4-piridilcarbonilo, 2- ó 3-tenoilo, 2- ó 3-furoilo, 2-,
15 3- ó 4-piridiltiocarbonilo, 2- ó 3-tiotenoilo, 2- ó 3-tiofu-
roilo, ó los correspondientes grupos acilo o tioacilo susti-
tuidos, por ejemplo, mono- o polisustituidos por alquilo in-
ferior, tal como metilo, halógeno, tal como fluor o cloro, al
coxi inferior, tal como metoxi, arilo, tal como fenilo, arilo
20 xi, tal como feniloxi.

En los grupos $-SO_2-R_5$ y $-S-SO_2-R_5$ es R_5 un resto hi-
drocarburo, especialmente alifático, cicloalifático, aralifá-
tico o aromático, en caso dado sustituido, con hasta 18, pre-
ferentemente hasta 10 átomos de carbono. Grupos R_5 adecuados
25 son, por ejemplo, los grupos alquilo, en caso dado sustitui-
don, tal como mono- o polisustituidos por alcoxi inferior, tal
como metoxi, halógeno, tal como fluor, cloro ó bromo, arilo
tal como fenilo, ariloxi, tal como feniloxi, especialmente los
grupos de alquilo inferior, tales como los grupos metilo, eti-
30 lo ó butilo, los grupos alquenilo, tales como los grupos alilo



o butenilo, los grupos cicloalquilo, tales como los grupos
ciclopentilo o ciclohexilo, ó los grupos naftilo, en caso
dado sustituidos, tales como mono- o polisustituidos por al-
quilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como
5 metoxi, halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, arilo, tal
como fenilo, ariloxi, tal como feniloxi, o nitro, o especial-
mente los grupos fenilo, por ejemplo, fenilo, o-, m- ó prefe-
rentemente p-tolilo, o-, m- ó preferentemente p-metoxifenilo,
o-, m- ó preferentemente p-clorofenilo, p-bifenililo, p-feno-
10 xifenilo, p-nitrofenilo ó 1- ó 2-naftilo.

En un producto de partida de fórmula II significa
 R_2^A preferentemente un grupo hidroxí eterado que con la agru-
pación $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo esterizado, disocia-
ble, especialmente bajo condiciones benignas, pudiendo los
15 grupos funcionales, en caso dado existentes en un grupo pro-
tector carboxilo R_2^A estar protegidos en forma conocida, por
ejemplo, como arriba indicado. Un grupo R_2^A es, por ejemplo,
especialmente un grupo alcoxi inferior, en caso dado halóge-
no-sustituido, tal como metoxi, alcoxi inferior α -polirami-
20 ficado, por ejemplo, terc.butiloxi, ó 2-halógeno-alcoxi infe-
rior, donde halógeno representa, por ejemplo, cloro, bromo ó
yodo, en primer lugar, 2,2,2-tricloretoxi, 2-bromoetoxi, ó
2-iodoetoxi, ó un grupo 1-fenil-alcoxi inferior, en caso dado
sustituido, conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, meto-
25 xi ó nitro, tal como benciloxi, en caso dado sustituido, por
ejemplo, como indicado, ó difenilmetoxi, por ejemplo, bencil-
loxi, 4-metoxibenciloxi, 4-nitrobenciloxi, difenilmetoxi ó
4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, además, un grupo sililoxi ó es-
tanniloxi, orgánico, tal como trialquilo inferior-sililoxi,
30 por ejemplo, trimetilsililoxi, o también halógeno, por ejem-



5 plo, cloro. Preferentemente significa en un producto de par-
tida de fórmula II el resto R_1^a un grupo amino protector R_1^A ,
tal como al grupo Ac, donde los grupos funcionales libres,
en caso dado existentes, por ejemplo, los grupos amino, hidro
xi, carboxilo ó fosfeno, pueden estar protegidos en forma en
10 sí conocida, los grupos amino, por ejemplo, por los arriba
mencionados restos de acilo, tritilo, sililo ó estannilo, así
como restos tio ó sulfonilo sustituidos, y los grupos hidroxilo,
carboxilo ó fosfeno, por ejemplo, por los arriba mencionados
15 grupos éter ó éster, inclusive los grupos sililo ó estannilo,
y R_1^b significa hidrógeno.

En un grupo amino secundario $-N(R_4^a)(R_4^b)$ uno de los
sustituyentes R_4^a y R_4^b significa hidrógeno y el otro un resto
hidrocarburo alifático o cicloalifático que contiene hasta
15 unos 18, especialmente hasta 12 y preferentemente hasta 7 áto-
mos de carbono. Los restos hidrocarburo alifáticos R_4^a ó R_4^b
son, por ejemplo, grupos alquilo, en caso dado sustituidos,
por ejemplo, sustituidos por alcoxi inferior, tal como metoxi,
alquiltio inferior, tal como metiltio, cicloalquilo, tal como
20 ciclohexilo, arilo, tal como fenilo ó heterocíclico, tal como
tienilo, especialmente grupos alquilo inferior, por ejemplo,
metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, penti-
lo, hexilo, 2-etoxietilo, 2-metiltioetilo, ciclohexilmetilo,
bencilo o tienilmetilo. Los restos hidrocarburo cicloalifáti-
25 cos R_4^a ó R_4^b son, por ejemplo, los grupos cicloalquilo, en ca-
so dado sustituidos, por ejemplo, sustituidos por alquilo in-
ferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, al-
quiltio inferior, tal como metiltio, cicloalquilo, tal como ci-
clohexilo, arilo, tal como fenilo o heterocíclico, tal como
30 furilo, tales como ciclopropilo en caso dado sustituido como



ya se ha indicado, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En los grupos amino terciarios $-N(R_4^a)(R_4^b)$ significa cada uno de los sustituyentes R_4^a y R_4^b uno de los restos hidrocarburo alifáticos o cicloalifáticos indicados, pudiendo R_4^a y R_4^b ser iguales o diferentes, y pudiendo ambos sustituyentes R_4^a y R_4^b estar enlazados entre sí a través de un enlace carbono-carbono ó a través de un enlace oxígeno, azufre ó átomo de nitrógeno, en caso dado sustituido, tal como por alquilo inferior, por ejemplo, metilo.

Grupos amino terciarios $N(R_4^a)(R_4^b)$ son, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, N-metil-etilamino, *o*-isopropilamino, N-metil-isopropilamino, dibutilamino, N-metil-isobutilamino, diciticlopropilamino, N-metil-ciclopropilamino, diciticlo-pentilamino, N-metil-ciclopentilamino, diciticlohexilamino, N-metil-ciclohexilamino, dibencilamino, N-metilbencilamino, N-ciclopropil-bencilamino, 1-azaridinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1H-2,3,4,5,6,7-hexahidrozepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-piperazinilo ó 4-metil-1-piperazinilo.

La reacción de cierre de anillo según la presente invención de un compuesto de fórmula II a un compuesto de fórmula III se efectúa en un disolvente adecuado inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, tal como hexano, ciclohexano, benceno o tolueno, en un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro metilénico, en un éter, tal como en un dialquilo inferior-éter, por ejemplo, dietiléter, en un dialcoxi inferior-alcano inferior, tal como dimetiloxetano, en un éter cíclico, tal como dioxano o tetrahidrofurano, en un nitrilo alifático, cicloalifático o aromático, tal como acetonitrilo, o en una mezcla de los mis-



mos, en caso dado en presencia de un agente adsorbente de la
humedad, por ejemplo, de un tamiz molecular secado, a tempe-
ratura ambiente o bajo calentamiento a unos 150°C, preferen-
temente a unos 80 hasta unos 100°C, en caso deseado en una
5 atmósfera de gas inerte, tal como de nitrógeno.

La enamina de fórmula III, formada por la reacción
de cierre de anillo, se puede aislar en caso dado como pro-
ducto en bruto o solvolizar en la misma solución de reacción
a un compuesto de fórmula IA ó IB. En la enamina de fórmu-
10 la III, que se presenta como producto intermedio, puede en-
contrarse el enlace doble en la posición 2,3 ó en la posi-
ción 3,4. Se puede obtener también una mezcla de ambos isó-
meros. El producto en bruto obtenido puede contener ya tam-
bién algo de producto de solvólisis de fórmula IA ó IB en
15 el caso de que en la reacción de cierre de anillo no se hayan
eliminado totalmente el agua o los alcoholes de fórmula R₃-
-OH. Trabajando en presencia de agentes adsorbentes de hume-
dad, tales como tamices moleculares secados, se puede evitar
la solvólisis. Mediante realización de la reacción de cie-
20 rre de anillo en presencia de un compuesto R₃-OH, especial-
mente de un alcohol inferior, se pueden obtener directamen-
te los compuestos de fórmulas IA ó IB.

La solvólisis de las enaminas de fórmula III obte-
nidas se efectúa mediante adición de agua o de un alcohol de
25 fórmula R₃-OH y en caso dado de una cantidad catalítica has-
ta equimolar de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo,
de un ácido carboxílico, sulfónico o mineral, tal como ácido
fórmico, acético, benzeno-y metanosulfónico, p-toluenosulfó-
nico, clorhídrico, sulfúrico ó fosfórico, a temperaturas en-
30 tre unos -10° y unos 40°C, preferentemente a temperatura am-



biente.

5 En la reacción de cierre de anillo y de solvólisis según la presente invención se pueden obtener, según el producto de partida y las condiciones de reacción, unos compuestos unitarios de fórmulas IA ó IB ó mezclas de los compuestos de fórmulas IA y IB. Las mezclas obtenidas se pueden separar en forma en sí conocida, por ejemplo, con ayuda de métodos de separación adecuados, por ejemplo, por adsorción y eluición fraccionada, inclusive cromatografía (de columna, de 10 papel ó de placas), empleando medios de adsorción adecuados, tales como gel de sílice u óxido de aluminio, y medios eluyentes, además, por cristalización fraccionada, distribución en disolventes, etc.

15 Los compuestos de fórmulas IA y IB obtenidos, que son productos intermedios adecuados para la obtención de productos finales farmacológicamente activos, se pueden transformar mediante distintas medidas, en sí conocidas, en tales productos finales activos.

20 En un compuesto de fórmulas IA ó IB obtenido según la presente invención se puede disociar fácilmente un grupo α -fenil-alquilo inferior R_3 y sustituir por hidrógeno. La disociación de un grupo α -fenilalquilo inferior en caso dado sustituido, por ejemplo, el grupo bencilo o difenilmetilo, se efectúa por ejemplo, por acidólisis, por ejemplo, por tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tal como 25 ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico ó, especialmente, ácido trifluoracético, ó por hidrogenólisis, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio. Los compuestos 3-hidroxi que se forman se presentan principalmente en la forma 3-cefem. La diso-

30



ciación de un grupo α -fenilalquilo inferior R_3 su efecto en caso dado selectivamente, es decir, sin que se disocie simultaneamente un grupo protector carboxilo R_2^A .

Los éteres enólicos, es decir, los compuestos de fórmula IA y/o IB donde R_3 significa alquilo inferior, se obtienen de los compuestos de las fórmulas IA ó IB, donde R_3 significa hidrógeno ó un resto protector de grupos hidroxil, en éste último de los casos por sustitución de este resto por hidrógeno y eterización a continuación del grupo hidroxil libre según cualquier procedimiento adecuado para la eterización de grupos enólicos. Preferentemente se emplea como reactivo de eterización un compuesto diazótico correspondiente al resto hidrocaburo, en caso dado sustituido R_3 , de fórmula R_3-N_2 , en primer lugar un diazoalcano inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, diazometano, diazoetano o diazo-n-butano ó α -fenil-diazo-alcano inferior, en caso dado sustituido, tal como, por ejemplo, fenildiazometano o difenildiazometano. Estos reactivos se emplean en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como de un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, tal como hexano, ciclohexano, benceno o tolueno, de un hidrocarburo alifático halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, de un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol o tero.butanol, o de un éter, tal como de un dialquilo inferior-éter, por ejemplo, dietiléter, o de un éter cíclico, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, o de una mezcla de disolventes y, según el reactivo diazo, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo ligero calentamiento, además, si es necesario, en un recipiente cerrado y/o bajo un gas inerte, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno.

Además, el enoléter de fórmulas IA y/o IB se puede



5 formar mediante tratamiento con un éster reactivo de un alcohol de fórmula R_3-OH correspondiente al resto alquilo inferior ó al α -fenilalquilo inferior en caso dado sustituido, por ejemplo, resto bencilo ó difenilmetilo R_3 . Esteres adecuados son, en primer lugar aquellos con ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico ó ácido iodhídrico, además, ácido sulfúrico o ácidos sulfúricos halogenados, por ejemplo, ácido fluorsulfúrico, ó ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcano inferior-sulfónicos en caso dado sustituidos, por ejemplo, por halógeno, tal como fluor, ó ácidos sulfónicos aromáticos, tales como por ejemplo, ácidos bencenosulfónicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo, y/o nitro, por ejemplo, el ácido metanosulfónico, trifluormetanosulfónico ó p-toluenosulfónico. Estos reactivos, especialmente los dialquilo inferior-sulfatos, tal como el dimetilsulfato, además, los alquilo inferior-fluorsulfatos, por ejemplo, el metilfluorsulfato, o el metanosulfonato de alquilo inferior, en caso dado halógeno-sustituido, por ejemplo, el trifluormetanosulfonato de metilo, se emplean generalmente en presencia de un disolvente, tal como de un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, en caso dado halogenado, tal como clorado, por ejemplo, cloruro metilénico, de un éter, tal como dioxano o tetrahidrofurano, o de un alcohol inferior, tal como metanol, o de una mezcla. Aquí se emplean preferentemente agentes de condensación adecuados, tales como carbonato o hidrogenocarbonatos de metal alcalino, por ejemplo, carbonato o bicarbonato sódico o potásico (generalmente junto con un

10

15

20

25

30



sulfato), o bases orgánicas, tales como trialquilo inferior-aminas, generalmente estéricamente impedidas, por ejemplo, N,N-diisopropil-N-etil-amina (preferentemente junto con alquilo inferior-halógenosulfatos o metanosulfonatos de alquilo inferior, en caso dado halógeno-sustituídos) trabajándose bajo enfriamiento, a temperaturas ambiente o bajo calentamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -20°C a unos 50°C y, si es necesario, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Mediante catálisis de transferencia de fases se puede acelerar considerablemente la reacción de eterización. Como catalizadores de transferencia de fases se pueden emplear las sales de fosfonio cuaternarias y en especial las sales amónicas cuaternarias, tales como haluros de tetraalquilamonio, en caso dado sustituidos, por ejemplo, cloruro de tetrabutylamonio, bromuro de tetrabutylamonio o yoduro de tetrabutylamonio, pero también cloruro de bencil-trietilamonio en cantidades catalíticas hasta equimolares. Como fase orgánica puede servir cualquier disolvente no miscible con agua, por ejemplo, uno de los hidrocarburos mencionados, alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, en caso dado halogenados, tal como clorados, tales como tri- ó tetracloroetileno, di-, tri- o tetracloroetano, clorobenceno, especialmente tetraclorocarbono, ó también tolueno o xileno. Los carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino adecuados como agentes de condensación, por ejemplo, el carbonato o hidrogenocarbonato potásico o sódico, los fosfatos de metal alcalino, por ejemplo, fosfato potásico e hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico, se pueden titular en los compuestos sensibles a las bases a la mezcla de reacción para que el pH se mantenga



durante la eterización aproximadamente entre 7 y 8,5.

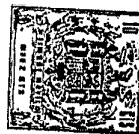
Los enoléteres se pueden obtener asimismo mediante tratamiento con un compuesto que contenga en el mismo átomo de carbono de carácter alifático dos o tres grupos hidroxietera-
5 dos de fórmula R_3-O- , es decir, con un acetal u ortoéster correspondiente, en presencia de un agente ácido. Así se pueden emplear como agentes de eteración, por ejemplo, gem-alcoxi inferior-alcanos inferiores, tal como 2,2-dimetoxi-propano, en presencia de ácido sulfónico orgánico fuerte,
10 tal como ácido p-toluenosulfónico, y de un disolvente adecuado, tal como de un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, o de un dialquilo inferior- ó alquileno inferior-sulfóxido, por ejemplo, dimetilsulfóxido, ú ortoformiato de trialquilo inferior, por ejemplo, ortoformiato de trietilo, en presencia de
15 un ácido mineral fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico, o de un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico, y de un disolvente adecuado, tal como de un alcohol inferior, por ejemplo, etanol, o de un éter, por ejemplo, dioxano, como agente de eteración, y obtener así los compuestos de fórmula IA y/o IB, donde R_3 significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo o bien etilo.

Los enoléteres de fórmula IA y/o IB se pueden obtener asimismo si compuestos de fórmulas IA y/o IB, donde R_3 significa hidrógeno se tratan con sales tri- R_3 -oxónicas de
25 fórmula $(R_3)_3O^{\oplus} A^{\ominus}$ (así llamadas sales de Meerwein), así como sales di- R_3O -carbónicas de fórmula $(R_3O)_2OH^{\oplus} A^{\ominus}$ ó sales di- R_3 -halónicas de fórmula $(R_3)_2Hal^{\oplus} A^{\ominus}$, donde A^{\ominus} significa el anión de un ácido y Hal^{\oplus} un ión de halonio, especialmente un ión de bromium. Se trata aquí, en primer lugar,
30 de sales trialquilo inferior-oxónicas, así como sales di-alco



xi inferior-carbónicas ó sales dialquilo inferior-halónicas, especialmente las correspondientes sales con ácidos complejos fluorosos, tales como los correspondientes tetrafluorboratos, hexafluorfosfatos, hexafluoraminonatos o hexacloroantimonatos. Tales reactivos son, por ejemplo, trimetiloxonium- ó trietiloxonium-hexafluorantimonato, -hexacloroantimonato, -hexafluorfosfato ó tetrafluorborato, dimetoxicarbenium-hexafluorfosfato o dimetilbromonium-hexafluorantimonato. Estos agentes de eteración se emplean preferentemente en un disolvente inerte, tal como éter o un hidrocarburo halogenado, tal como dietiléter, tetrahidrofurano o cloruro metilénico, o una mezcla de los mismos, si es necesario en presencia de una base, tal como de una base orgánica, por ejemplo, de una trialquilo inferioramina, preferentemente estéricamente impedida, por ejemplo, N,N-diisopropil-N-etil-amina, y bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo ligero calentamiento, por ejemplo a unos -20°C hasta unos 50°C , si es necesario, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Los enoléteres de fórmulas IA y/o IB se pueden obtener también mediante tratamiento de los compuestos de fórmulas IA y/o IB, donde R_3 significa hidrógeno con un compuesto 1- R_3 -triazeno 3-sustituido (es decir, de un compuesto de fórmula sust.-N=N-NH- R_3), donde el sustituyente del 3-átomo de nitrógeno significa un resto orgánico enlazado a través de un átomo de carbono, preferentemente un resto arilo carbocíclico, tal como un resto fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, alquilo inferior-fenilo, tal como 4-metil-fenilo. Tales compuestos triazénicos son los 3-aril-1-alquilo inferior-triazenos, por ejemplo, 3-(4-metilfenil)-1-metil-1-tri



azeno, 3-(4-metil-fenil)-1-etil-triazeno, 3-(4-metil-fenil)-1-
-n-propil-triazeno ó 3-(4-metilfenil)-1-isopropil-triazeno,
3-aril-1-alqueno inferior-triazenos, por ejemplo, 3-(4-me-
tilfenil)-alil-triazeno, ó 3-aril-1-fenilalquilo inferior-
-triazenos, por ejemplo, 3-(4-metilfenil)-1-bencil-triazeno.
Estos reactivos se emplean en presencia de disolventes iner-
tes, tales como hidrocarburos en caso dado halogenados o éte-
res, por ejemplo, benceno, ó mezclas de disolventes, y bajo
enfriamiento, a temperatura ambiente o preferentemente a tem-
peratura más elevada, por ejemplo, a unos 20°C a unos 100°C,
si es necesario en un recipiente cerrado y/o en una atmósfe-
ra de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Los enoléteres de fórmula IA y/o IB se pueden ob-
tener también por reacción de un compuesto de fórmula IA y/o
IB, donde -OR₃ significa un grupo hidroxilo esterificado, ca-
paz de reacción, con un alcohol de fórmula R₃-OH, donde R₃
significa alquilo inferior ó α -fenilalquilo inferior. Grupos
hidroxilo -OR₃ esterificados, capaces de reacción son, espe-
cialmente, los grupos hidroxilo que se han esterificado con
ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, tales como ácidos
minerales, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tales como
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico, ade-
más, ácido sulfúrico o ácidos sulfúricos halogenados, por
ejemplo, ácido fluorsulfúrico, ó preferentemente ácidos sul-
fónicos orgánicos fuertes, por ejemplo, aquellos de fórmula
HO-SO₂-R₅, donde R₅ tiene el significado indicado mas adelan-
te bajo Y para R₅, tales como los ácidos alcano inferior-sul-
fónicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por halógeno,
tal como fluor, ó los ácidos sulfónicos aromáticos, por ejem-
plo, los ácidos bencenosulfónicos, en caso dado sustituidos,



5 por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo y/o nitro, por ejemplo, especialmente el ácido metanosulfónico, trifluormetanosulfónico ó p-toluenosulfónico. La reacción con el alcohol R_3OH se efectúa generalmente en un disolvente, tal como en un hidrocarburo alifático, cicloalifático ó aromático, en caso dado halogenado, tal como clorado, por ejemplo, benceno, tolueno, cloruro metilénico, en un éter, tal como dioxano ó tetrahidrofurano, en una dialquilo inferior-amida, tal como dimetilformamida, sulfóxido
10 dimetílico y similares, o en una mezcla de los mismos, preferentemente en presencia de un medio de condensación adecuado, tal como de un carbonato ó hidrogenocarbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato sódico o potásico, o de una base orgánica, tal como generalmente en una
15 trialquilo inferior-amina estéricamente impedida, por ejemplo, trietilamina ó N,N-diisopropil-N-etil-amina, trabajándose bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo calentamiento, por ejemplo, a temperaturas entre unos $-20^{\circ}C$ y unos $50^{\circ}C$ y, si es necesario en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.
20

Los compuestos de fórmula IA y/o IB, donde $-OR_3$ significa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, ya se conocen por las publicaciones alemanas DOS 2 408 686 y 2 408 698 y se pueden obtener, análogo a los métodos allí descritos, de los compuestos obtenibles según la presente invención de fórmula IA y/o IB, donde $-OR_3$ es un grupo hidroxil libre.
25

Por ejemplo, los ésteres de ácido sulfónico de los compuestos de fórmulas IA y/o IB, donde R_3 significa un grupo $-SO_2-R_5$, se pueden obtener esterificando un compuesto de fór-
30



mula IA y/o IB, donde $-OR_3$ significa un grupo hidroxilo libre, con un derivado funcional reactivo de un ácido sulfónico de fórmula $HO-SO_2-R_5$.

5 Como derivados funcionales capaces de reacción de un ácido sulfónico de fórmula $HO-SO_2-R_5$ sirven, por ejemplo, sus anhídridos reactivos, especialmente los anhídridos mixtos con hidrácidos halogenados, por ejemplo, sus cloruros, tales como el cloruro mesílico y el cloruro del ácido p-toluenosulfónico.

10 La esterificación se efectúa preferentemente en presencia de una base de nitrógeno terciaria orgánica, tal como piridina, trietilamina o etil-diisopropilamina, en un disolvente inerte adecuado, tal como un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, tal como hexano, ciclohexano, ben-
15 ceno o tolueno, en un hidrocarburo halogenado alifático, por ejemplo, cloruro metilénico, o en un éter, tal como un dialquilo inferior-éter, por ejemplo, dietiléter, o en un éter cíclico, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, o en una mezcla de disolventes, y, según la capacidad de reacción del reac-
20 tante a esterificar, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo ligero calentamiento, esto es, a temperaturas desde unos $-10^{\circ}C$ hasta unos $+50^{\circ}C$, además, si es necesario, en un recipiente cerrado y/o bajo una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

25 El éster de ácido sulfónico obtenido o bien se puede aislar o bien seguir elaborando en la misma mezcla de reacción.

30 En el procedimiento de la presente invención, así como en las medidas adicionales en caso dado a realizar, se pueden proteger pasajeramente los grupos funcionales libres



que no toman parte en la reacción, si es necesario, en los productos de partida o en los compuestos obtenibles según el presente procedimiento, por ejemplo, los grupos amino libres, por ejemplo, por acilación, tritilación o sililación, los grupos hidroxilo o mercapto libres, por ejemplo, por eteración o esterización, y los grupos carboxilo libres, por ejemplo, por esterización y, una vez efectuada la reacción, liberarlos en forma en si conocida, si se desea, individualmente o conjuntamente. Así se pueden proteger preferentemente, por ejemplo, los grupos amino, hidroxilo, carboxilo o fosfeno en un resto acilo R_1^A ó bien R_1^B , por ejemplo, en forma de grupos acilamino, tal como los arriba mencionados, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 2-bromoetoxicarbonilamino, 4-metoxibenciloxicarbonilamino, difenilmetoxicarbonilamino ó terc.butiloxicarbonilamino, de grupos aril- ó arilalquiloinferioritioamino, por ejemplo, 2-nitrofeniltioamino ó arilsulfonilamino, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino, o de 1-alcoxi inferior-carbonilo-2-propilidenamino, o bien de grupos aciloxi, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, los grupos terc.butiloxicarboniloxi, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, o 2-bromoetoxicarboniloxi, por ejemplo, de grupos carboxi esterizados, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo o bien fosfeno 0,0'-disustituidos, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, 0,0'-dialquilo inferior-fosfeno, por ejemplo, 0,0'-dimetilfosfeno, y ulteriormente, en caso dado después de la transformación del grupo protector, por ejemplo de un grupo 2-bromoetoxicarbonilo en un grupo 2-iodo-etoxicarbonilo la agrupación protegida en si conocida, y según la clase del grupo protector, por ejemplo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino ó 2-iodoetoxicarbonilami-



no mediante tratamiento con agentes de reducción adecuados, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, un grupo difenilmetoxicarbonilamino o terc.butiloxicarbonilamino mediante tratamiento con ácido fórmico o trifluoracético, un grupo aril- o arilalquilo inferior-tioamino mediante tratamiento con un reactivo nucleófilo, tal como ácido sulfuroso, un grupo arilsulfonilamino mediante reducción electrolítica, un grupo 1-alcoxi inferior-carbonilo-2-propilidenamino mediante tratamiento con ácido mineral acuoso, o bien un grupo terc.butiloxicarboniloxi mediante tratamiento con ácido fórmico o trifluoracético, o un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi mediante tratamiento con un agente de reducción químico, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, o bien un grupo difenilmetoxicarbonilo mediante tratamiento con ácido fórmico o trifluoracético o por hidrogenólisis, o bien un grupo fosfeno O,O'-disustituido mediante tratamiento, con un haluro de metal alcalino, disociarle, si se desea, por ejemplo, parcialmente.

En un compuesto, obtenible según la presente invención, de fórmula IA ó IB con un grupo carboxilo protegido, especialmente esterizado, de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se puede transformar éste en forma en sí conocida, por ejemplo, según la clase del grupo R_2^A , en el grupo carboxilo libre. Un grupo carboxilo esterificado, por ejemplo, esterificado por un resto alquilo inferior, especialmente metilo ó etilo, o por un resto bencilo, especialmente en un compuesto 2-cefem de fórmula IB, se puede transformar por hidrólisis en un medio debilmente básico, por ejemplo, por tratamiento con una solución acuosa de un hidróxido o carbonato de metal alcalino ó de metal alcalino térreo, por ejemplo, hidróxido sódico o po-



tásico, preferentemente a un pH de unos 9 hasta 10, y en caso dado en presencia de un alcohol inferior, en el grupo carboxilo libre. Un grupo carboxilo esterificado por un grupo 2-halogenoalquilo inferior ó arilcarbonilmetilo se puede disociar, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente de reducción químico, tal como un metal, por ejemplo, zinc, o una sal metálica reductora, tal como una sal de cromo-II por ejemplo, cloruro de cromo-II, generalmente en presencia de un medio cededor de hidrógeno, que junto con el metal sea capaz de producir hidrógeno nascente, tal como de un ácido, en primer lugar ácido acético, así como ácido fórmico, o de un alcohol, agregándose preferentemente agua, un grupo carboxilo esterizado por un grupo arilcarbonilmetilo asimismo mediante tratamiento con un reactivo nucleófilo, preferentemente formador de sal, tal como tiofenolato de sodio o ioduro de sodio, un grupo carboxilo esterizado por una agrupación arilmetilo adecuada, por ejemplo, por radiación, preferentemente con luz ultravioleta, por ejemplo, inferior a 290 m/ μ cuando el grupo arilmetilo representa, por ejemplo, un resto bencilo sustituido en caso dado en la posición 3, 4 y/o 5, por ejemplo, por grupos alcoxi inferior y/o nitro, o con luz ultravioleta de ondas más largas, por ejemplo, superior a 290 m/ μ , cuando el grupo arilmetilo significa por ejemplo un resto bencilo sustituido en la posición 2 por un grupo nitro, un grupo carboxilo esterizado por un grupo metilo sustituido adecuadamente, tal como terc.butilo o difenilmetilo, por ejemplo, por tratamiento con un medio ácido adecuado, tal como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, en caso dado bajo adición de un compuesto nucleófilo, tal como fenol o anisol, un grupo carboxilo esterizado, activado, además un grupo carbo-



xilo presente en forma de anhídrido por hidrólisis, por ejemplo mediante tratamiento con un agente acuoso ácido o debilmente básico, tal como ácido clorhídrico o bicarbonato sódico acuoso o un tampón acuoso de fosfato potásico del pH 7 a 9 aproximadamente, y un grupo carboxilo esterizado hidrogenolíticamente dissociable por hidrogenólisis, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo, de paladio,

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

Los compuestos obtenidos de fórmula IA ó IB se pueden transformar en forma en si conocida en otros compuestos de fórmula IA ó IB.

En un compuesto obtenido se puede disociar, por ejemplo, un grupo amino protector R_1^A o bien R_1^B , especialmente un grupo acilo fácilmente dissociable, en forma en si conocida, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior-carbonilo α -polirramificado, tal como terc.butiloxicarbonilo, mediante tratamiento con ácido trifluoracético y un grupo 2-halógeno-alcoxi inferiorcarbonilo, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó 2-iodoetoxicarbonilo, o un grupo fenaciloxicarbonilo por tratamiento con un metal reductor adecuado o un compuesto de metal correspondiente, por ejemplo, zinc, o un compuesto de cromo-II, tal como cloruro o acetato de cromo-II, ventajosamente en presencia de un medio generador de hidrógeno nascente junto con el metal o el compuesto de metal, preferentemente en presencia de ácido acético acuoso.

Además, en un compuesto obtenido de fórmula IA ó IB donde un grupo carboxilo de fórmula $-C(=O)-R_2$ representa pre-



ferentemente un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, por esterización, inclusive por sililización, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno-silicio orgánico adecuado o compuesto de halógeno-estaño-IV, tal como trimetilclorosilano o cloruro de estaño tri-n-butílico, se puede disociar un grupo acilo R_1^a ó R_1^b , donde los grupos funcionales libres en caso dado existentes están protegidos, mediante tratamiento con un agente formador de imidohaluro, reacción del imidohaluro formado con un alcohol y disociación del iminoéter formado, pudiéndose liberar un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, protegido por un grupo sililo orgánico, ya en el transcurso de la reacción.

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

La reacción con un agente formador de imidohaluro mencionado se efectúa generalmente en presencia de una base adecuada, especialmente orgánica, en primer lugar de una amina terciaria, por ejemplo, de una mono- o diamina alifática terciaria, tal como trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trimetil-, trietil- ó N,N-diisopropil-N-etil-amina, además,



de una N,N,N',N'-tetrametil-1,5-pentilen-diamina ó N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexilendiamina, de una mono- o diamina mono- ó bicíclica, tal como de una alquilen-, azaalquilen- ú oxaalquilenamina N-sustituída, por ejemplo, por N-alquilo inferior, por ejemplo, N-metil-piperidina ó N-metilmorfolina, además, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-pirroló[1,2-a]pirimidina (diazabicyclononas; DBN), o de una amina aromática terciaria, tal como de una dialquilo inferior-anilina, por ejemplo, N,N-dimetilanilina, o en primer lugar de una base heterocíclica, mono- ó bicíclica terciaria, tal como quinolina o isoquinolina, especialmente, piridina, preferentemente en presencia de un disolvente, tal como de un hidrocarburo alifático o aromático, en caso dado halogenado, por ejemplo, clorado, por ejemplo, cloruro metilénico. Aquí se pueden emplear cantidades aproximadamente equimolares del agente formador del imidohaluro y de la base; esta última se puede emplear, sin embargo, también en exceso ó defecto, por ejemplo, en 0,2 a 1 vez su cantidad ó entonces en un exceso de una a 10 veces, especialmente de 3 a 5 veces.

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

El producto imidohaluro, que generalmente se sigue elaborando sin aislamiento, se hace reaccionar al iminoéter según la presente invención con un alcohol, preferentemente en presencia de una de las bases arriba mencionada. Alcoholes adecuados son, por ejemplo, los alcoholes alifáticos así como



aralifáticos, en primer lugar los alcanoles en caso dado sus-
tituidos, tal como halogenados, por ejemplo, clorados, o que
llevan grupos hidroxil adicionales, por ejemplo, etanol, pro-
panol ó butanol, especialmente metanol, además, 2-halogenoal-
canoles inferiores, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetanol ó 2-
bromoetanol, así como fenil-alcanoles inferiores, en caso da-
do sustituidos, tal como alcohol bencílico. Generalmente se
emplea un exceso, por ejemplo, hasta 100 veces, del alcohol
y preferentemente se trabaja bajo enfriamiento, por ejemplo,
a temperaturas de unos -50°C a unos 10°C .

El producto iminoéster se puede someter a la diso-
ciación, ventajosamente, sin aislarlo. La disociación del
iminoéster se puede lograr mediante tratamiento con un compues-
to hidroxil adecuado, preferentemente por hidrólisis, además,
por alcoholólisis, efectuándose esta última, al emplear un ex-
ceso del alcohol, directamente a continuación de la formación
del iminoéster. Aquí se emplea preferentemente agua o un al-
cohol, especialmente un alcanol inferior, por ejemplo, meta-
nol, o una mezcla acuosa de un disolvente orgánico, tal como
de un alcohol. Se trabaja generalmente en un medio ácido,
por ejemplo, a un pH de aproximadamente 1 a 5, que se puede
graduar, si es necesario, mediante adición de un medio bási-
co, tal como de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo,
hidróxido sódico o potásico, o de un ácido, por ejemplo, de
un ácido mineral, o de un ácido orgánico, tal como ácido clor-
hídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido borofluorhí-
drico, ácido trifluoroacético ó ácido p-tolueno-sulfónico.

El procedimiento de tres etapas arriba descrito pa-
ra la disociación de un grupo acilo se realiza ventajosamente
sin aislar los productos intermedios imidohaluro e iminoéster,

5 generalmente en presencia de un disolvente orgánico, que sea inerte con relación a los participantes en la reacción, tal como de un hidrocarburo, en caso dado halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, y/o en una atmósfera de gas inerte, tal como en una atmósfera de nitrógeno.

10 Si el producto intermedio imidohaluro obtenible según el procedimiento de arriba se hace reaccionar en lugar de con alcohol, con una sal, tal como una sal de metal alcali no de un ácido carboxílico, especialmente de un ácido carboxílico estéricamente impedido, entonces se obtiene un compuesto de fórmula IA ó IB donde los dos restos R_1^a y R_1^b son grupos acilo.

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

20 En un compuesto de fórmulas IA ó IB, donde R_1^A y R_1^B representan junto con el átomo de nitrógeno un grupo ftalimido, éste se puede transformar en el grupo amino libre, por ejemplo, por hidrazinólisis, es decir, al tratar un compuesto de estos con hidrazina.

25 Ciertos restos acilo R_1^A de una agrupación acilamino en los compuestos obtenibles según la presente invención, tal como, por ejemplo, el resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde carboxilo está protegido en caso dado, por ejemplo, por esterización, especialmente por difenilmetilo, y/o el grupo amino por ejemplo, por acilación, especialmente por un resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, tal como halogeno-alcanoilo inferior, tal como dicloroacetilo, o ftaloilo, se pueden disociar también mediante tratamiento con un agente nitro-

30



5 sador, tal como cloruro nitrosílico, con una sal arendiazolois
carbocíclica, tal como cloruro bencenodiazónica, o con un me-
dio cededor de halógeno positivo, tal como una N-halógeno-ami-
da o imida, por ejemplo, N-bromosuccinimida, preferentemente
10 en un disolvente o mezclas de disolventes adecuados, tal como
ácido fórmico, junto con un nitro- ó ciano-alcano inferior
y mezcla del producto de reacción con un agente hidroxílico,
tal como agua o un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, o,
en el caso de que en el resto 5-amino-5-carboxivalerilo R_1^A el
grupo amino esté sustituido y el grupo carboxi protegido, por
ejemplo, por esterización, y R_1^b signifique preferentemente
un resto acilo, pero también puede significar hidrógeno, de-
jando reposar en un disolvente inerte, tal como dioxano o en
un hidrocarburo alifático halogenado, por ejemplo, cloruro
15 metilénico y, si es necesario, elaboración del compuesto ami-
no libre o monoacilado según métodos conocidos.

Un grupo formilo R_1^A se puede disociar también me-
diante tratamiento con un medio ácido, por ejemplo, ácido p-
-toluenosulfónico o clorhídrico, un medio debilmente básico,
20 por ejemplo, amoniaco diluido, o un agente descarboxilador,
por ejemplo, cloruro tris-(trifenilfosfin)-rodiónico.

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

En un compuesto de fórmula IA ó IB, donde R_1^a y R_1^b
significan hidrógeno se puede sustituir el grupo amino libre,
según métodos en si conocidos, especialmente acilarle median-
te tratamiento con ácidos, tales como ácidos carboxílicos, o
30 derivados reactivos.



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

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

Un derivado funcional, formador de amida, de un ácido, preferentemente con grupos protegidos en caso dado existentes, tal como un grupo amino en caso dado existente, es en primer lugar un anhídrido de un ácido de estos, inclusive y preferentemente un anhídrido mixto. Anhídridos mixtos son, por ejemplo, aquellos con ácidos inorgánicos, especialmente con hidrácidos halogenados, es decir los correspondientes haluros de ácido, por ejemplo, los cloruros o bromuros, además, con hidrácidos nitrogenados, es decir, los correspondientes azidas de ácido, con un ácido fosforoso, por ejemplo, el ácido fosfórico o fosforoso, con un ácido sulfuroso, por ejemplo, el ácido sulfúrico, o con ácidos cianhídridos. Otros anhídridos mixtos son, por ejemplo, aquellos con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos, tales como



5 ácidos alcano inferior-carboxílicos, en caso dado sustitui-
dos, por ejemplo, por halógeno, tal como fluor o cloro, por
ejemplo, el ácido pivalínico o tricloroacético; ó con semiés-
teres, especialmente semiésteres de alquilo inferior, del áci-
do carbónico, tal como el semiéster etílico o isobutílico del
ácido carbónico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, especial-
mente alifáticos o aromáticos, por ejemplo, el ácido p-tolue-
nosulfónico.

10 Además, como agentes de acilación se pueden emplear
los anhídridos internos, tales como los cetenos, por ejemplo,
dicetenos, isocianatos (es decir, los anhídridos internos de
los compuestos de ácido carbamínico) ó los anhídridos inter-
nos de compuestos de ácido carboxílico con grupos hidroxí o
amino carboxi-sustituídos, tales como anhídrido O-carboxílico
15 de ácido mandélico, o el anhídrido del ácido 1-N-carboxiami-
no-ciclohexancarboxílico.

Otros derivados de ácido adecuados para la reacción
con el grupo amino libre son los ésteres activados, general-
mente con grupos funcionales en caso dado existentes protegi-
dos, tales como ésteres con alcoholes vinílogos (es decir,
20 enoles), tales como alcanoles inferiores vinílogos, ó ésteres
de arilo, tales como los ésteres de fenilo preferentemente
sustituídos por ejemplo, por nitro o halógeno, tal como cloro,
por ejemplo, éster pentaclorofenílico, 4-nitrofenílico ó 2,4-
dinitrofenílico, los ésteres heteroaromáticos, tales como los
25 ésteres benzotriazólicos, ó los ésteres diaoilimínicos, tales
como éster de succinilimino ó ftalilimino.

Otros derivados de acilación son, por ejemplo, los
derivados de formimino sustituídos, tales como los derivados
30 de N,N-dimetilcloroformimino sustituídos de ácidos, o las N,N-



-diacilaminas N-sustituidas, tal como una anilina N,N-diacilada.

5. La acilación con un derivado de ácido, tal como con un anhídrido y especialmente con un haluro de ácido, se puede realizar en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo, de una base orgánica, tal como de una amina orgánica, por ejemplo, de una amina terciaria, tal como trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, N,N-dialquilo inferior-anilina, por ejemplo, N,N-dimetilanilina, o de una base del tipo piridina, por ejemplo, piridina, de una base inorgánica, por ejemplo, de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido, carbonato o bicarbonato sódico, potásico o cálcico, por ejemplo, de un óxido 1,2-alquilénico, tal como óxido etilénico u óxido propilénico.

10

15

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

20

25

En las reacciones de N-acilación de arriba se puede partir de compuestos de fórmula IA ó IB en los que R₃ significa alquilo inferior ó un grupo α -fenil-alquilo inferior en caso dado sustituido, por ejemplo, un grupo bencilo o di-

30



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

Un grupo acilo se puede introducir también acilando un compuesto de fórmulas IA ó IB, donde R_1^a y R_1^b juntos forman un resto ilideno (que también se puede introducir anteriormente, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto donde R_1^a y R_1^b significan hidrógeno, con un aldehído, tal como un aldehído alifático, aromático o aralifático), por ejemplo, según los métodos arriba indicados, y el producto de acilación se hidroliza, preferentemente en medio neutro o debilmente ácido.

Un grupo acilo se puede introducir aquí también por etapas. Así, por ejemplo, en un compuesto de fórmula IA ó IB con un grupo amino libre, se puede introducir un grupo halógeno-alcanoico inferior, por ejemplo, bromoacetilo, o, por ejemplo, por tratamiento con un dihaluro de ácido carbónico, tal como fosgeno, un grupo halogenocarbonilo, por ejemplo, clorocarbonilo, y hacer reaccionar un compuesto N-(halógeno-alcanoico inferior)- o bien N-(halogenocarbonilo)-amino así obtenido, con reactivos intercambiadores adecuados, tales



5 como compuestos básicos, por ejemplo, tetrazol, compuestos
tio, por ejemplo, 2-mercapto-1-metil-imidazol, o sales metá-
licas, por ejemplo, azida sódica, o bien alcoholes, tales co-
mo alcanoles inferiores, por ejemplo, terc.butanol y obtener
así los compuestos de N-alcanoilo inferior- o bien N-hidroxi-
carbonilamino sustituidos.

10 En ambos participantes de la reacción se pueden pro-
teger pasajeraamente en forma conocida durante la reacción de
acilación los grupos funcionales libres y después de la aci-
lación liberarlos mediante métodos en si conocidos, por ejem-
plo, como arriba descrito.

15 La acilación se puede efectuar también por intercam-
bio de un grupo acilo ya existente por otro grupo acilo, pre-
ferentemente estéricamente impedido, por ejemplo, según el
procedimiento arriba descrito, preparando el compuesto imido-
halogénico, tratando este con una sal de un ácido y disocian-
do hidrolíticamente los grupos acilo existentes en el produc-
to así obtenible, generalmente en grupo acilo estéricamente
menos impedido.

20 Además, se puede hacer reaccionar por ejemplo un
compuesto de fórmula IA ó IB, donde R_1^a significa un grupo gli-
cilo, preferentemente sustituido en la posición α , tal como
fenilglicilo, y R_1^b significa hidrógeno, con un aldehído, por
ejemplo, formaldehído, o con una cetona, tal como alcanona in-
25 ferior, por ejemplo acetona, y obtener así compuestos de fór-
mula IA ó IB, donde R_1^A y R_1^B junto con el átomo de nitrógeno
representan un resto 5-oxo-1,3-diaza-ciclopentilo, preferen-
temente sustituido en la posición 4 y asimismo sustituido en
la posición 2.

30 En un compuesto de fórmula IA ó IB donde R_1^a y R_1^b sig



nifican hidrógeno, se puede proteger el grupo amino libre tam
bién por introducción de un grupo triarilmetilo, por ejemplo,
por tratamiento con un éster reactivo de un triarilmetanol,
tal como cloruro tritílico, preferentemente en presencia de
5 un agente básico, tal como piridina.

Un grupo amino se puede proteger también mediante
introducción de un grupo sililo o estannilo. Tales grupos se
introducen en forma en si conocida, por ejemplo, mediante tra
tamiento con un agente de sililización adecuado, tal como con
10 un dihalógeno-dialquilo inferior-silano, alcoxi inferior-al-
quilo inferior-dihalógeno-silano ó trialquilo inferior-sili-
lo-haluro, por ejemplo, diclorodimetilsilano, metoxi-metil-di-
clorosilano, cloruro trimetilsilílico ó cloruro dimetil-terc.
butilsilílico, empleándose tales compuestos de haluro de sili
15 lo preferentemente en presencia de una base, por ejemplo, pi-
ridina, con una N-(tri-alquilo inferior-silil)-amina en caso
dado con N-mono-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior,
N-trialquilo inferior-sililo ó N-alquilo inferior-N-trialqui-
lo inferior-sililo (véase por ejemplo, la patente británica
20 nº 1.073.530), o con una carboxiamida sililada, tal como una
bis-trialquilo-inferior-silil-acetamida, por ejemplo, bis-tri-
metilsilil-acetamida, ó trifluorsililacetamida, además, con
un agente de estannilización adecuado, tal como un bis-(tri-
-alquilo inferior-estaño)-óxido, por ejemplo, óxido bis-(tri-
25 -n-butil-estannoso), un tri-alquilo inferior-estaño-hidróxido,
por ejemplo, trietil-estanno-hidróxido, un compuesto tri-al-
quilo inferior-alcoxi inferior-estannoso, tetra-alcoxi infe-
rior-estannoso ó tetraalquilo inferior-estannoso, así como un
haluro tri-alquilo inferior-estannoso, por ejemplo, cloruro
30 tri-n-butil-estannico (véase por ejemplo, la publicación de



patente holandesa 67/11107).

En un compuesto obtenible según el procedimiento de la presente invención, de fórmula IA ó IB, que contiene un grupo carboxilo libre de fórmula $-C(=O)-R_2$, se puede transformar éste en forma en sí conocida en un grupo carboxilo protegido. Así se obtiene un éster, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto diazoico adecuado, tal como un diazoalcano inferior, por ejemplo, diazometano o diazobutano, o un fenildiazoalcano inferior, por ejemplo, difenildiazometano, si es necesario en presencia de un ácido Lewis, tal como por ejemplo, trifluoruro de boro, o por reacción con un alcohol adecuado para la esterización, en presencia de un agente de esterización, tal como de un carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, así como carbonildiimidazol, además, con una isourea o isotiourea N,N'-disustituida O- ó bien S-sustituida, donde un sustituyente O y S son, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente terc.butilo, fenilalquilo inferior o cicloalquilo, y los N- o bien N'-sustituyentes son, por ejemplo, alquilo inferior especialmente isopropilo, cicloalquilo o fenilo, o según cualquier otro procedimiento de esterización conocido y adecuado, tal como reacción de una sal del ácido con un éster reactivo de un alcohol y de un ácido inorgánico fuerte, así como de un ácido sulfónico orgánico fuerte. Además, se pueden transformar en un grupo carboxilo esterizado los haluros de ácido, tales como los cloruros (obtenidos, por ejemplo, por tratamiento con cloruro oxalílico), los ésteres activados (formados, por ejemplo, con compuestos de N-hidroxinitrógeno, tal como N-hidroxisuccinimida) o los anhídridos mixtos (obtenidos, por ejemplo, con ésteres de alquilo inferior de ácido halógeno-fórmico, tal como cloroformiato de etilo o



cloroformiato de isobutilo, o con haluros de ácido acético, tal como cloruro de ácido tricloroacético) por reacción con alcoholes, en caso dado en presencia de una base, tal como piridina.

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

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

15 En un compuesto obtenible según el procedimiento de la presente invención con un grupo carboxilo libre de fórmula $-C(=O)-R_2$ se puede transformar éste también en un grupo carbamilo ó hidrazinocarbonilo, en caso dado sustituido, haciendo reaccionar derivados preferentemente reactivos funcionalmente modificados, tales como los haluros de ácido arriba mencionados, en general los ésteres, así como también los ésteres activados, arriba mencionados, o los anhídros mixtos del ácido correspondiente con amoníaco o aminas, inclusive hidroxilamina, o hidrazinas.

20 Un grupo carboxilo protegido por un grupo silylo o

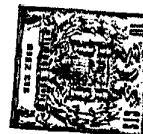
25

30



estannilo orgánico se puede formar en forma en si conocida, por ejemplo, tratando los compuestos de fórmulas IA ó IB, donde R_2 significa hidroxilo, o las sales, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas, del mismo, con un agente de sililización o estannilización adecuado, tal como uno de los agentes de sililización o estannilización arriba mencionados; véase por ejemplo, la patente británica nº 1 073 530 ó bien la publicación de patente holandesa nº 67/17107.

Además, los sustituyentes funcionalmente modificados en los grupos R_1^A , R_1^B y/o R_2 , tales como los grupos amino sustituidos, los grupos hidroxilo acilados, los grupos carboxi esterizados ó los grupos fosfona O,O'-disustituidos, se pueden liberar según métodos en si conocidos, por ejemplo, los arriba descritos, ó los sustituyentes funcionales libres en los grupos R_1^A , R_1^B y/o R_2 , tales como los grupos amino, hidroxilo, carboxi o fosfona libres, modificar funcionalmente según procedimientos conocidos, por ejemplo, acilar o bien esterizar o bien sustituir. Así se puede transformar, por ejemplo, un grupo amino por tratamiento con trióxido de azufre, preferentemente en la forma de un complejo con una base orgánica, tal como una tri-alquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, en un grupo sulfonamino. Además, la mezcla de reacción, obtenida por reacción de una sal de adición de ácido de una 4-guanilsemicarbazida con nitrito sódico, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IA ó IB, donde por ejemplo, el grupo amino protector R_1^A representa un grupo glicilo, en caso dado sustituido, y transformar así el grupo amino en un grupo 3-guanilureido. Además, en los compuestos con halógeno alifáticamente enlazado, por ejemplo, con una agrupa-



ción α -bromoacetilica, en caso dado sustituida, se puede hacer reaccionar con ésteres del ácido fosfórico, tal como compuestos de trialquilo inferiorfosfito y obtener así los correspondientes compuestos de fosfono.

5 Los compuestos de cefem obtenidos, de fórmulas IA y IB se pueden transformar por oxidación con agentes de oxidación adecuados, tales como los descritos mas abajo, en los 1-óxidos de los correspondientes compuestos 3-cefem de fórmula IA. Los 1-óxidos de los compuestos de 3-cefem obtenidos de fórmula IA se pueden reducir por reducción con agentes reductores adecuados, tales como los descritos mas abajo, a los correspondientes compuestos de 3-cefem de fórmula IA. En estas reacciones se ha de prestar atención a que, si es necesario, los grupos funcionales libres estén protegidos y, si se desea, estos sean liberados de nuevo a continuación.

10

15

Los compuestos cefem obtenidos se pueden isomerizar. Así, los compuestos 2-cefem de fórmula IB obtenidos, ó las mezclas de compuestos de 2- y 3-cefem obtenidas, se pueden transformar en los correspondientes compuestos 3-cefem de fórmula IA, isomerizando un compuesto 2-cefem de fórmula IB, o una mezcla compuesta de un compuesto 2- y 3-cefem, donde los grupos funcionales libres pueden estar parajeramente protegidos, por ejemplo, como ya se ha indicado. Aquí se pueden emplear, por ejemplo, los compuestos 2-cefem de fórmula IB donde el grupo de fórmula $-C(=O)-R_2$ es un grupo carboxilo libre o protegido, pudiéndose formar un grupo carboxilo protegido también durante la reacción.

20

25

Así se puede isomerizar un compuesto 2-cefem de fórmula IB tratándose con un agente debilmente básico y aislando de la mezcla de equilibrio de los compuestos 2- y 3-ce

30



fem obtenida el correspondiente compuesto 3-cefem de fórmula IA.

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

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



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

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

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

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

25

30



un gran exceso del ácido carboxílico cuando, por ejemplo, como disolvente se emplea ácido acético. Perácidos adecuados son, por ejemplo, ácido perbórmico, ácido peracético, ácido pertrifluoracético, ácido permaleínico, ácido perbenzoico, ácido monoperftálico o ácido p-toluenopersulfónico.

5

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

10

15

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

20

25

30

La oxidación de los compuestos de 2-cefem a los 1-óxidos de los correspondientes compuestos de 3-cefem se puede efectuar también mediante tratamiento con ozono, además, con compuestos de hipohalogenitos orgánicos, tales como alquilo



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

En los 1-óxidos de los compuestos de 3-cefem de fórmula IA obtenibles, especialmente en aquellos compuestos en los cuales R_1^a , R_1^b y R_2 tienen los significados preferentes arriba indicados, se pueden transformar entre sí, disociar o introducir los grupos R_1^a , R_1^b y/o R_2 dentro del margen definido. Una mezcla de α - y β -1-óxidos isómeros se pueden separar, por ejemplo, cromatográficamente.

La reducción de los 1-óxidos de los compuestos de 3-cefem de fórmula IA se puede realizar, en forma en sí conocida, mediante tratamiento con un agente de reducción, si es necesario en presencia de un agente activador. Como agentes de reducción entran en consideración: el hidrógeno catalíticamente activado, empleándose catalizadores de metal nobles que contienen paladio, platino o rodio y que, en caso dado, se emplean junto con un material soporte adecuado, tal como carbón o sulfato de bario; iones reductores de estaño,

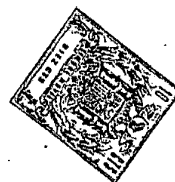


5 hierro, cobre o manganeso, que se emplean en forma de com-
 puestos o complejos correspondientes de clase inorgánica u
 orgánica, por ejemplo, como cloruro, fluoruro, acetato o
 formiato de estaño-II, cloruro, sulfato, oxalato o succinato
10 de hierro-II, cloruro, benzoato u óxido de cobre-I, cloruro,
 sulfato, acetato u óxido de manganeso-II, o como complejos,
 por ejemplo, con ácido etilendiaminotetraacético ó ácido ni-
 trolotriacético; iones reductores de ditionita, iodo y cianu-
 ro de hierro-II, que se emplean en forma de las correspon-
15 dientes sales inorgánicas u orgánicas, tal como ditionita de
 metal alcalino, por ejemplo, de sodio o potasio, ioduro de
 sodio o potasio ó cianuro de hierro-II sódico o potásico, o
 en forma de los ácidos correspondientes, tales como ácido
 iodhídrico; los compuestos de fósforo inorgánicos u orgánicos
20 trivalentes reductores, tales como las fosfinas, además, los
 ésteres, amidas y haluros del ácido fosfínico, fosfónico o
 fosfórico, así como los compuestos de fósforo-azufre corres-
 pondientes a estos compuestos de fósforo-oxígeno, represen-
 tando los orgánicos en primer lugar restos alifáticos, aromá-
25 ticos o aralifáticos, por ejemplo, grupos de fenilalquilo in-
 ferior, fenilo o alquilo inferior, en caso dado sustituidos,
 tales como, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina,
 difenilfosfinato de metilo, difenilclorofosfina, fenildiclo-
 rofosfina, bencenofosfinato de dimetilo, butanofosfinato de
30 metilo, fosforato de trifenilo, fosforato de trimetilo, tri-
 cloruro fosfórico, tribromuro fosfórico, etcétera; compuestos
 de halógenosilvano reductores que llevan como mínimo un átomo
 de hidrógeno enlazado al átomo de silicio y que, además de ha-
 lógeno, tal como cloro, bromo ó iodo, pueden llevar restos or-
 gánicos, tales como grupos alifáticos ó aromáticos, por ejem-



5 plo, grupos alquilo inferior o fenilo, en caso dado sustitui-
dos, tales como clorosilano, bromosilano, di- ó triclorosila-
no, di- ó tribromosilano, difenilclorosilano, dimetilclorosi-
lano, etcétera; sales cuaternarias reductoras de clorometi-
len-imino, especialmente sus cloruros o bromuros, donde el
grupo imino está sustituido por un resto orgánico bivalente
o dos restos orgánicos monovalentes, tales como grupos de al-
quilenos inferior o alquilo inferior, en caso dado sustituidos,
10 tales como cloruro de N-clorometil-N,N-dietiliminio ó N-clo-
rometilen-pirrolidinio; y los hidruros de metal complejos,
tales como borohidruro de sodio, en presencia de agentes de
activación adecuados, tales como cloruro de cobalto-II, así
como dicloruro de borano.

15 Como agentes activadores, que se emplean junto con
aquellos de los agentes de reducción arriba mencionados, que
por si mismos no tienen las propiedades de los ácidos Lewis,
es decir, los que se emplean en primer lugar junto con los
agentes de reducción de ditionita, iodo o cianuro de hierro-
-II y de fósforo trivalente no halogenado, o en la reducción
20 catalítica, son especialmente los haluros orgánicos de ácido
carboxílico y sulfónico, además, los haluros de azufre, fós-
foro o silicio con igual o mayor constante de hidrólisis de
segundo orden que el cloruro benzóico, por ejemplo, fosge-
no, cloruro oxalquílico, cloruro o bromuro acético, cloruro
25 cloroacético, cloruro pivalínico, cloruro 4-metoxibenzoico,
cloruro 4-cianobenzoico, cloruro p-toluenosulfónico, cloruro
metanosulfónico, cloruro tionílico, oxiclорuro fosfórico, tri-
cloruro fosfórico, tribromuro fosfórico, fenildiclorofosfina,
dicloruro bencenosulfonoso, dimetilclorosilano ó triclorosi-
30 lano, además, los anhídridos de ácido adecuados, tal como el



anhídrido de ácido trifluoroacético, o las sultonas cíclicas, tal como etanosulfona, 1,3-propanosulfona, 1,4-butanosulfona ó 1,3-hexanosulfona.

5 La reducción se efectúa preferentemente en presencia de disolventes o mezclas de los mismos, cuya selección se determina en primer lugar por la solubilidad de los productos de partida y la selección del agente de reducción, así, por ejemplo, ácidos alcano inferior-carboxílicos ó ésteres de los mismos, tales como ácido acético y acetato de etilo, en 10 la reducción catalítica y hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, tal como halogenados o nitrados, por ejemplo, benceno, cloruro metilénico, cloroformo o nitrometano, derivados de ácido adecuados, tales como ésteres o nitrilos de ácidos alcano 15 inferior-carboxílicos, por ejemplo, acetato de etilo ó acetonitrilo, o amidas de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, dimetilformamida ó hexametilfosforoamida, ésteres, por ejemplo, dietiléter, tetrahydrofurano o dioxano, cetonas, por ejemplo, acetona, o sulfonas, especialmente las sulfonas 20 alifáticas, por ejemplo, dimetilsulfona o tetrametilensulfona, etcétera, junto con los agentes de reducción químicos, no conteniendo estos disolventes preferentemente ningún agua. Aquí se trabaja generalmente a temperaturas de unos -20°C a unos 100°C , pudiéndose efectuar la reacción, al emplear agentes de activación muy reactivos, a temperaturas aún más bajas. 25

En los compuestos de 3-cefem de fórmula IA, así obtenibles, se pueden transformar R_1^a , R_1^b y/o R_2 , como más arriba descrito, en otros grupos R_1^a , R_1^b o bien R_2 .

30 Las sales de los compuestos de fórmulas IA y IB se

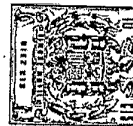


5 pueden obtener en forma en si conocida. Así se forman las sales de aquellos compuestos con grupos ácidos, por ejemplo, por tratamiento con compuestos de metal, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido α -etil-caprónico, o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, empleándose preferentemente cantidades estequiométricas o solo un exceso muy reducido del agente formador de la sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula IA y IB con agrupaciones básicas se obtienen en la forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido o un reactivo intercambiador de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de fórmula IA y IB, que contienen un grupo amino formador de sal y un grupo carboxilo libre, se pueden formar, por ejemplo, por neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoelectrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones líquidos. Las sales de los 1-óxidos de los compuestos de fórmula IA con grupos formadores de sal se pueden obtener en forma análoga.

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

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

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



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

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

15 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.

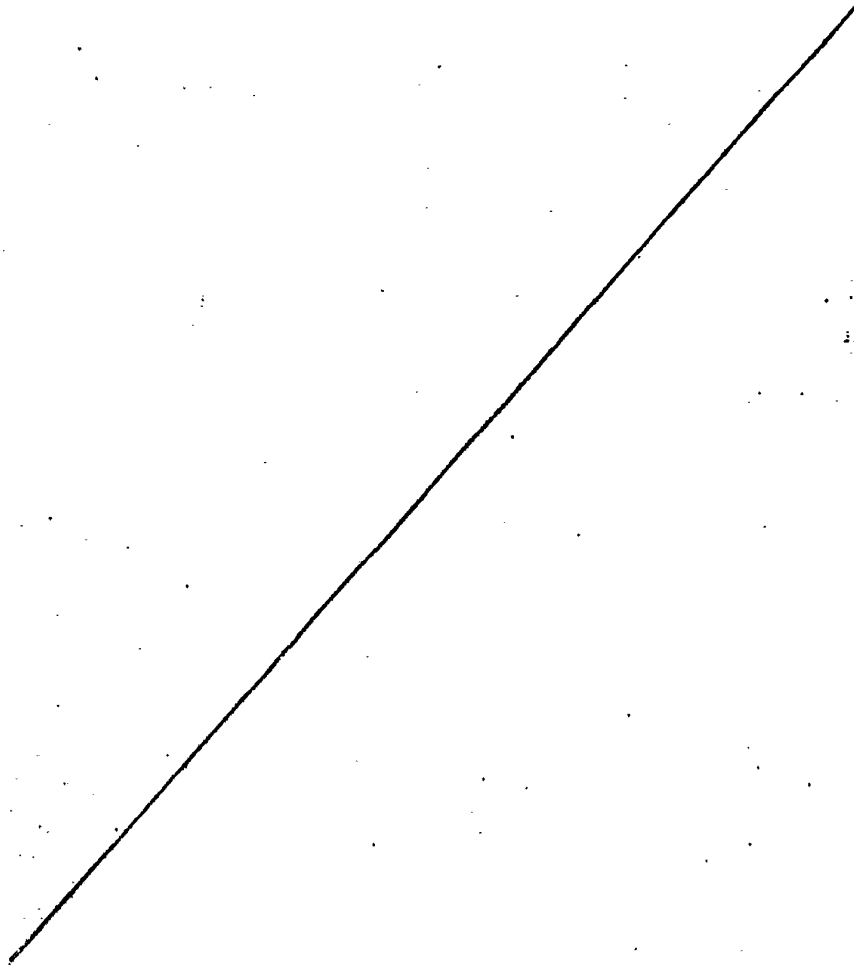
20 En los compuestos de partida de fórmula II es el grupo de salida y preferentemente un grupo $-SO_2-R_5$, donde R_5 tiene el significado indicado, especialmente, sin embargo, el significado preferente indicado.

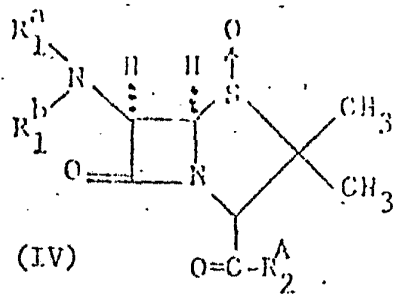
25 El procedimiento según la presente invención se caracteriza, en comparación con los procedimientos hasta ahora conocidos, en que parte de materiales de partida baratos, fácilmente obtenibles, tales como especialmente los 1-óxidos de las penicilinas G ó V oxidativamente obtenibles y del ácido 30 de 6-aminopenicilánico cuyos grupos reactivos se pueden pro-



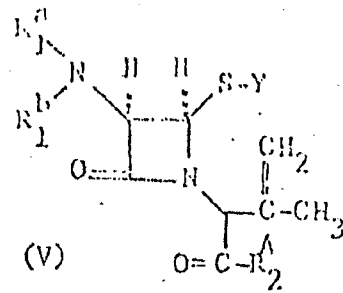
5 teger en cualquier forma conocida y, después de la reacción, volver fácilmente a liberar de nuevo, y la obtención de los productos intermedios necesarios según la presente invención se logra con elevados rendimientos. En especial permita también la obtención directa de los compuestos de fórmula I donde R_3 significa hidrógeno, sin que se haya de disociar un grupo protector hidroxil R_3 .

10 Los productos de partida empleados según la presente invención de fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, según el siguiente esquema de reacción:



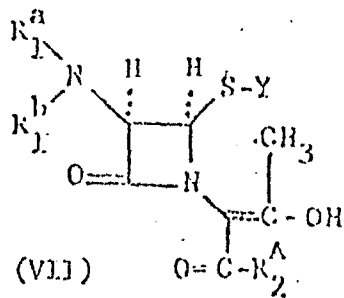


Etapa 1



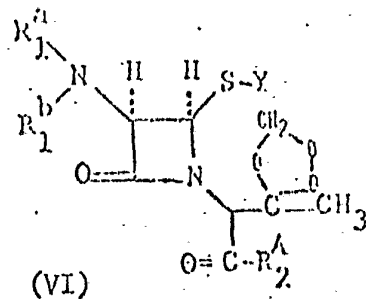
- Va : Y = -S-R₄
- Vb : Y = -SO₂-R₅
- Vc : Y = -S-SO₂-R₅

Etapa 2a



- VIIa : Y = -S-R₄
- VIIb : Y = -SO₂-R₅
- VIIc : Y = -S-SO₂-R₅

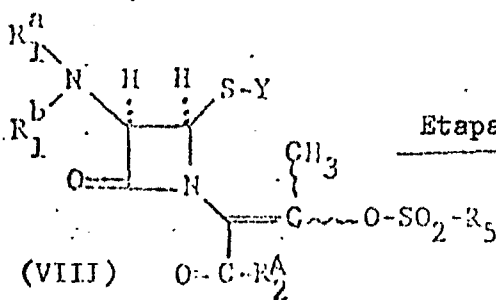
Etapa 2



- VIa : Y = -S-R₄
- VIb : Y = -SO₂-R₅
- VIc : Y = -S-SO₂-R₅

Etapa 3

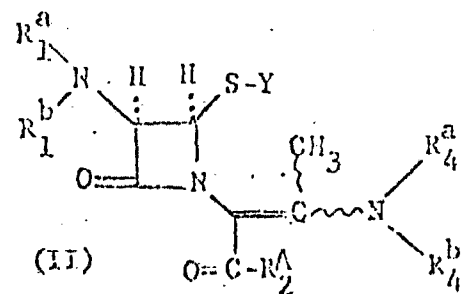
Etapa 4



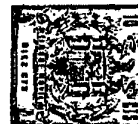
- VIIIa : Y = -S-R₄
- VIIIb : Y = -SO₂-R₅
- VIIIc : Y = -S-SO₂-R₅

Etapa 3a

Etapa 5



- IIa : Y = -S-R₄
- IIb : Y = -SO₂-R₅
- IIc : Y = -S-SO₂-R₅



Los compuestos de partida de fórmula IV son conocidos, o se pueden obtener según procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula Va son asimismo conocidos, o se pueden obtener según la patente holandesa 72.08671.

5 Los nuevos compuestos de las fórmulas VIIIa, VIIIb, VIIIc, IIa, IIb y IIc, donde R_1^a , R_1^b , R_2^A e Y tienen los significados indicados bajo la fórmula II, así como los procedimientos para su obtención, son asimismo objeto de la presente invención.

10 Los compuestos de fórmula Vb se pueden obtener de los compuestos de fórmula IV por reacción con un ácido sulfínico de fórmula $\text{HSO}_2\text{-R}_5$ ó un cianuro sulfonílico de fórmula $\text{N}\equiv\text{C-SO}_2\text{-R}_5$. Los compuestos de fórmula IVc se pueden obtener de los compuestos de fórmula IV por reacción con un
15 ácido tiosulfónico de fórmula $\text{H-S-SO}_2\text{-R}_5$. La reacción se efectúa en un disolvente inerte o mezcla de disolventes, por ejemplo, en un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, en caso dado halogenado, tal como clorado, tal como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, cloruro metilénico, cloroforno o clorobenceno, un alcohol alifático, cicloalifático o aromático, tal como alcohol inferior, por
20 ejemplo, metanol, etanol, ciclohexanol ó fenol, un compuesto polihidroxílico, por ejemplo, un polihidroxi-alcano, tal como dihidroxi-alcano inferior, por ejemplo, etilen- ó propilenglicol, en una cetona inferior, tal como acetona o metiletil-
25 cetona, un disolvente eteroso, tal como dietiléter, dioxano o tetrahidrofurano, una amida de ácido carboxílico inferior, tal como dimetilformamida o dimetilacetamida, un sulfóxido dialquilico, tal como sulfóxido dimetilico y similares ó
30 mezclas de los mismos.



La reacción se efectúa a temperatura ambiente o preferentemente, a temperatura más elevada, por ejemplo, a temperatura de ebullición del disolvente empleado, en caso deseado en una atmósfera de gas inerte, tal como de nitrógeno.

La reacción con el cianuro sulfonílico de fórmula $N\equiv C-SO_2-R_5$ se acelera mediante la adición de compuestos suministradores de aniones halógeno. Compuestos suministradores de aniones hidrógeno adecuados son, por ejemplo, los haluros amónicos cuaternarios, especialmente los cloruros y bromuros, tales como los haluros tetraalquilo inferior-amónicos en caso dado sustituidos en los grupos alquilo inferior, por ejemplo, mono- o polisustituidos por arilo, tal como fenilo, tales como cloruro o bromuro de tetraetil- ó bencil-trietil-amonio. Los compuestos suministradores de aniones halógeno se agregan en cantidades de un 1 hasta un 50 moles-%, preferentemente desde 4 hasta unos 5 moles-%.

Los compuestos de fórmulas Vb y Vc se pueden obtener asimismo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con un sulfinato de metal pesado de fórmula $M^{n+}(-SO_2-R_5)_n$ o bien con un tiosulfonato de metal pesado de fórmula $m^{n+}(-S-SO_2-R_5)_n$, donde M representa un catión de metal pesado y n significa la valencia de este catión. Sulfinatos, o bien tiosulfonatos de metal pesado adecuados son, especialmente, aquellos que en el medio de reacción empleado tienen un mayor producto de solubilidad que los compuestos de metal pesado que se forman durante la reacción de fórmula $M^{n+}(-S-R_4)_n$. Cationes de metal pesado M^{n+} adecuados son, especialmente aquellos que forman sulfuros de insolubilidad especialmente difícil. Entre estos se encuentran, por ejemplo, los



cationes mono- o divalentes del cobre, mercurio, plata y estaño, teniendo preferencia los cationes de cobre⁺⁺ y de plata⁺.

5 El sulfinato o bien tiosulfonato de metal pesado se puede emplear, bien como tal, o ser formado in situ durante la reacción, por ejemplo, de un ácido sulfínico de fórmula $\text{HSO}_2\text{-R}_5$, o bien de un ácido tiosulfónico de fórmula $\text{H-S-SO}_2\text{-R}_5$, o de una sal soluble del mismo, por ejemplo, de una sal de metal alcalino, tal como la sal sódica, y de una sal de
10 metal pesado cuyo producto de solubilidad sea superior a aquél del sulfinato o bien tiosulfonato de metal pesado que se forma, por ejemplo, de un nitrato, acetato o sulfato de metal pesado, por ejemplo, nitrato de plata, diacetato de mercurio-II ó sulfato de cobre II, ó también un cloruro soluble, tal como dihidrato de cloruro de estaño-II.
15

La reacción de un compuesto de fórmula Va con el sulfinato de metal pesado de fórmula $\text{M}^{n+}(\text{-SO}_2\text{-R}_5)_n$, ó bien tiosulfonato de metal pesado de fórmula $\text{M}^{n+}(\text{-S-SO}_2\text{-R}_5)_n$ se puede efectuar en un disolvente orgánico inerte, en agua ó
20 en una mezcla de disolventes compuesta de agua y de un disolvente miscible con agua. Disolventes orgánicos inertes adecuados son, por ejemplo, los hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos ó aromáticos, tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, ó alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, metanol, etanol, ciclohexanol ó fenol, com
25 puestos polihidroxílicos, tales como polihidroxi alcanos, por ejemplo, dihidroxialcanos inferiores, tales como etileno- ó propilenglicol, ésteres de ácido carboxílico, por ejemplo, éster de alquilo inferior de ácido carboxílico inferior, tal
30



5 como acetato de etilo, cetonas inferiores, tales como acetona o metiletilcetona, soluciones eterosas, tales como dioxano, tetrahidrofurano ó poliéteres, tales como dimetoxietano, amidas de ácido carboxílico inferior, tal como dimetilformamida, alquilnitrilos inferiores, tal como acetonitrilo o sulfóxidos inferiores, tal como sulfóxido dimetilico. En agua ó, especialmente en mezclas de agua y de uno de los disolventes mencionados, inclusive en emulsiones, transcurre la reacción generalmente mas rápidamente que en los disolventes orgánicos solos.

10 La temperatura de reacción se encuentra generalmente a temperatura ambiente, pero para hacerla mas lenta se puede rebajar o para hacerla mas rápida se puede elevar, por ejemplo, hasta el punto de ebullición del disolvente empleado, pudiéndose trabajar también a presión normal o asimismo mas elevada.

15 En un compuesto obtenido de fórmula V se puede transformar un grupo R_1^a , R_1^b ó R_2^A en otro grupo R_1^a , R_1^b ó R_2^A pudiéndose emplear reacciones análogas a como se han indicado para la transformación de estos grupos en los compuestos de las fórmulas IA ó IB.

20 En la etapa 2 y 3 ó 2a se puede transformar un compuesto de fórmula V por disociación oxidativa del grupo metilénico a un grupo oxo en un compuesto de fórmula VII.

25 La disociación oxidativa del grupo metilénico en los compuestos de fórmula V bajo desarrollo de un grupo oxo se puede realizar bajo formación de un compuesto ozónido de fórmula VI mediante tratamiento con ozono. Aquí se emplea el ozono generalmente en presencia de un disolvente, tal como de un alcohol, por ejemplo, de un alcohol inferior, tal como

30



metanol o etanol, de una cetona, por ejemplo, de una alcanona inferior, tal como acetona, de un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, en caso dado halogenado, por ejemplo, de un halógeno-alcano inferior, tal como cloruro metilénico o tetraclorocarbano, o de una mezcla de disolventes, inclusive de una mezcla acuosa, así como bajo enfriamiento ó ligero calentamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -90°C hasta unos 40°C .

Un ozónido de fórmula VIa, obtenido como producto intermedio, se puede transformar, en caso dado sin aislamiento, por reacción con un sulfinato de metal pesado de fórmula $\text{M}^{\text{n}+}(\text{SO-R}_5)_n$ ó bien de un tiosulfonato de metal pesado de fórmula $\text{M}^{\text{n}+}(\text{S-SO}_2\text{-R}_5)_n$, análogo a la reacción de los compuestos de fórmula Va a los compuestos de fórmula Vb ó bien Vc, en un compuesto de fórmula VIb ó bien VIc.

Un ozónido de fórmula V se puede disociar en la etapa 3 reductivamente a un compuesto de fórmula VII empleándose hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación de metal pesado, tal como un catalizador de níquel, además, un catalizador de paladio, preferentemente sobre un material soporte adecuado, tal como carbonato cálcico o carbón, ó agentes de reducción químicos, tales como metales pesados reductores, inclusive aleaciones o amalgamas de metal pesado, por ejemplo, zinc en presencia de un donador de hidrógeno, tal como de un ácido, por ejemplo, ácido acético, ó de un alcohol, por ejemplo, alcohol inferior, sales inorgánicas reductoras, tales como ioduros de metal alcalino, por ejemplo, ioduro de sodio, en presencia de un donador de hidrógeno, tal como de un ácido, por ejemplo, ácido acético, o compuestos



de sulfuro reductores, tal como un sulfuro dialquilo inferior, por ejemplo, sulfuro dimetílico, un compuesto de fósforo orgánico reductor, tal como una fósfinas, que en caso dado puede contener como sustituyentes restos de hidrocarburo alifático ó aromático, tales como trialquilo inferior-fosfinas, por ejemplo, tri-n-butil-fosfina, ó triarilfosfinas, por ejemplo, trifenilfosfina, además, fosfitos, que en caso dado contienen como sustituyentes restos hidrocarburo alifático, en caso dado sustituidos, tales como trialquilo inferior-fosfitos, generalmente en forma de correspondientes productos de adición de alcohol, tal como trimetilfosfito, ó triamidas de ácido fosforoso, que en caso dado contienen como sustituyentes restos de hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, tales como triamidas de ácido hexalquilo inferior-fosforoso, por ejemplo, triamida de ácido hexametilfosforoso, éste último preferentemente en forma de un producto de adición de metanol, ó tetracianoetileno. La disociación del ozónido generalmente no aislado se efectúa normalmente bajo las condiciones que se emplean para su obtención, es decir, en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes, así como bajo enfriamiento o ligero calentamiento.

Los compuestos enólicos de fórmula VII se pueden presentar también en la forma ceto tautómera.

Un compuesto enólico de fórmula VIIa se puede transformar por reacción con un sulfinato de metal pesado de fórmula $M^{n+}(-SO_2-R_1)_n$, ó bien tiosulfonato de metal pesado de fórmula $M^{n+}(-S-SO_2-R_1)_n$, análogo a la reacción de los compuestos de fórmula Va, u los compuestos de fórmula Vb ó bien Vc, en un compuesto de fórmula VIIb ó bien VIIc.



5 En los compuestos obtenidos de fórmula VII se puede transformar un grupo R_1^a , R_1^b ó R_2^A en otro grupo R_1^a , R_1^b ó R_1^A , pudiéndose emplear reacciones análogas como son adecuadas para la transformación de estos grupos en los compuestos de las fórmulas IA ó IB.

En la 4ª etapa se transforma un compuesto enólico obtenido de fórmula VII por esterificación en un compuesto de fórmula VIII,

10 Para la obtención de los ésteres de ácido sulfónico de fórmula VIII se esterifica un compuesto de fórmula VII con un derivado funcional reactivo de un ácido sulfónico de fórmula $HO-SO_2-R_5$, donde R_5 tiene el significado indicado bajo Y para R_5 .

15 Dentro del margen de los significados de R_5 pueden estos dos grupos, en un compuesto de fórmula VIII, ser bien iguales o bien diferentes.

20 Como derivados funcionales reactivos de un ácido sulfónico de fórmula $HO-SO_2-R_5$ sirven, por ejemplo, sus anhídridos reactivos, especialmente los anhídridos mixtos con hidrácidos halogenados, por ejemplo, sus cloruros, tales como cloruro mesílico y cloruro p-toluenosulfónico.

25 La esterificación se efectúa preferentemente en presencia de una base de nitrógeno terciaria orgánica, tal como piridina, trietilemina ó etil-diisopropilamina, en un disolvente inerte adecuado, tal como un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, tal como hexano, ciclohexano, benceno o tolueno, en un hidrocarburo alifático halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, ó en un éter, tal como dialquilo inferior-éter, por ejemplo, dietiléter, ó en



un éter cíclico, por ejemplo, tetrahidrofurano ó dioxano, o en una mezcla de disolventes y, según la capacidad de reacción del reactivo a esterificar, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo ligero calentamiento, esto es, a temperaturas desde unos -10°C hasta unos $+50^{\circ}\text{C}$, además, si es necesario, en un recipiente cerrado y/o bajo una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

El éster de ácido sulfónico de fórmula VIII obtenido o bien se puede aislar, o bien seguir elaborando en la misma mezcla de reacción.

Un compuesto de fórmula VIIIa se puede transformar por reacción con un sulfinato de metal pesado $\text{M}^{n+}(\text{SO}_2\text{-R}_5)_n$ ó bien tiosulfonato de fórmula $\text{M}^{n+}(\text{S-SO}_2\text{-R}_5)_n$, análogo a la reacción de los compuestos de fórmula Va a Vb ó bien Vc, en un compuesto de fórmula VIIIb ó bien VIIIc.

En un compuesto obtenido de fórmula VIII se puede transformar un grupo R_1^a , R_1^b ó R_2^A en otro grupo R_1^a , R_1^b ó R_2^A , pudiéndose emplear condiciones de reacción análogas a como se han indicado para la transformación de estos grupos en los compuestos de fórmulas IA ó V.

En la 5a etapa se transforma un éster de ácido sulfónico de fórmula VIII obtenido, por tratamiento con una amina primaria o secundaria de fórmula $\text{H-N}(\text{R}_4^a)(\text{R}_4^b)$ en un compuesto de fórmula II.

La aminación se efectúa en un disolvente orgánico inerte adecuado, tal como un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, tal como hexano, ciclohexano, benceno o tolueno, un hidrocarburo alifático halogenado, tal como cloruro metilénico, o en un éter, tal como dialquilo inferior éter, por ejemplo, dietiléter, o en un éter cíclico, por



ejemplo, tetrahidrofurano ó dioxano, o en una mezcla de disolventes y, según la capacidad de reacción del grupo $-O-SO_2-R_5$ y de la amina empleada, a temperaturas entre unos $-10^{\circ}C$ y unos $50^{\circ}C$, preferentemente a unos $0^{\circ}C$ hasta unos $20^{\circ}C$, si es necesario en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo de nitrógeno.

Un compuesto de fórmula II se puede obtener también en la etapa 5a por tratamiento de un compuesto de fórmula VII con una sal de una amina primaria o secundaria de fórmula $H-N(R_4^a)(R_4^b)$, por ejemplo, una sal de adición de hidrógeno halogenado, tal como de un hidrocioruro, en presencia de una base terciaria, tal como piridina, es un disolvente adecuado, tal como un alcohol inferior, por ejemplo, etanol absoluto, a temperaturas entre unos 20 y unos $100^{\circ}C$, preferentemente a unos 40 hasta $60^{\circ}C$.

Un compuesto de fórmula IIa se puede transformar por reacción con un sulfinato de metal pesado de fórmula $M^{n+}(-SO_2-R_5)_n$ ó bien tiosulfinato de metal pesado $M^{n+}(-S-SO_2-R_5)_n$, análogo a la reacción de los compuestos de fórmula Va a Vb ó bien Vc, en un compuesto de fórmulas IIb ó bien IIc.

En un compuesto obtenido de fórmula II se puede, teniendo en consideración la función enamina, transformar un grupo R_1^a , R_1^b ó R_2^A en otro grupo R_1^a , R_1^b ó R_2^A .

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



5 tración enteral o parenteral. Así se emplean tabletas o
cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa con
diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol,
sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo,
10 tierra de sílice, talco, ácido estearínico ó sales del mis-
mo, tales como estearato de magnesio o de calcio y/o polieti-
lenglicoles, las tabletas contienen asimismo aglutinantes,
por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales
como féculas de maíz, de trigo, de arroz o maranta, gelatina,
15 traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de so-
dio, y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, por ejemplo,
féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como
alginato de sodio y/o mezclas efervescentes o agentes de ad-
sorción, colorantes, sezonantes y edulcorantes. Además, los
20 nuevos compuestos farmacológicamente eficaces se pueden em-
plear en forma de preparados inyectables, por ejemplo, in-
travenosamente aplicables; ó soluciones de infusión. Tales
soluciones son preferentemente soluciones o suspensiones a-
cuosas isotónicas, pudiéndose preparar estas, por ejemplo,
25 de preparados liofilizados que contengan la sustancia acti-
va sola o junto con un material de carga, por ejemplo, ma-
nita, antes de su uso. Los preparados farmacéuticos pueden
estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares, por
ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humecta-
ción y/o emulsión, facilitadores de la disolución, sales
30 para regular la presión osmótica y/o tampones. Los prepara-
dos farmacéuticos, que pueden contener otras sustancias
farmacéuticamente valiosas, se preparan según procedimientos
convencionales, por ejemplo, de mezcla, granulación, gragea-
miento, disolución o liofilización y contienen de un 0,1 %



a 100 %, especialmente un 1 a 50 %, los liofilizados hasta un 100 % de sustancia activa.

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

10 Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención. Las temperaturas se indican en grados Centígrados. Los compuestos cefem mencionados en los ejemplos tienen en la posición 6 y 7, y los mencionados compuestos de azetidínona en la posición 3 y 4, la configuración R.

Ejemplo 1

15 Una solución de 160 mg (0,23 mmoles) de una mezcla, compuesta del 2-[4-(p-toluenosulfonil)tió]-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-(1-pirrolidil)-crotonato de p-nitrobencilo y el correspondiente éster del ácido isocrotoníco, en 3 cc de acetonitrilo seco se calienta bajo nitrógeno durante unas 4 horas a 80°C hasta por cromatografía de capa delgada (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 1:1) ya no se pueda demostrar ningún material de partida más. Se retira el baño de calentamiento, la mezcla de reacción, que contiene el 7β-fenoxiacetamido-3-pirrolidino-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, se mezcla con ácido p-toluenosulfónico (unos 0,23 mmoles) y 0,2 cc de agua y se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con benceno, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se tritura

20

25



a 0° C con dietiléter y da un 7 β -fenoxiacetamido-~~3~~-~~4~~-~~carboxilato~~ de p-nitrobencilo debilmente amarillo. Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,95; 3,3; 5,6; 5,75 (sh); 5,9; 5,95 (sh); 6,55; 7,45; 8,15; y 8,3 μ ; Espectro RMN (deuterocloroformo): δ en ppm: 3,4 (2H, q, I = 17 Hz); 4,57 (2H, s); 5,06 (1H, d; I = 5 Hz); 5,35 (2H, q, I = 14 Hz); 5,7 (1H, dd, I = 5,10 Hz); 6,8 - 8,4 (10H, c) y 11,4 (1H, br. s.).

Los productos de partida se pueden obtener como sigue:

a) Una solución de 36,6 g (0,1 m) de 1 β -óxido de ácido 6-fenoxiacetamidopenicilénico, 11,1 cc (0,11 m) de trietilamina y 23,8 g (0,11 m) de bromuro p-nitrobencílico en 200 cc de dimetilformamida se agita durante 4 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución de reacción se introduce entonces en 1,5 litros de agua de hielo, el precipitado se separa por filtración, se seca y se recristaliza dos veces en éster acético-cloruro metilénico. El 1 β -óxido del 6-fenoxiacetamidopenicilanato de p-nitrobencilo cristalino, incoloro, funde a 179 - 180° C.

b) Una solución de 5,01 g (10 mmoles) de 1 β -óxido de 6-fenoxiacetamidopenicilanato de p-nitrobencilo y 1,67 g (10 mmoles) de 2-mercaptobenzotiazol en 110 cc de tolueno se co se hierve durante 4 horas bajo reflujo en atmósfera de nitrógeno. La solución se concentra por separación por destilación a unos 25 cc y se diluye con unos 100 cc de éster. El producto precipitado se recristaliza en cloruro metilénico-éter y se obtiene el 2-~~4~~-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-



acetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metilen-butirato de p-nitro-bencilo del p.f. 138 - 141°C.

5 c) A una solución de 3,25 g (5,0 mmoles) de 2-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo en 200 cc de acetona/a-
gua 9:1 (v/v) se vierten 1,06 g de nitrato de plata finamen-
te pulverizado. Inmediatamente a continuación se introduce
la solución de 890 mg (5 mmoles) de p-toluenosulfinato sódico
10 en 100 cc del mismo disolvente (en el plazo de 10 minu-
tos). Se forma inmediatamente un precipitado amarillo claro.
Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente
se filtra bajo adición de celita. El filtrado se diluye con
agua y se extrae dos veces con éter, Los extractos etéricos
reunidos se secan sobre sulfato sódico y dan después de
15 concentrar el 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-
2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo só-
lido amarillo pálido. Cromatograma de capa delgada sobre gel
de sílice (tolueno/acetato de etilo 2:1): valor Rf = 0,24;
Espectro infrarrojo: (en CH₂Cl₂): bandas características en
20 3,90, 5,56, 5,70, 5,87, 6,23, 6,53, 6,66, 7,40, 7,50, 8,10,
8,72, 9,25, 10,95 μ.
El producto se puede emplear sin ulterior purificación en
la siguiente reacción.

25 El mismo compuesto se puede obtener también según
los métodos siguientes:

ci) A una solución de 3,25 g (5,0 mmoles) de 2-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo en 200 cc de aceto-
na/agua 9:1 (v/v) se agregan 1,58 g (1,2-equivalentes) de



p-toluenosulfingato de plata en porciones en el 10 minutos. La suspensión se agita durante una hora a temperatura ambiente, se filtra y se sigue elaborando como descrito en el ejemplo lc). El 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-117-3-metilenbutirato de p-nitro
5 bencilo se obtiene en rendimiento cuantitativo.

El p-toluenosulfinato de plata se obtiene por reunión de soluciones acuosas de nitrato de plata y p-toluenosulfinato de sodio, en cantidades equimolares, como precipitado incoloro. El producto se seca en vacío durante 24 ho-
10 ras.

cii) El 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-117-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo se puede obtener también análogo al ejemplo lci) de 3,25 g de
15 2-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-117-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo y 1,87 g (2 equivalentes) de di-p-toluenosulfinato de cobre en cantidad cuantitativa.

El di-p-toluenosulfinato de cobre-II se obtiene por reacción de sulfato de cobre y p-toluenosulfinato de sodio (2 equivalentes) en agua. Después de separar por filtra-
20 ción se seca la sal en vacío durante 12 horas a 60°C.

ciii) El 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-117-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo se puede obtener también análogo al ejemplo lci) de 130 mg de
25 2-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-117-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo y 85 mg (2 equivalentes) de di-p-toluenosulfinato de estaño-II.



El di-p-toluenosulfinato de estaño-IV se obtiene por reacción de cloruro de estaño-II ($2H_2O$) y p-toluenosulfinato de sodio en agua. Después de separar por filtración y lavar con agua se seca la sal en vacío durante unas 12 horas a $50-60^{\circ}C$.

civ) El 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo se puede obtener análogo al ejemplo 1 ci) también de 130 mg de 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo y 102 mg (2 equivalentes) de di-p-toluenosulfinato de mercurio-II.

El di-p-toluenosulfinato de mercurio-II se obtiene por reacción de di-acetato de mercurio-II y p-toluenosulfinato de sodio en agua. Después de separar por filtración y lavar con agua se seca la sal en vacío durante unas 12 horas a $50 - 60^{\circ}C$.

cv) Una solución de 517 mg (1,02 mmoles) de 1 β -óxido de 6-fenoxiacetamidopenicilánato de p-nitrobencilo y 187 mg (1,2 mmoles) de ácido p-toluenosulfínico en 10 cc de 1,2-dimetoxietano (o dioxano) se calienta durante 4,5 horas en presencia de 3,5 g de un tamiz molecular 3A y en una atmósfera de nitrógeno bajo reflujo, después se disuelven otros 308 mg (1,98 mmoles) de ácido p-toluenosulfínico disueltos en 2 cc de 1,2-dimetoxietano en cinco porciones en intervalos de 45 minutos. Después de 4,5 horas se vierte la mezcla de reacción en 100 cc de solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y con solución acuosa saturada de cloruro



sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cromatografía en placas de gel de sílice de capa gruesa con tolueno/acetato de etilo 2:1 y da el 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-17-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo.

5

cvi) Una mezcla de 250 mg (0,5 mmoles) de 1 β -óxido de 6-fenoxiacetamidopenicilánato de p-nitrobencilo, 110 mg (0,61 mmoles) de cianuro de p-toluenosulfonilo y 5 mg (0,022 mmoles) de cloruro de bencil-trietilamonio en 2 cc de dioxano libre de peróxido, secado, se agita bajo argón durante 4,5 horas a 110°C. El disolvente se evapora en vacío y el aceite residual amarillo se cromatografía en gel de sílice lavado con ácido. La elución con 30 % de acetato de etilo en tolueno da el 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-17-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo.

10

15

cvi) Una mezcla de 110 mg (0,61 mmoles) de cianuro de p-toluenosulfonilo y 4,5 mg (0,021 mmoles) de bromuro de tetraetilamonio en 1 cc de dioxano puro se agita a 110°C bajo argón durante 30 minutos. Después se agrega una suspensión de 250 mg (0,5 mmoles) de 1 β -óxido de 6-fenoxiacetamidopenicilánato de p-nitrobencilo en 1 cc de dioxano y la solución resultante se agita durante 4 horas a 110°C bajo argón. El disolvente se retira en vacío, el producto en bruto se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y solución acuosa saturada de sal común. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y el vacío se libera del disolvente y da el 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-17-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo en bruto.

20

25



d) En una solución de 1,92 g (3,0 mmoles) de 2-4-
(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-117-
3-metilenbutirato de p-nitrobencilo en 30 cc de acetato de
metilo seco se introducen a -78°C en el plazo de 33 minutos
5 1,1 equivalentes de ozono. Inmediatamente a continuación se
retira el ozono en exceso mediante una corriente de nitró-
geno (15 minutos a -78°C). Se agregan 2,2 cc de sulfuro dime-
tilico (10 equivalentes) y la solución se calienta a tempe-
ratura ambiente. Después de dejar reposar durante 5 horas se
10 separa el disolvente por destilación en vacío y el aceite in-
coloro residual se recoge en 100 cc de benceno. La solución
bencénica se lava tres veces con porciones de 50 cc de solu-
ción saturada de sal común, se seca sobre sulfato de magne-
sio y en vacío se concentra hasta sequedad. Después de re-
15 cristalizar el residuo en tolueno se obtiene el 2-4-(p-to-
luenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-117-3-
hidroxicrotonato de p-nitrobencilo del punto de fusión $159 -$
 160°C .

di) El 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-
20 2-oxoazetidín-1-117-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo en
bruto, obtenido según el ejemplo 1.cvii) se disuelve en 20
cc de acetato de metilo y se ozoniza a -70°C hasta que según
el cromatograma de capa delgada no se aprecia ningún produc-
to de partida más. Seguidamente se conduce una corriente de
25 nitrógeno a través de la solución y ésta se calienta a $0 -$
 5°C . Se agrega una solución de 300 mg de bisulfito sódico en
5 cc de agua y se agita durante unos 5 minutos hasta que con
papel de ioduro potásico-fécula ya no se aprecie ningún ozó-
nido más. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se sepa-



ra la fase acuosa y la fase orgánica se lava con agua, se
seca sobre sulfato de magnesio y en vacío se libera del di-
solvente. El producto en bruto se disuelve en 3 cc de cloru-
ro metilénico y se agregan 15 cc de tolueno. El precipitado
5 se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío.
El residuo se recristaliza en metanol y da el 2-[4-(p-tolue-
nosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidro-
xicrotonato de p-nitrobencilo del punto de fusión 159 - 160°C.

e) Una solución de 641 mg (1 mmoles) de 2-[4-(p-to-
luenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-
10 hidroxicrotonato de p-nitrobencilo en 5 cc de piridina seca
se enfría a -10°C en un baño de acetona-hielo, se mezcla
con 285 mg (1,5 mmoles) de cloruro de p-toluenosulfonilo y
bajo una atmósfera de nitrógeno se agita durante unas 5 ho-
15 ras, hasta que por cromatografía de capa delgada (gel de sí-
lice: tolueno/acetato de etilo 1:1) ya se pueda apreciar
ningún material de partida más. La solución de reacción se
diluye con 50 cc de benceno, se lava con agua, solución acuo-
sa al 10 % enfrizada con hielo de ácido cítrico y solución
20 acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato só-
dico y se evapora en vacío. Se obtiene el 2-[4-(p-tolueno-
sulfoniloxi)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-p-tolue-
nosulfoniloxi-crotonato de p-nitrobencilo de color debilmen-
te amarillo, que está suficientemente puro para su ulterior
25 elaboración, Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas
características en 5,6, 5,8, 5,9, 6,55, 7,45, 8,55 y 8,75 μ ;
Espectro RMN (deuterocloroformo): δ en ppm: 2,4 (6H, s),
2,45 (3H, s), 4,4 (2H, q, I = 15 Hz), 5,3 (2H, s), 5,3 (1H,
dd, I = 5,10 Hz), 5,8 (1H d, I = 5 Hz), 6,6 - 8,4 (18H, c).



f) Una solución de 80 mg (0,1 mmoles) de 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-7-3-p-toluenosulfoniloxi-crotonato de p-nitrobencilo y 0,0175 cc de pirrolidina (0,21 mmoles) en 2 cc de tetrahidrofureno seco se agita durante aproximadamente 1 hora en una atmósfera de nitrógeno hasta que por cromatografía de capa delgada (gel de sílice: tolueno/acetato de etilo 1:1) ya no se demuestra ningún producto de partida. La mezcla de reacción se diluye con 10 cc de benceno, se lava dos veces con 5 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en placas de capa gruesa de gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 1:1 y de una mezcla compuesta del 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il-7-3-(1-pirrolidil)-crotonato de p-nitrobencilo incoloro y del correspondiente isocrotonato. Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,6, 5,95, 6,55, 7,45 y 8,75 μ ; Espectro RMN (deuterocloroformo): δ en ppm: 1,6 - 2,2 y 3,1 - 3,8 (8 H, c); 2,08 y 2,227 (3H, s), 2,38 y 2,39 (3H, s); 4,42 (2H q, I = 15 Hz), 4,8 - 6,0 (4H, c); 6,6 - 8,4 (14 H, c).

Los mismos compuestos se pueden obtener también como sigue:

fi) Una solución enfriada a $+10^{\circ}\text{C}$ de 256 mg (0,4 mmoles) de 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-7-3-hidroxicrotonato de p-nitrobencilo en 5 cc de cloruro metilénico seco se mezcla bajo nitrógeno con 0,1115 cc (0,8 mmoles) de trietilamina y a continuación con 0,062 cc (0,8 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo. Después



de una hora se agregan 0,104 cc (1,24 mmoles) de pirrolidina recién destilada y se sigue agitando durante otras 2 horas a -10°C . La solución de reacción se diluye con 20 cc de cloruro metilénico, se lava tres veces con 15 cc de agua, se
5 se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se tritura con dietiléter y da una mezcla compuesta del 2- $\sqrt{4}$ -
(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoszetidin-1-il- $\sqrt{7}$ -
3-(1-pirrolidil)-crotonato de p-nitrobencilo y del correspon-
diente isocrotonato de p-nitrobencilo que en esta forma se
10 puede emplear en la siguiente etapa.

El éster de ácido metanosulfónico que se forma como producto intermedio se puede también aislar o bien obtener como sigue:

fii) Una solución enfriada a $+10^{\circ}\text{C}$ de 128 mg (0,2 mmoles) de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-
15 azetidín-1-il- $\sqrt{7}$ -3-hidroxi-crotonato de p-nitrobencilo en 1 cc de cloruro metilénico seco se mezcla bajo nitrógeno con
0,042 cc (0,3 mmoles) de trietilamina y 0,017 cc (0,22 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo y se agita durante 30 minutos
20 a la misma temperatura. La mezcla se diluye con 10 cc de cloruro metilénico, se lava 3 veces con 10 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo que contiene el 2- $\sqrt{4}$ -(p-
toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoszetidin-1-il- $\sqrt{7}$ -
25 3-metanosulfoniloxi-crotonato de p-nitrobencilo y el correspondiente isocrotonato no se puede purificar bien debido a inestabilidad en el cromatograma, pero está suficientemente pura para seguir siendo elaborada [por ejemplo, según el ejemplo 1 fi)].



Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,55, 5,7, 5,8, 6,55, 7,45, 8,55, 8,75 μ ; Espectro RMN (deuterocloroformo): δ en ppm: 2,37 (3H, s), 2,39 y 2,5 (3H s), 3,12 y 3,27 (3H, s), 4,39 y 4,41 (2H s), 5,2 (1H dd, I = 5,10 Hz), 5,25 (2H s), 5,88 y 5,95 (1H, d, I = 5 Hz), 6,6 - 8,4 (15 H, c) .

Ejemplo 2

Una solución de 148 mg (0,2 mmoles) de una mezcla compuesta del 2- β -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il)-3-(N-metil-ciclohexilamino)-crotonato de p-nitrobencilo y del correspondiente isocrotonato, en 3 cc de acetonitrilo seco se calienta bajo nitrógeno durante unas 4 horas a 80°C hasta por cromatografía de capa delgada (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1) ya no se aprecie ningún producto de partida más. El baño de calentamiento se retira, la mezcla de reacción se mezcla con 38 mg (0,2 mmoles) de ácido p-toluenosulfónico y unos 0,2 cc de agua y se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con benceno, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se tritura a 0°C con dietiléter y da el 7 β -fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo debilmente amarillo. Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,95, 3,3, 5,6, 5,75 (sh), 5,9, 5,95 (sh), 6,55, 7,45, 8,15 y 8,3 μ ; Espectro RMN (deuterocloroformo): δ en ppm: 3,4 (2H, q, I = 17 Hz), 4,57 (2H, s), 5,06 (1H, d, I = 5 Hz), 5,35 (2H, q, I = 14 Hz), 5,7 (1H dd, I = 5, 10 Hz), 6,8 - 8,4 (10H, c) y 11,4 (1H, br, s).



El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una solución de 160 mg (0,2 mmoles) de 2- β -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-7-
5 3-p-toluenosulfoniloxi-crotonato de p-nitrobencilo en 2 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla en una atmósfera de nitrógeno y bajo agitación con 0,056 cc (0,42 mmoles) de N-metil-N-ciclohexilamina y se sigue agitando durante unas 2 horas a temperatura ambiente hasta por cromatografía de capa delgada no se puede apreciar por ningún material de partida (gel de sílice: tolueno/acetato de etilo 1:1). La solución de
10 reacción se diluye con benceno, se lava algunas veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 10 g de gel de sílice lavado con ácido con benceno/acetato de etilo 3:1. Se obtiene una
15 mezcla compuesta de 2- β -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-7-3-(N-metil-ciclohexilamino)-crotonato de p-nitrobencilo y del correspondiente isocrotonato como aceite debilmente amarillo. Espectro infrarrojo
20 (cloruro metilénico): bandas características en 2,95, 3,4, 5,6, 5,8, 6,55; 7,4 y 8,75 μ .

Ejemplo 3

Análogo al ejemplo 1 se pueden preparar, partiendo de una mezcla compuesta del 2- β -p-(toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido)-2-oxoazetidín-1-il-7-3-ciclohexilamino-crotonato de p-nitrobencilo y del correspondiente isocrotonato,
25 el 7 β -fenoxiacetamido-3-ciclohexilamino-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (mezcla de derivado 2- y 3-cefem) y de este el 7 β -fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxi-



lato de p-nitrobencilo.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

5 a) Una solución de 160 mg (0,2 mmoles) de 2- β -p-(toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido)-2-oxoazetidín-1-il]-3-p-toluenosulfoniloxi-crotonato de p-nitrobencilo en 2 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla bajo nitrógeno con 0,0577 cc (0,5 mmoles) de ciclohexilamina y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluye
10 con benceno, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo, conteniendo una mezcla compuesta del 2- β -p-(toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido)-2-oxoazetidín-1-il]-3-ciclohexilamino-crotonato de p-nitrobencilo y del correspondiente isocrotonato, se puede seguir
15 elaborando sin purificar. Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,9, 3,4, 5,6, 5,9, 6,0, 6,25, 6,55, 7,45, 8,10 y 8,75 μ ; Espectro RMN (deuterocloroformo): δ en ppm: 1,8 - 2,0 (1H, c), 2,02 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,43 (2H, s), 4,95 (1H, dd, I = 5,10 Hz), 5,17 (2H, s), 5,80 (1H, d, I = 5 Hz), 6,6 - 9,2 (15 H, c).
20

Ejemplo 4

25 a) A una solución enfriada a 0°C de 485 mg de 7 β -fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 10 cc de cloroformo seco se agregan en el plazo de unos 10 minutos 3 cc de una solución etérica de diazometano (0,5 molar, 1,5 equivalentes). La solución debilmente amarilla se agita durante durante 1 hora a 0°C, para retirar el diazometano en exceso se enjuaga con nitrógeno y se concentra en vacío. El residuo se recristaliza en cloruro metilénico y



da el 7 β -fenoxiacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo del punto de fusión 140,5 - 142°C.

El mismo compuesto se puede obtener también por catalisis de transferencia de fase de la manera siguiente:

5 ai) Una suspensión de 4,85 g de 7 β -fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 25 cc de tetraclorocarbono y 27 cc de agua se mezcla a 20° bajo fuerte agitación consecutivamente con 3,0 g de carbonato potásico, 3,8 cc de sulfato dimetilico y 1,93 g de bromuro de tetrabutilemonio. Se agita fuertemente durante 4 horas a 20°. Después de diluir con 50 cc de agua se extrae la mezcla dos veces, cada una con 50 cc de cloruro metilénico. Mediante evaporación de los extractos secados sobre sulfato sódico y cristalización del residuo en éter de cloruro metilénico se obtiene el 7 β -fenoxiacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

20 b) Una solución de 250 mg (0,5 mmoles) de 7 β -fenoxiacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 2 cc de metanol/tetrahidrofurano 1:1 se agrega a una mezcla previamente hidrogenada durante una hora bajo presión atmosférica de 5 % de paladio/carbón en 2 cc del mismo disolvente y se hidrogena durante 3 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica. Después de este tiempo se ha recogido aproximadamente un 90 % de la cantidad de hidrógeno calculada.

25 El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se recoge en 10 cc de cloruro metilénico y se extrae con 2 veces 10 cc de solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico. Los extractos de bicarbonato reu-



nidos se neutralizan a 0°C con ácido clorhídrico y se extrae con 3 veces 10 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y en vacío se libera del disolvente. El residuo da, después de cristalizar en cloroformo/pentano el ácido 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico del punto de fusión 173 - 174°C.

5

c) A una suspensión de 2,55 g (7 mmoles) de ácido 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico y 2,9 cc (22,4 mmoles) de N,N-dimetilanilina en 11 cc de cloruro metilénico absoluto se agregan bajo nitrógeno, a 20°C, 0,7 cc (5,7 mmoles) de dimetil-dicloro-silano y a continuación se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. La solución clara que se forma se enfría a -20°C, se mezcla con 1,6 g (7,7 mmoles) de pentacloruro de fósforo sólido y se

10

15

20

25

agita durante 30 minutos. A la misma temperatura se agrega en el plazo de 2 a 3 minutos una mezcla previamente enfriada (-20°C) de 0,9 cc (7 mmoles) de N,N-dimetilanilina y 0,9 cc de n-butanol, a continuación se agregan rápidamente 10 cc de n-butanol previamente enfriado (-20°C) y seguidamente se agita durante 20 minutos a -20°C así como durante 10 minutos sin enfriar. A unos -10°C se agregan 0,4 cc de agua, se agita durante unos 10 minutos en el baño de hielo (0°C), después se agregan 11 cc de dioxano y después de agitar durante otros 10 minutos a 0°C se agregan unos 4,5 cc de tri-n-butilamina en porciones hasta que las muestras diluidas con agua tengan un pH constante de 3,5. Después de agitar durante 1 hora a 0°C se separa el precipitado por filtración, se lava con dioxano y se recristaliza en agua/dioxano. El dioxanato del hidrocloreto del ácido 7β-amino-3-metoxi-cef-3-em-4-



carboxílico, obtenido tiene un punto de fusión superior a los 300°C. Cromatograma de capa delgada: Valor Rf 0,77 (gel de sílice; sistema n-butanol/tetraclorocarbono/metanol/ácido fórmico/agua 30:40:20:5:5).

5 ci) Una suspensión de 11,75 g de ácido 7/β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico al 93 % (corresponden 10,93 g a un 100 %) y 13,4 cc (12,73 g) de N,N-dimetilanilina en 47 cc de cloruro metilénico absoluto (destilado sobre P₂O₅) se mezcla a +20°C bajo nitrógeno con 3,6 cc (3,87 g) 10 de dimetildiclorosilano y a continuación se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. La solución ahora clara se enfría a -18/-19° y se mezcla con 7,8 g de pentacloruro de fósforo sólido con lo que la temperatura interior sube a -10°. Después de agitar durante 30 minutos en un baño de 15 -20°C se gotea la solución clara en el plazo de unos 7 minutos a una mezcla enfriada a -20°C de 47 cc de n-butanol (anhidro, secado sobre Sikkan) y 4,4 cc (4,18 g) de dimetilani- lina. Sube aquí la temperatura interior a -8°. Se sigue agi- 20 tando durante 30 minutos, inicialmente en el baño de -20°, mas adelante en el baño de hielo de 0°, de manera que se alcance una temperatura interior de -10°. A esta temperatura se gotea una mezcla de 47 cc de dioxano y 1,6 cc de agua (du- ración unos 5 minutos). Cristaliza así lentamente el produc- 25 to. Después de agitar durante otros 10 minutos se ajusta la mezcla en el baño de hielo mediante mezclado en porciones con unos 9,5 cc de tri-n-butilamina en el plazo de aproxima- damente 1 hora (los primeros 3 cc de agregan en los prime- ros 5 minutos) a un pH entre 2,2 y 2,4 y se mantiene. A con- tinuación se separa por filtración, se lava en porciones con



unos 30 cc de dioxano, después con unos 15 cc de cloruro metilénico y se obtiene así el dioxanato del hidrocloreto del ácido 7 β -amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico cristalino; punto de fusión por encima de los 300°C; espectro ultravioleta (en bicarbonato sódico 1-n): $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7600$); espectro infrarrojo (nujol): bandas características en 5,62, 5,80, 5,88, 6,26, 6,55, 7,03, 7,45, 7,72, 7,96, 8,14, 8,26, 8,45, 8,64, 8,97, 9,29, 10,40, 11,47 $\text{m}\mu$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 134^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1; 0,5-n solución de bicarbonato sódico).

Del dioxanato del hidrocloreto obtenido se puede obtener por mezcla de una solución acuosa al 20 % del mismo con lejía sódica 2-n hasta un pH de 4,1 (punto isoeléctrico) el zwitterión del ácido 7 β -amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico que se separa por filtración y se seca y tiene un punto de fusión por encima de los 300°C. Espectro ultravioleta (en solución 0,1-n de bicarbonato sódico) $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7600$). Cromatograma de capa delgada: valor Rf idéntico a aquél del hidrocloreto (gel de sílice, el mismo sistema); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +232^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1; solución 0,5-n de bicarbonato sódico).

d) Una suspensión de 1 g (2,82 mmoles) de dioxanato de hidrocloreto de ácido 7 β -amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico en 20 cc de cloruro metilénico seco se mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno con 1,65 cc de bis-(trimetilsilil)-acetamida. Después de 40 minutos se enfría la solución clara a 0°C y se mezcla con 900 mg (4,37 mmoles) de hidrocloreto de cloruro de ácido D- α -fenilglicílico sólido. Cinco minutos después se agregan 0,7 cc (10 mmoles) de óxido propilénico. La suspensión se agita a



continuación durante 1 hora a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, seguidamente se mezcla con 0,5 cc de metanol, precipitándose el hidrocioruro del ácido 7/3-(D- α -fenilglicilamino)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico en forma cristalina.

5 El hidrocioruro se separa por filtración, se disuelve en 9 cc de agua y la solución se ajusta con lejía sódica 1-n a un pH de 4,6. El dihidrato precipitado de la sal interna del ácido 7/3-(D- α -fenilglicilamino)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico se separa por filtración, se lava con acetona y dietiléter y se seca. Punto de fusión 174 - 176°C (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +132^\circ$ (c = 0,714, en ácido clorhídrico 1-n); cromatograma de capa delgada (gel de sílice): valor Rf $\sim 0,18$

10 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23). Espectro ultravioleta (en solución acuosa 0,1-n de bicarbonato sódico) $\lambda_{max} = 269 \mu$ ($\Sigma = 7000$); espectro infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,72, 5,94, 6,23 y 6,60 μ .

15

di) Una suspensión de 993 mg (4,32 mmoles) de ácido 7/3-amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico (sal interna) en

20 10 cc de cloruro metilénico se mezcla con 1,37 cc (5,6 mmoles) de N,N-bis-(trimetilsilil)-acetamida y se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución clara se enfría a 0°C y se mezcla con 1,11 g (5,4 mmoles) de hidrocioruro de cloruro de ácido D- α -fenilglicílico.

25 Después de 5 minutos se agregan 0,4 cc (5,6 mmoles) de óxido propilénico. La suspensión se agita a continuación durante 1 hora a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se mezcla con 0,6 cc de metanol. El hidrocioruro del ácido 7/3-(D- α -fenilglicilamido)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico que cristaliza se separa por filtración,

30

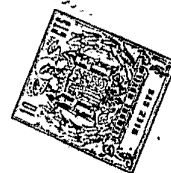


se disuelve a 0°C en 15 cc de agua y la solución se ajusta con 5 cc de lejía sódica 1-n aproximadamente a un pH de 4. La solución calentada a temperatura ambiente se ajusta con trietilamina a aproximadamente un pH de 4,8, después de lo cual cristaliza el ácido 7β-(D-α-fenilglicilamido)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico en forma del dihidrato.

Ejemplo 5

Una solución de 158,2 g (0,2 moles) de una mezcla compuesta del 2-4-(p-toluenosulfonil)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidino-1-il-3-(1-pirrolidil)-crotonato de difenilmetilo y del correspondiente isocrotonato en 1500 cc de acetonitrilo seco se calienta bajo nitrógeno durante unas 5 horas a 80°C hasta por cromatografía de capa delgada (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1) ya no se pueda apreciar ningún material de partida. El baño de calentamiento se retira, la mezcla de reacción, conteniendo el 7β-fenoxiacetamido-3-pirrolidino-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo se mezcla con 200 cc de HCl 0,1-n y se sigue agitando durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío.

El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava consecutivamente con ácido sulfúrico diluido, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico. La solución se evapora en vacío y el 7β-fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en bruto se purifica mediante cromatografía de columna (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 4:1); cromatograma de capa delgada: valor



Rf 0,24 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1),

El producto obtenido se puede seguir elaborando de la manera siguiente:

5 i) El 7 β -fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo obtenido se recoge en metanol y a 0 $^{\circ}$ C se mezcla con un exceso de una solución etérica de diazometano. Después de una duración de la reacción de 5 minutos se concentra totalmente la solución y el residuo oleaginoso se cromatografía sobre placas de capa delgada de gel de sílice
10 (tolueno/acetato de etilo 3:1). El gel de sílice de la zona con el Rf = 0,19 se extrae con éster acético y da el 7 β -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo; punto de fusión 120 $^{\circ}$ (en éster), espectro infrarrojo (en CHCl $_3$) 3310, 1775, 1700, 1690, 1600 cm $^{-1}$.

15 ii) El 7 β -fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo obtenido se puede transformar también análogo al ejemplo 4ai) mediante sulfato dimetilico y bicarbonato potásico según el método de transferencia de fases en el 7 β -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de
20 difenilmetilo.

iii) Una solución de 2,0 g (3,78 mmoles) de 7 β -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 5 cc de cloruro metilénico se mezcla con 0,87 cc de anisól, se enfría a 0 $^{\circ}$ y después de agregar 1,2 cc de ácido trifluoroacético se deja reposar durante 1 hora. La mezcla de
25 reacción se concentra en vacío durante una hora y el residuo se cristaliza en acetona/éster. Se obtiene el ácido 7 β -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico del punto de fu-



sión 170°C (descomposición).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

5 a) De 100 g (27,3 mmoles) de 1 β -óxido de ácido 6-fenoxi, acetamido-penicilánico, 500 cc de dioxano y 58,4 g (30 mmoles) de difenilmetildiazometano se obtiene después de unas 2 horas el 1 β -óxido del 6-fenoxiacetamidopenicilano de difenilmetilo; punto de fusión 144 - 146°C (acetato de etilo/éster de petróleo).

10 b) Análogo al ejemplo 1 b) se obtiene de 292 g (55 mmoles) de 1 β -óxido de 6-fenoxiacetamido-penicilano de difenilmetilo y 99 g (59,5 mmoles) de 2-mercaptobenzotiazol el 2- $\sqrt{4}$ -(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetid-
15 din-1-11 $\sqrt{7}$ -3-metilenbutirato de difenilmetilo; punto de fusión 140 - 141°C (en tolueno/éster).

c) Análogo al ejemplo 1 c) se obtiene de 10 g (14,7 mmoles) de 2- $\sqrt{4}$ -(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetid-
20 din-1-11 $\sqrt{7}$ -3-metilenbutirato de difenilmetilo en 50 cc de acetato de etilo, 4,92 g (24,98 mmoles) de o-tolueno-sulfonato de plata finamente pulverizado y agitación durante 7 horas a temperatura ambiente el 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfonil-
25 tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetid-1-11 $\sqrt{7}$ -3-metilenbutirato de difenilmetilo. Rf = 0,28 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 3:1); espectro infrarrojo (CHCl₃): 1782, 1740, 1695, 1340, 1150 cm⁻¹.

d) Análogo al ejemplo 1 d) se obtiene de 10,8 g (16,2 mmoles) de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-



oxoazetidín-1-il-7-3-metilenbutirato de difenilmetilo en 1 litro de cloruro metilénico y 1,1 equivalentes de ozono el 2-
4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-
il-7-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo; punto de fusión
5 142 - 143°C (en éter/pentano).

e) Una solución enfriada a -10°C de 134,4 g (0,2 moles) de 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-7-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo en 500 cc de cloruro metilénico seco se mezcla bajo nitrógeno con 34,8
10 cc (0,25 moles) de trietilamina y a continuación con 24,5 cc (0,25 moles) de cloruro metanosulfónico. Después de 20 minutos se agregan 47 cc (0,55 moles) de pirrolidina recién destilada y se sigue agitando durante otras 2 1/2 horas a -10°C. La solución de reacción se lava tres veces con 150 cc de
15 agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se seca a una espuma y da una mezcla compuesta del 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-7-3-(1-pirrolidil)-crotonato de difenilmetilo ligeramente amarillo y del correspondiente isocrotonato de difenilmetilo, que en este forma se puede emplear en la etapa siguiente.
20

Ejemplo 6

Análogo al ejemplo 4 d) se pueden obtener por reacción de 1,16 g (3 mmoles) del dioxanato del hidrocioruro del ácido 7β-amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico, obtenible según la presente invención, con 1,5 cc (6,2 mmoles) de bis-(trimetilsilil)-acetamida y a continuación
25 a) con 765 mg (3,6 mmoles) de hidrocioruro de cloruro del (6)



do D- α -amino-(2-tienil)-acético, el ácido 7 β - \overline{D} - α -amino- α -(2-tienil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en forma de la sal interna, p.f. 140° (bajo descomposición); cromatograma de capa delgada (gel de sílice, identificación con iodo): Rf \sim 0,22 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23) y Rf \sim 0,53 (sistema: isopropanol/ácido fórmico/agua 77:4:19); espectro de absorción ultravioleta: λ_{\max} = 235 m μ (Σ = 11400) y $\lambda_{\text{escalón}}$ = 272 m μ (Σ = 6100) en ácido clorhídrico 0,1-n, y λ_{\max} = 238 m μ (Σ = 11800) y $\lambda_{\text{escalón}}$ = 267 m μ (Σ = 6500) en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico,

b) con 940 mg (4,5 mmoles) de hidrocloreuro de cloruro del ácido D- α -amino-(1,4-ciclohexadienil)-acético, el ácido 7 β - \overline{D} - α -amino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en forma de la sal interna, p.f. 170° (bajo descomposición); Cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con iodo): Rf \sim 0,19 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23) y Rf \sim 0,58 (sistema: isopropanol/ácido fórmico/agua 77:4:19); Espectro de absorción ultravioleta: λ_{\max} = 267 m μ (Σ = 6300) en ácido clorhídrico 0,1-n, y λ_{\max} = 268 m μ (Σ = 6600) en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico, $[\alpha]_D^{20}$ = +88° \pm 1° (c = 1,06; ácido clorhídrico 0,1-n) y

c) con 800 mg (3,6 mmoles) de hidrocloreuro de cloruro de D- α -amino-4-hidroxifenilacético, el ácido 7 β - \overline{D} - α -amino- α -(4-hidroxifenil)-acetilamino-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en forma de la sal interna, p.f. 243 - 244,5° (comienza a sinterizar a partir de 231°)(bajo descomposición); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con io-



do): $R_f \sim 0,24$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23) y $R_f \sim 0,57$ (sistema: isopropanol/ácido fórmico/agua 77:4:19); espectro de absorción ultravioleta: $\lambda_{max} = 228 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12000$) y $271 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6900$) en ácido clorhídrico 0,1-n, y $\lambda_{max} = 227 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 10500$) y $\lambda_{escalón} = 262 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8000$) en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico, $[\alpha]_D^{20} = 165^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,3; ácido clorhídrico 0,1-n).

Ejemplo 7

En forma análoga se pueden obtener de los productos intermedios obtenibles según la presente invención adecuados, los siguientes compuestos:

7 β -fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

7 β -fenilacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

7 β -amino-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

7 β -[D- α -terc-butiloxicarbonilamino- α -fenilacetilamino]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

7 β -(5-benzoilamino-5-difenilmetoxicarbonil-valerilamino)-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

7 β -[D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(4-hidroxifenil)-acetilamino]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

7 β -[D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(2-tienil)-acetilamino]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

7 β -[D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(3-tienil)-acetilamino]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

7 β -[D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(2-furil)-acetilamino]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,



- 7 β - \overline{D} - α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(4-isotiazolil)-acetilamino-7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 5 7 β - \overline{D} - α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino-7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 7 β -(2-tienil)-acetilamino-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 7 β -(1-tetrazolil)-acetilamino-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 10 7 β -(4-piridiltio)-acetilamino-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 7 β -(4-aminopiridinium-acetilamino)-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo y
- 7 β - \overline{D} - α -(2,2,2-tricloroetoxicarbonilo)- α -fenilacetilamino-7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo
- 15 y los correspondientes compuestos eterados en el grupo 3-hidroxi, por ejemplo:
- 3-metoxi-7 β -fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 20 3-metoxi-7 β -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 3-metoxi-7 β -amino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo y las sales del mismo, el ácido
- 3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxílico ó las
- 25 sales del mismo,
- 3-metoxi-7 β -(\overline{D} - α -terc-butiloxicarbonilamino- α -fenilacetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- el ácido 3-metoxi-7 β -(\overline{D} - α -fenilglicil-amino)-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo,
- 30 3-n-butiloxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de



difenilmetilo,

3-n-butiloxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, el ácido

5

3-n-butiloxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo,

3-metoxi-7 β -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de metilo,

3-etoxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

10

el ácido 3-etoxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo,

3-benciloxi-7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

15

el ácido 3-benciloxi-7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo,

7 β -(5-benzoilamino-5-difenilmetoxicarbonil-valerilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

el ácido 7 β -(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico o sus sales,

20

7 β -[D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(2-tienil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

7 β -[D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

25

el ácido 7 β -[D- α -amino- α -(1-ciclohexen-1-il)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo,

7 β -[D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(4-hidroxifenil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

30

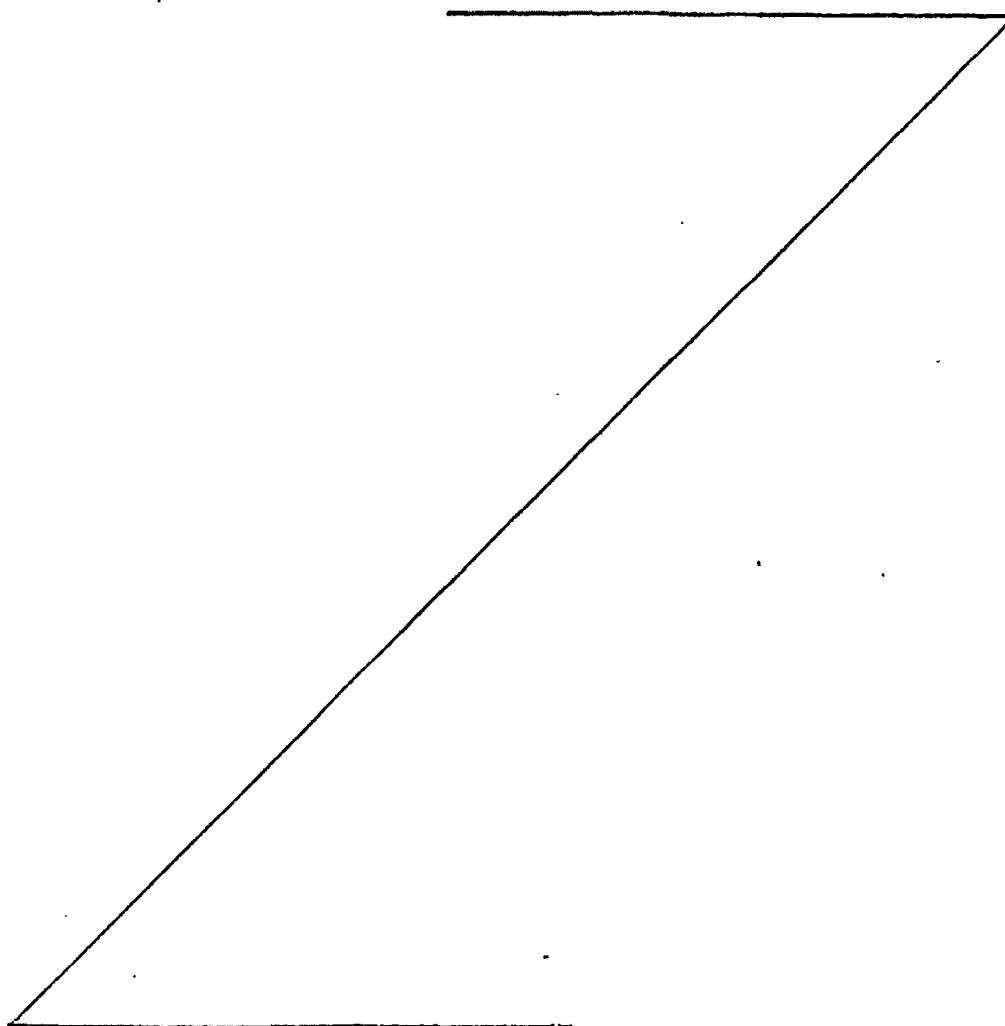
el ácido 7 β -[D- α -amino- α -(4-hidroxifenil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico o las sales del mismo

5

7 β -[D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -(4-isotiazolil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, así como los correspondientes compuestos de 2-cefem y las mezclas de los isómeros compuestas de los compuestos cef-3-em y cef-2-em, así como los 1-óxidos de los correspondientes compuestos cef-3-em.

10

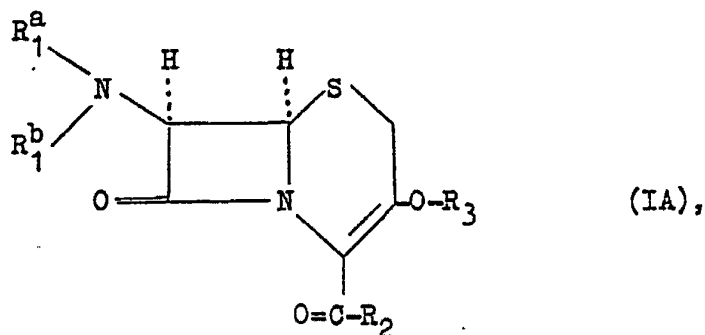
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido 7β-amino-3-cefem-3-ol-4-carboxílico de fórmula

5

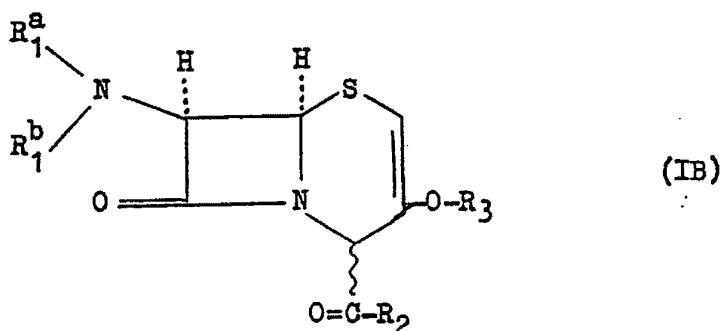


10

15

donde R_1^a significa hidrógeno ó un grupo amino protector R_1^A , R_1^b significa hidrógeno ó un grupo acilo Ac, ó R_1^a y R_1^b juntos significan un grupo amino protector divalente, R_2 significa hidróxi o un resto R_2^A que junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo protegido, y R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior ó α -fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido, así como los 1-óxidos de los compuestos 3-cefem de fórmula IA, y de los correspondientes compuestos 2-cefem de fórmula

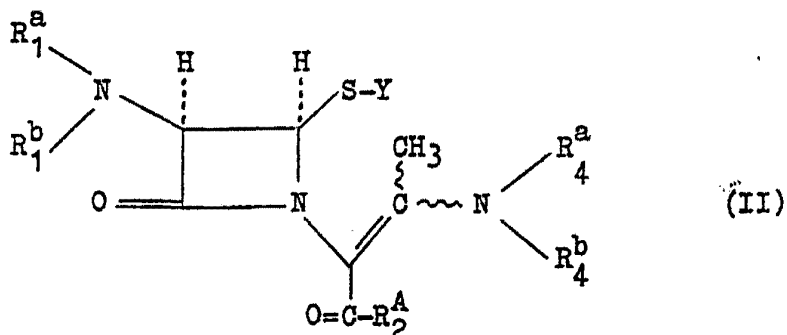
20



25

donde R_1^a , R_1^b , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, ó las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, caracterizado porque un compuesto de fórmula

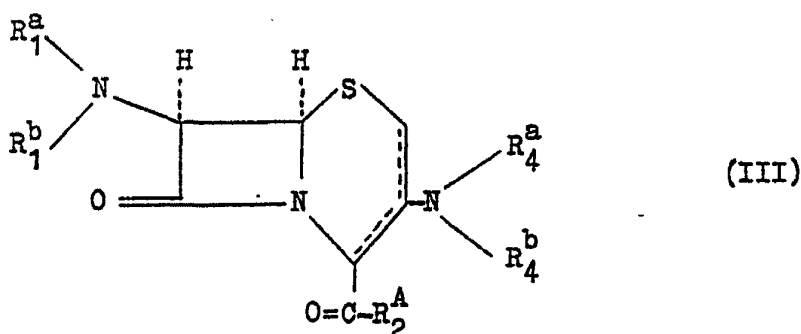
5



10

donde R_1^a , R_1^b y R_2^A tienen los significados indicados bajo la fórmula IA, el grupo $-N(R_4^a)(R_4^b)$ significa un grupo amino secundario o terciario, e Y significa un grupo de salida, se cicliza bajo disociación de H-Y y en las enaminas formadas como productos intermedios, de la fórmula (III)

15



20

donde el enlace doble puede estar en la posición 2,3 ó 3,4, el grupo amino $-N(R_4^a)(R_4^b)$ se solvoliza al grupo $-OR_3$ y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula IA ó IB el grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se transforma en el grupo libre o en otro grupo carboxilo protegido, y/o, si se desea, un grupo α -fenilalcoxi inferior $-OR_3$ se transforma en un grupo hidróxi libre y/o un grupo hidróxi libre $-OR_3$ obtenido se transforma en un grupo alcoxi inferior $-OR_3$, y/o, si se desea, dentro de la definición de los productos finales, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto, y/o si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal se

30

pe

transforma en una sal, ó una sal en el compuesto libre ó en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla obtenida de compuestos isómeros se separa en los distintos isómeros.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II donde R_1^a representa un grupo amino protector R_1^A , que significa un grupo acilo Ac, donde los grupos funcionales libres en caso dado existentes pueden estar protegidos, R_1^b significa hidrógeno, R_2^A representa un grupo hidroxil eterado que con la
10 agrupación $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo esterificado, donde los grupos funcionales en caso dado existentes pueden estar protegidos en un grupo carboxilo esterificado de fórmula $-C(=O)-R_2^A$, el grupo $-N(R_4^a)(R_4^b)$ significa un grupo amino secundario, donde uno de los sustituyentes R_4^a y R_4^b significa
15 hidrógeno y el otro significa un resto hidrocarburo alifático o cicloalifático, que contiene aproximadamente hasta 18, especialmente hasta 12 y con preferencia hasta 7 átomos de carbono, ó significa un grupo amino terciario donde cada uno de los sustituyentes R_4^a y R_4^b significa uno de los restos hidrocarburo alifáticos o cicloalifáticos indicados, donde R_4^a
20 y R_4^b pueden ser iguales o diferentes, y donde ambos sustituyentes R_4^a y R_4^b pueden estar enlazados entre sí por un enlace carbono-carbono ó a través de un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, en caso dado sustituido, tal como por alquilo
25 inferior, por ejemplo, metilo, e Y significa un grupo $-S-R_4$, donde R_4 significa un resto heterocíclico aromático, en caso dado sustituido, con hasta 15, preferentemente hasta 9 átomos de carbono, y como mínimo un átomo de nitrógeno de anillo y, en caso dado, un ulterior heteroátomo de anillo, tal como oxígeno o azufre, cuyo resto está enlazado con uno de sus átomos

30 *Re*

de nitrógeno de anillo, que está unido con un átomo de nitrógeno de anillo por un enlace doble, al grupo tio -S-, o donde R_4 significa un grupo acilo o tioacilo, alifático, cicloalifático, aralifático o aromático, en caso dado sustituido, con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono, ó donde Y significa un grupo $-SO_2-R_5$ enlazado con el átomo de azufre al grupo tio -S-, ó también un grupo $-S-SO_2-R_5$, donde R_5 significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, aralifático o aromático, en caso dado sustituido, con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II, donde R_2^A significa un grupo 1-fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido, tal como el grupo benciloxi, p-nitrobenziloxi ó difenilmetoxi, ó un grupo alcoxi inferior, en caso dado sustituido por halógeno, tal como metoxi, alcoxi inferior α -polirramificado, por ejemplo, terc.butiloxi, ó 2-halógeno-alcoxi inferior, tal como 2,2,2-tricloroetoxi.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II, donde uno de los restos R_4^a ó R_4^b significa hidrógeno y el otro significa un grupo alquilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, sustituido por alcoxi inferior, tal como metoxi, alquiltio inferior, tal como metiltio, cicloalquilo, tal como ciclohexilo, arilo, tal como fenilo, ó heterociclilo, tal como tienilo, especialmente un grupo alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, 2-etoxietilo, 2-metiltioetilo, ciclohexilmetilo, bencilo o tienilmetilo, ó un grupo cicloalquilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, sustituido por alquilo infe-

rior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, al-
quiltio inferior, tal como metiltio, cicloalquilo, tal como
ciclohexilo, arilo, tal como fenilo o heterociclilo, tal co-
mo furilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, ó donde
5 -N(R₄^a)(R₄^b) significa dimetilamino, dietilamino, N-metiletil-
amino, di-isopropilamino, N-metil-isopropilamino, dibutilami-
no, N-metil-isobutilamino, diciticlopropilamino, N-metil-ciclo-
propilamino, diciticlopentilamino, N-metil-ciclopentilamino, di
10 ciclohexilamino, N-metil-ciclohexilamino, dibencilamino, N-me-
til-bencilamino, N-ciclopropil-bencilamino, 1-aziridinilo,
1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1H-2,3,4,5,6,7-hexahidroazepi-
nilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-piperazinilo ó 4-me-
til-1-piperazinilo.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
15 1 ó 2, caracterizado porque se emplean productos de partida
de fórmula II, donde R₄ significa 1-metil-imidazol-2-ilo,
1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4,5-tiatriazol-
2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4,5-oxa-
triazol-2-ilo, 2-quinolilo ó 1-metil-benzimidazol-2-ilo.

20 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,
caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmu-
la II, donde R₄ significa alcanilo inferior, por ejemplo,
acetilo ó propionilo, tioalcanilo inferior, por ejemplo, tio
acetilo ó tiopropionilo, cicloalcanocarbonilo, por ejemplo,
25 ciclohexancarbonilo, cicloalcantiocarbonilo, por ejemplo, ci-
clohexantiocarbonilo, benzoilo, tiobenzoilo, naftilcarbonilo,
naftiltiocarbonilo, carbonilo o tiocarbonilo heterocíclico,
tal como 2-, 3- ó 4-piridilcarbonilo, 2- ó 3-tenoilo, 2- ó
3-furoilo, 2-, 3- ó 4-piridiltiocarbonilo, 2- ó 3-tiotenoilo,
2- ó 3-tiofuroilo, ó un grupo acilo o tioacilo correspondien-

30
By

temente sustituido, por ejemplo, mono- o polisustituido por alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como fluor ó cloro, alcoxi inferior, tal como metoxi, arilo, tal como fenilo, ariloxi, tal como feniloxi.

5 7.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II, donde R_4 es benzotiazol-2-ilo.

10 8.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II, donde R_4 es benzoxazol-2-ilo.


15 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II, donde R_5 significa un grupo alquilo, en caso dado sustituido, tal como mono- ó polisustituido por alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como fluor, cloro ó bromo, arilo, tal como fenilo, ariloxi, tal como feniloxi, especialmente un grupo alquilo inferior, tal como metilo, etilo ó butilo, un grupo alqueno, tal como alilo o butenilo, un grupo cicloalquilo, tal como ciclopentilo ó ciclohexilo, ó

20 un grupo naftilo, en caso dado sustituido, tal como en caso

dado mono- o polisustituido por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, arilo, tal como fenilo, ariloxi, tal como feniloxi, ó nitro, ó especialmente un grupo fenilo, por

25 ejemplo, o- ó m-tolilo, o- ó m-metoxifenilo, o-, m- ó p-clorofenilo, p-bifenililo, p-fenoxifenilo ó 1- ó 2-naftilo.

30 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II, donde Y significa un grupo $-SO_2-R_5$, donde R_5 significa fenilo, p-tolilo, p-metoxifenilo ó p-nitrofenilo.



11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la reacción de cierre de anillo de un compuesto de fórmula II a un compuesto de fórmula III se efectúa en un disolvente inerte adecuado.

5

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la solvólisis de las enamidas de fórmula III obtenidas se efectúa mediante adición de agua o de un alcohol de fórmula R_3-OH y, en caso dado, de una cantidad catalítica hasta equimolar de un ácido orgánico o inorgánico.

10

13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque un compuesto de fórmula IA obtenido, donde R_3 significa hidrógeno, se transforma por etarización en un compuesto de fórmula IA ó IB, donde R_3 significa alquilo inferior ó α -fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido.

15

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque en un compuesto obtenido, donde R_1^a ó R_1^b significan un grupo acilo, un grupo acilo adecuado se disocia, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente formador de un imidohalógeno, reacción del haluro de imida formado con un alcohol y disociación del iminoéter formado, y se sustituye por hidrógeno.

20

15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 14, caracterizado porque en un compuesto obtenido un grupo por amino libre se protege, por ejemplo, se acila.

25

16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 15, caracterizado porque en el procedimiento de la presente invención o en las medidas adicionales en caso dado a realizar, los grupos funcionales libres que no participan

30


en la reacción contenidos en los productos de partida o en los compuestos obtenibles según la presente invención, se protegen pasajeramente y en cada caso, una vez efectuada la reacción, si se desea, se liberan.

5

17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 16, caracterizado porque en un compuesto obtenido un grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se transforma en un grupo carboxilo libre por hidrólisis alcalina o ácida, alcoholisis, acidolisis ó mediante tratamiento con un medio reductor o por irradiación.

10

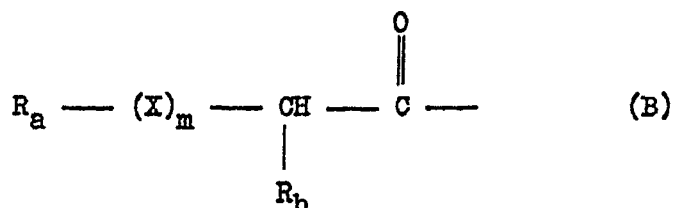
18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 17, caracterizado porque se emplean los compuestos de partida de fórmula II, donde R_1^a significa hidrógeno ó un resto acilo contenido en un derivado N-acílico de un compuesto de ácido 6 β -amino-penam-3-carboxílico ó 7 β -amino-3-cefem-4-carboxílico, obtenible fermentativamente o bio-, semi- ó totalmente sintética, R_1^b significa hidrógeno, R_2^A significa, alcoxi inferior, en caso dado sustituido, aciloxi, trialquilo inferior-sililoxi, ó amino en caso dado sustituido, ó hidrazi

15

20

19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 17, caracterizado porque se emplean los compuestos de partida de fórmula II, donde R_1^b significa hidrógeno, R_1^a significa hidrógeno, un grupo acilo de fórmula

25



donde R_a significa fenilo, hidroxifenilo, hidrox-clorofenilo, tienilo, piridilo, aminopiridinilum, furilo, isotiazolilo,

30 

tetrazolilo ó 1,4-ciclohexadienilo, donde en tales restos los sustituyentes hidroxí pueden estar protegidos por restos acilo, X significa oxígeno o azufre, m representa 0 ó 1, y R₁^b significa hidrógeno ó, cuando m significa 0, amino en caso de do protegido, carboxi, sulfo ó hidroxí, ó O-alquilo inferior-fosfeno ó O,O'-dialquilo inferior-fosfeno, ó un resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde los grupos amino y carboxi en caso dado están protegidos, y R₂^A tiene los significados indicados en la reivindicación 18.

20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4 y 10 - 17, caracterizado porque como producto de partida se emplea una mezcla de isómeros compuesta del éster de p-nitrobencilo del ácido 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-(1-pirrolidil)-crotonico y el correspondiente éster del ácido isocrotonico.

21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4 y 10 - 17, caracterizado porque como producto de partida se emplea una mezcla de isómeros compuesta del éster de p-nitrobencilo del ácido 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-(N-metil-ciclohexilamino)-crotonico y del correspondiente éster del ácido isocrotonico.

22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4 y 10 - 17, caracterizado porque como producto de partida se emplea una mezcla de isómeros compuesta del éster de p-nitrobencilo del ácido 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-acetidín-1-il]-3-ciclohexilamino-crotonico y del correspondiente éster de ácido isocrotonico.

23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4 y 10 - 17, caracterizado porque como producto de

5

10

15

20

25

30 

partida se emplea una mezcla de isómeros compuesta del éster de difenilmetilo del ácido 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-(1-pirrolidil)-crotonico y del correspondiente éster del ácido isocrotonico.

5 24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 13, caracterizado porque en un compuesto obtenido de fórmula IA ó IB, donde R₃ significa hidrógeno, el grupo hidroxilo libre se transforma por tratamiento con un éster reactivo de un alcohol de fórmula R₃-OH, donde R₃ significa alquilo inferior ó α -fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido, en un grupo hidroxilo eterizado -O-R₃, y la reacción se efectúa en presencia de un catalizador de transferencia de fases mediante catálisis de transferencia de fases.

10 25.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 13, caracterizado porque en un compuesto obtenido de fórmula IA ó IB, donde R₃ significa hidrógeno, el grupo hidroxilo libre se transforma en un grupo hidroxilo esterificado, reactivo, y éste se hace reaccionar con un alcohol de fórmula R₃-OH, donde R₃ significa alquilo inferior ó α -fenilalquilo inferior.

15 26.- Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido 7 β -amino-3-cefem-3-ol-4-carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 139 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

25 Madrid 16 JUN. 1977

CIBA-GEIGY A.G.


El Jefe de la Oficina de Patentes

pg