



20	NUMERO	452.913	10	A1
21	FECHA DE PRESENTACION	9-11-76		

PATENTE DE INVENCION

22	PRIORIDADES	23	FECHA	24	PAIS
	27	NUMERO			
		2693/74	26-2-1974		SUIZA
		7766/74	5-6-1974		SUIZA

25	FECHA DE PUBLICIDAD	26	CLASIFICACION INTERNACIONAL	28	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K			

29	TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO 2-(3-AMINO-2-OXO-4-SULFONILTIO-1-AZETIDINIL)-3-METILEN-BUTIRICO.		

30	SOLICITANTE (ES)
CIBA-GEIGY, A.G.	

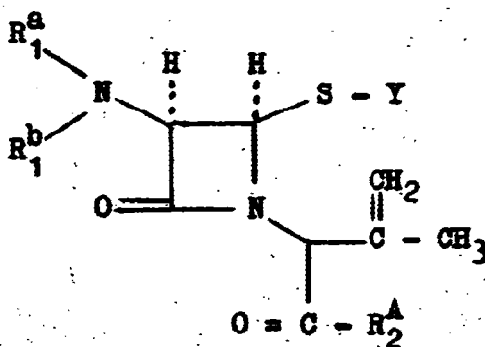
31	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.	

32	INVENTOR (ES)
Dr. Robert Burns Woodward	

33	TITULAR (ES)

34	REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET	

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de derivados de ácido 2-(3-amino-2-oxo-4-sulfonil-tio-1-azetidínil)-3-metilen-butírico, de fórmula



IVb ó IVc

donde R^a₁ significa hidrógeno o un grupo amino protector R^A₁, R^b₁ significa hidrógeno o un grupo acilo Ac, ó R^a₁ y R^b₁ juntos representan un grupo amino protector bivalente y R^A₂ significa, junto con la agrupación carbonilo -C(=O)-, un grupo protector de la función carboxilo, e Y significa un grupo -SO₂-R₅ enlazado con el átomo de azufre al grupo tio -S-, ó un grupo -S-SO₂-R₅, donde R₅ significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, aralifático o aromático, en caso dado sustituido, con hasta 18 átomos de carbono, así como de sus sales.

Un grupo amino protector R^A₁ 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^b₁ 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-aralifático, aromático, aralifático, heterocíclico o cicloalifático-heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido (incl. el ácido fórmico), así como el resto acilo de un semiderivado del ácido carbónico.

5 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 acílico de un ácido dicarboxílico alifático o aromático, además, el resto acílico de un ácido α -aminoacético, preferentemente sustituido en la posición α , por ejemplo, conteniendo un resto aromático o heterocíclico, donde el grupo amino está enlazado con el átomo de nitrógeno a través de un resto metileno, preferentemente sustituido, por ejemplo, conteniendo dos grupos alquilo 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.

10 15 20 25 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.

30 El grupo R_2^A puede ser, por lo tanto, un grupo hidróxido esterizado 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.

5 El grupo R_2^A puede estar también por un resto sililoxi orgánico, así como por un grupo hidroxilado por un resto organometálico, tal como un grupo estannilo xi correspondiente orgánico, especialmente un grupo sililoxi o estanniloxi sustituido por 1 a 3 restos de hidrocarburo, en caso dado sustituidos, preferentemente con hasta 10 18 átomos de carbono, tales como restos de hidrocarburo alifáticos y, en caso dado, por halógeno, tal como cloro.

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

20 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 25 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 30

18 átomos de carbono, además, correspondientes res-
tos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos con hasta
18 átomos de carbono y/o grupos funcionales, tales como
hidroxi, en caso dado funcionalmente modificado, especial-
mente libre, además hidroxi eterado o esterizado, donde los
restos esterizadores o bien esterizadores tienen, por ejem-
plo, el significado arriba indicado y preferentemente con-
tienen hasta 18 átomos de carbono, así como los restos acilo,
en primer lugar, de ácidos carboxílicos orgánicos y de
semi-derivados del ácido carbónico, preferentemente con has-
ta 18 átomos de carbono.

En un grupo de hidrazinocarbonilo sustituido de
fórmula $-C(=O)-R_2^A$ puede estar sustituido uno o ambos áto-
mos de nitrógeno, entrando en consideración como sustitui-
yentes, en primer lugar, restos hidrocarburo monovalentes
o bivalentes, en caso dado sustituidos, con hasta 18 áto-
mos de carbono preferentemente, tales como restos hidrocar-
buro monovalentes o bivalentes alifáticos, cicloalifáti-
cos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos o aralifáticos,
en caso dado sustituidos, con hasta 18 átomos de carbo-
no, además, correspondientes restos heterocíclicos o he-
terocíclico-alifáticos con hasta 18 átomos de carbono, y/o
grupos funcionales, tales como restos acilo, en primer lu-
gar, 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 si-
guientes significados:

Un resto alifático, inclusive el resto alifáti-

co 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 alquinilo 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, esterados o esterizados, tales como alcoxi inferior, alquenilo inferior, alquilendioxo inferior, fenilo inferior, en caso dado sustituido, o fenil-alcoxi inferior, alquiltio inferior o feniltio, en caso dado sustituido, fenilalquiltio inferior, heterociclitio o heterociclitilalquiltio inferior, alcoxi inferior-carbonilo inferior, en caso dado sustituido, o alcanoil inferior, o halógeno, además, por oxo, nitro, amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, alquileno inferior-amino, oxalquileno inferior-amino o azaalquileno inferior-amino, así como acilamino, tal como alcanoil inferior-amino, alcoxi inferior-carbonilamino, halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, fenilalcoxi inferior-carbonilamino, en caso dado sustituido, carbamoilamino, en caso dado sustituido, ureidocarbonilamino o guanidocarbonilamino, además, sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, tal como en forma de sal de metal alcalino, azido, acilo, tal como alcanoil inferior o benzilo inferior, en caso dado funcionalmente modificado, tal como carboxilo presente en forma de sal, carboxilo esterizado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, carbamoil-

5

10

15

20

25

30

lo, en caso dado sustituido, como N-alquilo inferior o N,N-dialquilo inferior-carbamo-... además, ureidocarbo-
nilo en caso dado sustituido o guanidino-carbonilo, o ciano, sulfo en caso dado funcionalmente modificado, tal como sulfamilo, o sulfo presente en forma de sal, o fosfeno, en caso dado O-mono- u O,O-disustituido, donde los sustituyentes representan, por ejemplo, alquilo inferior, en caso dado sustituido, fenilo o fenil-alquilo inferior, pudiéndose presentar el fosfeno O-insustituido o O-mónosustituido también en forma de sal, tal como en forma de sal de metal alcalino.

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

Un resto cicloalifático o cicloalifático-alifático, incluyendo el resto cicloalifático o cicloalifático-alifático en un ácido carboxílico orgánico correspondiente, o un resto ilideno cicloalifático o cicloalifático-alifático correspondiente, es un resto hidrocarburo mono- o bicíclico, cicloalifático o cicloalifático-alifático, en caso dado sustituido, por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo mono-, bi- o policíclico, además, cicloalquilideno o bien cicloalquil- o cicloalquenil-alquilo inferior o -alquenilo inferior, además, cicloalquil-alquilideno inferior o cicloalquenil-alquilideno inferior, donde el cicloalquilo y cicloalquilideno, por ejemplo, con-

5 tiene hasta 12, tal como 3 - 8 preferentemente 3 - 6 átomos de carbono de anillo, mientras el cicloalqueno, por ejemplo, contiene hasta 12, tal como 3 - 8, por ejemplo, 5 - 8, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono de anillo, así como 1 a 2 enlaces dobles y la parte alifática puede contener en un resto cicloalifático-alifático por ejemplo, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono. Los restos cicloalifáticos 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 por los grupos de alquilo inferior arriba mencionados, en caso dado sustituidos, o entonces, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos arriba mencionados, por grupos funcionales.

15 Un resto aromático, inclusive el resto aromático de 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, puede estar mono-, di- o polisustituido, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos y cicloalifáticos arriba mencionados.

25 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- o polisustituido, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos y cicloalifáticos arriba mencionados.

30 Un resto aralifático, inclusive el resto aralifático en un ácido carboxílico correspondiente, además, un

resto alifático, es ejemplo, un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, tal como un resto hidrocarburo alifático que lleva hasta tres restos hidrocarburo aromáticos, mono-, bi- o policíclicos, en caso dado sustituidos, y representa, en primer lugar, fenil-alcilo inferior o fenil-alceno inferior, así como fenil-alcinilo inferior, además, fenilalcilideno 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-, tiaz-, oxa-, triaza-, tiadiaz-, 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 alifáticos.

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 alifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico-

co-alifático, en primer lugar el resto acilo de un semiéster de alquilo inferior del ácido car. 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.

Un grupo hidroxi eterado es, en primer lugar, alcoxi inferior, en caso dado sustituido, donde los sustituyentes representan en primer lugar grupos hidroxi libres o funcionalmente modificados, tales como grupos hidroxi eterados o esterizacos, especialmente alcoxi inferior o halógeno, además, alqueniloxi inferior, cicloalcoxi o feniloxi, en caso dado sustituido, así como heterocicliloxi o heterociclialcoxi inferior, especialmente también fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido.

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

alcoxi inferior-carbonilamino o alquilo inferior-amino.

Un grupo hidrazino, en caso de ser sustituido, es, por ejemplo, hidrazino, 2-alquilo inferior-hidrazino, 2,2-dialquilo inferior-hidrazino, 2-alcoxi inferior-carbonilhidrazino o 2-alcanoilo inferior-hidrazino.

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

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

Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, así como adamantilo, cicloalqueno inferior, por ejemplo, ciclopropenilo, 1-, 2- o 3-ciclopentenilo, 1-, 2- o 3-ciclohexenilo, 3-cicloheptenilo o 1,4-ciclohexadienilo, y cicloalquilideno, por ejemplo, ciclopentilideno o ciclohexilideno. Cicloalquilo-alquilo inferior o -alqueno inferior es, por ejemplo, ciclopropil-, ciclopentil-, ciclohexil- o cicloheptil-metilo, -1,1- ó -1,2-eti-

5 plo, 3- o 4-isoxazolilo, tiazolilo, por ejemplo, 2-tiazolilo, isotiazolilo, por ejemplo, 3- o 4 -azolilo o 1,2,4- o 1,3,4-tiadiazolilo, por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, o los restos bicíclicos diazaoxaza- o tiazacíclicos, tales como benzimidazolilo, por ejemplo, 2-benzimidazolilo, benzoxazolilo, por ejemplo, 2-benzoxazolilo, o 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- o 4-piperidilo. Restos heterocíclico-alifáticos son alquilo inferior o alquenilo inferior conteniendo grupos heterocíclicos, especialmente los arriba mencionados. Los restos heterocíclico-arriba mencionados pueden estar sustituidos, por ejemplo, por restos hidrocarburo alifáticos o aromáticos, en caso dado sustituidos, especialmente alquilo inferior, tal como metilo, o fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como cloro, por ejemplo, fenilo o 4-clorofenilo, o, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos, por grupos funcionales.

20 Alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec.butiloxi, terc.butiloxi, n-pentiloxi o terc.pentiloxi. Estos grupos pueden estar sustituidos, por ejemplo, como en halógeno-alcoxi inferior, especialmente 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, tricloro-, 2-cloro-, 2-bromo- o 2-iodoetoxi. Alquenoiloxi inferior es, por ejemplo, viniloxi o aliloxi, alqueno inferior-dioxi, por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi o isopropilidendioxi, cicloalcoxi, por ejemplo, ciclopentiloxi, 25 ciclohexiloxi o adamantiloxi, fenil-alcoxi inferior, por ejem-

30

plo, benciloxi, 1- o 2-feniletoxi, fenilmetoxi o 4,4'-dime-
toxi-difenilmetoxi, o heterocicliil heterocicliilalcoxi
inferior, por ejemplo, piridilalcoxi inferior, tal como 2-pi-
ridilmetoxi, furil-alcoxi inferior, tal como furfuriloxi, o
5 tienil-alcoxi inferior, tal como 2-teniloxi.

Alquiltio inferior es, por ejemplo, metiltio, etil-
tio o n-butiltio, alqueniltio inferior, por ejemplo, aliltio,
y fenil-alquiltio inferior, por ejemplo, benciltio, mientras
restos heterocicliilo o heterocicloalifáticos son grupos mer-
10 capto eterados, especialmente piridiltio, por ejemplo, 4-pi-
ridiltio, imidazoliltio, por ejemplo, 2-imidazoliltio, tiazol-
iltio, por ejemplo, 2-tiazoliltio, 1,2,4- o 1,3,4-tiadiazol-
iltio, por ejemplo, 1,2,4-tiazol-3-iltio o 1,3,4-tiadiazol-2-iltio,
o tetrazoliltio, por ejemplo, 1-metil-5-tetrazoliltio.

15 Grupos hidroxii esterizados son, en primer lugar,
halógeno, por ejemplo, fluor, cloro, bromo o iodo, así como,
alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, metoxicarboniloxi,
etoxicarboniloxi o terc.butiloxicarboniloxi, 2-halogenoalcoxi
inferior-carboniloxi, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbo-
20 niloxi, 2-bromoetoxicarboniloxi o 2-iodoetoxicarboniloxi, o
arilcarbonilmetoxicarboniloxi, por ejemplo, fenaciloxicarbo-
niloxi.

Alcoxi inferior-carbonilo es, por ejemplo, metoxi-
carbonilo, etoxicarbonilo, n-propiloxicarbonilo, isopropiloxi-
25 carbonilo, terc.butiloxicarbonilo o terc.pentiloxicarbonilo.

N-alquilo inferior- o N,N-dialquilo inferior-carba-
moilo es, por ejemplo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo,
N,N-dimetilcarbamoilo o N,N-dietylcarbamoilo, mientras N-alqui-
lo inferior-sulfamoilo es, por ejemplo, N-metilsulfamoilo o
30 N,N-dimetilsulfamoilo.

Un carboxilo o sulfato, presente en forma de sal de metal alcalino, es, por ejemplo, un grupo amino o sulfato presente en forma de sal sódica o potásica.

Alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino es, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino, alquileno inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino o piperidino, oxaalquileno inferior-amino, por ejemplo, morfolino, tialquileno inferior-amino, por ejemplo, tiomorfolino, y azaalquileno inferior-amino, por ejemplo, piperazino o 4-metilpiperazino. Acilamino está especialmente por carbamoilamino, alquilo inferior-carbamoilamino, tal como metilcarbamoilamino, ureidocarbonilamino, guanidincarbonilamino, alcoxil inferior-carbonilamino, por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino o terc.butiloxicarbonilamino, halógeno-alcoxil inferior-carbonilamino, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, fenilalcoxil inferior-carbonilamino, tal como 4-metoxicarbonilamino, alcanoilo inferior-amino, tal como acetilamino o propionilamino, además por ftalimido, o sulfonamino, 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-fosfeno es, por ejemplo, O-metil u O-etil-fosfeno, O,O'-dialquilo inferior-fosfeno, por ejemplo, O,O'-dimetilfosfeno o O,O'-dietilfosfeno, O-fenilalquilo inferior-fosfeno, por ejemplo, O-bencil-fosfeno y O-alquilo inferior-O'fenil-alquilo inferior-fosfeno, por ejemplo, O-bencil-O'-metil-fosfeno.

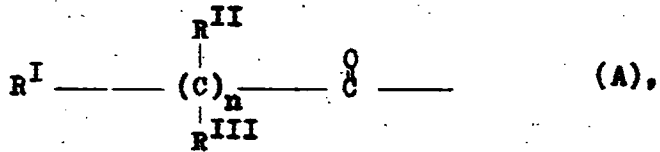
Alqueniloxil inferior-carbonilo es, por ejemplo, viniloxicarbonilo, mientras cicloalcoxilcarbonilo y fenilalcoxil

inferior-carbonilo es, por ejemplo, damantiloxicarbonilo, benziloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo o α -4-bifenilil- α -metil-etoxicarbonilo. Alcoxi inferior-carbonilo, donde alquilo inferior contiene, por ejemplo, un grupo monocíclico, monoaza-, monooxa- o monotiacíclico, es, por ejemplo, furilalcoxi inferior-carbonilo, tal como furfari-
 5 loxicarbonilo, o tienilalcoxi inferior-carbonilo, tal como 2-teniloxicarbonilo.

2-alquilo inferior- y 2,2-dialquilo inferior-hidrazino es, por ejemplo, 2-metilhidrazino o 2,2-dimetilhidrazino, 2-alcoxi inferior-carbonilhidrazino, por ejemplo, 2-metoxicarbonilhidrazino, 2-etoxicarbonilhidrazino o 2-terc.butiloxicarbonilhidrazino, y alcanilo 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-carboxílico o ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico de origen natural o en uno obtenible por vía bio-, semi- o total-sintética, preferentemente de eficacia farmacológica, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, o un resto acilo fácilmente disociable, especialmente de un semiderivado del ácido carbónico.

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



en la que n significa 0 y R^I significa hidrógeno o un resto

hidrocarburo cicloalifático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, preferentemente de carácter aromático, un grupo hidroxil o mercapto funcionalmente modificado, por ejemplo, esterizado o eterado,

5 o un grupo amino, en caso dado sustituido, o donde n significa 1, R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde el resto

10 heterocíclico es preferentemente de carácter aromático y/o lleva un átomo de nitrógeno cuaternario, un grupo hidroxil o mercapto, en caso dado funcionalmente modificado, preferentemente eterado o esterizado, un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, un grupo acilo, un grupo amino, en caso dado

15 sustituido o un grupo azido, y cada uno de los restos R^{II} y R^{III} significa hidrógeno, o donde n significa 1, R^I significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado

20 sustituido, donde el resto heterocíclico tiene preferentemente carácter aromático, R^{II} significa un grupo hidroxil 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

25 dado funcionalmente modificado, un grupo fosfona, en caso dado 0-mono- u 0,0'-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 hidroxil funcionalmente modificado, preferentemente esterizado o eterado, o un grupo carboxilo, en

30 caso dado funcionalmente modificado, y R^{III} significa hidrógeno,

o donde n significa 1, R^I significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, alifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, y R^{II} y R^{III} , juntos, significan un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático, en caso dado sustituido, enlazado mediante un doble enlace con el átomo de carbono, o donde n significa 1 y R^I significa un resto hidrocarburo cicloalifático, alifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, donde los restos heterocíclicos tienen preferentemente carácter aromático, R^{II} significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, y R^{III} significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido.

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, donde está en primer lugar por el resto acilo de un semiéster de ácido carbónico, tal como un resto alcoxi inferior-carbonilo, 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilo o fenilalcoxi inferior carbonilo, o un grupo sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, un grupo fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, en caso dado sustituido, preferentemente por hidroxilo, alcoxi interior, por ejemplo, metoxi, aciloxi, donde acilo está en primer lugar por el

resto acilo de un semiéster de ácido carbónico, tal como el
resto alcoxi inferior-carbonilo, halógenoalcoxi inferior-carbonilo o fenilalcoxi inferior-carbonilo, y/o halógeno, por ejemplo, cloro, un grupo heterocíclico, en caso dado sustituido,
5 por ejemplo, por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/o fenilo, que a su vez puede llevar sustituyentes, por ejemplo, cloro, tal como un grupo 4-isoxazolilo, o un grupo amino preferentemente N-sustituido, por ejemplo, por un resto alquilo inferior en caso dado sustituido, tal como conteniendo halógeno,
10 por ejemplo cloro, o n significa 1, R^I significa un grupo alquilo inferior, en caso dado sustituido, preferentemente por halógeno, tal como cloro, por feniloxi en caso dado sustituido, tal como conteniendo hidroxilo, aciloxilo, donde acilo tiene el significado arriba indicado, y/o halógeno, por ejemplo, cloro, o
15 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 alcancilo inferior-amino, halógenoalcancilo inferior-amino o ftaleilamino, y/o el grupo carboxi sililado, tal como trialquilo inferior-sililado, por
20 ejemplo, trimetilsililado, o esterizado, tal como esterizado por alquilo inferior, 2-halógeno-alquilo inferior o fenilalquilo inferior, por ejemplo, difenilmetilo, por un grupo alqueno 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 amino-alquilo inferior, acilado, por ejemplo, como arriba indicado, en caso dado protegido, por ejemplo, como arriba indicado,
25 tal como aminometilo, o feniloxi que lleva hidroxilo acilado, en
30

caso dado sustituido, por ejemplo, o no arriba indicado y/o
halógeno, por ejemplo, cloro, un piridilo, en caso dado
sustituido por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo,
o en caso dado protegido, por ejemplo, por amino o aminometilo,
5 acilado como arriba indicado, por ejemplo, el grupo 4-piridilo,
piridino, por ejemplo, 4-piridino, tienilo, por ejemplo, 2-tie-
nilo, furilo, por ejemplo, 2-furilo, imidazolil, por ejemplo,
1-imidazolilo o tetrazolilo, por ejemplo, el grupo 1-tetrazolilo,
un grupo alcoxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo,
10 el grupo metoxi, un grupo feniloxi, en caso dado sustituido, tal
como en caso dado protegido, por ejemplo, conteniendo hidroxil
acilado alquiltio inferior, por ejemplo, n-butiltio o alqueni-
ltilio inferior, por ejemplo, aliltio, un grupo feniltio, en caso
dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como
15 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-tia-
diazol-2-iltio, tal como 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio, o
5-tetrazoliltio, tal como 1-metil-5-tetrazoliltio, un átomo
20 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-sustitui-
do, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo o feni-
25 lo, un grupo alcanoilo inferior, en caso dado sustituido, por
ejemplo, acetilo o propionilo o benzoilo, o un grupo azido, y
 R^{II} y R^{III} significan hidrógeno, o n significa 1, R^I signifi-
ca alquilo inferior o un grupo fenilo, en caso dado sustitui-
do, tal como por hidroxil en caso dado acilado, por ejemplo, co-
30 mo arriba indicado y/o halógeno, por ejemplo cloro, furilo, por

ejemplo, 2-furilo, tienilo, por ejemplo, 2- o 3-furilo o isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo. Además, un grupo 1,4-ciclohexadienilo, R^{II} significa amino, en caso dado protegido o sustituido, por ejemplo, amino, acilamino, tal como alcoxi inferior-carbonilamino, 2-halogenoalcoxi inferior-carbonilamino o fenilalcoxi inferior-carbonilamino, en caso dado sustituido, por ejemplo, conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, o nitro, por ejemplo, terc.butiloxicarbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 4-metoxibenciloxicarbonilamino o difenilmetiloxicarbonilamino, arilsulfonilamino, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino, tritilamino, ariltioamino, tal como nitrofeniltioamino, por ejemplo, 2-nitrofeniltioamino, o tritiltioamino o 2-propilidenamino, en caso dado sustituido, tal como conteniendo alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, etoxicarbonilo, o alcanilo inferior, por ejemplo, acetilo, tal como 1-etoxicarbonil-2-propilidenamino, o carbamoilamino, en caso dado sustituido, tal como guanidincarbonilamino, o un grupo sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, un grupo azido, un grupo carboxilo, presente en caso dado en forma de sal, por ejemplo de sal de metal alcalino, o en forma protegida, tal como esterizada, por ejemplo, como grupo alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, grupo metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, o como grupo feniloxicarbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, un grupo ciano, un grupo sulfo, un grupo hidroxilo, en caso dado funcionalmente modificado, representando hidroxilo funcionalmente modificado especialmente aciloxi, tal como formiloxi, así como alcoxi inferior-carboniloxi, 2-halogenoalcoxi inferior-carboniloxi o fenilalcoxi inferior-carboniloxi, en caso dado sustituido, tal como conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, o nitro,

por ejemplo, terc.butiloxicarbon. 2,2,2-tricloroetoxicar-
boniloxi, 4-metoxibenciloxicarbon. difenilmetoxicarboni-
loxi, o alcoxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo,
metoxi, o feniloxi, un grupo O-alquilo inferior- o O,O'-dialqui-
5 lo inferior-fosfona, por ejemplo, O-metil-fosfona u O,O'-dime-
tilfosfona, o un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o bromo,
y R^{III} significa hidrógeno, o n significa 1, R^I y R^{II}, cada uno,
significa halógeno, por ejemplo, bromo o alcoxi inferior-carbo-
nilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, y R^{III} significa hidrógeno,
10 o 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, Clo-
ro, furilo, por ejemplo, 2-furilo, o tienilo, por ejemplo, 2-
o 3-tienilo, o isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, ade-
15 más, por un grupo 1,4-ciclohexadienilo, R^{II} significa aminome-
tilo, en caso dado protegido como arriba indicado, y R^{III} sig-
nifica hidrógeno, o n significa 1 y cada uno de los grupos R^I,
R^{II} y R^{III} significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo.

Tales restos acilo Ac son, por ejemplo, formilo, ci-
20 clopentilcarbonilo, α -aminociclopentilcarbonilo o α -amino-
ciclohexilcarbonilo (con grupo amino, en caso dado sustituido,
por ejemplo, grupo sulfoamino, presente en caso dado en forma
de sal, o un grupo amino sustituido por un resto acilo, prefe-
rentemente fácilmente dissociable, por ejemplo, al tratar con
25 un medio ácido, tal como trifluoracético, reductivamente, por
ejemplo al tratar con un agente de reducción químico, tal co-
mo 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 semiester
30 de ácido carbónico, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejem-

plo, terc.butiloxicarbonilo, 2-~~2,2,2-tricloro~~eno-alcóxi inferior-carbonilo, por ejemplo, 2,2,2-tricloro-~~eno~~carbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo o 2-iodoetoxicarbonilo, arilcarbonilmetoxicarbonilo, por ejemplo, fenaciloxicarbonilo, fenilalcoxi inferior, en caso
5 dado sustituido, tal como conteniendo alcóxi inferior, por ejemplo, metoxi, o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicarbonilo o difenilmetoxicarbonilo, o de un semiamida de ácido carbónico, tal como carbamoilo, o grupo amino N-sustituido, tal como N-alquilo inferior-, por ejemplo, N-metilcarbamoilo, así como por
10 tritilo, además, por ariltio, por ejemplo, 2-nitrofeniltio, arilsulfonilo, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo o 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-pentenoilo, metoxiacetilo, butiltioacetilo, aliltioacetilo, metiltioacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, dibromoacetilo, 3-cloropropionilo, 3-bromopropionilo, aminoacetilo o 5-amino-5-carboxi-valerilo (con grupo amino en caso dado sustituido, por ejemplo, como
15 indicado, tal como por un resto monoacilo o diacilo, por ejemplo, un resto alcanilo inferior, en caso dado halogenado, tal como acetilo o dicloroacetilo, o ftaloilo, y/o grupo carboxilo en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, presente en forma de sal, tal como sal sódica, o en forma de éster, tal como en forma de éster de alquilo inferior, por ejemplo, de
20 metilo o de etilo, o de arilalquilo inferior, por ejemplo, en
25
30

forma de éster de difenilmetilo), acetilo, carboxiacetilo, metoxycarbonilacetilo, etoxycarbonilacetilo, bis-metoxycarbonilacetilo, N-fenilcarbamoilacetilo, cianacetilo, α -cianopropionilo, 2-ciano-3,3-dimetil-acrililo, fenilacetilo, α -bromofenilacetilo, α -azido-fenilacetilo, 3-clorofenil-acetilo, 2- o 4-aminometilfenil-acetilo (con grupo amino en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), fenacilcarbonilo, feniloxiacetilo, 4-trifluormetilfeniloxiacetilo, benciloxiacetilo, feniltioacetilo, bromofeniltioacetilo, 2-feniloxipropionilo, α -feniloxifenilacetilo, α -metoxifenilacetilo, α -etoxifenilacetilo, α -metoxi-3,4-diclorofenilacetilo, α -ciano-fenilacetilo, especialmente fenilglicilo, 4-hidroxifenilglicilo, 3-cloro-4-hidroxifenilglicilo, 3,5-dicloro-4-hidroxifenilglicilo, α -amino- α -(1,4-ciclohexadienil)-acetilo, α -aminometil- α -fenilacetilo o α -hidroxifenilacetilo, pudiendo un grupo amino, existente en estos restos, estar en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado y/o un grupo hidroxilo existente, alifático y/o fenólicamente enlazado, estar protegido en forma análoga al grupo amino, por ejemplo, por un resto acilo adecuado, especialmente por formilo o un resto acilo de un semiéster de ácido carbónico), o α -O-metil-fosfonofenilacetilo o α -O,O'-dimetilfosfonofenilacetilo, además, benciltioacetilo, benciltiopropionilo, α -carboxifenil-acetilo (con grupo carboxi en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, como arriba indicado), 3-fenilpropionilo, 3-(3-cianofenilo)-propionilo, 4-(3-metoxifenil)-butirilo, 2-piridilacetilo, 4-amino-piridinoacetilo (en caso dado con grupo amino, sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-tetrahidrotienilacetilo, 2-furilacetilo, 1-imidazolilacetilo, 1-tetrazolilacetilo, α -carboxi-2-tie-

nilacetilo o α -carboxi-3-tienilacetilo (en caso dado con grupo carboxilo funcionalmente modifi- por ejemplo, como arriba indicado), α -ciano-2-tienilacetilo, α -amino- α -(2-tienil)-acetilo, α -amino- α -(2-furil)-acetilo o α -amino- α -(4-isotiazolil)-acetilo (en caso dado con grupo amino sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), α -sulfofenilacetilo (en caso dado con grupo sulfo funcionalmente modificado, por ejemplo, como el grupo carboxilo), 3-metil-2-imidazolil-tioacetilo, 1,2,4-triazol-3-iltioacetilo, 1,3,4-triazol-2-iltioacetilo, 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-iltioacetilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltioacetilo o 1-metil-5-tetrazolil-tioacetilo.

Un resto acilo Ac fácilmente dissociable, especialmente de un semiestér de ácido carbónico, es, en primer lugar, un resto acilo de un semiestér 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, o un grupo metoxycarbonilo sustituido por restos arilcarbonilo, especialmente restos benzilo, o resto alcoxi inferior-carbonilo sustituido en la posición β por átomos de halógeno, por ejemplo, terc.butiloxycarbonilo, terc.pentiloxycarbonilo, fenaciloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo o 2-iodoetoxycarbonilo o un resto transformable en este último, tal como 2-cloro- o 2-bromoetoxycarbonilo, además, cicloalcoxicarbonilo, preferentemente policíclico, por ejemplo, adamantiloxycarbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, en primer lugar α -fenilalcoxi inferior-carbonilo, donde la posición α está preferentemente varias veces sustitui-

da, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo o α -4-bifenilil- α -metil-etiloxicarbonilo, o furilal inferior-carbonilo, en primer lugar, α -furilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, furfuriloxicarbonilo.

5 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- o alqueno inferior-dicarboxílico, tal como succinilo, o de un ácido o-arylendicarboxílico, tal como ftaloilo.

10 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 4 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.

15 Un grupo hidroxil 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 hidrazinocarbenilo. 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.

25 Un grupo hidroxil 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

30

agrupación $-C(=O)-$ un grupo carboxilo esterizado fácilmente disociable al tratar con agentes de reducción químicos bajo condiciones neutras o ligeramente ácidas, por ejemplo, con zinc en presencia de ácido acético acuoso, o un grupo carboxilo fácilmente transformable en éste y es, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi o 2-iodoetoxi, además 2-cloroetoxi o 2-bromoetoxi que se puede transformar fácilmente en este último.

Un grupo hidroxilo R_2^A esterado, que junto con la agrupación $-C(=O)-$ representa un grupo carboxilo esterizado, fácilmente disociable, 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 arilcarbonilmetoxi, 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 disociable 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- o 4-metoxi-benciloxi, 3,5-dimetoxibenciloxi, 2-nitro-benciloxi o 4,5-dimetoxi-2-nitro-benciloxi.

Un grupo hidroxilo R_2^A puede representar también un resto que junto con la ag. $-C(=O)-$ forme un grupo carboxilo esterizado, fácilmente disociable bajo condiciones 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 alquilo inferior, por ejemplo, metilo y/o fenilo, o monosustituido por un grupo arilo carbocíclico, que lleva sustituyentes cededores de electrones, o un grupo heterocíclico de carácter aromático que lleva oxígeno o azufre como miembro de anillo, o entonces representa en un resto hidrocarburo policicloalifático un miembro de anillo o en un resto oxa- o tiacicloalifático el miembro de anillo que representa la posición α hacia el átomo de oxígeno o de azufre.

Grupos metoxi polisustituidos preferentes de esta clase son terc.alcoxi inferior, por ejemplo, terc.butiloxi o terc.pentiloxi, difenilmetoxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, difenilmetoxi o 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, además, 2-(4-bifenilil)-2-propiloxi, mientras un grupo metoxi que contiene el grupo arilo sustituido arriba mencionado o el grupo heterocíclico, es, por ejemplo, α -alcoxi inferior-fenil-alcoxi inferior, tal como 4-metoxibenciloxi o 3,4-dimetoxibenciloxi, o bien furfuriloxi, tal como 2-furfuriloxi. Un resto hidrocarburo policicloalifático, en el cual el metilo del grupo metoxi representa un miembro de anillo preferentemente tres veces ramificado, es, por ejemplo, adamantilo, tal como 1-adamantilo, y un resto oxa- o tiacicloalifático arriba mencionado, donde metilo del grupo metoxi es el miembro de anillo re-

presentador de la posición α ha α átomo de oxígeno o de azufre, significa, por ejemplo, 2- α 2-tialquileno inferior o -alquilileno inferior con 5-7 átomos de anillo, tal como 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropiraniilo o 2,3-dihidro-2-piraniilo o correspondientes análogos de azufre.

El resto R_2^A puede representar también un grupo hidroxil eterado que junto con la agrupación $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo esterizado hidrolíticamente dissociable, por ejemplo, bajo condiciones debilmente básicas o debilmente ácidas. Un resto de estos es preferentemente un grupo hidroxil eterado que forma con la agrupación $-C(=O)-$ un grupo éster activado, tal como nitrofeniloxi, por ejemplo, 4-nitrofeniloxi, 2,4-dinitrofeniloxi, nitrofenilalcoxi inferior, por ejemplo, 4-nitrobenciloxi, hidroxil-alquilo inferior-benciloxi, por ejemplo, 4-hidroxil-3,5-terc. butil-benciloxi, polihalógenofeniloxi, por ejemplo, 2,4,6-triclorofeniloxi o 2,3,4,5,6-pentaclorofeniloxi, además, cianometoxi, así como acilaminometoxi, por ejemplo, ftaliminometoxi o succiniliminometoxi.

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

El grupo R_2^A puede ser también un grupo hidroxil eterado que junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ forme un grupo carboxilo esterizado dissociable bajo condiciones fisiológicas, en primer lugar un grupo aciloximetoxi, donde el acilo forma por ejemplo, el resto de un ácido carboxílico orgánico.

oo, en primer lugar de un ácido alco inferior-carboxílico, en caso dado sustituido, o donde trimetilo forma el resto de una lactona. Los grupos hidroxí así eterados son alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, acetiloximetoxi o pivaloiloximetoxi, amino-alcanoiloxi inferior-metoxi, especialmente α -amino-alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, gliciloximetoxi, L-valiloximetoxi, L-leuciloximetoxi, además, ftalidiloxi.

Un grupo sililoxi o estanniloxi R_2^A contiene como sustituyentes preferentemente restos de hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, tales como grupos alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo o fenil-alquilo inferior, o grupos en caso dado funcionalmente modificados, tales como grupos hidroxí eterados, por ejemplo, alcoxi inferior, o átomos de halógeno, por ejemplo, de cloro, y representa en primer lugar trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, halógeno-alcoxi inferior-alquilo inferior-sililo, por ejemplo, cloro-metoxi-metil-sililo, o trialquilo inferior-estanniloxi, por ejemplo, tri-n-butilestanniloxi.

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

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

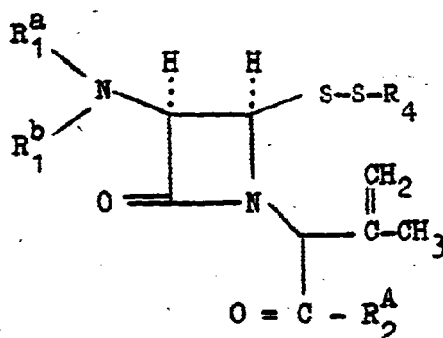
En los grupos $-SO_2-R_5$ y $-S-SO_2-R_5$ es R_5 un resto hidrocarburo especialmente alifático, cicloalifático aralifático o aromático, en caso dado sustituido, con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono. Grupos R_5 adecuados son, por ejemplo, los grupos alquilo, en caso dado sustituidos, tales como mono- o polisustituidos por alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, arilo, tal como fenilo, ariloxi, tal como feniloxi, especialmente los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o butilo, los grupos alquenilo, tales como alilo o butenilo, los grupos cicloalquilo, tales como ciclopentilo o ciclohexenilo, o los grupos naftilo en caso dado mono- o polisustituidos 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 o nitro, o especialmente los grupos fenilo, por ejemplo, fenilo, o-, m- o preferentemente p-tolilo, o-, m- o preferentemente p-metoxifenilo, o-, m- o p-clorofenilo, p-bifenililo, p-fenoxifenilo, p-nitrofenilo o 1- ó 2-naftilo.

En un producto de partida de fórmulas IVb ó IVc significa R_2^A preferentemente un grupo hidroxí eterado, que

con la agrupación $-C(=O)-$ forma grupo carboxilo esterizado disociable, especialmente bajo condiciones benignas, pudiendo los grupos funcionales en caso dado existentes en un grupo protector 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 halógeno-sustituido, tal como alcoxi inferior α -polirramificado, por ejemplo, terc.-butiloxi, o 2-halógeno-alcoxi inferior, donde halógeno representa, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, en primer lugar, 2,2,2-tricloretoxi, 2-bromoetoxi, o 2-iodoetoxi, o un grupo 1-fenil-alcoxi inferior, en caso dado sustituido, conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o nitro, tal como benciloxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, como indicado, o difenilmetoxi, por ejemplo, benciloxi, 4-metoxibenciloxi, 4-nitrobenciloxi, difenil-metoxi o 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, además, un grupo sililoxi o estanniloxi, orgánico, tal como trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi o también halógeno, por ejemplo cloro. Preferentemente significa en un producto de partida 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, hidroxil, carboxil o fosfono, pueden estar protegidos en forma en sí conocida, los grupos amino, por ejemplo, por los arriba mencionados restos de acilo, tritilo, sililo o estannilo, así como restos tio- o sulfonilo sustituidos, y los grupos hidroxil, carboxil o fosfono, por ejemplo, por los arriba mencionados grupos éter o éster, inclusive los grupos sililo o estannilo, y R_1^b significa hidrógeno.

El procedimiento de la presente invención se carac-

teriza porque un compuesto de fórmula



5
10
15
20
25
30

donde R_1^a , R_1^b y R_2^A tienen el significado arriba indicado y R_4 significa un resto aromático heterocíclico, 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 de carbono de anillo, que está enlazado con el átomo de nitrógeno de anillo por un enlace doble, con el grupo tio -S-, ó un grupo acilo o tioacilo alifático, cicloalifático, aralifático o aromático, en caso dado sustituido, con hasta 18 átomos de carbono, se hace reaccionar con un sulfinato de metal pesado de fórmula $M^{n+}(\text{SO}_2\text{-R}_5)_n$, o bien con un tiosulfonato de metal pesado de fórmula $M^{n+}(\text{S-SO}_2\text{-R}_5)_n$, donde M significa un catión de metal pesado y n representa la valencia de este catión, y, en caso deseado, en un compuesto obtenido de fórmula IVb ó IVc el grupo carboxilo protegido de fórmula -C(=O)-R_2^A se transforma en otro grupo carboxilo protegido, 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 un com-

puesto libre o en otra sal y/o, se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

Los restos R_4 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, o arilo, tal como fenilo.

Los restos R_4 son, por ejemplo, restos monocíclicos de cinco miembros tiadiazacíclicos, triatirazacíclicos, oxadiazacíclicos o oxatriazacíclicos de carácter aromático, especialmente, sin embargo, restos monocíclicos de cinco miembros diazacíclicos, oxazacíclicos y tiazacíclicos de carácter aromático y/o, en primer lugar, los correspondientes restos benzodiazacíclicos, benzoazacíclicos o 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-1-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-oxatriazol-2-ilo, 2-quinolilo, 1-metilbenzimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo y, especialmente benzotiazol-2-ilo. Otros grupos R_4 son los restos acilo de ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos orgánicos, tales como los grupos acilo o tioacilo alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos o aromáticos, en caso dado sustituidos, con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono, tales como alcanilo inferior, por ejemplo, acetilo o propionilo, tioalcanilo inferior, por ejemplo, tioacetilo o tiopropionilo, cicloalcanarbonilo, por ejemplo, ciclohexancarbonilo, cicloal-

5 cantiocarbonilo, por ejemplo, (exantiocarbonilo, benzoi-
lo, tiobenzoiilo, naftilcarbonilo, .iltiocarbonilo, carboni-
lo o tiocarbonilo heterocíclico, tal como 2-, 3- ó 4-piridil-
carbonilo, 2- ó 3-tencoiilo, 2- ó 3-furoiilo, 2-, 3- ó 4-piridil-
-tiocarbonilo, 2- ó 3-tiotencoiilo, 2- ó 3-tiofuroiilo o grupos
acilo o tioacilo correspondientes sustituidos, por ejemplo,
mono- o polisustituidos por alquilo inferior, tal como meti-
lo, halógeno, tal como fluor o cloro, alcoxi inferior, tal
como metoxi, arilo, tal como fenilo, ariloxi, tal como feni-
10 loxi.

15 Sulfinatos, o bién tiosulfonatos de metal pesado
adecuados son especialmente aquellos que en el medio de reac-
ción empleado tienen una mayor solubilidad que los compuestos
de metal pesado de fórmula $M^{n+}(-S-R_4)_n$ que se forman durante
la reacción. Cationes de metal pesado M^{n+} adecuados son es-
pecialmente aquellos que forman sulfuros de solubilidad espe-
cialmente difícil. Entre estos se encuentran, por ejemplo,
los cationes mono- o di-valentes del cobre, mercurio, plata
y estaño, dándose preferencia a los cationes de cobre $++$ y
de plata $+$.

20 El sulfinato, o bién tiosulfonato de metal pesado
se puede emplear como tal o ser formado in situ durante la
reacción, por ejemplo, de un ácido sulfinico de fórmula
25 HSO_2-R_5 o bién de un ácido tiosulfónico de fórmula $H-S-SO_2-R_5$,
o de una sal soluble del mismo, por ejemplo, de una sal de me-
tal alcalino, tal como sal sódica, y de una sal de metal pesa-
do, cuya solubilidad sea superior a la del correspondiente
sulfinato o bién tiosulfonato de metal pesado que se forma,
por ejemplo, un nitrato, acetato o sulfato de metal pesado,
30 por ejemplo, nitrato de plata, diacetato de mercurio-II o sul

fato de cobre-II o también de un cloruro soluble, tal como dihidrato de cloruro de estaño-II.

La reacción de un compuesto de fórmula IVa con el sulfinato de metal pesado de fórmula $M^{n+}(\text{SO}_2\text{-R}_5)_n$ o bien tiosulfonato de fórmula $M^{n+}(\text{S-SO}_2\text{-R}_5)_n$ se puede efectuar en un disolvente orgánico inerte, en agua o 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 o aromáticos, tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno o alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, metanol, etanol, ciclohexanol o fenol, compuestos polihidroxi, tales como polihidroxicarbonos, por ejemplo, dihidroxicarbonos inferiores, tales como etilen- o propilenglicol, ésteres de ácido carboxílico, por ejemplo, ésteres de alquilo de ácido carboxílico inferior, tal como acetato de etilo, cetonas inferiores, tal como acetona o metiletilcetona, disolventes eterosos, tales como dioxano, tetrahydrofurano o poliésteres, tales como dimetoxietano, carboxilamidas inferiores, tales como dimetilformamida, alquilnitrilos inferiores, tales como acetonitrilo o sulfóxidos inferiores, tales como sulfóxido dimetilico. En agua, o especialmente en mezclas de agua y uno de los disolventes mencionados, inclusive en emulsiones, se desarrolla la reacción generalmente considerablemente más rápida que en los disolventes orgánicos solos.

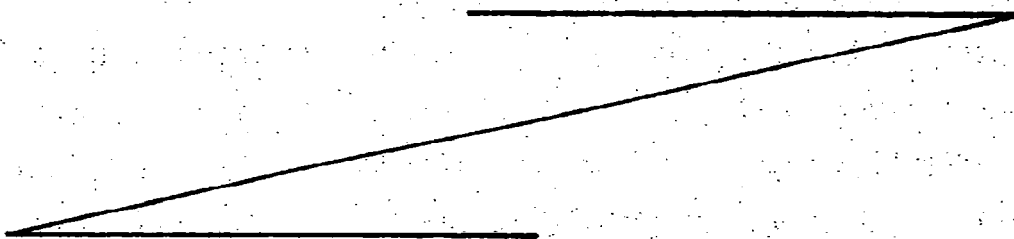
La temperatura de reacción se encuentra generalmente en temperatura ambiente, pero para hacer la reacción más lenta se puede rebajar o para hacerla más rápida aumentar aproximadamente hasta el punto de ebullición del disolvente

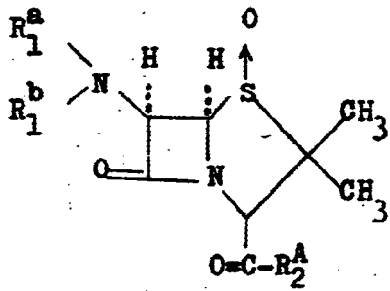
empleado, pudiéndose trabajar en condición normal o también más elevada.

En un compuesto obtenido de fórmula IV 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.

Los compuestos obtenibles según la presente invención de las fórmulas IVb y IVc son valiosos productos intermedios que, por ejemplo según el siguiente esquema de reacción, se pueden transformar en los compuestos de ácido 7β -amino-3-cefam-3-ol-4-carboxílico de fórmula IA, farmacéuticamente valiosos, ó bien en los compuestos del ácido 7β -amino-2-cefam-3-ol-4-carboxílico correspondientes, de fórmula IB, asimismo adecuados como productos intermedios.

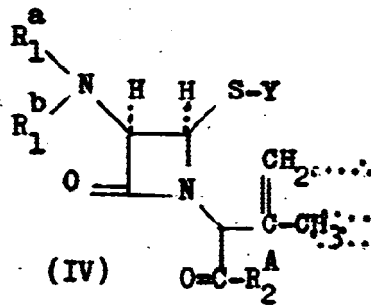
El procedimiento de la presente invención se destaca, en comparación con los procedimientos hasta ahora conocidos, en que se parte de productos de partida económicos, de fácil obtención, tales como especialmente los 1-óxidos de las penicilinas G ó V, fermentativamente obtenibles, y del ácido 6-amino-penicilánico, cuyos grupos reactivos se protegen en cualquier forma conocida y después de la reacción se pueden liberar de nuevo fácilmente, y la obtención de los productos intermedios necesarios según la presente invención se realiza con grandes rendimientos.





(III)

Etapa 1



(IV)

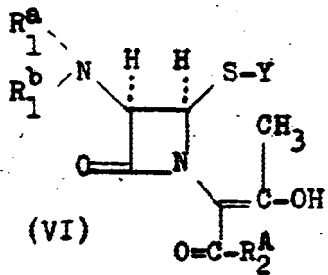
Etapa 2a

IVa : Y = -S-R₄

IVb : Y = -SO₂-R₅

IVc : Y = -S-SO₂-R₅

Etapa 2



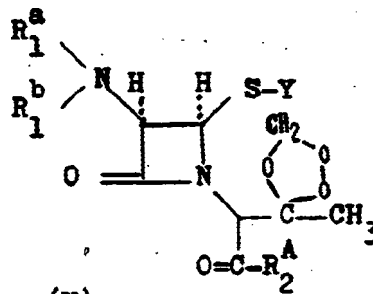
(VI)

VIa : Y = -S-R₄

VIb : Y = -SO₂-R₅

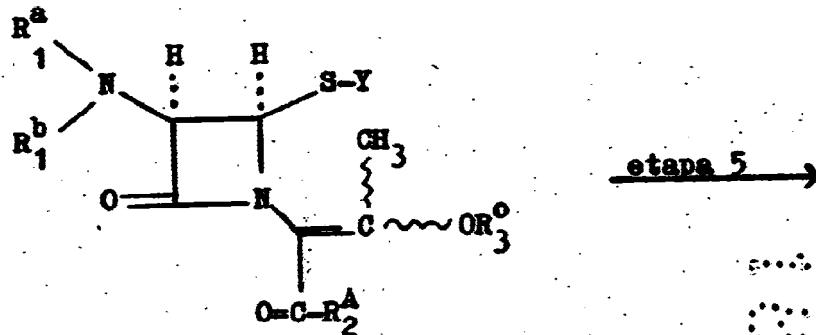
VIc : Y = -S-SO₂-R₅

Etapa 3

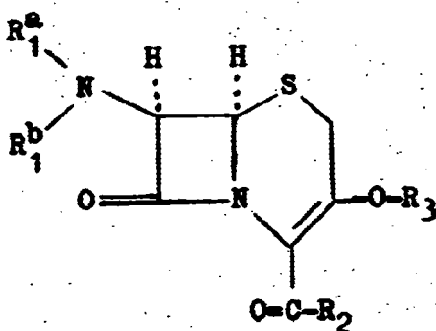
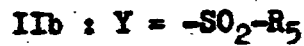
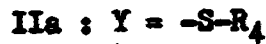


(V)

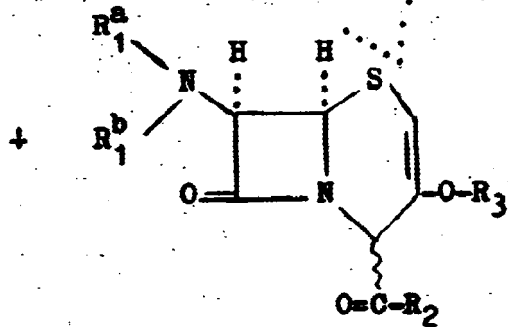
Etapa 4



(II)



(IA)



(IB)

25

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

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

En la etapa 2 y 3 ó 2a se puede transformar un compuesto de fórmula IV, por disociación oxidativa del grupo metileno a un grupo oxo, en un compuesto de fórmula VI.

30

La disociación oxidativa del grupo metileno en los

compuestos de fórmula IV bajo desalquilación de un grupo oxo se puede realizar bajo formación de un compuesto ozonido de fórmula V mediante tratamiento con ozono.

5 Aquí se emplea ozono generalmente en presencia de un disolvente, tal como de un alcohol, por ejemplo, de un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, de una cetona, por ejemplo, de una alcanona inferior, tal como acetona, de un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, en caso dado halogenado, por ejemplo, de un halógeno-alcano inferior, tal como cloruro metilénico o tetracloreocarbono, o de una mezcla 10 de disolventes, inclusive de una mezcla acuosa, así como bajo enfriamiento o ligero calentamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -90°C a unos $+40^{\circ}\text{C}$.

El ozónido de fórmula Va obtenido como producto intermedio se puede transformar en caso dado sin aislamiento, 15 mediante reacción con un sulfinato de metal pesado de fórmula $\text{M}^{\text{II}+}(\text{SO}-\text{R}_5)_n$ o bien un tiosulfonato de metal pesado de fórmula $\text{M}^{\text{II}+}(\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$, análogo a la reacción de los compuestos de fórmula IVa a los compuestos de fórmula IVb o bien IVc, en 20 un compuesto de fórmula Vb o bien Vc.

Un ozónido de fórmula V se puede disociar en la etapa 3 reductivamente a un compuesto de fórmula VI empleando hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, hidrógeno 25 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, o agentes de reducción químicos, tales como metales pesados reductores, inclusive aleaciones o amalgamas de metal pesado, por ejemplo, zinc 30 en presencia de un donador de hidrógeno, tal como de un ácido,

per ejemplo, ácido acético, o de un alcohol, per ejemplo, alcohol inferior, sales inorgánicas reductoras, tales como ioduros de metal alcalino, per ejemplo, ioduro de sodio, en presencia de un donador de hidrógeno, tal como de un ácido, per ejemplo, ácido acético, un compuesto sulfuro reductor, tal como un dialquilo inferior-sulfuro, per ejemplo, sulfuro dimetilico, un compuesto de fósforo orgánico reductor, tal como una fosfina, que en caso dado puede contener como sustituyentes restos de hidrocarburo alifático o aromático, en caso dado sustituido, tales como trialquilo inferior-fosfinas, per ejemplo, tri-n-butilfosfina, o triarilfosfinas, per ejemplo, trifenilfosfina, además, fosfitos, que en caso dado contienen como sustituyentes restos hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, tal como trialquilo inferior-fosfitos, generalmente en la forma de correspondientes productos de adición de alcohol, tal como trimetilfosfito, o triamidas de ácido fosforoso, que en caso dado contiene como sustituyentes restos de hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, tales como triamidas de ácido fosforoso hexaalquilo inferior, per ejemplo, hexametilfosforosetiamida, este último preferentemente en la forma de un producto de adición de metanol, 1 tricianoetileno. La disociación del ozonido generalmente no aislado, se efectúa normalmente bajo las condiciones que se emplean para su obtención, es decir, en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, así como bajo enfriamiento o ligero calentamiento.

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

Un compuesto enólico de fórmula VIa se puede transformar por reacción con un sulfinato de metal pesado de fórmula

la $M^{n+}(-SO_2-R_5)_n$ o bien tiosulfonato de metal pesado de fórmula la $M^{n+}(-S-SO_2-R_5)_n$, análogo a la reacción de los compuestos de fórmula IVa a los compuestos de fórmula IVb o bien IVc, en un compuesto de fórmula VIb o bien VIc.

5 En un compuesto obtenido de fórmula VI se puede transformar un grupo R_1^a, R_1^b ó R_1^A en otro grupo R_1^a, R_1^b ó R_1^A , empleándose reacciones análogas a como se han indicado para la transformación de estos grupos en los compuestos de fórmulas IA ó IB.

10 En la 4ª etapa se transforma un compuesto enólico obtenido, de fórmula VI, por eterización en un compuesto de fórmula II, donde R_3^0 significa alquilo inferior o un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo, como definido para R_3 bajo la fórmula IA ó IB.

15 Para la obtención de alquilo inferior- y α -fenilalquilenol inferior-ésteres, en caso dado sustituidos, de fórmula II se emplea como reactivo de eterización, por ejemplo, un compuesto diazoico correspondiente, por ejemplo un diazoalcano inferior, tal como diazometano, diazoetano, diazo-n-butano o un α -fenildiazometano. Estos reactivos se emplean en presencia
20 de disolventes inertes, tales como 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 terc.butanol, o de un éter, tal como
25 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
30 una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Además, se pueden formar los alquilo inferior- y α -fenilalquilenelésteres, en caso dado sustituidos, de fórmula II mediante tratamiento de un compuesto enólico de fórmula VI con un éster reactivo de un alcohol correspondiente de fórmula R_3^O-OH . Esteres adecuados son, en primer lugar, aquellos con ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico, además, ácido sulfúrico o ácidos sulfúricos halogenados, por ejemplo, ácido fluorsulfúrico, o ácidos sulfénicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcano inferior-sulfénicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por halógeno, tal como flúor, tales como, por ejemplo, los ácidos bencenosulfónicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo y/o nitro, por ejemplo, ácidos metanosulfónico, trifluorometansulfénico e p-toluenesulfénico. Estos reactivos, especialmente los sulfatos de dialquilo inferior, tales como sulfato dimetílico, además, fluorsulfatos de alquilo inferior, por ejemplo, metilfluorsulfato, o ésteres de alquilo inferior de ácido metanosulfénico en caso dado halogeno-sustituidos, por ejemplo, trifluorometansulfonato de metilo, o también los correspondientes ésteres de α -fenilalquilo inferior, por ejemplo, de bencilo e difenilmetilo, tales como haluros de bencilo o difenilmetilo, tales como los cloruros o bromuros, 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 de disolventes. Aquí se emplean preferentemente

agentes de condensación adecuados, tales como carbonatos de metal alcalino o hidrogenocarbonatos de metal alcalino, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato sódico o potásico (generalmente junto con un sulfato) o de bases orgánicas, tales como

5 trialquilo inferior-aminas, generalmente estericamente impedidas, por ejemplo, N,N-diisopropil-N-etilamina (preferentemente junto con alquilo inferior-halógeno-sulfatos o metanosulfonatos de alquilo inferior, en caso dado halógeno-sustituídos),

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

Mediante catalisis de transferencia de fases (según E.V. Dehmlow, *Angewandte Chemie* 5/1974, pág. 187) se puede

15 acelerar considerablemente la reacción. Como catalizadores de transferencia de fases se pueden emplear sales cuaternarias de fosfonio y especialmente sales amónicas cuaternarias, tales como haluros tetraalquilamónicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, cloruro, bromuro o ioduro tetrabutilamónico,

20 o también el cloruro bencil-trietilamónico, en cantidades catalíticas o hasta equimolares. Como fase orgánica puede servir cualquier disolvente no miscible con agua, por ejemplo, uno de los hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, en caso dado clorados, tales como tri- o tetracloroetileno, di-, tri- o tetracloroetano, clorobenceno, especialmente

25 tetraclorocarbono, o también tolueno o xileno. Los carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino, adecuados como agentes de condensación, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato potásico o sódico, fosfatos de metal alcalino, por ejemplo,

30 fosfato potásico o hidróxidos de metal alcalino, por ejem-

ple, hidróxido sódico, se pueden titular en los compuestos sensibles a las bases en la mezcla de reacción, para que el pH se mantenga durante la eterización entre unos 7 y 8,5.

5 Los éteres de alquileo inferior de fórmula II se pueden obtener, asimismo, mediante tratamiento de un compuesto enólico de fórmula VI con un compuesto que contenga en el mismo átomo de carbono de carácter alifático dos o tres grupos hidroxil eterados por alquilo inferior de fórmula R_3^0-O , es decir, con un correspondiente acetal o ortoéster, en presencia de un medio ácido. Así se pueden emplear como agente de esterificación, por ejemplo, gem-alcoxi inferior-alcanos inferiores, tal como 2,2-dimetoxi-propano, en presencia de un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico, y de un disolvente adecuado, tal como de un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, o de un sulfóxido de dialquilo inferior o de alquileo inferior, por ejemplo, sulfóxido dimetílico, o ortoformiato de trialquilo inferior, por ejemplo, ortoformiato de trietilo, en presencia de un ácido mineral fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico, o de un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico, y de un disolvente adecuado, tal como de un alcohol inferior, por ejemplo, etanol, o de un éter, por ejemplo, dioxano, y obtener así los compuestos de fórmula II, donde R_3^0 significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo o bien etilo.

25 Los éteres de alquileo inferior de fórmula II se pueden obtener, asimismo, si compuestos enólicos de fórmula VI se tratan con sales de trialquilo-inferior-oxonio de fórmula $(R_3^0)_3O^+A^-$ (así llamadas sales de Meerwein) así como sales di- R_3C -carbonio de fórmula $(R_3^0)_2CH^+A^-$, o sales de di- R_3 -halonio de fórmula $(R_3^0)_2Hal^+A^-$, donde A^- representa el anión de un

30

ácido y Hal[⊕] significa un ión de halonio, especialmente de bromonio y R₃[⊕] significa alquilo inferior. Se trata aquí, en primer lugar, de sales de trialquilo inferior-oxonio, así como de sales de dialcoxi inferior-carbenio o dialquilo inferior-halonio, especialmente las correspondientes sales con ácidos fluorosos complejos, tales como los correspondientes tetrafluorboratos, hexafluorofosfatos, hexafluorantimonatos u hexacloroantimonatos. Tales reactivos son por ejemplo, trimetiloxonio o trietil-oxoniohexafluorantimonato, -hexacloroantimonato, -hexafluorofosfato o -tetrafluorborato, dimetoxicarbenio-hexafluorofosfato o dimetilbromonio-hexafluorantimonato. Estos agentes de esteración se emplean preferentemente en un disolvente inerte, tal como en un éter o en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano o cloruro metilénico, o en una mezcla de los mismos, si es necesario en presencia de una base, tal como de una base orgánica, por ejemplo, de una amina de trialquilo inferior, 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 compuestos de fórmula II, donde el grupo hidroxil protector R₃[⊕] es un resto hidrocarburo 2-oxa- o 2-tia-alifático o -cicloalifático se obtienen por adición catalizada por ácido, por ejemplo, por un ácido mineral fuerte, tal como catalizada por ácido sulfúrico o clorhídrico, de éteres o tioéteres alifáticos o cicloalifáticos α, β -insaturados, tales como 1-alcoxi inferior-alquenos inferiores, por ejemplo, 1-metoxieteno o 1-metoxipropeno, 1-alquiltio inferior-alquenos inferiores, ta-

les como 1-metiltio-eteno o 1-metiltiopropeno, oxo- o tio-cicloalque-2-enos inferiores o -2,4-dienos con 5 - 7 átomos de anillo, por ejemplo, 2,3-dihidrofurano, 2H-pirano, 3,4-dihidro-2H-pirano o compuestos de azufre análogos correspondientes, al grupo 3-hidroxi de un compuesto de fórmula VI. La adición se puede realizar en un exceso de éter o tioéter insaturado y en caso dado en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, tal como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y similares, bajo exclusión de agua.

Los éteres de sililo o estannilo comprendidos por la fórmula II es decir, compuestos de fórmula II, donde R_3 significa un grupo sililo o estannilo, se obtienen, según cualquiera de los procedimientos adecuados para sililización o estannilización de grupos enólicos, por ejemplo, por tratamiento con un agente de sililización adecuado, tal como un dihalógeno-dialquilo inferior-silano, alcoxi inferior-alquilo inferior-dihalógeno-silano o haluro de trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, diclorodimetilsilano, metoxi-metil-dicloro-silano, cloruro trimetilsilílico o cloruro dimetil-terc.butil-silílico o cloruro dimetil-terc-butil-silílico, empleándose estos compuestos de haluro de sililo preferentemente en presencia de una base, por ejemplo, piridina con una N-(tri-alquilo inferior-silil)-amina en caso dado con N-mono-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior, N-trialquilo inferior-sililo o N-alquil-N-trialquilo inferior-sililo (véase la patente británica n.º 1.073.530), por ejemplo, con un hexaalquilo inferior-disilazano, tal como hexametildisilazano, o con una carboxilamida sililada, tal como bis-trialquilo inferior-silil-amida, por ejemplo, bis-trimetilsilil-acetamida, o trifluorsililacetamida, además,

con un agente de estannilización adecuado, tal como un bis-
-(trialquilo inferior-estaño)-óxido, por ejemplo, bis-(tri-n-
-butil-estaño)-óxido, un hidróxido de tri-alquilo inferior-eg-
taño, por ejemplo, hidróxido trietilestánnico, un compuesto
5 de trialquilo inferior-alcoxi inferior-estaño, tetra-alcoxi
inferior-estaño o tetraalquilo inferior-estaño, así como de
un haluro de trialquilo inferior-estaño, por ejemplo, cloruro
tri-n-butilestánnico (véase por ejemplo, la patente holandesa
67/11107).

10 Un compuesto de fórmula IIa, donde R_3^0 significa
alquilo inferior o un resto protector de grupos hidroxil,
se puede transformar por reacción con un sulfinato de
metal pesado de fórmula $M^{n+}(-SO_2-R_5)_n$ o bien tiosulfo-
nato de metal pesado de fórmula $M^{n+}(-S-SO_2-R_5)_n$, análogo
15 a la reacción de los compuestos de fórmula IVa a IVb
o bien IVc, en un compuesto de fórmula IIb o bien IIc.

En un compuesto obtenido de fórmula II se puede
transformar un grupo R_1^a , R_1^b , R_2^A ó R_3 en otro grupo R_1^a , R_1^b ,
20 R_2^A ó R_3 empleándose reacciones análogas a como se han indi-
cado para la transformación de estos grupos en los compuestos
de fórmula IA ó IV.

Según la etapa 5 se pueden emplear los compuestos
de fórmula II para la obtención de los compuestos de ácido
7β-amino-3-cefem-3-ol-4-carboxílico de la fórmula IA, donde
25 R_1^a y R_1^b significan hidrógeno o un grupo acilo Ac, ó R_1^a y R_1^b
juntos representan un grupo amino protector bivalente, R_2 sig-
nifica hidróxido ó un resto R_2^A que forma junto con la agrupa-
ción carbonilo $-C(=O)$ un grupo carboxilo protegido, y R_3 sig-
nifica hidrógeno o alquilo inferior ó un grupo protector hidró-
xi R_3^0 , así como los 1-óxidos de los compuestos 3-cefem de fó-

mula IA, y de los correspondientes compuestos 2-cefam de fórmula IB, 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.

5 En los compuestos 2-cefam 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 alquilo inferior R_3 tiene hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono y es, especialmente, metilo, pero también etilo, n-propilo, hexilo o heptilo.

15 Un grupo hidroxil protector R_3 es, por ejemplo, un resto hidrocarburo 2-oxa- ó 2-tia-alifático ó cicloalifático fácilmente dissociable, un grupo sililo o estannilo sustituido, fácilmente dissociable, o un grupo α -fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido, tal como un grupo bencilo, en caso dado sustituido, ó el grupo difenilmetilo, asimismo fácilmente dissociable.

20 El resto hidrocarburo 2-oxa- o 2-tia-alifático o cicloalifático R_3 es, en primer lugar, un resto 1-alcoxi inferior-1-alquilo inferior ó 1-alquiltio inferior-1-alquilo inferior, tal como 1-metoxi-1-etilo, 1-etoxi-1-etilo, 1-metiltio-1-etilo o 1-etiltio-1-etilo, o un resto 2-oxa o 2-tia-alquilenol inferior o -alquilenol inferior, con 5 - 7 átomos de anillo, tales como 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropiranilo o 2,3-dihidro-2-piranilo o un compuesto de azufre análogo.

25 Los grupos sililo o estannilo R_3 fácilmente dissociables están preferentemente sustituidos por restos hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, tales como grupos alquilo inferior, ha

lógano-alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo o fenilalquilo inferior, o grupos funcionales, en caso dado modificados, tales como grupos hidroxilo, por ejemplo, alcoxi inferior o átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de cloro. Representantes de tales grupos son, en primer lugar, trialquilo inferior sililo, tal como trimetilsililo, halógeno-alcoxi inferior sililo, tal como clorometoximetilsililo, o también, trialquilo inferior-estannilo, tal como tri-n-butilestannilo.

Otros grupos hidroxilo protectores R_3 , fácilmente dissociables, son, por ejemplo, α -fenil-alquilo inferior, tales como bencilo y difenilmetilo, entrando en consideración como sustituyentes de los núcleos fenílicos, por ejemplo, hidroxilo esterificado o eterado, tal como halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo, o alcoxi inferior, tal como metoxi.

Las sales son especialmente aquellas de compuestos de fórmulas IA y IB con una agrupación ácida, tal como de un grupo carboxi, sulfato o fosfato, 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 amoníaco o aminas orgánicas adecuadas, entrando en primer lugar en consideración para la formación de sal las mono-, di- o poli-aminas alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas primarias, secundarias o terciarias, así como las bases heterocíclicas, tales como las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxilo-alquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina o tri-(2-hidroxietil)-amina, los ésteres básicos alifáticos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, β -amino-

benzoato de 2-dietilaminoetilo, alquileo inferior-aminas, por ejemplo, 1-etil-piperidina, cicloalquilaminas, por ejemplo, biciclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, además, las bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, colidina o quinolina. Los compuestos de fórmulas IA y IB, que llevan un grupo básico, pueden formar asimismo sales de adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoroacético o 4-metilfenilsulfónico. 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 zwitteriónica. Los 1-óxidos de los compuestos de fórmula IA con grupos formadores de sal pueden formar asimismo sales, tal como arriba descrito.

Los compuestos de las fórmulas IA o bien IB muestran valiosas propiedades farmacológicas y se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de tales. Los compuestos de fórmula IA, donde, por ejemplo, R_1^a representan un resto acilo Ac que se encuentra en los derivados N-acilicos farmacológicamente eficaces de los compuestos de ácido 6 β -amino-penam-3-carboxílico o del ácido 7 β -amino-3-cefam-4-carboxílico, y donde R_1^a y R_1^b juntos representan un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno preferentemente sustituido en la posición 2, por ejemplo, por un resto aromático o heterocíclico y en la posición 4, preferentemente, por 2-alquilo inferior, tal como metilo, R_2 significa hidroxilo o un grupo hidroxilo R_2^A esterado que forma junto con el grupo carbonilo un grupo carboxilo esterizado, fácilmente disociable bajo condiciones fi-

siológicas, 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 sulfo, generalmente están presentes en forma libre, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal son eficaces en administración parenteral y/u oral contra microorganismos, tales como bacterias gram-positivas, por ejemplo, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y Diplococcus pneumoniae (por ejemplo, en los ratones en dosis de unos 0,001 a unos 0,02 k/kg^{b.c.} o 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. o 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 o 1-óxidos de los compuestos de fórmula IA, donde R_1^a , R_1^b y R_2 y R_3 tienen los significados indicados en relación con los compuestos de fórmula IA, o los compuestos de fórmula IA, donde R_3 tiene el significado indicado, los restos R_1^a y R_1^b significan hidrógeno o 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 6 β -amino-penam-3-carboxílico o de ácido 7 β -amino-3-cefam-4-carboxílico y R_1^b significa hidrógeno, o R_1^a y R_1^b juntos representan un grupo amino protector bivalente, diferente a un resto 1-oxo-3-azetidin-4-bu-

5 tileno sustituido en la posición 2 preferentemente, por ejemplo por un resto aromático o heterocíclico, y en la posición 4 preferentemente, por ejemplo, por 2-alquilo inferior, tal como metilo, y R_2 significa hidróxi, o R_1^a y R_1^b tienen el significado arriba indicado, R_2 representa un resto R_2^A que forma junto con la agrupación $-C(=O)-$ un grupo carboxilo protegido, preferentemente fácilmente dissociable, siendo un grupo carboxilo, así protegido, diferente a un grupo carboxilo fisiológicamente dissociable, y R_3 tiene los significados arriba indicado, son valiosos productos intermedios que, en forma sencilla, por ejemplo, como más abajo se describe, se pueden transformar en compuestos farmacológicamente valiosos.

10 La invención se refiere especialmente a los productos intermedios de fórmulas IVb y IVc, adecuados para la obtención de los compuestos de 3-cefem de fórmula IA, donde R_1^a significa hidrógeno o preferentemente un resto acilo contenido en un compuesto obtenible fermentativamente (es decir, de origen natural) o por vía bio-, semi- o totalmente sintética, especialmente farmacológicamente activos, tal como un derivado N-acílico de un ácido 6β -amino-penam-3-carboxílico o 7β -amino-3-cefem-4-carboxílico, tal como uno de los restos acilo de fórmula A arriba mencionado, teniendo aquí R^I , R^{II} , R^{III} y n los significados en primer lugar preferentes, R_1^b significa hidrógeno, o donde R_1^a y R_1^b juntos representan un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno sustituido en la posición 2 preferentemente, por ejemplo, por un resto aromático o heterocíclico, tal como fenilo, y en la posición 4 preferentemente, por ejemplo, por dos alquilo inferior, tal como metilo, R_2 significa hidróxi, alcoxi inferior, en caso dado mono- o poli- sustituido, preferentemente en la posición α , por ejem

15

20

25

30

plo, por ariloxi, en caso dado sustituido, tal como alcoxi inferior-feniloxi, por ejemplo, 4-metoxifeniloxi, alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi o pivaloiloxi, α -aminoalcanoiloxi inferior, por ejemplo, gliciloxi, L-valiloxi ó L-leuciloxi, arilcarbonilo, por ejemplo, benzilo 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 ejemplo, cloro, bromo o iodo, tal como alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, terc.butiloxi o terc.pentiloxi, bis-feniloxi-metoxi, en caso dado sustituido por alcoxi inferior, por ejemplo, bis-4-metoxifeniloxi-metoxi, alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, acetiloximetoxi o pivaloiloximetoxi, α -aminoalcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, gliciloximetoxi, fenaciloxi, fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido, especialmente 1-fenil-alcoxi inferior, tal como fenilmetoxi, pudiendo estos restos contener 1 - 3 restos de fenilo, en caso dado sustituidos por ejemplo, por alcoxi inferior, tal como metoxi, nitro o fenilo, por ejemplo, benciloxi, 4-metoxi-benciloxi, 2-bifenilil-2-propiloxi, 4-nitrobenziloxi, difenilmetoxi, 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi o tritiloxi, o 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi o 2-iodoetoxi, además, 2-ftalidiloxi, así como por aciloxi, tal como alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, metoxicarboniloxi o etoxicarboniloxi, o alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi o pivaloiloxi, por trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, o por amino o hidrazino, en caso dado sustituido, 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-al-
quilo inferior- o 2,2-dialquilo inferior-hidrazino, por ejem-
plo, 2-metilhidrazino o 2,2-dimetilhidrazino, o hidroxiamino,
5 y R₃ significa hidrógeno, alquilo inferior, especialmente me-
tilo, o un grupo hidroxil protector, tal como trialquilo infe-
rior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo, o bencilo en caso
dado sustituido por halógeno o alcoxi inferior, o difenilme-
tilo, así como los 1-óxidos de los mismos, además, los corres-
pondientes compuestos 2-cefem de fórmula IB, o las sales de
10 tales compuestos con grupos formadores de sal.

En primer lugar significa en los productos inter-
medios de las fórmulas IVb y IVc, o bien en un compuesto 3-ce-
fem de fórmula IA, así como en un correspondiente compuesto
2-cefem de fórmula IB, además en un 1-óxido de un compuesto
15 3-cefem de fórmula IA, o en una sal de este compuesto con gru-
pos formadores de sal, R₁^a hidrógeno o un resto acilo conteni-
do en los N-derivados de los compuestos de ácido 6β-amino-pa-
nam-3-carboxílico o ácido 7β-amino-3-cefem-4-carboxílico ob-
tenibles fermentativamente (es decir, de origen natural) o
20 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 fenoxiacetilo, en caso dado
sustituido, por ejemplo, por hidroxil, además, un resto alca-
noilo inferior o alquenoilo inferior, en caso dado sustitui-
do, por ejemplo, por alquiltio inferior, o alqueniltio infe-
rior, así como amino, en caso dado sustituido, tal como acila-
do y/o carboxilo funcionalmente modificado, tal como esterifi-
do, por ejemplo, 4-hidroxifenilacetilo, hexanoilo, octanoilo
25 o n-butiltioacetilo y, especialmente 5-amino-5-carboxil-valeri-

lo, donde los grupos amino y/o carboxilo están en caso dado protegidos y se presentan, por ejemplo, como acilamino o bien carboxilo esterizado, fenilacetilo o feniloxiacetilo, o un resto acilo que se presente en un derivado N-acílico altamente activo de los compuestos de ácido 6 β -amino-penam-3-carboxílico o ácido 7 β -amino-3-cefem-4-carboxílico, especialmente de fórmula A, donde R^I, R^{II}, R^{III} y n tienen en primer lugar los significados preferentes, tales como formilo, 2-halogenoetilcarbamoilo, por ejemplo, 2-cloroetilcarbamoilo, cianacetilo, fenilacetilo, tienilacetilo, por ejemplo, 2-tienilacetilo, o tetrazolilacetilo, por ejemplo, 1-tetrazolilacetilo, especialmente sin embargo acetilo sustituido en la posición α por un resto cíclico, tal como un resto cicloalifático, aromático o heterocíclico, en primer lugar monocíclico y por un grupo funcional, en primer lugar amino, carboxi, sulfato o hidroxilo, especialmente fenilglicilo, donde el fenilo representa fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por hidroxilo en caso dado protegido, tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxil inferior-carboniloxi o alcaniloxi, en caso dado halógeno-sustituidos, y/o por halógeno, por ejemplo, cloro, por ejemplo, fenilo o 3- ó 4-hidroxilo, 3-cloro-4-hidroxilo ó 3,5-dicloro-4-hidroxilo-fenilo (en caso dado también con grupo hidroxilo protegido, tal como acilado) y donde el grupo amino en caso dado también puede estar sustituido y representa, por ejemplo, un grupo sulfamino en caso dado presente en forma de sal, o un grupo amino que como sustituyentes lleve 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 o N'-triclorometilurei-

decarbonilo, o un grupo guanidinocarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, guanidinocarbonilo, o un resto acilo transformable, preferentemente con facilidad, por ejemplo, al tratar con un medio ácido, tal como ácido trifluoroacético, además, reductivamente, tal como al tratar con un agente de reducción químico, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, o con hidrógeno catalítico, o hidrolíticamente dissociable, o un resto transformable en tal resto acílico, preferentemente un resto acilo de un semióster de ácido carbónico, tal como uno de los arriba mencionados, por ejemplo, restos de alquilo inferior-carbonilo, en caso dado halógeno- o benzoin-sustituido, por ejemplo, terc.butiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-iodoetoxicarbonilo, o fenilalcoxycarbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado alcoxi inferior- o nitro-sustituido, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicarbonilo o difenilmetoxicarbonilo, o de un semiamida de ácido carbónico, tal como carbamoilo o 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 o tritiltio, un resto arilsulfonilo dissociable mediante reducción electrolítica, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo, o un resto 1-alcoxi inferior-carbonilo o 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-etoxicarbonil-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 -

5

10

15

20

25

30

-isotiazolilglicilo, tal como α -4-isotiazolilglicilo, pudiendo en tales restos estar el grupo amino sustituido o protegido, por ejemplo, como indicado para un resto fenilglicilo, además, α -carboxi-fenilacetilo o 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 -fosfona, α -O-metilfosfona- ó α -O,O'-dimetilfosfona-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, terc.-butiloxicarbonilo o fenaciloxicarbonilo, además, formilo), así como 1-amino-ciclohexilcarbonilo, aminometilfenilacetilo, tal como 2- o 4-aminometil-fenilacetilo, o amino-piridinoacetilo, por ejemplo, 4-aminopiridinoacetilo (en caso dado también con grupo amino sustituido, por ejemplo, como arriba indicado), o piridiltioacetilo, por ejemplo, 4-piridiltioace-

tilo, y R_1^b significa hidrógeno, o 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 hidroxilo, 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 o 3- ó 4-hidroxilo-, 3-cloro-4-hidroxilo- ó 3,5-dicloro-4-hidroxilo-fenilo (en caso dado también con grupo hidroxilo 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 hidroxilo, alcoxi inferior, especialmente alcoxi inferior-polirramificado, por ejemplo, terciobutiloxi, además, metoxi o etoxi, 2-halógeno-alcoxi inferior; por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, 2-iodoetoxi o el 2-cloroetoxi o 2-bromoetoxi fácilmente transformable en el anterior, feniloxi, 1-fenilalcoxi 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, R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior, especialmente metilo o un grupo hidroxilo protector, tal como trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo, o bencilo en caso dado sustituido por ejemplo, por halógeno, tal como cloro o bromo, o alcoxi inferior, tal como metoxi, o difenilmetilo.

5

10

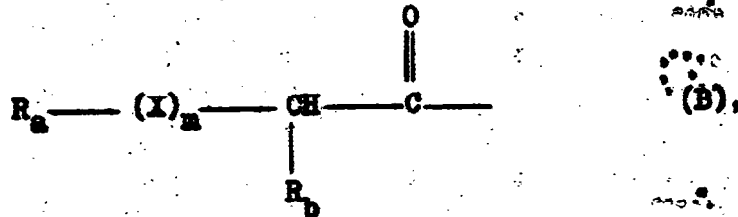
15

20

25

30

La invención se refiere en primer lugar a los productos intermedios de las fórmulas IVb y IVc, adecuados para la obtención de compuestos 3-cefa de fórmula IA, donde R_1^a significa hidrógeno o un grupo acilo de fórmula



5
10 en la que R_a significa fenilo o hidroxifenilo, por ejemplo, 3- o 4-hidroxifenilo, además, hidroxí-clorofenilo, por ejemplo, 3-cloro-4-hidroxifenilo o 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo, pudiendo en estos restos estar los sustituyentes hidróxi protegidos por restos acilo, tales como restos de alcoxi inferior-carbonilo en caso dado halogenados, por ejemplo, 15 terciobutiloxicarbonilo o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, así como tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, además, piridilo, por ejemplo, 4-piridilo, aminopiridino, por ejemplo, 4-aminopiridino, furilo, por ejemplo, 2-furilo, isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, o tetrazolilo, por ejemplo, 1-tetrazolilo, o también 1,4-ciclohexadienilo, o 1-ciclohexenilo, X significa oxígeno o azufre, m representa 0 o 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 -polirramificado, 25 tal como terciobutiloxicarbonilamino, o 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 2-iodoetoxicarbonilamino o 2-bromoetoxicarbonilamino, o fenilalcoxi inferior-carbonilamino sustituido por alcoxi inferior o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicar-

20
25
30

bonilamino o difenilmetoxicarbonilamino, o 3-guanilureido,
además sulfoamino o tritilamino, así como ariltioamino,
por ejemplo, 2-nitrofeniltioamino, arilsulfonilamino, por
ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino, o 1-alcoxi inferior-car
5 bonil-2-propilidenamino, por ejemplo, 1-etoxicarbonil-2-prop
pilidenamino, carboxi, o carboxi presente en forma de sal,
por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, tal como
de sal sódica, así como carboxi protegido, por ejemplo,
carboxi esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo,
10 por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, sulfo o sulfo presente
en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal al-
calino, tal como de sal sódica, así como sulfo protegido,
hidroxi, así como hidroxi protegido, tal como aciloxi, por
ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxi α -polirramificado, tal
15 como terc.butiloxiacarboniloxi, o 2-halógenoalcoxi inferior-
-carboniloxi, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-iodo
etoxicarboniloxi o 2-bromoetoxicarboniloxi, además, formi-
loxi, o O-alquilo-inferior-fosfona ó O,O'-dialquilo inferior
-fosfona, por ejemplo, O-metilfosfona, ó O,O'-dimetilfosfona,
20 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 alcanoli-
lo inferior-amino, tal como acetilamino, halogenoalcanolio
inferior-amino, tal como dicloroacetilamino, benzoilamino o
25 ftaloilamino, o bien como carboxi esterizado, tal como fenil
alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo difenilmetoxicarbonilo,
donde m significa preferentemente 1 cuando R₂ está por feni-
lo, hidroxifenilo, hidroxiclorofenilo o piridilo, y m es 0
y R₂ distinto a hidrógeno cuando R₁ es fenilo, hidroxifeni-
30 lo, hidroxiclorofenilo, tienilo, furilo, isotiazolilo o 1,4-

-diclohexadienilo o 1-ciclohexenilo, R_1^b es hidrógeno, R_2 significa en primer lugar hidroxilo, además, alcoxi inferior, especialmente alcoxi inferior- α -polirramificado, por ejemplo terc-butiloxi, 2-halogenoalcoxi inferior, por ejemplo 2,2,2-tricloroetoxi, 2-iodoetoxi o 2-bromoetoxi, o difenilmetoxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, por ejemplo, difenilmetoxi o 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, además, trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, y R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo o n-butilo, así como trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo, además, bencilo, en caso dado sustituido por ejemplo por halógeno, tal como cloro o bromo o alcoxi inferior, tal como metoxi, o difenilmetilo, así como los 1-óxidos de tales compuestos 3-cefem de fórmula IA, además los correspondientes compuestos 2-cefem de fórmula IB o las sales especialmente las sales farmacéuticamente aplicables, no tóxicas de tales compuestos con grupos formadores de sal, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo de sodio, o de metal alcalino-térreo, por ejemplo de calcio o las sales amónicas, inclusive aquellas con aminas, de los compuestos en los cuales R_2 significa hidroxilo, y que en el resto acilo de fórmula B. llevan un grupo amino libre.

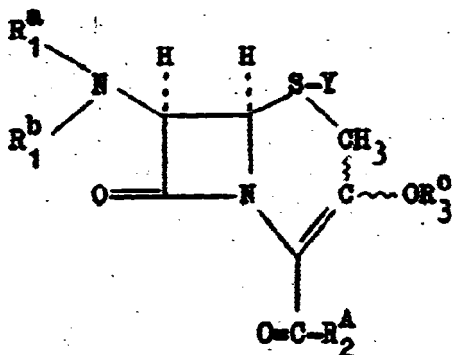
En primer lugar, en los productos intermedios de las fórmulas IVb y IVc, o bien en los compuestos 3-cefem de fórmula IA, además en los correspondientes compuestos 2-cefem de fórmula IB, así como en las sales, especialmente en las sales no tóxicas, farmacéuticamente aplicables de tales compuestos con grupos formadores de sal, como las sales mencionadas en el párrafo anterior, R_1^a significa hidró

5 geno, el resto acilo de fórmula B, donde R_a significa fenilo, así como hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxi-fenilo, tienilo, por ejemplo, 2- ó 3-tienilo, 4-isotiazolilo o 1,5-ciclohexadienilo o 1-ciclohexenilo, X significa oxígeno, m es 0 ó 1, y R_b es hidrógeno, o, cuando m es 0, es amino, así...
10 como amino protegido, tal como acilamino, por ejemplo, alcoxil inferior-carbonilamino α -polirramificado, tal como terc. butiloxicarbonilamino o 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 2-iodo-
15 etoxicarbonilamino o 2-bromoetoxicarbonilamino, o fenilalcoxi inferior-carbonilamino en 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-carboniloxil α -polirramificado, tal como terc. butiloxicarboniloxil, o 2-halógeno-alcoxi inferior-carboniloxil, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxil, 2-iodo-
20 etoxicarboniloxil o 2-bromoetoxicarboniloxil, además, formiloxil, o un resto 5-amino-5-carboxil-valerilo, donde el grupo amino y carboxil también pueden estar protegidos y están presentes, por ejemplo, como acilamino, por ejemplo, alcancil inferior-amino, tal como acetilamino, halógeno-alcancil inferior-amino, tal como dicloroacetilamino, benzoilamino o ftaloil amino, o bién como carboxil esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonil, por ejemplo, difenilmetoxicarbonil, significando m preferentemente 1 cuando R_a es fenilo o hidroxifenilo, R_1^b representa hidrógeno, R_2 significa, en primer lugar, hidroxil, además, alcoxi inferior en caso dado sustituido en la posición 2 por halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o iodo, especialmente alcoxi inferior α -polirramificado, por ejemplo, terc. butiloxil, o 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo,

5 plo, 2,2,2-tricloroetoxi, tal como difenilmetiloxi, sustitui
do por metoxi, por ejemplo, difenilmetoxi o 4,4'-dimetoxi-di
-fenilmetoxi o p-nitrobenciloxi, además, trialquile inferior
-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, y R_3 significa hi-
drógeno, alquilo inferior, especialmente metilo, trialquilo
inferior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo o un grupo
bencilo, en caso dado sustituido por halógeno, por ejemplo,
cloro o bromo, o alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, o di-
fenilmetilo.

10 La invención se refiere en primer lugar a los pro
ductos intermedios de fórmulas IVb y IVc, adecuados para
la obtención de ácidos 7β -(D- α -amino- α -(R_a -acetilamino)-3-
-alcoxi inferior-3-cefem-4-carboxílicos, donde R_a significa
15 fenilo, 4-hidroxifenilo, 2-tienilo o 1,4-ciclohexadienilo o
1-ciclohexenilo, y el alcoxi inferior contiene hasta 4 átomos
de carbono y significa por ejemplo, etoxi o n-butiloxi, en
primer lugar, sin embargo, metoxi, y las sales internas del
mismo, y, ante todo, el ácido 3-metoxi- 7β -(D- α -fenil-glicil
20 amino)-3-cefem-4-carboxílico y la sal interna del mismo; en
las concentraciones arriba mencionadas, especialmente en ad-
ministración oral, muestran estos compuestos excelentes pro-
piedades antibióticas, tanto contra las bacterias gram-positi-
vas y especialmente contra las gram-negativas con reducida to-
xicidad.

25 Según la etapa 5 del esquema de reacción anterior
los compuestos de fórmula IA, sus 1-óxidos, los compuestos
de fórmula IB, y las sales de estos compuestos con grupos
formadores de sal se obtienen, si un compuesto de fórmula



(II)

5

10

15

20

25

donde R₁^a, R₁^b y R₂^A tienen los significados indicados en la fórmula IA, R₃^o significa aquello inferior o un grupo hidroxil protector e Y representa un grupo de salida, se trata con una base y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula IA o IB el grupo carboxilo protegido de fórmula -C(=O)-R₂^A se transforma en el grupo carboxilo libre, o en otro grupo carboxilo protegido, y/o, si se desea, el grupo hidroxil protegido -O-R₃^o se transforma en un grupo hidroxil libre y/o el grupo hidroxil libre obtenido -O-R₃^o se transforma en un grupo alcoxi inferior -O-R₃ 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 o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal y/o si se desea, una mezcla obtenida de compuestos isómeros, se separa en los distintos isómeros.

En un compuesto de fórmula II puede encontrarse el grupo -O-R₃^o en posición trans (configuración de ácido crotonico) o en posición cis (configuración de ácido isocrotonico) con relación al grupo carboxilo.

30

En un compuesto de partida de fórmula II es un grupo

de salida Y, por ejemplo, un grupo $-S-R_4$, un grupo $-SO_2-R_5$,
enlazado con el átomo de azufre al tio-grupo $-S-$ o también
un grupo $-S-SO_2-R_5$.

En un producto de partida de fórmula II significa
5 R_3^0 preferentemente alquilo inferior, especialmente metilo,
o como grupo protector hidroxilo, preferentemente un grupo
sililo sustituido, especialmente el grupo trimetilsililo, así
como un grupo α -fenil-alquilo inferior, tal como el grupo
bencilo o el grupo difenilmetilo.

10 Bases adecuadas para la reacción de cierre de anillo
son especialmente las bases orgánicas o inorgánicas fuertes.
Son de destacar especialmente las amidinas bicyclicas,
tales como diazabicycloalquenos, por ejemplo, 1,5-diazabicyclo
15 $[4.3.0]$ non-5-eno o 1,5-diazabicyclo $[5.4.0]$ undec-5-eno, guanidinas
sustituidas, por ejemplo, varias veces sustituidas
per alquilo inferior, tales como tetrametilguanidina, además,
bases de metal, tales como hidruros, amidas o alcoholatos de
metales alcalinos, especialmente de litio, sodio o potasio,
por ejemplo, hidruro sódico, dialquilo inferior-amidas de li
20 tio, tales como diisopropilamida de litio, alcanolatos infe
riores de potasio, tal como diisopropilamida de litio, alcan
olatos inferiores de potasio, tal como terc.butilato de po
tasio. Los compuestos de fórmula II, donde R_2^A significa haló
25 geno, por ejemplo cloro, se pueden ciclizar también con una
base de nitrógeno orgánica terciaria, por ejemplo, con una
trialquilo inferior amina, tal como trietilamina, pudiéndose
obtener, en presencia de un alcohol, tal como de un alcohol
inferior, por ejemplo terc.butanol, el éster correspondiente
de fórmula IA y/o IB.

30 La reacción de la etapa 5 se efectúa en un di-

solvente 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 dialquilo inferior-éter, por ejemplo, dietiléter, dialcoxi inferior alcano inferior, tal como dimetiloxetano, un éter cíclico, tal como dig-xano o tetrahidrofurano o también en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol o tero.butanol, o en una mezcla de los mismos, a temperatura ambiente o bajo ligero calentamiento a 40 a 50°, en caso deseado en una atmósfera de gas inerte, tal como de nitrógeno.

Al tratar un compuesto de fórmula II, donde Y significa un grupo $-S-R_4$, por ejemplo, el resto 2-benzotiazolilitio, con una de las bases mencionadas, por ejemplo, con 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno, se puede aumentar mediante adición de un ácido sulfínico de fórmula $H-SO_2-R_5$, por ejemplo de ácido p-toluenosulfínico, el rendimiento en compuestos de fórmula IA y IB.

En la reacción de cierre de anillo de la etapa 5 se pueden obtener, según el material de partida y las condiciones de reacción, compuestos unitarios de fórmulas IA y IB o mezclas de los compuestos de fórmula 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 elución fraccionada, inclusive cromatografía (cromatografía de columna, de papel o de placas) empleando agentes de adsorción adecuados, tales como gel de sílice u óxido de aluminio y agentes de elución, además, por cristalización fraccionada, distribución de disolventes, etc.

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

En un compuesto obtenido de fórmula IA ó IB se puede disociar fácilmente el grupo hidroxilo protector R_3 y sustituir por hidrógeno. Un resto hidrocarburo 2-oxa- ó 2-tia-alifático ó -cicloalifático se puede disociar, por ejemplo, por hidrólisis ácida, un grupo silylo o estannilo por hidrólisis, alcoholisis o acidólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con agua o con un alcohol, tal como metanol o etanol, o también con un ácido tal como ácido acético. La disociación de un grupo α -fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo bencilo o difenilmetilo se efectúa, por ejemplo, por acidólisis, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico o especialmente ácido trifluoroacético o por hidrogenólisis, por ejemplo, mediante 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 disociación de un grupo hidroxil protector R_3 se puede efectuar en caso dado en forma selectiva, es decir, sin que al mismo tiempo se disocie un grupo protector carboxilo R_2^A .

Los enoléteres, es decir, los compuestos de fórmula IA y/o IB, donde R_3 significa alquilo inferior, se obtienen de los compuestos de fórmulas IA o IB, donde R_3 es un resto protector de los grupos hidroxil, por sustitución de este resto por hidrógeno y ulterior eterización del grupo hidroxil libre

según cualquier procedimiento adecuado para la esterización de grupos enólicos, por ejemplo, el indicado en la etapa 4. Preferentemente se emplea como reactivo de esterización un compuesto diazoico correspondiente al resto hidrocarburo, 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, o un α -fenil-diazoalcano inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, fenil-diazometano o difenildiazometano.

En el presente procedimiento, 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 esterización o esterización y, una vez efectuada la reacción, liberarlos en forma en sí conocida, si se desea, individualmente o conjuntamente. Así se pueden proteger preferentemente, por ejemplo, los grupos amino, hidroxilo, carboxilo, o fosfono en un resto acilo R_1^A o 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 o terc.butiloxicarbonilamino, de grupos aril- o arilalquilo inferioritioamino, por ejemplo, 2-nitrofeniltioamino o 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-tricloroetoxicarbon-

niloxi o 2-bromoetoxicarboniloxi, o bién, de grupos carboxi esterizados, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo o bién fosfona 0,0'-disustituidos, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, 0,0'-dialquilo inferior-fosfona, por ejemplo, 0,0'-dimetilfosfona, y ulteriormente, en caso dado después de la transformación del grupo protector, por ejemplo de un grupo 2-bromoetoxicarbonilo en un grupo 2-iodo-etoxicarbonilo, en forma en si conocida, y según la clase del grupo protector, por ejemplo, un grupo 2,2,2-tri

5

10

15

20

25

cloroetoxicarbonilamino o 2-iodoetoxicarbonilamino mediante tratamiento con agentes de reducción adecuados, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, un grupo difenilmetoxicarbonilamino o terc.butiloxicarbonilamino mediante tratamiento con ácido fórmico o trifluoroacético, 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-alcóxido inferior-carbonilo-2-propilidenamino mediante tratamiento con ácido mineral acuoso, o bién un grupo terc.butiloxicarboniloxi mediante tratamiento con ácido fórmico o trifluoroacético, 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 bién un grupo difenilmetoxicarbonilo mediante tratamiento con ácido fórmico o trifluoroacético o por hidrogenólisis, o bién un grupo fosfona 0,0'-disustituido mediante tratamiento, con un haluro de metal alcalino, disociarlo, si se desea, por ejemplo, parcialmente.

En un compuesto obtenible según la presente invención con un grupo carboxilo protegido, especialmente esterizado, de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se puede tran...

5
10
15
20
25
30

este, en forma en si conocida, por ejemplo, según la clase del grupo R_2^A , en el grupo carboxilo libre. Un grupo carboxilo esterificado, por ejemplo, por un resto alquilo inferior, especialmente metilo o etilo, o por un resto bencilo, especialmente en un compuesto 2-cefem de fórmula IB se puede transformar en un grupo carboxilo libre por hidrólisis en medio débilmente básico, por ejemplo, por tratamiento con una solución acuosa de un hidróxido o carbonato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, preferentemente a un pH de aproximadamente 9 a 10, y en caso dado en presencia de un alcohol inferior.

Un grupo carboxilo esterizado por un grupo 2-halógeno-alquilo inferior o un grupo aril-carbonilmetilo adecuado 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 arilmétilo 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 difenilmétilo, por ejemplo, por tratamiento con un medio ácido adecuado, tal como ácido fórmico o ácido trifluoracético, en caso dado bajo adición de un compuesto nucleófilo, tal como fenol o anisol, un grupo carboxilo esterizado, activado, además un grupo carboxilo presente en forma de anhídrido por hidrólisis, por ejemplo mediante tratamiento con un agente acuoso ácido o débilmente 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 sili-lización o estannilación se puede liberar en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con agua o un alcohol.

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

En un compuesto obtenido se puede dissociar, 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 -poliramificado, tal como terc.butiloxi-carbonilo, mediante tratamiento con ácido trifluoracético y un grupo 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilo, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o 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 o IB donde un grupo carboxilo de fórmula $-C(=O)-R_2$ representa preferentemente 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 oxiclорuro 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.

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

30 La reacción con el agente formador de imidohaluro se efectúa preferentemente bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -50°C hasta +10°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.

5 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 mencionadas. Alcoholes adecuados son, por ejemplo, los alcoholes alifáticos así como aralifáticos, en primer lugar los alcanoles en caso dado sustituidos, tal como halogenados, por ejemplo, clorados, o que
10 llevan grupos hidroxil adicionales, por ejemplo, etanol, propanol o butanol, especialmente metanol, además, 2-halogeno-alcanoles inferiores, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetanol o 2-bromoetanol, así como fenil-alcanoles inferiores, en caso dado sustituidos, tal como alcohol bencílico. Generalmente se emplea un
15 exceso, por ejemplo, hasta 100 veces, del alcohol y preferentemente se trabaja bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -5°C a unos 10°C.

20 El producto iminoéter se puede someter a la disociación, ventajosamente, sin aislarlo. La disociación del iminoéter se puede lograr mediante tratamiento con un compuesto hidroxil adecuado, preferentemente por hidrólisis, además, por alcohólisis, efectuándose esta última, al emplear un exceso del alcohol, directamente a continuación de la formación del
25 iminoéter. Aquí se emplea preferentemente agua o un alcohol, especialmente un alcanol inferior, por ejemplo, metanol, o una mezcla acuosa de un disolvente orgánico, tal como de un alcohol. Se trabaja generalmente en un medio ácido, por ejemplo, a un pH de aproximadamente 1 a 5, que se puede graduar, si
30 es necesario, mediante adición de un medio básico, tal como

de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, o de un ácido, por ejemplo, de un ácido mineral, o de un ácido orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido boro-fluorhídrico, ácido trifluoracético o ácido p-tolueno-sulfónico.

5.

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

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 alcalino de un ácido carboxílico, especialmente de un ácido carboxílico estéricamente impedido, entonces se obtiene un compuesto de fórmula IA o IB donde los dos restos R_1^a y R_1^b son grupos acilo.

15

20

En un compuesto de fórmula IA o 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 e aminólisis.

25

En un compuesto de fórmula IA o 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.

30

Ciertos restos acilo R_1^A de una agrupación acilamino en los compuestos obtenibles según la presente invención, tal como, por ejemplo, el resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde carboxilo está protegido en caso dado, por ejemplo, por esterización, especialmente por difenilmetilo, y/o el grupo amino por ejemplo, por acilación, especialmente por un resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, tal como halogeno-alcanoilo inferior, tal como dicloroacetilo, o ftaloilo, se pueden disociar también mediante tratamiento con un agente nitrosador, tal como cloruro nitrosílico, con una sal arenodiazónica carbocíclica, tal como cloruro benzenodiazónica, o con un medio cededor de halógeno positivo, tal como una N-halógeno-amida o imida, por ejemplo, N-bromosuccinimida, preferentemente en un disolvente o mezclas de disolventes adecuados, tal como ácido fórmico, junto con un nitro- - ciano-alcano inferior y mezcla del producto de reacción con un agente hidroxílico, tal como agua o un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, o, en el caso de que en el resto 5-amino-5-carboxi-valerilo R_1^A el grupo amino esté sustituido y el grupo carboxi-protegido, por ejemplo, por esterización, y R_1^b signifique preferentemente un resto acilo, pero también puede significar hidrógeno, dejando reposar en un disolvente inerte, tal como diexano o en un hidrocarburo alifático halogenado, por ej., cloruro metilénico y, si es necesario, elaboración del compuesto amina libre o monoacilado según métodos conocidos.

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

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

5 En un compuesto de fórmula IA o 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 mediante tratamiento con ácidos, tales como ácidos carboxílicos, o derivados reactivos de los mismos.

10 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- o N-etil-N'-3-dimetilaminopropil-carbodiimida, compuestos de carbonilo adecuados, por ejemplo, carbodildiimidazol, o sales isoxazolinicas, por ejemplo N-etil-5-fenil-isoxazolino-3'-sulfonato y N-terc.butil-5-metil-isoxazolinperclorato, o un compuesto
15 acilamino adecuado, por ejemplo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.
20

La reacción de condensación se efectúa preferentemente en los medios de reacción anhídrido mencionados más abajo, por ejemplo, en cloruro metilénico, dimetilformamida o acetonitrilo.
25

Un derivado funcional formador de amida, de un ácido, preferentemente con grupo protegidos en caso dado existentes, tal como un grupo amino en caso dado existente, es en primer lugar un anhídrido de un ácido de estos, inclusive y
30 preferentemente un anhídrido mixto. Anhídridos mixtos se 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 cianhídricos. Otros anhídridos mixtos son, por ejemplo, aquellos con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcano inferior-carboxílicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por halógeno, tal como fluor o cloro, por ejemplo, el ácido pivalínico o tricloroacético, o con semiésteres, especialmente semiésteres de alquile inferior, del ácido carbónico, tal como el semiéster etílico o isobutílico del ácido carbónico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, especialmente alifáticos o aromáticos, por ejemplo, el ácido p-teluenosulfónico.

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

Otros derivados de ácido adecuados para la reacción con el grupo amino libre son los ésteres activados, generalmente con grupos funcionales en caso dado existentes protegidos, tales como ésteres con alcoholes vinílicos (es decir, enoles), tales como alcanoles inferiores vinílicos, o ésteres

de arilo, tales como los ésteres de fenilo preferentemente
sustituidos por ejemplo, por nitro o halógeno, tal como cloro,
por ejemplo, éster pentaclorofenílico, 4-nitrofenílico o
2,4-dinitrofenílico, los ésteres heteroaromáticos, tales como
5 los ésteres benzotriazólicos, o los ésteres diacilimínicos,
tales como éster de succinilimino o ftalilimino.

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

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
15 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,
20 de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o
alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido, carbonato o bicar-
bonato sódico, potásico o cálcico, por ejemplo, de un óxido
1,2-alquilénico, tal como óxido etilénico u óxido propilénico.

La acilación arriba mencionada se puede efectuar en
25 un disolvente o mezcla de disolventes acuosos o preferenteman-
te no acuoso, por ejemplo, en una amida de ácido carboxílico,
tal como N,N-dialquilo inferior-amida, por ejemplo, dimetil-
formamida, de un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloruro
metilénico, tetraclorocarbono o clorobenceno, de una cetona,
30 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 más baja o más elevada y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

5 En las reacciones de N-acilación de arriba se puede partir de compuestos de fórmula IA o IB, donde R_3 significa alquilo inferior o un grupo α -fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, el grupo bencilo o difenilmetilo, 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 si conocida, por ejemplo, como arriba descrito, inclusive por hidrólisis o alcoholólisis.

10

15

20

Un grupo acilo se puede introducir también acilando un compuesto de fórmulas IA o IB, donde R_1^a y R_1^b representan juntos un resto ilideno (que se puede introducir ulteriormente 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 mencionados, e hidrolizar el producto de acilación, preferentemente en medio neutro o débilmente ácido.

25

Un grupo acilo se puede introducir aquí también por etapas. Así, por ejemplo, en un compuesto de fórmula IA o IB

30

con un grupo amino libre, se puede introducir un grupo halógeno-alcanoilo inferior, p.ej., bromoacetilo, o, por ejemplo, por tratamiento con un dihaluro de ácido carbónico, tal como fosgeno, un grupo halogenocarbonilo, p.ej., clorocarbonilo, y hacer reaccionar un compuesto N-(halógeno-alcanoilo inferior) o bien N-(halogenocarbonilo)-amino así obtenido, con reactivos intercambiadores adecuados, tales como compuestos básicos, p.ej., tetrazol, compuestos tio, por ejemplo, 2-mercapto-1-metil-imidazol, o sales metálicas, por ejemplo, azida sódica, o bien alcoholes, tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, terc.butanol y obtener así los compuestos de N-alcanoilo inferior- o bien N-hidroxicarbonilamino sustituidos.

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

La acilación se puede efectuar también por intercambio de un grupo acilo ya existente por otro grupo acilo, preferentemente estéricamente impedido, por ejemplo, según el procedimiento arriba descrito, preparando el compuesto imidohalogénico, tratando este con una sal de un ácido y disociando hidrolíticamente los grupos acilo existentes en el producto así obtenible, generalmente en grupo acilo estéricamente menos impedido.

Además, se puede hacer reaccionar por ejemplo un compuesto de fórmula IA o IB, donde R_1^a significa un grupo glicilo, preferentemente sustituido en la posición α , tal como fenilglicilo, y R_1^b significa hidrógeno, con un aldehído, por ejemplo, formaldehído, o con una cetona, tal como alcanono-

na-inferior, por ejemplo acetona, y obtener así compuestos de fórmula IA o IB, donde R_1^A y R_1^B junto con el átomo de nitrógeno representan un resto 5-oxo-1,3-diaza-ciclopentilo, preferentemente sustituido en la posición 4y asimismo sustituido en la posición 2.

En un compuesto de fórmula IA o IB donde R_1^a y R_1^b significan hidrógeno, se puede proteger el grupo amino libre también por introducción de un grupo triarilmetilo, por ejemplo, por tratamiento con un éster reactivo de un triarilmetanol, tal como cloruro trifílico, preferentemente en presencia de un agente básico, tal como piridina.

Un grupo amino se puede proteger también mediante introducción de un grupo sililo o estannilo. Tales grupos se introducen en forma en si conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente de sililización adecuado, tal como con un dihalogeno-dialquilo inferior-silano, alcoxi inferior-alquilo inferior-dihalógeno-silano o trialquilo inferior-sililo-haluro, por ejemplo, diclorodimetilsilano, metoxi-metil-diclorosilano, cloruro trimetilsilílico o cloruro dimetil-terc.butil-silílico, empleándose tales compuestos de haluro de sililo preferentemente en presencia de una base, por ejemplo, piridina, con una N-(tri-alquilo inferior-silil)-amina en caso dado con N-mono-alquilo inferior, N,N-di-alquilo inferior, N-trialquilo inferior-sililo o N-alquilo inferior-N-trialquilo inferior-sililo (véase por ejemplo, la patente británica nº 1.073.530), o con una carboxiamida sililada, tal como una bis-trialquilo inferior-silil-acetamida, por ejemplo, bis-trimetilsilil-acetamida, o trifluorsililacetamida, además, con un agente de estannilización adecuado, tal como un bis-(tri-alquilo inferior-estaño)-óxido, por ejemplo, óxido bis-(tri-n-butil-estan-

noso), un tri-alquilo inferior-estaño-hidróxido, por ejemplo, trietil-estanno-hidróxido, un compuesto tri-alquilo inferior-alcoxi inferior-estannoso, tetra-alcoxi inferior-estannoso o tetraalquilo inferior-estannoso, así como un haluro tri-alquilo inferior-estannoso, por ejemplo, cloruro 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 o IB, que contiene un grupo carboxilo libre de fórmula $-C(=O)-R_2$, se puede transformar éste en forma en si conocida en un grupo carboxilo protegido. Así se obtiene un éster, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto diazoico adecuado, tal como un diazoalcano inferior, por ejemplo, diazometano o diazobutano, o un fenil-diazoalcano inferior, p.ej., difenildiazometano, si es necesario en presencia de un ácido Lewis, tal como por ejemplo, trifluoruro de boro, o por reacción con un alcohol adecuado para la esterización, en presencia de un agente de esterización, tal como de un carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, así como carbonildiimidazol, además, con una isócrea o isotioúrea N,N'-disustituida O- o bien S-sustituida, donde un sustituyente O y S son, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente terc.butilo, fenilalquilo inferior o cicloalquilo, y los N- o bien N' -sustituyentes son, p.ej., alquilo inferior especialmente isopropilo, cicloalquilo o fenilo, o según 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, p.ej., por tratamiento con cloruro oxalílico), los ésteres activados (formados, p.ej., con compuestos de N-hidroxinitrógeno, tal como N-hidroxisuccinimida) o los anhídridos mixtos (obtenidos, p.ej., con ésteres de alquilo inferior de ácido halógeno-fórmico, tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, o con haluros de ácido halogenoacético, tal como cloruro de ácido tricloroacético) por reacción con alcoholes, en caso dado en presencia de un base, tal como piridina.

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

Los anhídridos mixtos se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IA o 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 o un cloruro de ácido alcano inferior-carboxílico.

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

dos, en general los ésteres, así como también los ésteres activados arriba mencionados, o los anhídridos mixtos del ácido correspondiente con amoníaco o aminas, inclusive hidroxilamina, o hidrazinas.

5 Un grupo carboxilo protegido por un grupo sililo o estannilo orgánico se puede formar en forma en sí conocida, por ejemplo, tratando los compuestos de fórmulas IA o IB, donde R_2 significa hidroxilo, o las sales, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas, del mismo, con
10 un agente de sililización o estannilización adecuado, tal como uno de los agentes de sililización o estannilización arriba mencionados; véase por ejemplo, la patente británica nº 1.073.530 o bien la publicación de patente holandesa nº 67/17107.

15 Además, los sustituyentes funcionalmente 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 carboxilo esterizados o los grupos fosfónico O,O'-disustituidos, se pueden liberar según métodos en sí conocidos, por ejemplo, los arriba
20 descritos, o los sustituyentes funcionales libres en los grupos R_1^A , R_1^B y/o R_2 , tales como los grupos amino, hidroxilo, carboxilo o fosfónico libres, modificar funcionalmente según procedimientos conocidos, por ejemplo, acilar o bien esterizar o bien sustituir.

25 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 trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, en un grupo sulfonamino. Además, la mezcla de reacción, obtenida por reac-
30 ción de una sal de adición de ácido de una 4-guanilsemicarbazi-

da con nitrito sódico, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IA o IB donde por ejemplo, el grupo amino protector R_1^A representa un grupo amino en un grupo β -guanilureido. Además, en los compuestos con halógeno alifáticamente enlazado, por ejemplo, con una agrupación α -bromoacetilica, en caso dado sustituida, se puede hacer reaccionar con ésteres del ácido fosfórico, tal como compuestos de trialquilo inferior-fosfito y obtener así los correspondientes compuestos de fosfono.

Las sales de los compuestos de fórmulas IA y IB se pueden obtener en forma en sí 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 amoníaco 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 isocelétrico, 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.

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

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar según métodos en sí conocidos en los distintos isómeros, las mezclas de isómeros diastereómeros, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía de absorción (cromatografía de columna o de capa delgada) u otros procedimientos de separación adecuados. Los racematos obtenidos se pueden separar en los antípodas en la forma usual, en caso dado después de introducir agrupaciones formadoras de sal adecuadas, por ejemplo, por formación de una mezcla de sales diastereómeras con agentes formadores de sal ópticamente activos, separación de la mezcla en sales diastereómeras y transformación de las sales separadas en los compuestos libres o por cristalización fraccionada de disolventes ópticamente activos.

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.

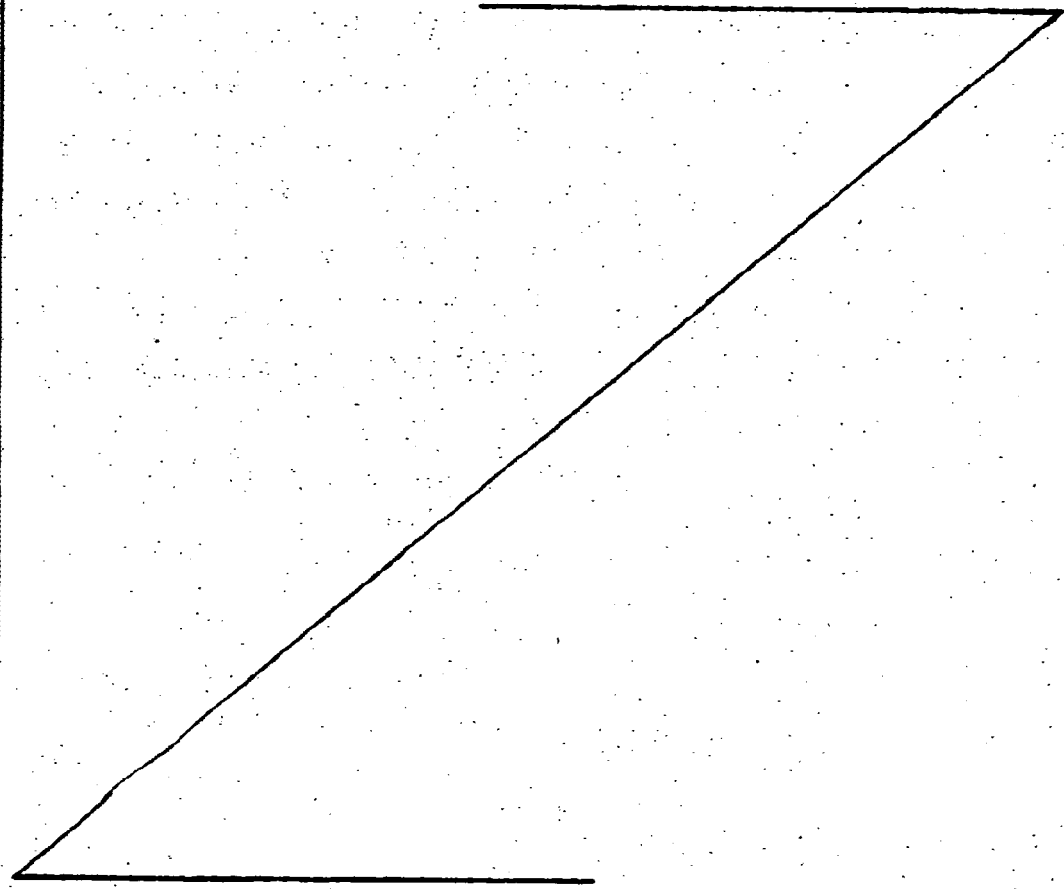
Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes.

En un compuesto de partida de fórmula II es el gru-

po de salida Y preferentemente un grupo $-SO_2-R_5$, donde R_5 tiene el significado indicado, especialmente, sin embargo, el significado preferente indicado.

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

10 Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados. Los compuestos cefem mencionados en los ejemplos poseen, en la posición 6 y 7, y los compuestos de azetidion mencionados en la posición 3 y 4, la configuración R.



Ejemplo 1

A la solución de 133 mg (0,2 moles) de una mezcla de isómeros, compuesta de 2-[4-(p-toluenosulfonil)fenoxi-acetamido-2-oxoazetidin-1-ilo]-3-metoxi-crotonato de p-nitrobencilo y del correspondiente éster de ácido isocrótónico en una proporción de aproximadamente 4:1, en 4 cc de tetrahidrofurano seco se gotea en el plazo de 5 minutos una solución de 60 µl (2 equivalentes) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno en 1 cc de tetrahidrofurano. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos se diluye con 20 cc de benceno, se enfría en el baño de hielo y se agita durante 10 minutos con 10 cc de una solución al 10 % de ácido cítrico. La capa orgánica se separa, se leva consecutivamente con solución saturada de sal común, solución al 10 % de bicarbonato sódico y solución de sal común. La solución seca sobre sulfato de magnesio se concentra por evaporación en vacío y el aceite amarillo obtenido se purifica por filtración cromatográfica en 4 g de gel de sílice lavado con ácido (2 kg de gel de sílice, agitado tres veces, cada una con 2 l de ácido clorhídrico durante 10 minutos, separación por decantación, lavado neutro con agua destilada, lavado ulterior con metanol y activación durante 60 horas a 120°) con benceno/éster acético 5:1 como eluyente. Las fracciones que contienen la mezcla de isómeros se reúnen y se concentran por evaporación en vacío. Se obtiene una mezcla de isómeros semi-sólida compuesta del 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo y del 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo en una proporción de aproximadamente 1:3 que en gel de sílice de Woelm (actividad III) con benceno/acetato de etilo 5:1 se puede se-

parar en los dos isómeros. El 7β -fenoxiacetamido-3-metoxi-
cef-2-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo de traslación más rá-
pida se recristaliza en cloruro metilénico/éter y tiene el
punto de fusión 129 - 131,5°C. El 7β -fenoxiacetamido-3-meto-
xi-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo de traslación más
lenta tiene el punto de fusión 140,5 - 142°C (en cloruro me-
tilénico/éter).

Los productos se pueden seguir elaborando como
sigue:

Una solución preparada a 0°C de 555 mg (1,11 mmol) de una mezcla en bruto compuesta de del 7β -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo y del 7β -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo en proporción de aproximadamente 3:1 en 33 cc de tetrahidrofurano se mezcla bajo agitación con 16 cc de una solución 0,1-n de hidróxido potásico previamente enfriada a 0°C. La mezcla se sigue agitando durante 5 minutos a 0°C, después se mezcla con 100 cc de agua de hielo y 100 cc de cloruro metilénico previamente enfriado y se agita brevemente. La adición de 1 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico produce una separación de las dos fases. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se vuelve a lavar con 20 cc de cloruro metilénico, después se recubre con 50 cc de cloruro metilénico y se acidifica con 20 cc de ácido clorhídrico 2-n. Después de agitar se separa la fase orgánica y la solución ácido clorhídrica se extrae aún dos veces, cada una con 10 cc de cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se recristaliza en cloruro metilénico/dietiléter/pentano y da el ácido 7β -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato.

carboxílico del punto de fusión 142 - 145°C.

Los productos de partida se puedan obtener como sigue:

- 5 a) Una solución de 36,6 g (0,1 moles) de 1 β -óxido de ácido 6-fenoxiacetamidopenicilánico, 11,1 cc (0,11 moles) de trietilamina y 23,8 g (0,11 moles) 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 a continuación 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-fenoxiacetamidopenicilano de p-nitrobencilo cristalino, incoloro, funde a 179 - 180°C.
- 10
- 15 b) Una solución de 5,01 g (10 mmoles) de 1 β -óxido de 6-fenoxiacetamidopenicilano de p-nitrobencilo y 1,67 g (10 mmoles) de 2-mercaptobenzotiazol en 110 cc de tolueno seco se hierve durante 4 horas bajo reflujo en atmósfera de nitrógeno. La solución se concentra por destilación a unos 25 cc y se diluye con unos 100 cc de éster. El producto precipitado se recristaliza en cloruro metilénico-éster y se obtiene el 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxoasetidin-1-il]-3-metilen-butirato de p-nitrobencilo del punto de fusión 138 - 141°C.
- 20
- 25 c) A una solución de 3,25 g (5,0 mmoles) de 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoasetidin-1-il]-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo en 200 cc de acetona/agua 9:1 (v/v) se agregan 1,06 g de nitrato de plata finamente pulverizado. Inmediatamente a continuación se introduce la solución de 890 mg (5 mmoles) de p-toluenosulfonato de sodio en
- 30 100 cc de la misma mezcla de disolventes (en el plazo de 10

minutos). 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 étericos reunidos se secan sobre sulfato sódico y suministran; después de concentrar por evaporación el 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo sólido, amarillo claro. Cromatograma de capa delgada en gel de sílice (tolueno/acetato de etilo 2:1): valor Rf = 0,24; espectro infrarrojo (en CH₂Cl₂): bandas características en 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.

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

ci) A una solución de 3,25 g (5,0 mmoles) de 2- $\sqrt{4}$ -(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo en 200 cc de acetona/agua 9:1 (v/v) se le agregan 1,58 g (1,2 equivalentes) de p-toluenosulfinato de plata, en porciones durante 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- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo se obtiene en rendimiento cuantitativo.

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

cii) El 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-metilenbutirato de p-nitrobencilo se puede obtener también análogo al ejemplo lci) de 3,25 g de 2- $\sqrt{4}$ -(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-metilenbutirato de p-nitrobencilo y 1,87 g (2 equivalentes) de di-p-toluenosulfinato de cobre-II en rendimiento cuantitativo.

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 se separar por filtración se seca la sal durante 12 horas en vacío a 60°C.

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

El di-p-toluenosulfinato de estaño-II se obtiene por reacción de cloruro de estaño-II (2H₂O) y p-toluenosulfinato de sodio en agua. Después de separar por filtración y lavar con agua se seca la sal durante unas 12 horas en vacío a 50 - 60°C.

civ) El 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-metilenbutirato de p-nitrobencilo se puede obtener también análogo al ejemplo lci) de 130 mg de 2- $\sqrt{4}$ -(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 se obtiene por reacción de di-acetato de mercurio-II y p-toluenosulfina-

to de sodio en agua.. Después de separar por filtración y lavar con agua se seca la sal durante unas 12 horas en vacío a 50 - 60 °C.

5 d) En una solución de 1,92 g (3,0 μ moles) de 2-(4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il)-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo en 30 cc de acetato de metilo seco se introducen a -78 °C en el plazo de 33 minutos 1,1 equivalentes de ozono. Inmediatamente a continuación se retira el ozono en exceso mediante una corriente de nitrógeno (15 minutos a -78 °C). Agréganse 2,2 cc de sulfuro dimetílico (10 equivalentes) y la solución se calienta a temperatura ambiente. Después de reposar durante 5 horas se separa el disolvente por destilación en vacío y el aceite incoloro residual se recoge en 100 cc de benceno. La solución bencénica se lava tres veces con porciones de 50 cc de solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio y en vacío se concentra por evaporación hasta sequedad. Después de recrystalizar el residuo en tolueno se obtiene el 2-(4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il)-3-hidroxicrotonato de p-nitrobencilo del p.f. 159 - 160 °C.

10
15
20
25
30 di) El 2-(4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il)-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo en bruto, obtenido según el ejemplo 1.c) se disuelve en 20 cc de acetato de metilo y se ozoniza a -70 ° hasta que según el cromatograma de capa delgada no exista ya ningún producto de partida. Seguidamente se conduce una corriente de 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 no se puede apreciar ningún ozónido. La mezcla

se diluye con acetato de etilo, la fase acuosa se separa y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y en vacío se libera del disolvente. El producto en bruto se disuelve en 3 cc de cloruro metilénico y se agregan 15 cc de tolueno. El precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se recrystaliza en metanol y se agrega el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de p-nitrobencilo del punto de fusión 159-160°C.

e) Una solución de 1,93 g de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-oxobutirato de p-nitrobencilo (3,0 mmoles) en 15 cc de cloroformo seco se enfría a 0°C y en el transcurso de 10 minutos se mezcla con 6 cc de una solución etérica de diazometano (0,75 molar, correspondiente a 1,5 equivalentes). La mezcla se agita durante dos horas a 0°C, el diazometano en exceso se retira con una corriente de nitrógeno y el disolvente se extrae en vacío. El producto en bruto se purifica por filtración a través de gel de sílice de Woelm (actividad III, 40 veces su cantidad) con benceno/éster acético 5:1. El aceite incoloro obtenido después de separar el disolvente por destilación cristaliza al reposar. Después de recrystalizar en cloruro metilénico-éster se obtiene una mezcla de isómeros, compuesta del 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxicrotonato de p-nitrobencilo y el correspondiente éster de ácido isocrotónico en una proporción de aproximadamente 4:1. Punto de fusión de la mezcla: 155 - 156,5°C.

Ejemplo 2

Una solución de 279 mg de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato

de difenilmetilo (0,428 mmoles) en 4 cc de cloroformo y 1 cc de hexametildisilazano se calienta durante una hora bajo reflujo, se evapora en vacio y el residuo oleinoso se seca en alto vacio durante una hora. El producto en bruto sililizado se compone del 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-trimetilsililoxicrotonato de difenilmetilo y el correspondiente isocrotonato de difenilmetilo.

El producto en bruto obtenido se recoge en 3 cc de cloroformo seco, se enfría a 0°C y bajo nitrógeno y agitación se mezcla con 0,069 cc (0,47 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno. Después de una hora de duración de la reacción se mezcla la solución con 0,3 cc de ácido acético y se diluye con cloroformo. La solución clorofórmica se lava con ácido sulfúrico diluido, agua y solución diluida de bicarbonato sódico. Las fases acuosas se extraen con cloroformo, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación en vacio. Se obtiene el 7β-fenoxiacetamido-3-hidroxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en bruto. Valor Rf: 0,13 (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 3:1).

El producto en bruto obtenido se recoge en metanol y a 0°C se mezcla con un exceso de solución etérica de diazometano. Después de una duración de la reacción de 5 minutos se concentra la solución totalmente por evaporación y el residuo oleinoso se cromatografía sobre gel de sílice en placas de capa gruesa (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 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo; punto de fusión 120°C (en éster). Espectro de absorción infrarrojo (en CHCl₃): 3310, 1775, 1700, 1690,

1600 cm^{-1} .

El producto de partida se obtiene como sigue:

5 a) De 100 g (27,3 mmoles) de 1 β -óxido de ácido 6-fenoxiacetamido-penicilánico, 500 cc de dioxano y 58,4 g (30 mmoles) de difenilmetildiazometano se obtiene después de unas 2 horas el 1 β -óxido de 6-fenoxi-acetamidopenicilanato de difenilmetilo; punto de fusión: 144 - 146 $^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo/éter de petróleo).

10 b) Análogo al ejemplo 1 b) se obtiene de 292 g (55 mmoles) de 1 β -óxido de 6-fenoxi-acetamido-penicilanato de difenilmetilo y 99 g (59,5 mmoles) de 2-mercaptobenzotiazol el 2-[4-(p-benzotiazol-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilen-butirato de difenilmetilo; punto de fusión 140 - 141 $^{\circ}\text{C}$ (en tolueno/éter).

15 c) Análogo al ejemplo 1 c) se obtiene de 10 g (14,7 mmoles) de 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilenbutirato de difenilmetilo en 50 cc de acetato de etilo, 4,92 g (24,98 mmoles) de p-tolueno-sulfinato de plata finamente pulverizado y agitación durante 7 ho-
20 ras a temperatura ambiente el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-metilenbutirato de difenilmetilo. Valor $R_f = 0,28$ (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 3:1); Espectro infrarrojo (CHCl_3): 1782, 1740, 1695, 1340, 1150 cm^{-1} .

25 El 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-metilenbutirato de difenilmetilo se puede obtener también como sigue:

30 ci) Una suspensión de 106,5 g de 1 β -óxido de 6-fenoxi-acetamido-penicilanato de difenilmetilo y 33,8 g de 2-mercaptobenzotiazol en 900 cc de tolueno y 9 cc de ácido acético gla

cial se hierve bajo nitrógeno durante 2 horas en un separador de agua, separándose unos 4,5 cc de agua. La solución se enfría a temperatura ambiente, en el plazo de 1 hora se mezcla en porciones con un total de 85,5 g de p-toluenosulfonato de plata y a continuación se sigue agitando durante 2 horas a 22°C. La mezcla se filtra a través de Hyflo y el filtrado se lava dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra en vacío a un litro aproximadamente, se descolorea con 30 g de norita y se evapora. La espuma amarilla obtenida se cristaliza en cloruro metilénico/dietiléter. Punto de fusión 79 - 82°C. Valor Rf = 0,55 (gel de sílice); tolueno/acetato de etilo 3:1). De las leñas madre se pueden obtener por cristalización en cloruro metilénico/dietiléter ulteriores cantidades de la sustancia.

d) Análogo al ejemplo 1 d) se obtiene de 10,8 g (16,2 mmoles) de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-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]-3-hidroxi-crotonato de difenilmetilo; punto de fusión 142 - 143°C (en éter/pentano).

La ozonización se puede realizar también a 0°C:

En una solución de 9,23 g (13,8 mmoles) de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilen-butirato de difenilmetilo en 960 cc de cloruro metilénico se introducen a 0° en el plazo de 19 minutos 15,2 mmoles de ozono. La solución de reacción clara se mezcla con 10 cc de sulfuro dimetílico y se agita durante 20 minutos a 5°C. Después de concentrar por evaporación en vacío a la trampa de

agua y secar el residuo en alto vacío se obtiene una espuma amarillo clara que cristaliza en cloruro metilénico/hexano; Punto de fusión del 2-[4-(p-toluenosulfonil)tió]-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo obtenido en 134 - 138°C. Cromatograma de capa delgada: valor Rf ~ 0,46 (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 3:1).

Ejemplo 3

Una solución de 301 mg (0,462 mmoles) de 2-[4-(p-toluenosulfonil)tió]-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo en 3 cc de 1,2-dimetoxietano no se mezcla bajo atmósfera de nitrógeno con 0,12 cc de bis-trimetilsilil-acetamida (0,508 mmoles) y se agita durante una hora a temperatura ambiente. La solución se concentra totalmente por evaporación y el residuo oleñoso se seca durante una hora en alto vacío. El producto en bruto sililizado se recoge en 3 cc de 1,2-dimetoxietano secado y después de enfriar a 0°C se mezcla con 0,075 cc (0,508 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno. Después de una duración de la reacción de 6 horas a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se mezcla con 0,3 cc de ácido acético y se diluye con cloruro metilénico. La solución cloruro metilénica se lava consecutivamente con ácido sulfúrico diluido, agua y solución diluida de bicarbonato. Las fases acuosas se extraen con cloruro metilénico, las fases orgánicas se secan con sulfato sódico, se concentran por evaporación en vacío y se seca en alto vacío. Se obtiene el 7β-fenoxiacetamido-3-hidroxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo. Una solución del producto en bruto en cloroformo se mezcla a 0°C con un exceso de una solución etérica de diazometano y se deja reposar durante 5 minu-

tos a 0°C. A continuación se concentra totalmente y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice como indicado en el ejemplo 2. Se obtiene el 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-am-4-carboxilato de difenilmetilo; valor Rf = 0,19 (gel de sílice; tolueno/éster acético 3:1); punto de fusión 120°C (en éter); espectro infrarrojo (en CHCl₃): 3310, 1775, 1710, 1690, 1600 cm⁻¹.

Ejemplo 4

Una solución de 100 mg (0,15 mmoles) de una mezcla de isómeros compuesta del 2-[4-(p-toluenosulfonil)tió]-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el correspondiente isocrotonato en 4 cc de 1,2-dimetoxietano seco se mezcla bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno con 0,045 cc (0,3 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno. La solución se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 40 minutos, después se enfría con hielo y se mezcla con 0,1 cc de ácido acético. La solución diluida con cloruro metilénico se lava consecutivamente con ácido sulfúrico diluido, agua y solución diluida de bicarbonato. Las fases acuosas se extraen con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico, se concentra por evaporación y en alto vacío se libera totalmente del disolvente. El residuo oleaginoso se cromatografía sobre una placa gruesa de gel de sílice (eluyente tolueno/éster acético 3:1, revelado una vez). Las dos zonas en Rf = 0,19 y 0,4 respectivamente se extraen juntas con éster acético y la solución resultante se concentra totalmente por evaporación. Se obtiene un producto oleaginoso que se compone de 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-am-4-carboxilato de difenilmetilo y del isómero 7β-fenoxi-acetamido-3-metoxi-cef-2-am-4-carboxilato

de difenilmetilo en una proporción de 1:4. $R_f = 0,14$ ó bien 0,32 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 3:1); espectro infrarrojo (en CHCl_3): 3400, 3310, 1785, 1770, 1750, 1710, 1690, 1630, 1600 cm^{-1} .

5 La mezcla de isómeros empleada como producto de partida se puede obtener, a través de los correspondientes derivados de 2-benzoxazol, como sigue:

aviii) Una solución de 10 g de 1 β -óxido de 6-fenoxiacetamido-penicilinato de difenilmetilo y 3 g de 2-mercaptobenzotio en 25 cc de tetrahidrofurano seco se evapora totalmente en vacío. La espuma residual se calienta en vacío a la trampa de agua durante 70 minutos a 120^o C (temperatura del baño de aceite). El residuo de fusión se cromatografía, después de enfriar, en 500 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo 6:1 y después 3:1. Se obtiene el 2-[4-(benzoxazol-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-metilenbutirato de difenilmetilo en forma de una espuma blanca; espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,6, 5,75, 5,90, 6,7 μ .

20 aix) Análogo a uno de los ejemplos 1c hasta 1civ) o análogo al ejemplo 2c) se transforma el 2-[4-benzoxazol-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilen-butirato de difenilmetilo en el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-metilbutirato de difenilmetilo que, según el ejemplo 2d) se transforma en el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo.

25 a) La mezcla de isómeros empleada como producto de partida se puede obtener análogo al ejemplo 1 e) de 4 g (6,14 mmoles) de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetam

30 -2-

-oxo-azetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo y un exceso de solución etérica de diazometano. La mezcla de isómeros obtenida, compuesta de 2-[4-(p-toluenosulfonil)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el correspondiente isocrotonato de difenilmetilo (aproximadamente 3:1) cristaliza en acetato de etilo/pentano y tiene el punto de fusión 150 - 152°C.

Ejemplo 5

Una solución de 300 mg (0,45 mmoles) de la mezcla de isómeros cristalizada, obtenida según el ejemplo 4.a) compuesta de 2-[4-(p-toluenosulfonil)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el correspondiente éster de ácido isocrotónico en 4 cc de 1,2-dimetoxietano seco se agita a temperatura ambiente, bajo nitrógeno con 0,134 cc (0,9 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno. Después de una duración de la reacción de 40 minutos se enfría la solución a 0°C y se mezcla con 0,4 cc de ácido acético y a continuación con 180 mg (1,36 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico (al 85 %). La solución se agita durante 10 minutos a 0°C bajo nitrógeno, se diluye con cloroformo y se lava con ácido sulfúrico diluido/tiosulfato sódico, agua y solución diluida de bicarbonato sódico. Las fases acuosas se extraen con cloroformo, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se concentra por evaporación en vacío y en alto vacío se libera del disolvente. El producto en bruto obtenido se separa en placas de capa gruesa de gel de sílice (eluyente éster acético, revelado una vez). El gel de sílice de la zona con Rf = 0,51 se extrae con éster acético, la solución resultante se concentra por evaporación y el

residuo se seca en alto vacío. Como residuo oleaginoso se obtiene el 1β -óxido de 7β -fenoxi-acetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, que cristaliza en cloruro metilénico/pentano; p.f. 115 - 120°C.

5 Mediante extracción del gel de sílice de la zona con $R_f = 0,22$ con éster acético, concentración de la solución en el evaporador rotativo y secado del residuo oleaginoso se puede obtener el 1α -óxido de 7β -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo; p.f. 175.- 180°C (en cloroformo)

10 Los 1-óxidos obtenidos se pueden seguir elaborando como sigue:

15 a) Una solución de 150 mg (0,275 mmoles) de 1β -óxido de 7β -fenoxi-acetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 3 cc de cloruro metilénico y 0,1 cc de dimetilformamida se mezcla, después de enfriar a 0°C, con 188 mg (1,37 mmoles) de tricloruro de fósforo. La solución se agita a 0°C durante 30 minutos, se diluye con cloruro metilénico y se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrae con cloruro metilénico, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación en vacío. El 7β -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo se recrystaliza en éster; punto de fusión 120°C.

20 b) Una solución de 2,0 g (3,78 mmoles) de 7β -fenoxi-acetamido-3-metoxi-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en 5 cc de cloruro metilénico se mezcla con 0,87 cc de anisol, se enfría a 0°C y después de agregar 1,2 cc de ácido trifluoroacético se deja reposar durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío y el residuo se c. Esta-

25

30

liza en acetona/éter. Se obtiene el ácido 7 β -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico del punto de fusión 170°C (descomposición).

5 c) A una suspensión de 2,55 g (7 mmoles) de ácido 7 β -fenoxi-acetamido-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 le 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
10 clara que se forma se enfría a -20°C, se mezcla con 1,6 g (7,7 mmoles) de pentacloruro fosfórico sólido y se 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 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
15 -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 unos 0°C, se agregan unos 4,5 cc de tri-n-butilamina en porciones, hasta que las muestras diluidas con agua asuman 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
20 y se recristaliza en agua/dioxano. El dioxanato del hidrocloruro del ácido 7 β -amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico tiene un punto de fusión de más de 300°C. Cromatograma de capa delgada: valor Rf = 0,17 (gel de sílice; sistema n-butanol/tetracloro-carbono/metanol/ácido fórmico/agua 30 : 40 : 20 : 5 : 5).
25 : 5).
30

Del dioxanato del hidrocioruro obtenido se puede obtener por mezcla con una solución acuosa al 20 % del mismo con lejía sódica 2-n hasta un pH de 4,1 (punto isoelectrico) el zwitterion 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 de más de 300°C. Espectro ultravioleta (en solución de bicarbonato sódico 0,1-n): $\lambda_{max} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7600$). Cromatograma de capa delgada (gel de sílice, el mismo sistema); $[\alpha]_D^{20} = +232^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1; solución de bicarbonato sódico 0,5-n).

d) Una suspensión de 1 g (2,82 mmoles) de dioxanato de hidrocioruro de 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 hidrocioruro de cloruro D- α -fenilglicílico sólido. Cinco minutos más tarde 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, después se mezcla con 0,5 cc de metanol, con lo que se precipita el hidrocioruro del ácido 7 β -(D- α -fenilglicilamino)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico en forma cristalina. 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 de la sal interna del ácido 7 β -(D- α -fenilglicilamino)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico precipitada 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 0,1-n); cromatograma de capa del

gada (gel de sílice): valor $R_f \sim 0,18$ (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67 : 10 : 23). Espectro ultravioleta (en solución acuosa 0,1-n de bicarbonato sódico): $\lambda_{max} = 269 \mu$ ($\xi = 7000$); espectro infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,72, 5,94, 6,23 y 6,60 μ .

Ejemplo 6

Una solución de 200 mg (0,254 mmoles) de 2-(4-(p-toluenosulfoniltio)-3-(D- α -terc.butiloxycarbonilamino- α -fenilacetilamino)-2-oxoazetidín-1-il)-3-metoxicrotonato de difenilmetilo en cc de dimetilformamida se agita con 57 μ l (0,38 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se mezcla con acetato de etilo y se lava con agua y con ácido clorhídrico 2-n hasta la reacción ácida y con solución acuosa saturada de cloruro sódico hasta la reacción neutra. La fase orgánica 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 como eluyente. Se obtiene el 7 β -(D- α -terc.butilcarbonilamino- α -fenilacetilamino)-3-metoxi-cef-2-em-4 α -carboxilato de difenilmetilo del punto de fusión 166 - 168°C (cloruro metilénico/pentano); cromatograma de capa delgada (gel de sílice dietiléter): valor $R_f \sim 0,51$; espectro ultravioleta (en etanol): $\lambda_{max} = 257 \mu$ ($\xi = 3500$); espectro infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,96, 5,63, 5,74, 5,85 (escalón), 5,92, 6,16, 6,64, y 6,72 μ ; y el 7 β -(D- α -terc.butilcarbonilamino- α -fenilacetilamino)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo del punto de fusión 162 - 163°C (dietiléter); cromatograma de capa delgada: valor $R_f \sim 0,33$ (gel de sílice)

ce; dietiléter); espectro ultravioleta (en etanol): $\lambda_{\max} = 265 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6600$); $280 \text{ m}\mu$ (escalón) ($\epsilon = 6200$); espectro infrarrojo (en cloruro metilénico): 2,92, 5,58, 5,64 (escalón), 5,82, 6,22 y 6,67 μ .

5 Los compuestos obtenidos se pueden seguir elaborando como sigue:

a) Una mezcla de 8,8 g de 7β -(D- α -terc.butiloxi-carbonilamino- α -fenil-acetilemino)-3-metoxi-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo, 8,6 cc de anisol y 145 cc de ácido trifluoracético se agita durante 15 minutos a 0° , después se mezcla con 400 cc de tolueno previamente enfriado y se evapora bajo presión reducida. El residuo se seca bajo alto vacío, se digiere con dietiléter y se separa por filtración. Se obtiene así en forma pulverulenta el trifluoracetato del ácido 7β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-metoxi-3-cefen-4-carboxílico que se disuelve en 20 cc de agua. Se lava dos veces, cada una con 25 cc de acetato de etilo y el pH se ajusta con una solución al 20 % de trietilamina en metanol a aproximadamente 5 con lo que se forma un precipitado incoloro. Se agita durante una hora en el baño de hielo, se agregan entonces 20 cc de acetona y se deja reposar durante 16 horas a unos 4°C . El precipitado incoloro se separa por filtración, se lava con acetona y dietiléter y se seca bajo presión mas reducida. Se obtiene así en forma de un polvo microcristalino el ácido 7β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-metoxi-3-cefen-4-carboxílico como sal interna que, además, se presenta en forma de un hidrato, p.f. $174 - 176^\circ\text{C}$ (bajo descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +149^\circ$ (c = 1,03 en ácido clorhídrico 0,1-N); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; revelado con iodo): $R_f \sim 0,36$ (sistema n-butanal/piridina/ácido acético/agua 40:24:6:30); espectro

10

15

20

25

30

de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico): $\lambda_{\max} = 267 \mu$ ($\epsilon = 6200$); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características entre otras en 5,72 μ , 5,94 μ , 6,23 μ y 6,60 μ .

5 b) Una mezcla de 0,063 g de 7 β -(D- α -terc.butiloxi-carbonilamino- α -fenilacetilamino)-3-metoxi-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo, 0,1 cc de anisol y 1,5 cc de ácido trifluoracético se deja reposar durante 15 minutos a 0°C y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se digiere con dietiléter, se separa por filtración y se seca. El trifluoracetato del ácido 7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-metoxi-2-cefem-4 α -carboxílico pulverulento e incoloro así obtenible se disuelve en 0,5 cc de agua y el pH de la solución se ajusta a unos 5 mediante adición gota a gota de una solución el 10 % de trietilamina en metanol. Se agita durante una hora en el baño de hielo, el precipitado incoloro se separa por filtración y se seca en alto vacío. Se obtiene así el ácido 7 β -(D- α -fenil-glicilamino)-3-metoxi-2-cefem-4 α -carboxílico como sal interna; cromatograma de capa delgada (gel de sílice, revelado con iodo): $R_f \sim 0,44$ (sistema: n-butanol/piridina/ácido acético/agua 40:24:6:30); espectro de absorción ultravioleta (en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico): $\lambda_{\text{escalón}} = 260 \mu$.

25 c) Una solución enfriada a 0°C de 0,63 g de 7 β -(D- α -terc.butiloxi-carbonilamino- α -fenil-acetilamino)-3-metoxi-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 25 cc de cloruro metilénico se mezcla con una solución de 0,20 g de ácido 3-cloroperbenzoico en 5 cc de cloruro metilénico. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C, se mezcla con 50 cc de cloruro metilénico y consecutivamente se lava con en cada caso 25 cc

de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cristaliza de una mezcla de cloruro metilénico y dietiléter; se obtiene así el 1-óxido del 7β-(D-α-terc.butiloxicarbonilamino-α-fenil-acetil-amino)-3-metoxi-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo en forma de agujas incoloras, p.f. 172 - 175°C; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf ~ 0,44 (sistema: acetato de etilo; revelado con vapor de yodo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol): $\lambda_{\max} = 277 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7200$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,96 μ , 5,56 μ , 5,71 μ , 5,83 μ , 5,90 μ , 6,27 μ y 6,67 μ .

15 a) Una solución enfriada a -10°C de 1,30 g de 1-óxido de 7β-(D-α-terc.butiloxicarbonilamino-α-fenil-acetil-amino)-3-metoxi-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo en 30 cc de dimetilformamida se mezcla, bajo exclusión de aire, con 2,80 g de tricloruro de fósforo. Después de reposar durante 20 15 minutos se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de hielo y una solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico; la mezcla acuosa se extrae dos veces, cada una con 100 cc de acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cromatografía en gel 25 de sílice; se eluye con dietiléter el 7β-(D-α-terc.butiloxicarbonilamino-α-fenil-acetil-amino)-3-metoxi-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo amorfo como sustancia cromatográficamente pura, Rf ~ 0,39 (sistema: dietiléter; revelado con vapor de yodo), $[\alpha]_D = 1^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,981 en cloroformo); 30

espectro de absorción ultravioleta (en etanol): $\lambda_{\text{max}} = 264 \mu$ ($\epsilon = 6300$); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en $2,94 \mu$, $5,62 \mu$, $5,84 \mu$, $5,88 \mu$, $6,25 \mu$ y $6,70 \mu$.

5

El producto de partida se puede obtener como sigue:

10 e) Una solución enfriada a -15°C de $31,2 \text{ g}$ ($0,12$ mmoles) de D-N-terc.butiloxicarbonil-fenilglicina y $16,7 \text{ cc}$ ($0,12$ mmoles) de trietilamina en 300 cc de tetrahidrofurano se mezcla con $16,5 \text{ cc}$ ($0,12$ mmoles) de cloroformiato de isobutilo y se agita durante 30 minutos a -10°C . A continuación se agrega una solución de $21,6 \text{ g}$ ($0,10$ mmoles) de ácido 6-aminopenicilínico y $15,4 \text{ cc}$ ($0,11$ mmoles) de trietilamina en 300 cc de tetrahidrofurano/agua 2:1. La mezcla de reacción se

15 agita durante 1 hora a 0°C y durante 2 horas a temperatura ambiente manteniéndose el pH constante en unos $6,9$ mediante adición de trietilamina. La mezcla de reacción se ajusta a 5°C con ácido fosfórico a un pH de $2,0$, se satura con cloruro sódico y se extrae tres veces, cada una con 500 cc de acetato de etilo, la fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La N-terc.butiloxicarbonil-ampicilina en bruto obtenida en forma de una espuma amarillo claro tiene en el cromatograma de capa delgada el valor $R_f \approx 0,65$ (gel de sílice; acetato de etilo/n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:21:21:6:10).

25 f)

Una solución de $57,22 \text{ g}$ de N-terc.butiloxicarbonil-ampicilina en bruto en 100 cc de ácido acético glacial se mezcla en el plazo de 10 minutos con $21,6 \text{ cc}$ de peróxido de hidrógeno al 30% ($0,25$ moles) y se agita durante $2,5$ horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte

30

a continuación en 2 litros de agua de hielo y se separa por filtración el 1-óxido de N-terc.butiloxicarbonil-ampicilina en forma de un precipitado voluminoso, se lava bien con agua y se seca en vacío. Mediante extracción del filtrado con acetato de etilo se pueden obtener ulteriores cantidades de 1-óxido de N-terc.butiloxicarbonil-ampicilina en bruto. Cromatograma de capa delgada (gel de sílice; acetato de etilo/n-butanol/piridina/ácido acético/agua 42:21:21:6:10) valor Rf ~0,30.

5
10
15
20
g) Una mezcla de 67,7 g de 1-óxido de N-terc.butiloxi-carbonil-ampicilina en bruto en 380 cc de dioxano se mezcla con una solución de 42 g (0,23 moles) de difenildiazometano en 130 cc de dioxano y se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Después de agregar 5 cc de ácido acético glacial se evapora en vacío. El residuo se digiere con éter de petróleo, el extracto de éter de petróleo se desecha y el residuo se cristaliza en cloruro metilénico/éter/hexano. Se obtiene el éster difenilmetílico del 1-óxido de N-terc.butiloxicarbonil-ampicilina del punto de fusión 164 - 166°; $[\alpha]_D^{20} +117^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1, CHCl₃); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,91, 2,94, 5,54, 5,69, 5,82 (escalón), 5,88, 6,60, 6,68 μ ; cromatograma de capa delgada: valor Rf ~0,23 (gel de sílice; tolueno/éter acético 3:1).

25
30
h) Una mezcla de 11,2 g (17,7 μ moles) de éster difenilmetílico de 1-óxido de N-terc.butiloxicarbonil-ampicilina y 3,26g (19,5 μ moles) de mercaptobenzotiazol en 170 cc de tolueno se hierve durante 3 horas en un aparato de reflujo con separador de agua y a continuación se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 3:1 como eluyente y da el 2-4-(benzotiazol-2-*il*itio)-

3-(α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenilacetilamino)-2-oxoazetidín-1-il/3-metilenbutirato de difenilmetilo, cromatograma de capa delgada: valor Rf \sim 0,37 (gel de sílice; tolueno/éster acético 3:1); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,94, 5,64, 5,76, 5,86 (escalón), 5,91 y 6,71 μ .

5

i) Una solución de 2,34 g (3,0 mmoles) de 2-(4-(benzotiazol-2-iliditio)-3-(α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenilacetilamino)-2-oxoazetidín-1-il/3-metilen-butirato de difenilmetilo en 30 cc de acetona/agua 9:1 se mezcla a 0°C con 0,868 g (3,46 mmoles) de toluenosulfonato de plata y se agita durante 1 hora en el baño de hielo. Se separa por filtración del precipitado obtenido. El filtrado se recoge en tolueno y se agita con solución de cloruro sódico acuosa saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y da, después de evaporar el 2-(4-(p-toluenosulfoniltio)-3-(α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenilacetilamino)-2-oxoazetidín-1-il/3-metilenbutirato de difenilmetilo amorfo, cromatograma de capa delgada: valor Rf \sim 0,33 (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 3:1); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,93, 5,57, 5,70, 5,82, 6,21 y 6,65 μ .

10

15

20

j) En una solución enfriada a -70°C de 2,30 g (3,0 mmoles) de 2-(4-(p-toluenosulfoniltio)-3-(α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenilacetilamino)-2-oxoazetidín-1-il/3-metilen-butirato de difenilmetilo en 230 cc de cloruro metilénico se introduce durante 7 minutos una corriente de ozono/oxígeno (0,5 mmoles de ozono por minuto). Después de agregar 1 cc de sulfuro dimetílico se sigue agitando la solución durante 1 hora sin enfriar, después se evapora en vacío. El residuo se recristaliza en cloruro metilénico/éster/hexano y da el

25

30

- 5 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-(α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo del punto de fusión 182 - 184°C; espectro ultravioleta (etanol): λ_{\max} = 259 m μ (ϵ = 13400); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,92, 5,59, 5,83, 5,92, 6,03 (escalón), 6,18, 6,68 μ ; cromatograma de capa delgada: valor Rf \sim 0,55 (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 1:1).
- 10 k) Una solución de 0,54 g (0,7 μ moles) de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-(α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenilacetilamino)-2-oxo-azetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo en 20 cc de cloruro metilénico/metanol 1:1 se agita a 0°C con un exceso de una solución etérica de diazometano durante 15 minutos y a continuación se evapora en vacío.
- 15 La cromatografía de capa delgada preparativa del residuo en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 1:1 como eluyente y elución de la zona visible bajo luz ultravioleta suministra el 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-(α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenil-acetilamino)-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo, que se recristaliza de cloruro metilénico/dietiléter/hexano. Punto de fusión 204 - 206°C; espectro ultravioleta (etanol): λ_{\max} = 259 m μ (ϵ = 16000); espectro infrarrojo (nujol): bandas características en 2,93, 5,58, 5,80, 5,84, 5,93, 6,24, 6,57 μ ; cromatograma de capa delgada: valor Rf \sim 0,33 (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 1:1).
- 25

Ejemplo 7

Una mezcla de 670 mg (1 μ mol) de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo, 6,7 cc de 1,2-dimetoxietano y 0,22

cc de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno se agita durante 25 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluye con tolueno y consecutivamente se lava con ácido clorhídrico 2-n, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo da después de cromatografía de capa delgada preparativa en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 1:1 el 7 β -fenilacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 α -carboxilato de difenilmetilo del punto de fusión 166 - 169 $^{\circ}$ C (en cloruro metilénico/hexano), espectro ultravioleta (etanol): $\lambda_{max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4500$), espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,93, 5,62, 5,73, 5,93, 6,66 μ , valor Rf $\sim 0,54$ (gel de sílice); sistema tolueno/acetato de etilo 1:1) y el 7 β -fenilacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo amorfo; espectro ultravioleta (etanol): $\lambda_{max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6350$), 264 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 6350$), 282 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 5600$) (escalón), espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,94, 5,63, 5,83, 5,94, 6,26, μ , valor Rf $\sim 0,37$ (gel de sílice, sistema tolueno/acetato de etilo 1:1) en una proporción de 8:1.

La ulterior elaboración se puede realizar como sigue:

El 7 β -fenilacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 α -carboxilato de difenilmetilo se puede transformar análogo al ejemplo 17 c) en el 1-óxido del 7 β -fenilacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo del punto de fusión 152 - 155 $^{\circ}$ (en acetona/dietiléter), valor Rf $\sim 0,31$ (gel de sílice; sistema acetato de etilo); espectro ultravioleta (en etanol al 95 %): $\lambda_{max} = 288 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3610$) y escalón en $\lambda =$

247 μ ; espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,94, 5,59, 5,81, 5,95, 6,22 y 6,61 μ .

5 Un producto más puro, que se compone principalmente del 1 β -óxido del 7 β -fenilacetamido-3-metoxi-^{4,4'}cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo se puede obtener de la manera siguiente:

10 Una solución de 6,7 g (10 mmoles) de 2-(4-(p-toluenosulfonil)-3-fenilacetamido-2-oxo-^{4,4'}zetidin-1-il)-3-metoxiisocrotonato de difenilmetilo en 67 cc de tetrahidrofurano absoluto se agita con 2,28 cc (15 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno durante 15 minutos a 20°C, se mezcla con 0,7 cc de ácido acético glacial y a continuación se evapora en vacío. El residuo oleinoso oscuro se disuelve en 30 cc de cloruro metilénico y se agita consecutivamente con 15 cc de agua, 10 cc de ácido clorhídrico 0,5-n, 10 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 10 cc de agua. Las fases acuosas se extraen ulteriormente con 10 cc de cloruro metilénico, los extractos orgánicos se reúnen y a 0°C se agitan en el baño de hielo con 2,24 cc de ácido peracético al 40 % durante 15 minutos. La mezcla de reacción se mezcla a continuación con una solución de 1,50 g (6 moles) de pentahidrato de tiosulfato sódico en 20 cc de agua, se agita durante 10 minutos y la fase acuosa se separa. La fase orgánica se lava aún con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La cristalización del residuo sólido en cloruro metilénico/éter de petróleo da el 1 β -óxido del 7 β -fenilacetamido-3-metoxi-^{4,4'}cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo del punto de fusión 175 - 176°C; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): valor R_f \sim 0,1 (tolueno/acetato de etilo 1:1); espectro ultravioleta (etanol): λ_{\max} = 279 μ (ϵ = 7300); es-

15

20

25

30

pectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas característi-
cas en 2,94, 5,56, 5,78, 5,91, 6,20, 6,67 μ .

De los l-óxidos se puede obtener, análogo al ejemplo 17 e) el 7 β -fenilacetamido-3-metoxi-cef-3-en-carboxi-
lato de difenilmetilo.

De este último se puede obtener por saponifica-
ción análogo al ejemplo 17 a) el ácido 7 β -fenilacetamido-3-
metoxi-cef-3-en-4-carboxílico en bruto, que se puede purifi-
car por cromatografía en gel de sílice (conteniendo un 5 % de
agua) con cloruro metilénico, conteniendo 30 - 50 % de ace-
tona y ulterior liofilización de dioxano. Espectro ultravio-
leta (en etanol al 95 %): $\lambda_{max} = 265 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5800$); espectro
infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en
3,03, 5,60, 5,74, 5,92, 6,24 y 6,67 μ .

El producto de partida y los productos interme-
dios se pueden obtener como sigue:

a) Una mezcla de 37,24 g (0,1 moles) de penicilina
G - sal potásica, en 90 cc de agua, 7,3 cc de acetona y 150
cc de cloroformo se mezcla bajo agitación a 0°C, en el plazo
de 40 minutos con 19,4 cc de ácido peracético al 40 %. Después
de otros 15 minutos a la misma temperatura se agregan en por-
ciones 28 g (0,15 moles) de benzofenonhidrazona, después 6,3
cc de solución acuosa al 1 % de ioduro sódico y a continue-
ción, en el plazo de 1,5 horas, gota a gota una mezcla de
32,5 cc de ácido sulfúrico al 10 % y 28 cc de ácido peracéti-
co al 40 %. Terminada la adición se sigue agitando durante
30 minutos a 0°C, se calienta a 15° y se diluye con 400 cc
de cloroformo. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se
lava consecutivamente con 300 cc de solución acuosa al 5 %
de bisulfito sódico, 300 cc de solución acuosa saturada de bi-

- carbonato sódico y 300 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo de evaporación se recristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo y da el 1/3-óxido de 6-fenilacetamidopenicilinato de difenilmetilo, punto de fusión 139°C; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): valor Rf ~0,40 (sistema tolueno/acetato de etilo 1:1), espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,94, 5,56, 5,70, 5,92 y 6,57 μ .
- 5
- 10 b) Una mezcla de 5,165 g (10 mmoles) de 1/3-óxido de 6-fenilacetamidopenicilinato de difenilmetilo en 50 cc de tolueno y 0,5 cc de ácido acético glacial se mezcla con 1,83 g (11 mmoles) de 2-mercaptobenzotiazol y se hierve durante 2 horas en un aparato de reflujo dotado de separador de
- 15 agua. Al enfriar cristaliza el 2-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenilacetamido-2-oxoszetidin-1-il-3-metilenbutirato de difenilmetilo en forma espontánea. Después de recristalizar una vez en cloruro metilénico/dietiléter se obtienen cristales del punto de fusión 134 - 136°C; cromatograma de capa
- 20 delgada (gel de sílice): valor Rf ~0,52 (sistema tolueno/acetato de etilo 1:1), espectro ultravioleta (etanol): $\lambda_{max} = 269 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12700$); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,90, 5,60, 5,72, 5,92 y 6,61 μ .
- 25 c) El producto obtenido bajo b) no necesita ser aislado para su ulterior elaboración. Después de enfriar se puede diluir la mezcla de reacción directamente con 30 cc de tolueno, mezclar con 3,95 g (15 mmoles) de p-toluenosulfonato de plata y agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado obtenido, amarillo, se separa por filtración a
- 30 través de Hyflo y se lava ulteriormente con tolueno. El fil-

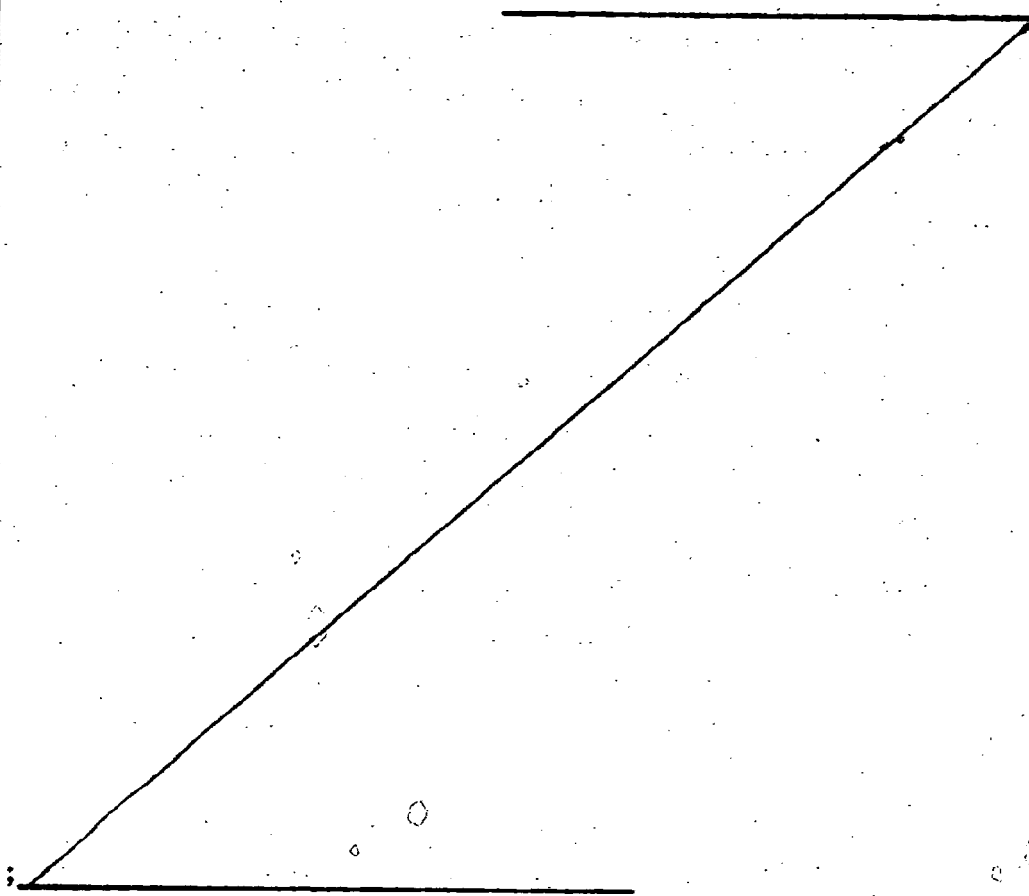
trada se agita con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo de evaporación se recoge en tolueno y se mezcla con éter de petróleo. El precipitado se separa por filtración y se recristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo. El 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-metilen-butirato de difenilmetilo obtenido tiene el punto de fusión 75°C; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): valor Rf $\sim 0,47$ (sistema tolueno/acetato de etilo 1:1), espectro ultravioleta:(etanol): $\lambda_{max} = 259 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4300$); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,92, 5,62, 5,74, 5,94 y 6,63 μ .

d) Una solución de 655 mg (1 mmoles) de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-metilenbutirato de difenilmetilo en 65 cc de cloruro metilénico se trata a -65°C con una mezcla de ozono/oxígeno hasta que se tiña ligeramente de azul. Después de agregar 0,5 cc de sulfuro dimetílico se deja calentar a temperatura ambiente y se evapora en vacío. El 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-hidroxi-crotonato de difenilmetilo en bruto obtenido, valor Rf $\sim 0,46$ (gel de sílice; sistema tolueno/acetato de etilo 1:1), espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,95, 5,60, 5,98, 6,18, 6,61 μ , se puede seguir elaborando sin ulterior limpieza.

e) El producto en bruto obtenido bajo d) se disuelve en 20 cc de metanol y a 0° se mezcla con solución etérea de diazometano hasta que se mantenga el teñido amarillo. Después de evaporar el disolvente en vacío se purifica el residuo por cromatografía de capa gruesa preparativa en gel de sí-

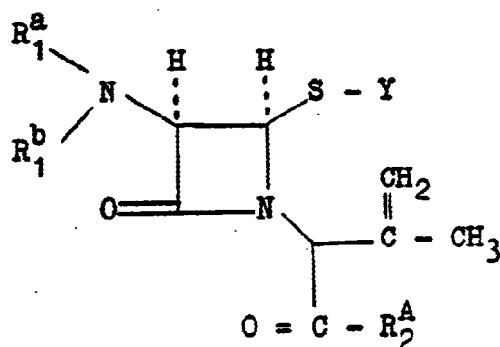
5 lize con tolueno/acetato de etilo 1:1 como eluyente. Se obtiene el 2-[4-(p-toluenosulfonil)tió]-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo, valor Rf 0,2 (gel de sílice; sistema tolueno/acetato de etilo 1:1), espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,94, 5,61, 5,96, 6,24, 6,62 μ , además de poco 2-[4-(p-toluenosulfonil)tió]-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo.

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

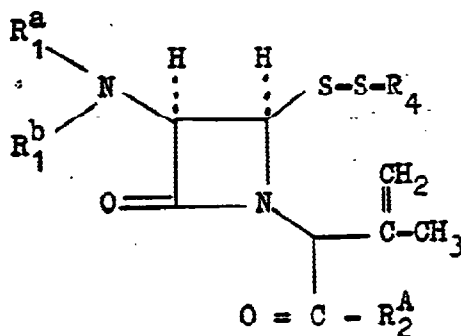
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido 2-(3-amino-2-oxo-4-sulfoniltio-1-azetidínil)-3-metilén-butírico, de fórmula



IVb ó IVc

15 donde R_1^a significa hidrógeno o un grupo amino protector, R_1^b , R_1^a y R_1^b juntos representan un grupo amino protector bivalente y R_2^A significa, junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$, un grupo protector de la función carboxilo, e Y significa un grupo $-SO_2-$ $-R_5$ enlazado con el átomo de azufre al grupo tio $-S-$, ó un grupo $-S-SO_2-R_5$, donde R_5 significa un resto hidrocarburo

20 alifático, cicloalifático, aralifático o aromático, en caso dado sustituido, con hasta 18 átomos de carbono, así como de sus sales, caracterizado porque un compuesto de fórmula



IVa

donde R_1^a , R_1^b y R_2^A tienen el significado arriba indicado y R_4 significa un resto aromático heterocíclico, 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 de carbono de anillo, que está enlazado con el átomo de nitrógeno de anillo por un enlace doble, con el grupo tio -S-, ó un grupo acilo o tioacilo alifático, cicloalifático, aralifático o aromático, en caso dado sustituido, con hasta 18 átomos de carbono, se hace reaccionar con un sulfinato de metal pesado de fórmula $M^{n+}(-SO_2-R_5)_n$, ó bien con un tiosulfonato de metal pesado de fórmula $M^{n+}(-S-SO_2-R_5)_n$, donde M significa un catión de metal pesado y n representa la valencia de este catión, y, en caso deseado, en un compuesto obtenido de fórmula IVb ó IVc el grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se transforma en otro grupo carboxilo protegido, 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 un compuesto libre o en otro sal y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-metilbutirato de p-nitrobencilo, el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilbutirato de difenilmétilo, el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-(D- α -terc.butiloxicarbonilamino- α -fenilacetamido)-2-oxoazetidín-1-il]-3-me-

tilenbutirato de difenilmetilo ó el 2-[4-(p-toluenosulfonil-
tio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilenbutirato
de difenilmetilo.

5 3ª.- Procedimiento para la obtención de derivados
de ácido 2-(3-amino-2-oxo-4-sulfoniltio-1-azetidín)-3-meti-
len-butírico, tal y como queda sustancialmente descrito en
la presente Memoria.

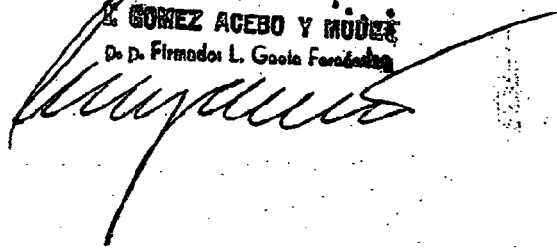
Esta Memoria consta de 122 hojas, escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid

CIBA-GEIGY, A.G.

1ª ENE. 1977

L. GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ
De D. Firmado: L. Gómez Acebo y Muñoz



10