

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

|       |    |                       |        |
|-------|----|-----------------------|--------|
| 19 ES | 21 | NUMERO                | 10 A I |
|       | 21 | 452.915               |        |
|       | 22 | FECHA DE PRESENTACION |        |
|       |    | 2-11-76               |        |

**PATENTE DE INVENCION**

| 30 PRIORIDADES:<br>31 NUMERO | 32 FECHA  | 33 PAIS |
|------------------------------|-----------|---------|
| 2693/74                      | 26-2-1974 | SUIZA   |
| 7766/74                      | 5-6-1974  | SUIZA   |
| 11000/74                     | 12-8-1974 | SUIZA   |

|                        |   |                                      |
|------------------------|---|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07D AG1K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|---|--------------------------------------|

64 TITULO DE LA INVENCION  
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO 2-(3-AMINO-2-  
-OXO-4-TIO-1-AZETIDINIL)-3-HIDROXI SUSTITUIDO-CROTONICO

71 SOLICITANTE (S)  
CIBA-GEIGY. A.G.

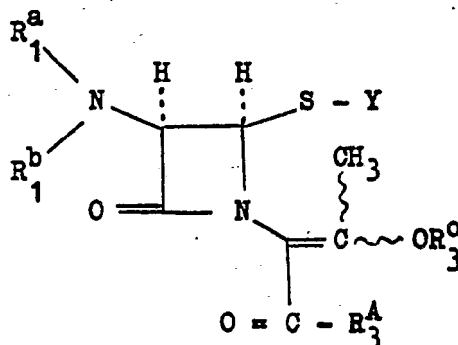
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)  
Dr. Robert Burns Woodward

73 TITULAR (ES)

74 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-tiol-1-azetidínil)-3-hidroxi sustituido-crotonico, de fórmula



donde  $R_1^a$  significa hidrógeno o un grupo amino protector  $R_1^A$ ,  $R_1^b$  significa hidrógeno ó un grupo acilo Ac, ó  $R_1^a$  juntos representan un grupo amino protector bivalente y  $R_2^A$  significa, hidroxil o, junto con la agrupación carbonilo  $-C(=O)-$ , un grupo protector de la función carboxilo,  $R_3^O$  significa alquilo inferior o un grupo hidroxil protector e Y significa un grupo de salida, así como de sus sales.

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

el ácido fórmico), así como el 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 diacílico de un ácido dicarboxílico alifático o aromático, además, el resto acílico de un ácido  $\alpha$ -aminoacético, preferentemente sustituido en la posición  $\alpha$ , por ejemplo, 10 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 15 un resto ilideno orgánico, tal como un resto ilideno alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono.

Un grupo carboxilo protegido de fórmula  $-C(=O)-R_2^A$  es, en primer lugar, un grupo carboxilo esterizado, pero 20 también puede representar un grupo carbamilo o hidrazino-carbonilo, en caso dado sustituido o un grupo anhídrido generalmente mixto.

El grupo  $R_2^A$  puede ser, por lo tanto, un grupo 25 hidroxilado 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 30 restos hidrocarburo de esta clase, en caso dado sustitui-

dos, así como restos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos.

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

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

Un resto  $R_2^A$  formador con una agrupación  $-C(=O)-$  de un grupo carbamoilo es un grupo amino, en caso dado sustituido, donde los sustituyentes son restos hidrocarburo no valentes o bivalentes, en caso dado sustituidos, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono, tales como restos hidrocarburo monovalentes o bivalentes, alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, con hasta 18 átomos de carbono, además, los correspondientes restos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos con hasta 18 átomos de car-

5 bono y/o grupos funcionales, tales como hidroxilo, en caso  
dado funcionalmente modificado, especialmente libre, ad-  
más hidroxilo eterado o esterizado, donde los restos eteri-  
zadores o bien esterizadores tienen, por ejemplo, el sig-  
nificado arriba indicado y preferentemente contienen 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 hasta 18 átomos de  
carbono.

10 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-  
15 mos de carbono preferentemente, tales como restos hidro-  
carburo monovalentes o bivalentes alifáticos, cicloalifá-  
ticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos o aralifáti-  
cos, en caso dado sustituidos, con hasta 18 átomos de  
carbono, además, correspondientes restos heterocíclicos o  
20 heterocíclico-alifáticos con hasta 18 átomos de carbono,  
y/o grupos funcionales, tales como restos acilo, en primer  
lugar, de ácidos carboxílicos orgánicos o de semiderivados  
del ácido carbónico, preferentemente con hasta 18 átomos de  
carbono.

25 Un grupo alquilo inferior  $R_3$  tiene hasta 7, pre-  
ferentemente hasta 4 átomos de carbono y es, especialmente  
metilo.

Un grupo hidroxilo protector  $R_3$  es por ejemplo, un res-  
to hidrocarburo 2-oxa- ó 2-tia-alifático o -cicloalifático fa-

cilmente dissociable, un grupo sililo o estannilo sustituido, facilmente dissociable, o un grupo  $\alpha$ -fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido, tal como el grupo bencilo o difenilmetilo, asimismo facilmente dissociable.

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

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

15 Tales restos pueden estar mono-, di- o polisustituidos, en caso dado, por grupos funcionales, por ejemplo, por grupos hidroxilo o mercapto libres, eterados o esterizados, tales como alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alquilendioxo inferior, feniloxi, en caso dado sustituido, o fenil-alcoxi inferior, alquiltio inferior o feniltio, en caso dado sustituido, fenilalquiltio inferior, heterociclitio o heterociclitilalquiltio inferior, alcoxi inferior-carboniloxi, en caso dado sustituido, o alcanoiloxi inferior, o halógeno, además, por oxo, nitro,

20 amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, alquilenil inferior-amino, oxalquilenil inferior-amino o azaalquilenil inferior-amino, así como acilamino, tal como alcanoil inferior-amino, alcoxi inferior-carbonilamino, halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, fenilalcoxi inferior-carbonilamino, en caso dado sustituido, carba-

25 moilamino, en caso dado sustituido, ureidocarbonilamino o gua-

30

5 nidinocarboxilamino, además, sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, tal como en forma de sal de metal alcalino, azido, acilo, tal como alcanilo inferior o benzoilo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, tal como carboxilo presente en forma de sal, carboxilo esterizado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, en caso dado sustituido, tal como N-alquilo inferior- o N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, además, ureidocarboxilo en caso dado sustituido o guanidino-carboxilo, o ciano, sulfo en caso dado funcionalmente modificado, tal como sulfamoilo, o sulfo presente en forma de sal, o fosfona, 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 fosfona O-insustituido o O-monosustituido también en forma de sal, tal como en forma de sal de metal alcalino.

15. Un resto alifático bivalente, incluyendo el correspondiente resto de un ácido carboxílico alifático bivalente es, por ejemplo, alquilenos inferior o alquilenos 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.

20 Un resto cicloalifático o cicloalifático-alifático, incluyendo el resto cicloalifático o cicloalifático-alifático en un ácido carboxílico orgánico correspondiente, o un resto hidrideno cicloalifático o cicloalifático-alifático correspondiente, es un resto hidrocarburo mono- o bicíclico, cicloalifático o cicloalifático-alifático, en caso dado sustituido, por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquilenos mono-, bi- o policíclico, además, cicloalquilideno o bien cicloalquil- o ciclo-

25

30

alquenil-alquilo inferior o -alquenilo inferior, además, cicloalquil-alquilideno inferior o cicloalquenil-alquilideno inferior, donde el cicloalquilo y cicloalquilideno, por ejemplo, contiene hasta 12, tal como 3-8, preferentemente 3 - 6 átomos de carbono de anillo, mientras el cicloalquemilo, 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.

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.

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.

Un resto aralifático, inclusive el resto aralifático-

co en un ácido carboxílico correspondiente, además, un resto  
ilideno aralifático, es, por ejemplo, un resto hidrocarburo ara-  
lifático, en caso dado sustituido, tal como un resto hidrocarburo  
5 alifático que lleva hasta tres restos hidrocarburo aromáti-  
cos, mono-, bi- o policíclicos, en caso dado sustituidos, y re-  
presenta, en primer lugar, fenil-alquilo inferior o fenil-alque-  
nilo inferior, así como fenil-alquinilo inferior, además, fe-  
nilalquilideno inferior, conteniendo tales restos, por ejemplo,  
1-3 grupos de fenilo y, en caso dado, pueden estar mono-, di-  
10 o polisustituidos en la parte aromática y/o alifática, por ejem-  
plo, como los restos alifáticos y cicloalifáticos arriba men-  
cionados.

Grupos heterocíclicos, incluyendo aquellos en los  
restos heterocíclico-alifáticos, así como también los grupos  
15 heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos en los ácidos carbo-  
xílicos correspondientes, son especialmente los restos monocí-  
clicos, así como bi- o policíclicos, aza-, tia-, oxa-, tiazaz-,  
tiadiazaz-, oxaza-, diaza-, triaza- o tetrazacíclico de carác-  
ter aromático, además, los correspondientes restos de esta clase  
20 heterocíclicos, parcial o totalmente saturados, pudiendo estos  
restos estar, en caso dado, mono-, di- o polisustituidos, por  
ejemplo, como los restos cicloalifáticos arriba mencionados.  
La parte alifática en los restos heterocíclico-alifáticos tie-  
ne por ejemplo el significado indicado para los correspondien-  
25 tes restos cicloalifático-alifáticos o aralifáticos.

El resto acilo de un semiderivado de ácido carbóni-  
co es, preferentemente, el resto acilo de un semiéster corres-  
pondiente, donde el resto orgánico del grupo éster representa  
un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, aromático o  
30 aralifático, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico-

co-alifático, en primer lugar el resto acilo de un semiéster de alquilo inferior del ácido carbónico, en caso dado sustituido, por ejemplo, en la posición  $\alpha$  ó  $\beta$ , así como un semiéster de alqueno 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 hidroxí eterado es, en primer lugar, alcoxi inferior, en caso dado sustituido, donde los sustituyentes representan en primer lugar grupos hidroxí libres o funcionalmente modificados, tales como grupos hidroxí eterados o esterizados, especialmente alcoxi inferior o halógeno, además, alquenoiloxi inferior, cicloalcoxi o feniloxi, en caso dado sustituido, así como heterocicliciloxi o heterociclicialcoxi 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 alcanóilo inferior-amino.

Un grupo hidrazino, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, hidrazino, 2-alquilo inferior-hidrazino, 2,2-di-alquilo inferior-hidrazino, 2-alcoxi inferior-carbonilhidrazino o 2-alcanóilo inferior-hidrazino.

5

Alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo, así como n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo o n-heptilo, mientras alquénilo 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.

10

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 alquénileno 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.

15

20

Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, así como adamantilo, cicloalquénilo, 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 -alquénilo inferior es, por ejemplo, ciclopropil-, ciclopentil-, ciclohexil- o cicloheptil-metilo, -1,1- ó -1,2-eti-

25

30

lo, -1,1-, -1,2- o -1,3-propilo, -vinilo o alilo, mientras cicloalquenilo-alquilo inferior o -alquenilo inferior es, por ejemplo, 1-, 2- o 3-ciclopentenil-, 1-, 2- o 3-ciclohexenil- o 1-, 2- o 3-cicloheptenil-metilo, -1,1- o -1,2-etilo, -1,1-,  
5 -1,2- o -1,3-,propilo, -vinilo o -alilo. Cicloalquilo-alquilideno inferior es, por ejemplo, 3-ciclohexenilmetileno.

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

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

Restos heterocíclicos son, en primer lugar, los restos heterocíclicos, en caso dado sustituidos, de carácter aromático, por ejemplo, los correspondientes restos monocíclicos, monoaza-, monotia- o monooxácíclicos, tales como pirrilo, por ejemplo, 2-pirrilo o 3-pirrilo, piridilo, por ejemplo, 2-,  
15 3- o 4-piridilo, además, piridino, tienilo, por ejemplo, 2- o 3-tienilo, o furilo, por ejemplo, 2-furilo, los restos bicíclicos monoaza-, monooxa- o monotiacíclicos, tales como indolilo, por ejemplo, 2- o 3-indolilo, quinolinilo, por ejemplo, 2- o 4-quinolinilo, isoquinolinilo, por ejemplo, 1-isoquinolinilo, benzofuranilo, por ejemplo, 2- o 3-benzofuranilo,  
25 o benzotienilo, por ejemplo, 2- o 3-benzotienilo, los restos monocíclicos diaza-, triaza-, tetraza-, oxaza-, tiaz- o tiazacíclicos, tales como imidazolilo, por ejemplo, 2-imidazolilo, pirimidinilo, por ejemplo, 2- o 4-pirimidinilo, triazolilo, por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazolilo, por  
30 ejemplo, 1- o 5-tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, por ejem-

plo, 3- o 4-isoxazolilo, tiazolilo, por ejemplo, 2-tiazolilo, isotiazolilo, por ejemplo, 3- o 4-isotiazolilo 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 alqueno 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.

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, ciclohexiloxi o adamantiloxi, fenil-alcoxi inferior, por ejem-

5 plo, benciloxi, 1- o 2-feniletoksi, difenilmetoxi o 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, o heterocicloliloxi o heterociclolilalcoxi inferior, por ejemplo, piridilalcoxi inferior, tal como 2-piridilmetoxi, furil-alcoxi inferior, tal como furfuriloxi, o tienil-alcoxi inferior, tal como 2-teniloxi.

10 Alquiltio inferior es, por ejemplo, metiltio, etiltio o n-butiltio, alqueniltio inferior, por ejemplo, aliltio, y fenil-alquiltio inferior, por ejemplo, benciltio, mientras restos heterociclilo o heterocicloalifáticos son grupos mercapto eterados, especialmente piridiltio, por ejemplo, 4-piridiltio, imidazoliltio, por ejemplo, 2-imidazoliltio, tiazoliltio, por ejemplo, 2-tiazoliltio, 1,2,4- o 1,3,4-tiadiazoliltio, 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-halógenoalcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-bromoetoxicarboniloxi o 2-iodoetoxicarboniloxi, o arilcarbonilmetoxicarboniloxi, por ejemplo, fenaciloxicarboniloxi.

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

25 N-alquilo inferior- o N,N-dialquilo inferior-carbamoilo es, por ejemplo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo o N,N-diethylcarbamoilo, mientras N-alquilo inferior-sulfamoilo es, por ejemplo, N-metilsulfamoilo o  
30 N,N-dimetilsulfamoilo.

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

5 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, guanidinocarbonilamino, alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino o terc.butiloxicarbonilamino, halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, fenilalcoxi inferior-carbonilamino, tal como 4-metoxibenciloxicarbonilamino, alcanoilo inferior-amino, tal como acetilamino o propionilamino, además por ftalimido, o sulfoamino, en caso dado presente en forma de sal, tal como sal de metal alcalino, por ejemplo, en forma de sal sódica o amónica.

10

15

20

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

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

25

Alquenilo inferior-carbonilo es, por ejemplo, viniloxicarbonilo, mientras cicloalcoxicarbonilo y fenilalcoxi

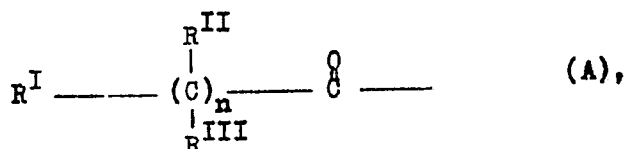
30

inferior-carbonilo es, por ejemplo, adamantiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo o  $\alpha$ -4-bifenilil- $\alpha$ -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 furfuri-  
 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



30 en la que n significa 0 y R<sup>I</sup> significa hidrógeno o un resto

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

- o donde n significa 1,  $R^I$  significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, 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, 2-halogenoalcoxi inferior-car-  
bonilo o fenilalcoxi inferior-carbonilo, y/o halógeno, por ejem-  
5 ple, cloro, un grupo heterocíclico, en caso dado sustituido,  
por ejemplo, por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/o fe-  
nilo, que a su vez puede llevar sustituyentes, por ejemplo, clo-  
ro, tal como un grupo 4-isoxazolilo, o un grupo amino preferen-  
temente N-sustituido, por ejemplo, por un resto alquilo infe-  
rior en caso dado sustituido, tal como conteniendo halógeno,  
10 por ejemplo cloro, o n significa 1, R<sup>I</sup> significa un grupo al-  
quilo inferior, en caso dado sustituido, preferentemente por  
halógeno, tal como cloro, por feniloxi en caso dado sustituido,  
tal como conteniendo hidroxil, aciloxi, donde acilo tiene el sig-  
nificado 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 alcanoilo inferior-amino,  
20 halógenoalcanoilo inferior-amino o ftaloilamino, y/o el grupo  
carboxi sililado, tal como trialquilo inferior-sililado, por  
ejemplo, trimetilsililado, o esterizado, tal como esterizado por  
alquilo inferior, 2-halógeno-alquilo inferior o fenilalquilo  
inferior, por ejemplo, difenilmetilo, por un grupo alquenilo  
25 inferior, por un grupo fenilo, en caso dado sustituido, tal co-  
mo conteniendo en caso dado, hidroxil 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,  
30 tal como aminometilo, o feniloxi que lleva hidroxil acilado, en

caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado y/o  
halógeno, por ejemplo, cloro, un grupo piridilo, en caso dado  
sustituido por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo,  
o en caso dado protegido, por ejemplo, por amino o aminometilo,  
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 alquencil-  
tio 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 alcanilo inferior, en caso dado sustituido, por  
ejemplo, acetilo o propionilo o benzilo, 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<sup>II</sup> 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 alcanoilo inferior, por ejemplo, acetilo, tal como 1-etoxicarbonil-2-propilidenamino, o carbamoilamino, en caso dado sustituido, tal como guanidincarbonilamino, o un grupo sulfonamino, 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 e etoxicarbonilo, o como grupo feniloxicarbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, un grupo ciano, un grupo sulfuro, 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.butiloxicarboniloxi, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 4-metoxibenciloxicarboniloxi o difenilmetoxicarboniloxi, o alcoxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, metoxi, o feniloxi, un grupo O-alquilo inferior- o O,O'-dialquilo inferior-fosfona, por ejemplo, O-metil-fosfona u O,O'-dimetilfosfona, 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-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, y  $R^{III}$  significa hidrógeno, 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, cloro, furilo, por ejemplo, 2-furilo, o tienilo, por ejemplo, 2- o 3-tienilo, o isotiazolilo, por ejemplo, 4-isotiazolilo, además, por un grupo 1,4-ciclohexadienilo,  $R^{II}$  significa aminometilo, en caso dado protegido como arriba indicado, y  $R^{III}$  significa hidrógeno, 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, ciclopentilcarbonilo,  $\alpha$ -aminociclopentilcarbonilo o  $\alpha$ -aminociclohexilcarbonilo (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, preferentemente fácilmente dissociable, por ejemplo, al tratar con un medio ácido, tal como trifluoracético, reductivamente, por ejemplo al tratar con un agente de reducción químico, tal como zinc en presencia de ácido acético, o hidrógeno catalítico, en forma hidrolítica, o un resto acilo transformable en uno de estos, preferentemente un resto acilo adecuado de un semiéster de ácido carbónico, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejem-

5 plo, terc.butiloxicarbonilo, 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo, 2-brometoxicarbonilo o 2-iodoetoxicarbonilo, arilcarbonilmetoxicarbonilo, por ejemplo, fenaciloxicarbonilo, fenilalcoxi inferior, en caso  
10 dado sustituido, tal como conteniendo alcoxi 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  
15 tritilo, además, por ariltio, por ejemplo, 2-nitrofeniltio, arilsulfonilo, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo o 1-alcoxi inferior-carbonil-2-propilideno, por ejemplo, 1-etoxicarbonil-2-propilideno), 2,6-dimetoxibenzoilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftoilo, 2-metoxi-1-naftoilo, 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  
20 (con grupo amino en caso dado sustituido, por ejemplo, como indicado, tal como por un resto monoacilo o diacilo, por ejemplo, un resto alcanilo inferior, en caso dado halogenado, tal como acetilo o dicloroacetilo, o ftaloilo, y/o grupo carboxilo en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, presente en forma de sal, tal como sal sódica, o en forma de éster, tal como en forma de éster de alquilo inferior, por ejemplo, de  
25 metilo o de etilo, o de arilalquilo inferior, por ejemplo, en  
30

forma de éster de difenilmetilo), azidoacetilo, carboxiacetilo, metoxycarbonilacetilo, etoxycarbonilacetilo, bis-metoxycarbonilacetilo, N-fenilcarbamoilacetilo, cianacetilo,  $\alpha$ -cianopropionilo, 2-ciano-3,3-dimetil-acrililo, fenilacetilo,  $\alpha$ -bromofenilacetilo,  $\alpha$ -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,  $\alpha$ -feniloxifenilacetilo,  $\alpha$ -metoxifenilacetilo,  $\alpha$ -etoxifenilacetilo,  $\alpha$ -metoxi-3,4-diclorofenilacetilo,  $\alpha$ -cianofenilacetilo, especialmente fenilglicilo, 4-hidroxifenilglicilo, 3-cloro-4-hidroxi-fenilglicilo, 3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilglicilo,  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(1,4-ciclohexadienil)-acetilo,  $\alpha$ -aminometil- $\alpha$ -fenilacetilo o  $\alpha$ -hidroxi-fenilacetilo, pudiendo un grupo amino, existente en estos restos, estar en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado y/o un grupo hidroxil existente, alifática y/o fenólicamente enlazado, estar protegido en forma análoga al grupo amino, por ejemplo, por un resto acilo adecuado, especialmente por formilo o un resto acilo de un semiéster de ácido carbónico), o  $\alpha$ -O-metil-fosfonofenilacetilo o  $\alpha$ -O,O'-dimetilfosfono-fenilacetilo, además, benciltioacetilo, benciltiopropionilo,  $\alpha$ -carboxifenil-acetilo (con grupo carboxil 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,  $\alpha$ -carboxi-2-tie-

nilacetilo o  $\alpha$ -carboxi-3-tienilacetilo (en caso dado con grupo carboxilo funcionalmente modificado, por ejemplo, como arriba indicado),  $\alpha$ -ciano-2-tienilacetilo,  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(2-tienil)-acetilo,  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(2-furil)-acetilo o  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(4-isotiazolil)-acetilo (en caso dado con grupo amino sustituido, por ejemplo, como arriba indicado),  $\alpha$ -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 semiéster de ácido carbónico, es, en primer lugar un resto acilo de un semiéster del ácido carbónico dissociable por reducción, por ejemplo, al tratar con un agente de reducción químico, o por tratamiento con ácido, por ejemplo, con ácido trifluoroacético, tal como un grupo alcoxi inferior-carbonilo preferentemente varias veces ramificado en el átomo de carbono en la posición  $\alpha$  hacia el grupo oxi y/o aromáticamente sustituido, o un grupo metoxicarbonilo sustituido por restos arilcarbonilo, especialmente restos benzilo, o resto alcoxi inferior-carbonilo sustituido en la posición  $\beta$  por átomos de halógeno, por ejemplo, terc.butiloxicarbonilo, terc.pentiloxicarbonilo, fenaciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o 2-iodoetoxicarbonilo o un resto transformable en este último, tal como 2-cloro- o 2-bromoetoxicarbonilo, además, cicloalcoxycarbonilo, preferentemente policíclico, por ejemplo, adamantiloxicarbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, en primer lugar  $\alpha$ -fenilalcoxi inferior-carbonilo, donde la posición  $\alpha$  está preferentemente varias veces sustitui-

da, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo o  $\alpha$ -4-bifenilil- $\alpha$ -metil-etiloxicarbonilo, o furilalcoxi inferior-carbonilo, en primer lugar,  $\alpha$ -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-arilendicarboxílico, 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 hidrazinocarbonilo. Un grupo  $R_2^A$  de estos es, por ejemplo, alcoxi inferior, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi o isopropiloxi, que junto con la agrupación carbonilo forma un grupo carboxilo esterizado que se puede transformar, especialmente en los compuestos 2-cefem, fácilmente en un grupo carboxilo libre o en otro grupo carboxilo funcionalmente modificado.

20

25

30 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

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  $R_2^A$  eterado, 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  $R_2^A$  eterado puede representar también un resto que junto con la agrupación  $-C(=O)-$  forme un grupo carboxilo esterizado, fácilmente dissociable bajo condiciones ácidas, por ejemplo, al tratar con ácido 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  $\alpha$  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,  $\alpha$ -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  $\alpha$  hacia el átomo de oxígeno o de azufre, significa, por ejemplo, 2-oxa- o 2-tialquileno inferior o -alquileno inferior con 5-7 átomos de anillo, tal como 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropirranilo o 2,3-dihidro-2-pirranilo o correspondientes análogos de azufre.

5

El resto  $R_2^A$  puede representar también un grupo hidroxil eterado que junto con la agrupación  $-C(=O)-$  forme 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 o 2,4-dinitrofeniloxi, nitrofenilalcoxi inferior, por ejemplo, 4-nitrobenciloxi, hidroxil-alquilo inferior-benciloxi, por ejemplo, 4-hidroxil-3,5-terc.butil-benciloxi, polihalógenofeniloxi, per ejemplo, 2,4,6-triclorofeniloxi o 2,3,4,5,6-pentaclorofeniloxi, además, cianometoxi, así como acilaminometoxi, por ejemplo, ftaliminometoxi o succiniliminometoxi.

10

15

20

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,  $\alpha$ -fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, per alcoxi inferior o nitro, tal como benciloxi-4-metoxi-benciloxi o 4-nitrobenciloxi.

25

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

30

co, en primer lugar de un ácido alcano inferior-carboxílico, en caso dado sustituido, o donde aciloximetilo 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ , por ejemplo, acetiloxi, pivaliloxi o tricloreacetiloxi, o alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, metoxicarboniloxi o etoxicarboniloxi.

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

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

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 o 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-alquilenos inferior o -alquenileno 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.

20 Los grupos sililo o estannilo  $R_3$  fácilmente disociables están preferentemente sustituidos por restos hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o aralifáticos, en caso dado sustituidos, tales como grupos alquilo inferior, 25 halógeno-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 clorometoximetilestilo, o también, trialquilo inferior-estannilo, tal como tri-n-butilestannilo.

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

10 En un compuesto de fórmula II puede encontrarse el grupo  $-O-R_3^0$  en posición trans (configuración de ácido crotonico) ó en posición cis (configuración de ácido isocrotonico) con relación al grupo carboxilo.

15 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  $-S-SO_2-R_5$ .

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

25 Tales restos  $R_4$  son, por ejemplo, restos monocíclicos de cinco miembros tiadiazacíclicos, triatirazacíclicos, 30

oxadiazacíclicos o oxatriasacíclicos 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

5 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, son 1-metilimidazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4,5-tiatriazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4,5-oxatriazol-2-ilo, 2-quinolilo, 1-metil-benzimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo y, especialmente benzotiazol-2-ilo. Otros grupos  $R_4$  son los restos 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 alcancilo inferior, por ejemplo, acetilo o propionilo,

10 tionalcancilo inferior, por ejemplo, tioacetilo o tiopropionilo, cicloalcancarbonilo, por ejemplo, ciclohexancarbonilo, cicloalcantiocarbonilo, por ejemplo, ciclohexantiocarbonilo, benzilo, tiobenzilo, naftilcarbonilo, naftiltiocarbonilo, carbonilo o tiocarbonilo heterocíclico, tal como 2-, 3- ó 4-piridilcarbonilo, 2- ó 3-tencilo, 2- ó 3-furoilo, 2-, 3- ó 4-piridil-tiocarbonilo, 2- ó 3-tiotencilo, 2- ó 3-tiofuroilo o grupos acilo o tioacilo correspondientes sustituidos, por ejemplo, mono- ó polisustituidos por alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como fluor o cloro, alcoxi inferior, tal como metoxi, arilo, tal como fenilo, ariloxi, tal

15  
20  
25  
30

como feniloxi.

5 En los grupos  $-SO_2-R_5$  y  $-S-SO_2R_5$  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, 10 especialmente los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o butilo, los grupos alqueno, tales como alilo o butenilo, los grupos cicloalquilo, tales como ciclopentilo o ciclohexenilo, o los grupos naftilo en caso 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- ó preferentemente p-tolilo, o-, m- ó preferentemente p-metoxifenilo, o-, m- ó p-clorofenilo, p-bifenililo, p-fenoxifenilo, p-nitrofenilo ó 1- ó 2-naftilo.

15 En un producto de partida de fórmula II significa  $R_2^A$  preferentemente un grupo hidroxil esterado, que con la agrupación  $-C(=O)-$  forma un grupo carboxilo esterizado disociable, especialmente bajo condiciones benignas, pudiendo los grupos 25 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  $\alpha$ -polirramificado, por ejemplo, 30 tero.-butiloxi, o 2-halógeno-alcoxi inferior, donde haló



donde  $R_1^a$ ,  $R_1^b$ ,  $R_2^A$  e Y tienen el significado arriba indicado, el grupo endóico se transforma por eterización en un grupo  $-OR_3^O$  y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula II, donde Y significa el grupo  $-S-R_4$ , donde  $R_4$  significa un resto aromático heterocíclico, en caso dado sustituido, con hasta 15, 9 átomos de carbono, y como mínimo un átomo de nitrógeno de anillo y en caso dado un ulterior hetero-átomo de anillo, 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  $-S-$ , el grupo  $-S-R_4$  se transforma en un grupo  $-SO_2-R_5$  ó  $-S-SO_2-R_5$ , donde  $R_5$  significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, aralifático o aromático, en caso dado sustituido con hasta 18 átomos de carbono, y/o, si se desea, dentro de la definición de los productos finales, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto, y/o, si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal y/o si se desea una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

Para la obtención de alquilo inferior- y  $\alpha$ -fenilalquilenol inferior-ésteres, en caso dado sustituidos, de fórmula II se emplea como reactivo de eterización, por ejemplo, un compuesto diazoico  $R_3^O-N_2$  correspondiente, por ejemplo un diazocalcano inferior, tal como diazometano, diazoetano, diazo-n-butano o un  $\alpha$ -fenildiazoalcano inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, fenil- ó difenildiazometano. Estos reactivos se emplean en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, tal como hexano, ciclohexa-

no, 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 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 una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Además, se pueden formar los alquilo inferior- y  $\alpha$ -fenilalquilenoléteres, en caso dado sustituidos, de fórmula II mediante tratamiento de un compuesto enólico de fórmula VI con un éter 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 sulfónicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcano inferior-sulfónicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por halógeno, tal como fluor, tales como, por ejemplo, los ácidos benceno-sulfónicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo y/o nitro, por ejemplo, ácidos metanosulfónico, trifluormetansulfónico o p-toluenosulfónico. Estos reactivos, especialmente los sulfatos de dialquilo inferior, tales como sulfato dimetilico, además, fluorsulfatos de alquilo inferior, por ejemplo, metilfluorsulfato, o ésteres de alquilo inferior de áci

do metanosulfónico en caso dado halógeno-sustituidos, por ejemplo, trifluormetansulfonato de metilo, o también los correspondientes ésteres de  $\alpha$ -fenilalquilo inferior, por ejemplo, de bencilo o 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 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-sustituidos), trabajándose bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo calentamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos  $-20^{\circ}\text{C}$  a unos  $50^{\circ}\text{C}$  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 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 yoduro tetrabutilamónico,

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 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, fosfato potásico o hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo, 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.

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  $R_3^O-O$ , es decir, con un correspondiente acetal o ortoéster, en presencia de un medio ácido. Así se pueden emplear como agente de eterización, 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-tolueno sulfónico, 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

5 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  $R_3^O$  significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo o bien etilo.

10 Los éteres de alquilenol inferior de fórmula II se pueden obtener, asimismo, si compuestos enólicos de fórmula VI se tratan con sales de trialquilo-inferior-oxonio de fórmula  $(R_3^O)_3O^+A^-$  (así llamadas sales de Meerwein) así como sales di- $R_3O$ -carbonio de fórmula  $(R_3^O)_2OH^+A^-$ , o sales de di- $R_3$ -halonio de fórmula  $(R_3^O)_2Hal^+A^-$ , donde  $A^-$  representa el anión de un ácido y  $Hal^+$  significa un ión de halogonio, especialmente de bromonio y  $R_3^O$  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-oxonio-hexafluorantimonato, -hexacloroantimonato, -hexafluorofosfato o -tetrafluorborato, dimetoxicarbenio-hexafluorofosfato o dimetilbromonio-hexafluorantimonato. Estos agentes de ete-

15

20

25

30

ración 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

de una amina de trialquilo inferior, preferentemente estéri-  
camente impedida, por ejemplo, N,N-diisopropil-N-etil-amina  
y bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo ligero ca-  
lentamiento, por ejemplo, a unos  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta unos  $50^{\circ}\text{C}$ , si  
5 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 hidro-  
xi protector  $\text{R}_3^{\text{O}}$  es un resto hidrocarburo 2-oxa- ó 2-tia-ali-  
fático ó -cicloalifático se obtienen por adición catalizada  
10 por ácido, por ejemplo, por un ácido mineral fuerte, tal como  
catalizada por ácido sulfúrico o clorhídrico, de éteres o tio-  
éteres alifáticos o cicloalifáticos  $\alpha, \beta$ -insaturados, tales  
como 1-alcoxi inferior-alquenos inferiores, por ejemplo, 1-me-  
toxieteno ó 1-metoxipropeno, 1-alquiltio inferior-alquenos  
15 inferiores, tales como 1-metiltio-eteno ó 1-metiltiopropeno,  
oxa- o tia-cicloalque-2-enos inferiores o -2,4-dienos con  
5 - 7 átomos de anillo, por ejemplo, 2,3-dihidrofurano, 2H-pi-  
rano, 3,4-dihidro-2H-pirano o compuestos de azufre análogos  
correspondientes, al grupo 3-hidroxi de un compuesto de fór-  
20 mula 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, cicloali-  
fático o aromático, tal como pentano, hexano, ciclohexano,  
benceno, tolueno y similares, bajo exclusión de agua.

25 Los éteres de sililo o estannilo comprendidos por  
la fórmula II es decir, compuestos de fórmula II, donde  $\text{R}_3^{\text{O}}$   
significa un grupo sililo o estannilo, se obtienen, según  
cualquiera de los procedimientos adecuados para sililización  
o estannilización de grupos enólicos, por ejemplo, por trata-  
30 miento con un agente de sililización adecuado, tal como un

dihalogenodialquilo inferior-silano, alcoxi inferior-alquilo inferior-dihalógeno-silano o haluro de trialquilo inferior-sililo, por ejemplo, diclorodimetilsilano, metoxi-metil-dicloro-silano, cloruro trimetilsilflico o cloruro dimetil-ter.butil-silflico o cloruro dimetil-terc.-butil-silflico, 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-dialquilo inferior, N-trialquilo inferior-sililo o N-alquil-N-trialquilo inferior-sililo (véase la patente británica número 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-trimstilsilil-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-estaño, por ejemplo, hidróxido trietilestánnico, un compuesto 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).

Un compuesto de fórmula IIa, donde  $R_3^O$  significa alquilo inferior o un resto protector de grupos hidroxí, se puede transformar por reacción con un sulfinato de metal pesado de fórmula  $M^{n+}(-SO_2-R_5)_n$  o bien tiosulfonato de metal pesado de fórmula  $M^{n+}(-S-SO_2-R_5)_n$ , análogo a la reacción de los compuestos de fórmula IVa a IVb o bien IVc, en un compuesg

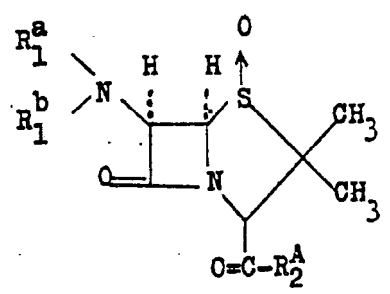
to de fórmula IIb o bien IIc.

5 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  $R_1^a$ ,  $R_1^b$ ,  $R_2^A$  ó  $R_3$  empleándose reacciones análogas a como se han indicado para la transformación de estos grupos en los compuestos de fórmula IA o IV.

10 Los compuestos de fórmula II obtenibles según la presente invención son valiosos productos intermedios que, por ejemplo según el esquema de reacción a continuación, se pueden transformar en los compuestos farmacéuticamente valiosos del ácido 7 $\beta$ -amino-3-cefem-3-ol-4-carboxílico de fórmula IA, o bien en los compuestos de ácido 7 $\beta$ -amino-2-cefem-3-ol-4-carboxílico de fórmula IB correspondientes, asimismo adecuados como productos intermedios.

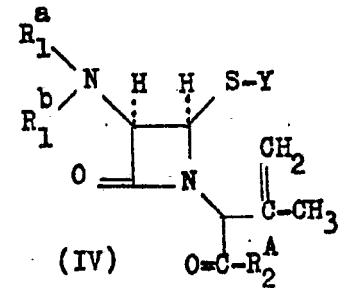
15 El procedimiento representado en el esquema de reacción, que también comprende la preparación de los productos de partida de fórmula VI empleados según la presente invención se destaca, en comparación con los procedimientos hasta ahora conocidos, en que se parte de productos de parti-  
20 da económicos, de fácil obtención, tales como especialmente los 1-óxidos de las penicilinas G ó V, fermentativamente obtenibles, y del ácido 6-aminopenicilánico, cuyos grupos reactivos se protegen en cualquier forma conocida y después de la reacción se pueden liberar de nuevo fácilmente, y la ob-  
25 tención de los productos intermedios necesarios según la presente invención se realiza con grandes rendimientos.

5



(III)

Etapa 1



(IV)

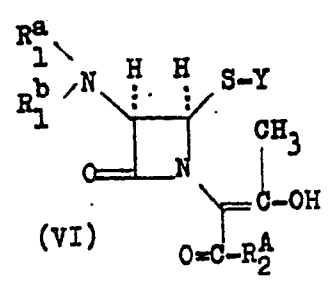
Etapa 2a

- IVa : Y = -S-R<sub>4</sub>
- IVb : Y = -SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>
- IVc : Y = -S-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>

10

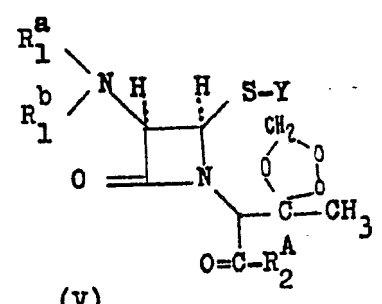
Etapa 2

15



(VI)

Etapa 3



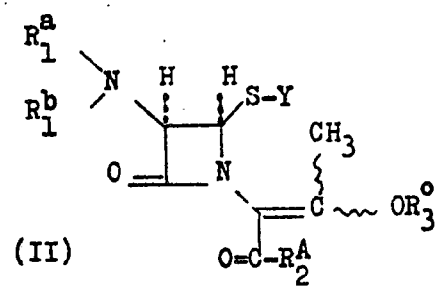
(V)

- VIa : Y = -S-R<sub>4</sub>
- VIb : Y = -SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>
- VIc : Y = -S-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>

20

Etapa 4

25



(II)

etapa 5

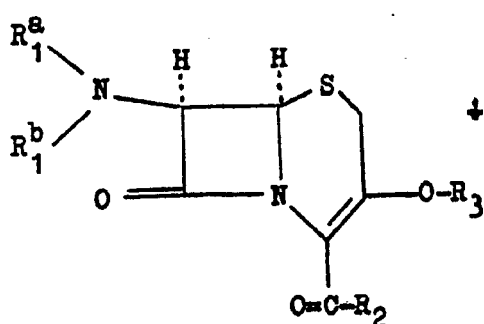
30

IIa : Y = -S-R<sub>4</sub>

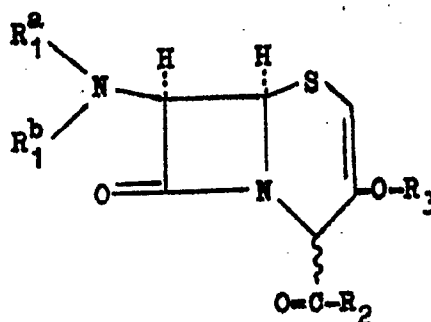
IIb : Y = -SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>

IIc : Y = -S-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>

5



(IA)



(IB)

10

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

15

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

20

Los productos intermedios de fórmula IVb se pueden obtener de los compuestos de fórmula III por reacción con un ácido sulfínico de fórmula HSO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> o un cianuro sulfonílico de fórmula N≡C-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>. Los compuestos de fórmula IVc se pueden obtener de los compuestos de fórmula III por reacción con un ácido tiosulfónico de fórmula H-S-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>. La reacción se efectúa en un disolvente inerte o mezcla de disolventes, por ejemplo, en un hidrocarburo, alifático, cicloalifático o aromático, en caso dado halogenado, tal como clorado, tal como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, cloruro metilénico, cloroformo o clorobenceno, en un alcohol alifático, cicloalifático o aromático, tal como alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol, ciclohexanol o fenol, en un compuesto polihid

25

30

droxilico, por ejemplo, en un polihidroxicicloalcano, tal como  
dihidroxi-cicloalcano inferior, por ejemplo, etilen- o propilen-  
glicol, en una cetona inferior, tal como acetona o metiletil  
cetona, en un disolvente eteroso, tal como dietiléter, dioxo  
5 no o tetrahidrofurano, en una carbonamida inferior, tal como  
dimetilformamida o dimetilacetamida, en un sulfóxido dialquí-  
lico inferior, tal como sulfóxido dimetílico y similares, o  
mezclas de los mismos.

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

La reacción con el cianuro sulfonílico de fórmula  
15  $\text{N}\equiv\text{C}-\text{SO}_2\text{R}_5$  se acelera mediante adición de compuestos suminis-  
tradores de aniones halógeno. Compuestos suministradores de  
aniones de halógeno adecuados son, por ejemplo, los haluros  
amónicos cuaternarios, especialmente los cloruros y bromuros,  
tales como los haluros de tetra-alquilo inferior-amonio en  
20 caso dado sustituidos en los grupos alquilo inferior, tales  
como mono- o polisustituidos por arilo, tal como fenilo, ta-  
les como cloruro o bromuro de tetraetil- o bencil-trietilamo-  
nio. Los compuestos suministradores de aniones de halógeno  
se agregan en cantidades de unos 1 a 50 moles-%, preferente-  
25 mente de unos 2 a 5 moles-%.

Los compuestos de fórmulas IVb y IVc se pueden ob-  
tener asimismo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula  
IVa con un sulfinato de metal pesado de fórmula  $\text{M}^{\text{n}+}(\text{-SO}_2\text{-R}_5)_n$   
o bien con un tiosulfonato de metal pesado de fórmula  
30  $\text{M}^{\text{n}+}(\text{-S-SO}_2\text{-R}_5)_n$ , donde M representa un catión de metal pesado

y n significa la valencia de este catión. Sulfinatos, o  
bién tiosulfonatos de metal pesado adecuados son especial-  
mente aquellos que en el medio de reacción 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. Cati-  
5 nes de metal pesado  $M^{n+}$  adecuados son especialmente aquellos  
que forman sulfuros de solubilidad especialmente difícil. En-  
tre estos se encuentran, por ejemplo, los cationes mono- o  
di-valentes del cobre, mercurio, plata y estaño, dándose pre-  
ferencia a los cationes de cobre  $^{++}$  y de plata  $^+$ .  
10

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 sulfínico de fórmula  
HSO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> o bién de un ácido tiosulfónico de fórmula H-S-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>  
15 o de una sal soluble del mismo, por ejemplo, de una sal de  
metal alcalino, tal como sal sódica, y de una sal de metal  
pesado, cuya solubilidad sea superior a la del correspondien-  
te sulfinato o bién tiosulfonato de metal pesado que se for-  
ma, por ejemplo, un nitrato, acetato o sulfato de metal pesa-  
do, por ejemplo, nitrato de plata, diacetato de mercurio-II  
20 o sulfato 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  $M^{n+}(-SO_2-R_5)_n$  o bién  
tiosulfonato de fórmula  $M^{n+}(-S-SO_2-R_5)_n$  se puede efectuar en  
25 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 aro-  
máticos, tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno,  
30

5 tolueno, xileno o alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o  
aromáticos, tales como alcanos inferiores, por ejemplo,  
metanol, etanol, ciclohexanol o fenol, compuestos polihidro-  
xi, tales como polihidroxicanos, por ejemplo, dihidroxial-  
canos inferiores, tales como etilen- o propilenglicol, éste-  
res de ácido carboxílico, por ejemplo, ésteres de alquilo  
de ácido carboxílico inferior, tal como acetato de etilo,  
cetonas inferiores, tal como acetona o metiletilcetona, di-  
solventes eterosos, tales como dioxano, tetrahidrofurano o  
10 poliésteres, tales como dimetoxietano, carboxilamidas infe-  
riores, tales como dimetilformamida, alquilnitrilos infe-  
res, tales como acetonitrilo o sulfóxidos inferiores, tales  
como sulfóxido dimetílico. En agua, o especialmente en mez-  
clas de agua y uno de los disolventes mencionados, inclusive  
15 en emulsiones, se desarrolla la reacción generalmente consi-  
derablemente más rápida que en los disolventes orgánicos so-  
los.

La temperatura de reacción se encuentra generalmen-  
te en temperatura ambiente, pero para hacer la reacción más  
20 lenta se puede rebajar o para hacerla más rápida aumentar  
aproximadamente hasta el punto de ebullición del disolvente  
empleado, pudiéndose trabajar a presión normal o también más  
elevada.

En un compuesto obtenido de fórmula IV se puede  
25 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 indica-  
do para la transformación de estos grupos en los compuestos  
de las fórmulas IA o IB.

En la etapa 2 y 3 ó 2a se puede transformar un com-  
30 puesto de fórmula IV, por disociación oxidativa del grupo me

tileno a un grupo oxo enolizado, en un compuesto de fórmula VI.

La disociación oxidativa del grupo metileno en los compuestos de fórmula IV bajo desarrollo de un grupo oxo se puede realizar bajo formación de un compuesto azonido de fórmula V mediante tratamiento con ozono.

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 tetraclorocarbono, o de una mezcla de disolventes, inclusive de una mezcla acuosa, así como bajo enfriamiento o ligero calentamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos  $-90^{\circ}\text{C}$  a unos  $+40^{\circ}\text{C}$ .

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

Un ozónico de fórmula V se puede disociar en la etapa 3 reductivamente a un compuesto de fórmula VI empleando hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación de metal pesado, tal como un catalizador de níquel-además, un catalizador de paladio, preferentemente 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 en presencia de un donador de hidrógeno, tal como de un ácido por ejemplo, ácido acético, o de un alcohol, por ejemplo, alcohol inferior, sales inorgánicas reductoras, tales como ioduros de metal alcalino, por ejemplo, ioduro de sodio, en presencia de un donador de hidrógeno, tal como de un ácido, por ejemplo, ácido acético, un compuesto sulfuro reductor, tal como un dialquilo inferior-sulfuro, por ejemplo, sulfuro dimetílico, un compuesto de fósforo orgánico reductor, tal como una fosfina, que en caso dado puede contener como sustituyentes restos de hidrocarburo alifático o aromático, en caso dado sustituido, tales como trialquilo inferior-fosfinas, por ejemplo, tri-n-butilfosfina, o triarilfosfinas, por ejemplo, trifenilfosfina, además, fosfitos, que en caso dado contienen como sustituyentes restos hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, tal como trialquilo inferior-fosfitos, generalmente en la forma de correspondientes productos de adición de alcohol, tal como trimetilfosfito, 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, por ejemplo, hexametilfosforosotriamida, 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  $M^{n+}(-SO_2-R_5)_n$  o bien tiosulfonato de metal pesado de fórmula  $M^{n+}(-S-SO_2-R_5)_n$ , 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.

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.

Según la etapa 5 se pueden emplear los compuestos de fórmula II para la obtención de los compuestos de ácido 7 $\beta$ -amino-3-cefem-3-ol-4-carboxílico de la fórmula IA, donde  $R_1^a$  significa hidrógeno o un grupo acilo Ac, ó  $R_1^a$  y  $R_1^b$  juntos representan un grupo amino protector bivalente,  $R_2$  significa hidroxilo ó un resto  $R_2^A$  que forma junto con la agrupación carbonilo  $-C(=O)$  un grupo carboxilo protegido, y  $R_3$  significa hidrógeno ó un grupo protector hidroxilo  $R_3^O$ , así como los 1-óxidos de los compuestos 3-cefem de fórmula IA, y de los correspondientes compuestos 2-cefem 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.

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

Las sales son especialmente aquellas de compuestos

de fórmulas IA y IB con una agrupación ácida, tal como de un grupo carboxi, sulfo o fosfeno, 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, 5 magnesio o calcio, así como las sales amónicas con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, entrando en primer lugar en consideración para la formación de sal las mono-, di- o poli-aminas alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas primarias, secundarias o terciarias, 10 así como las bases heterocíclicas, tales como las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina, los ésteres básicos alifáticos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-amino-benzoato de 2-dietilamino-etilo, alquileno inferior-aminas, 15 por ejemplo, 1-etil-piperidina, cicloalquilaminas, por ejemplo, biciclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo, N,N'-di-bencil-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- 20 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 25 descrito.

30

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,  $R_1^a$  representa un resto acilo Ac que se encuentra en los derivados N-acilios farmacológicamente eficaces de los compuestos de ácido  $6\beta$ -amino-panam-3-carboxílico o del ácido  $7\beta$ -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 hidróxido o un grupo hidróxido  $R_2^A$  esterado que forma junto con el grupo carbonilo un grupo carboxilo esterizado, fácilmente disociable bajo condiciones fisiológicas, y  $R_3$  significa alquilo inferior donde en un resto acilo  $R_1^a$  los grupos funcionales en caso dado existentes, tales como amino, carboxi, hidróxido 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 g/kg s.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. Es-

tos 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 $\beta$ -amino-penam-3-carboxílico o de ácido 7 $\beta$ -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-aza-1,4-butileno sustituido en la posición 2 preferentemente, por ejemplo por un resto aromático o heterocíclico, y en la posición 4 preferentemente, por ejemplo, por 2-alquilo inferior, tal como metilo, y  $R_2$  significa hidroxilo, o  $R_1^a$  y  $R_1^b$  tienen el significado arriba indicado,  $R_2$  representa un resto  $R_2^A$  que forma junto con la agrupación -C(=O)- un 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 indicados, son valiosos productos intermedios que, en forma sencilla, por ejemplo, como más abajo se describe, se pueden transformar en compuestos farmacológicamente valiosos.

La invención se refiere especialmente a los productos intermedios de fórmula II, adecuados para la preparación de los compuestos de 3-cefam 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 6 $\beta$ -amino-penam-3-carboxílico o 7 $\beta$ -amino-3-cefem-4-carboxílico, tal como uno de los restos acilo de fórmula A arriba mencionado, teniendo aquí R<sup>I</sup>, R<sup>II</sup>, R<sup>III</sup> y n los significados en primer lugar preferentes, R<sub>1</sub><sup>b</sup> significa hidrógeno, o donde R<sub>1</sub><sup>a</sup> y R<sub>1</sub><sup>b</sup> 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<sub>2</sub> significa hidroxilo, alcoxi inferior, en caso dado mono- o poli-sustituido, preferentemente en la posición  $\alpha$ , por ejemplo, por ariloxi, en caso dado sustituido, tal como alcoxi inferior-feniloxi, por ejemplo, 4-metoxi-feniloxi, alcanciloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi o pivaloiloxi,  $\alpha$ -aminoalcanciloxi inferior, por ejemplo, gliciloxi, L-valiloxi o L-leuciloxi, arilcarbonylo, por ejemplo, benzoylo 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  $\beta$  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, alcanciloxi inferior-metoxi, por ejemplo, acetiloximetoxi o pivaloiloximetoxi,  $\alpha$ -aminoalcanciloxi inferior-metoxi, por ejemplo, gliciloximetoxi, fenaciloxi, fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido, eg

5           pecialmente 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-nitrobenciloxi, 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, así como por aciloxi, tal como alcoxi inferior-carboniloxi, por ejemplo, metoxicarboniloxi o etoxicarboniloxi, o alcanciloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi o pivaloiloxi, por trialkilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, o por amino o hidrazino, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, o hidroxilo, por ejemplo, amino, alquilo inferior- o dialquilo inferior-amino, tal como metilamino o dimetilamino, hidrazino, 2-alquilo inferior- o 2,2-dialquilo inferior-hidrazino, por ejemplo, 2-metilhidrazino o 2,2-dimetilhidrazino, o hidroxiamino, y  $R_3$  significa hidrógeno, alquilo inferior, especialmente metilo, o un grupo hidroxilo protector, tal como trialkilo inferior-sililo, por ejemplo, trimetilsililo, o bencilo en caso dado sustituido por halógeno o alcoxi inferior, o difenilmetilo, así como los 1-óxidos de los mismos, además, los correspondientes compuestos 2-cefam de fórmula IB, o las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.

25           En primer lugar significa en un producto de partida de fórmula II, o bien en un compuesto 3-cefam de fórmula IA, así como en un correspondiente compuesto 2-cefam de fórmula IB, además en un 1-óxido de un compuesto 3-cefam de fórmula IA, o en una sal de este compuesto con grupos formadores

de sal, R<sub>1</sub><sup>a</sup> hidrógeno o un resto acilo contenido en los N-deri-  
vados de los compuestos de ácido 6 $\beta$ -amino-penam-3-carboxílico  
o ácido 7 $\beta$ -amino-3-cefam-4-carboxílico obtenibles fermen-  
tativamente (es decir, de origen natural) o biosintéticamente,  
5 especialmente de fórmula A, donde R<sup>I</sup>, R<sup>II</sup>, R<sup>III</sup> y n tienen en  
primer lugar el significado preferente, tal como un resto fe-  
nilacetilo o feniloxiacetilo, en caso dado sustituido, por  
ejemplo, por hidroxil, además, un resto alcancilo inferior o  
alquenoilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo,  
10 por alquiltio inferior, o alqueniltio inferior, así como ami-  
no, en caso dado sustituido, tal como acilado y/o carboxilo  
funcionalmente modificado, tal como esterizado, por ejemplo,  
4-hidroxifenilacetilo, hexanoilo, octanoilo o n-butiltioceti-  
lo y, especialmente 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde los gru-  
15 pos amino y/o carboxilo están en caso dado protegidos y se  
presentan, por ejemplo, como acilamino o bien carboxilo este-  
rizado, fenilacetilo o feniloxiacetilo, o un resto acilo que  
se presente en un derivado N-acílico altamente activo de los  
compuestos de ácido 6 $\beta$ -amino-penam-3-carboxílico o ácido  
20 7 $\beta$ -amino-3-cefam-4-carboxílico, especialmente de fórmula A,  
donde R<sup>I</sup>, R<sup>II</sup>, R<sup>III</sup> y n tienen en primer lugar los significa-  
dos preferentes, tales como formilo, 2-halogenoetilcarbamoilo,  
por ejemplo, 2-cloroetilcarbamoilo, cianacetilo, fenilaceti-  
lo, tienilacetilo, por ejemplo, 2-tienilacetilo, o tetrazolil-  
25 acetilo, por ejemplo, 1-tetrazolilacetilo, especialmente sin  
embargo acetilo sustituido en la posición  $\alpha$  por un resto cí-  
clico, tal como un resto cicloalifático, aromático o hetero-  
cíclico, en primer lugar monocíclico y por un grupo funcional,  
en primer lugar amino, carboxi, sulfo o hidroxil, especialmen-  
30 te fenilglicilo, donde el fenilo representa fenilo, en caso

5      dado sustituido, por ejemplo, por hidroxilo en caso dado protegido, tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo o alcanciloxi, en caso dado halógeno-sustituidos, y/o por halógeno, por ejemplo, cloro, por ejemplo, fenilo o 3- o 4-hidroxilo, 3-cloro-4-hidroxilo- o 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 sulfonamino en caso dado presente en forma de sal, o un grupo amino que como sustituyentes lleve un grupo tritilo hidrolíticamente disociable, o, en primer lugar, un grupo acilo, tal como un grupo carbamoilo en caso dado sustituido, tal como un grupo ureidocarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, ureidocarbonilo o N'-triclorometilureidocarbonilo, 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 disociable, o un resto transformable en tal resto acílico, preferentemente un resto acilo de un semiéster de ácido carbónico, tal como uno de los arriba mencionados, por ejemplo, restos de alquilo inferior-carbonilo, en caso dado halógeno- o benzoil-sustituido, por ejemplo, terc.butiloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo, 2-cloroetiloxycarbonilo, 2-bromoetiloxycarbonilo, 2-iodoetiloxycarbonilo, o fenilaciloxycarbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado alcoxi inferior- o nitro-sustituido, por ejemplo, 4-metoxibeniloxycarbonilo o difenilmetoxycarbo-

10

15

20

25

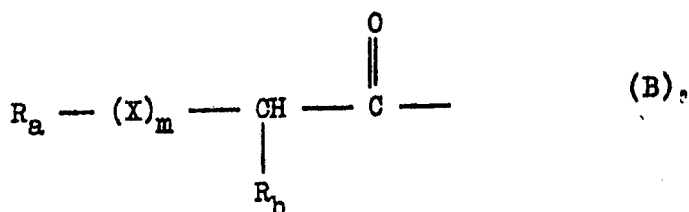
30

nilo, 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 tig acético, por ejemplo, 2-nitrofeniltio o tritiltio, un resto arilsulfonilo dissociable mediante reducción electrolítica, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilo, o un resto 1-alcoxi inferior-carbenilo 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  $\alpha$ -(1,4-ciclohexadienil)-glicilo,  $\alpha$ -(1-ciclohexenil)-glicilo,  $\alpha$ -tienilglicilo, tal como  $\alpha$ -2- ó  $\alpha$ -3-tienilglicilo,  $\alpha$ -furfurilglicilo, tal como  $\alpha$ -2-furilglicilo,  $\alpha$ -isotiazolilglicilo, tal como  $\alpha$ -4-isotiazolilglicilo, pudiendo en tales restos estar el grupo amino sustituido o protegido, por ejemplo, como indicado para un resto fenilglicilo, además,  $\alpha$ -carboxi-fenilacetilo o  $\alpha$ -carboxi-tienilacetilo, por ejemplo,  $\alpha$ -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),  $\alpha$ -sulfo-fenilacetilo (en caso dado también con grupo sulfo funcionalmente modificado, por ejemplo, como el grupo carboxilo),  $\alpha$ -fosfono,  $\alpha$ -O-metilfosfono- ó  $\alpha$ -O,O'-dimetilfosfono-fenilacetilo, ó  $\alpha$ -hidroxi-fenilacetilo (en caso dado con grupo hidroxil 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 acé-  
tico acuoso, dissociable o transformable en éste, preferente-  
mente un resto acilo adecuado de un semiestér de ácido car-  
bónico, tal como uno de los arriba mencionados, por ejemplo,  
5 alcoxi inferior-carbonilo en caso dado sustituido por haló-  
geno o benzoilo, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo,  
2-cloroetoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-iodoetoxicar-  
bonilo, terc.-butiloxicarbonilo o fenaciloxicarbonilo, ade-  
más, formilo), así como 1-amino-ciclohexilcarbonilo, amino-  
10 metilfenilacetilo, tal como 2- o 4-aminometil-fenilacetilo,  
o amino-piridinoacetilo, por ejemplo, 4-aminopiridinoacetilo  
(en caso dado también con grupo amino sustituido, por ejem-  
plo, como arriba indicado), o piridiltioacetilo, por ejemplo,  
15 4-piridiltioacetilo, y  $R_1^b$  significa hidrógeno, o  $R_1^a$  y  $R_1^b$  jun-  
tos significan un resto 1-oxo-3-aza-1,4-butileno, sustituido  
en la posición 2, preferentemente por hidroxí, en caso dado  
protegido, tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxi inferior-car-  
boniloxi o alcanoiloxi inferior, en caso dado halógeno-susti-  
tuido, y/o por halógeno, por ejemplo, cloro, fenilo sustitui-  
do, por ejemplo, fenilo o 3- o 4-hidroxi-, 3-cloro-4-hidroxi-  
o 3,5-dicloro-4-hidroxi-fenilo (en caso dado también con gru-  
po hidroxí protegido, por ejemplo, acilado como arriba indi-  
cado) que en caso dado contiene en la posición 4 dos alquilo  
25 inferior, tal como metilo, y  $R_2$  significa hidroxí, alcoxi in-  
ferior, especialmente alcoxi inferior-polirramificado, por  
ejemplo, terc.butiloxi, además, metoxi o etoxi, 2-halógeno-al-  
coxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, 2-iodoetoxi  
o el 2-cloroetoxi o 2-bromoetoxi fácilmente transformable en  
30 el anterior, fenaciloxi, 1-fenilalcoxi inferior con 1-3 res-

tos 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 pivalliloximetoxi,  $\alpha$ -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 hidroxil 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.

La invención se refiere en primer lugar a los productos intermedios de fórmula II, adecuados para la preparación de los compuestos 3-cefem de fórmula IA, donde  $R_1^a$  significa hidrógeno o un grupo acilo de fórmula



en la que  $R_a$  significa fenilo o hidroxifenilo, por ejemplo, 3- o 4-hidroxifenilo, además, hidroxil-clorofenilo, por ejemplo, 3-cloro-4-hidroxifenilo o 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo, pudiendo en estos restos estar los sustituyentes hidroxil protegidos por restos acilo, tales como restos de alcoxi inferior-carbonilo en caso dado halogenados, por ejemplo, terc.butiloxycarbonilo o 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, así como tienilo, por ejemplo, 2- o 3-tienilo, además, piridilo, por ejem-

5 plo, 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<sub>b</sub> significa hidrógeno o, cuando m representa 0, por amino, así como amino protegido, tal como acilamino, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilamino  $\alpha$ -poliramificado, tal como terc.butiloxicarbonilamino, o 2-halógenoalcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-tri-10 cloroetoxicarbonilamino, 2-iodoetoxicarbonilamino o 2-bromoetoxicarbonilamino, o fenilalcoxi inferior-carbonilamino sustituido por alcoxi inferior o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicarbonilamino o difenilmetoxicarbonilamino, o 3-guanilureido, además sulfoamino o tritilamino, así como ariltioamino, por 15 ejemplo, 2-nitrofeniltioamino, arilsulfonilamino, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino, o 1-alcoxi inferior-carbonil-2-propilidenamino, por ejemplo, 1-etoxicarbonil-2-propilidenamino, carboxi, o carboxi presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, tal como de sal sódica, así 20 como carboxi protegido, por ejemplo, carboxi esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, sulfo o sulfo presente en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, tal como de sal sódica, así como sulfo protegido, hidroxilo, así como hidroxilo protegido, 25 tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxi  $\alpha$ -poliramificado, tal como terc.butiloxicarboniloxi, o 2-halógenoalcoxi inferior-carboniloxi, tal como 2,2,2,-tricloroetoxicarboniloxi, 2-iodoetoxicarboniloxi o 2-bromoetoxicarboniloxi, además, formiloxi, o O-alquilo-inferior-fosfeno o O,O'-30 dialquilo inferior-fosfeno, por ejemplo, O-metilfosfeno o O,O'-

dimetilfosfona, o significa un resto 5-amino-5-carboxivalerilo, donde los grupos amino y/o carboxi también pueden estar protegidos y se presentan, por ejemplo, como acilamino, por ejemplo alcanilo inferior-amino, tal como acetilamino, halogenoalcanilo inferior-amino, tal como dicloroacetilamino, benzoilamino o ftaloilamino, o bien como carboxi esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo difenilmetoxicarbonilo, donde m significa preferentemente 1 cuando  $R_2$  está por fenilo, hidroxifenilo, hidroxiclorofenilo o piridilo, y m es 0 y  $R_b$  distinto a hidrógeno cuando  $R_a$  es fenilo, hidroxifenilo, hidroxiclorofenilo, tienilo, furilo, isotiazolilo 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- $\alpha$ -poliramificado, 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 hidrógeno, y que en el resto acilo de fórmula B llevan un grupo amino libre.

5

10

15

20

25

30

En primer lugar, en los productos intermedios de fórmula II, o bien en los compuestos 3-cafam de fórmula IA, además en los correspondientes compuestos 2-cafam 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 hidrógeno, el resto acilo de fórmula B, donde  $R_2$  significa fenilo, así como hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo, tienilo, por ejemplo, 2- o 3-tienilo, 4-isotiazolilo o 1,5-ciclohexadienilo o 1-ciclohexenilo, X significa oxígeno, m es 0 ó 1, y  $R_3$  es hidrógeno, o, cuando m es 0, es amino, así como amino protegido, tal como acilamino, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilamino  $\alpha$ -polirramificado, tal como terc.butiloxicarbonilamino o 2-halógeno-alcoxi inferior-carbonilamino, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 2-iodoetoxicarbonilamino o 2-bromoetoxicarbonilamino, o fenilalcoxi inferior-carbonilamino en caso dado sustituido por alcoxi inferior o nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxicarbonilamino, o hidroxilo, así como hidroxilo protegido, tal como aciloxi, por ejemplo, alcoxi inferior-carboniloxi  $\alpha$ -polirramificado, tal como terc.butiloxicarboniloxi, o 2-halógeno-alcoxi inferior-carboniloxi, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-iodoetoxicarboniloxi o 2-bromoetoxicarboniloxi, además, formiloxi, o un resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, donde el grupo amino y carboxi también pueden estar protegidos y están presentes, por ejemplo, como acilami

no, por ejemplo, alcancilo inferior-amino, tal como acetil-  
amino, halógeno-alcancilo inferior-amino, tal como dicloro-  
acetilamino, benzoilamino o ftaloilamino, o bien como carbo-  
xi esterizado, tal como fenilalcoxi inferior-carbonilo, por  
ejemplo, difenilmetoxicarbonilo, significando  $m$  preferente-  
mente 1 cuando  $R_a$  es fenilo o hidroxifenilo,  $R_1^b$  representa  
hidrógeno,  $R_2$  significa, en primer lugar, hidroxilo, además,  
alcoxi inferior en caso dado sustituido en la posición 2  
por halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o iodo, especialmen-  
te alcoxi inferior  $\alpha$ -polirramificado, por ejemplo, terc.bu-  
tiloxi, o 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tri-  
cloroetoxi, tal como difenilmetiloxi, sustituido por metoxi,  
por ejemplo, difenilmetoxi o 4,4'-dimetoxi-di-fenilmetoxi  
o p-nitrobenciloxi, además, trialquilo inferior-sililoxi,  
por ejemplo, trimetilsililoxi, y  $R_3$  significa hidrógeno,  
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 difenilmeti-  
lo.

La invención se refiere en primer lugar a produc-  
tos intermedios de fórmula II, adecuados para la preparación  
de ácidos  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ - $R_a$ -acetilamino)-3-alcoxi infe-  
rior-3-cefem-4-carboxílicos, donde  $R_a$  significa fenilo, 4-hi-  
droxifenilo, 2-tienilo o 1,4-ciclohexadienilo o 1-ciclohexe-  
nilo, y el alcoxi inferior contiene hasta 4 átomos de car-  
bono 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- $7\beta$ -(D- $\alpha$ -fenil-glicilami-  
no)-3-cefem-4-carboxílico y la sal interna del mismo; en las

concentraciones arriba mencionadas, especialmente en administración oral, muestran estos compuestos excelentes propiedades antibióticas, tanto contra las bacterias gram-positivas y especialmente contra las gram-negativas con reducida toxicidad.

5

Según la etapa 5ª 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 preparado según la presente invención, donde  $R_1^a$ ,  $R_1^b$  y  $R_2^A$  tienen los significados indicados en la fórmula IA,  $R_3^O$  significa alquilo 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  $-C(=O)-R_2^A$  se transforma en el grupo carboxilo libre, o en otro grupo carboxilo protegido, y/o, si se desea, el grupo hidroxil protegido  $-O-R_3^O$  se transforma en un grupo hidroxil libre y/o el grupo hidroxil libre obtenido  $-O-R_3^O$  se transforma en un grupo alcoxi inferior  $-O-R_3$  y/o, si se desea, dentro de la definición de los productos finales, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto, y/o si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal se transforma en una sal 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.

10

15

20

25

30

Bases adecuadas para la reacción de cierre de anillo son especialmente las bases orgánicas o inorgánicas fuertes. Son de destacar especialmente las amidinas biof-

clicas, tales como diazabicycloalquenos, por ejemplo, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, o 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno, guanidinas sustituidas, por ejemplo, varias veces sustituidas por 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 litio, tales como diisopropilamida de litio, alcoholatos inferiores de potasio, tal como diisopropilamida de litio, alcoholatos inferiores de potasio, tal como terc.butilato de potasio. Los compuestos de fórmula II, donde  $R_2^A$  significa halógeno, 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.

La reacción de la etapa 5<sup>a</sup> se efectúa en un disolvente 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 dimetiloxietano, un éter cíclico, tal como dioxano o tetrahidrofurano o también en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol o terc.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-benzotiazoliltio, 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<sup>a</sup> 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 sí conocidas, en tales productos finales activos.

En un compuesto obtenido de fórmula IA o IB se puede disociar fácilmente el grupo hidroxilo protector  $R_3$  y sustituir por hidrógeno. Un resto hidrocarburo 2-oxa- o 2-tia-alifático o -cicloalifático se puede disociar,

por ejemplo, por hidrólisis ácida, un grupo silylo o es-  
tannilo por hidrólisis, alcoholisis o acidólisis, por ejem-  
plo, mediante tratamiento con agua o con un alcohol, tal  
como metanol o etanol, o también con un ácido tal como  
5 ácido acético. La disociación de un grupo  $\alpha$ -fenil-alqui-  
lo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, ben-  
cilo o difenilmetilo se efectúa, por ejemplo, por acidóli-  
sis, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido inor-  
gánico u orgánico adecuado, tal como ácido clorhídrico,  
10 ácido sulfúrico, ácido fórmico o especialmente ácido tri-  
fluoroacético o por hidrogenólisis, por ejemplo, mediante  
tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador,  
tal como paladio. Los compuestos 3-hidroxi, que se for-  
man, se presentan principalmente en la forma 3-cefem. La  
15 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 carbo-  
xilo  $R_2^A$ .

Los enoléteres, es decir, los compuestos de fór-  
mula IA y/o IB, donde  $R_3$  significa alquilo inferior, se  
20 obtienen de los compuestos de fórmulas IA ó IB, donde  $R_3$   
es un resto protector de los grupos hidroxil, por sustitu-  
ción de este resto por hidrógeno y ulterior eterización  
del grupo hidroxil libre según cualquier procedimiento ade-  
cuado para la eterización de grupos endólicos, por ejemplo,  
25 el indicado en la etapa 4<sup>a</sup>. Preferentemente se emplea  
como reactivo de eterización un compuesto diazótico corres-  
pondiente al resto hidrocarburo, en caso dado sustituido,  
 $R_3$ , de fórmula  $R_3-N_2$ , en primer lugar, un diazoalcano infe-  
rior, en caso dado sustituido, por ejemplo diazometano,  
30

diazoetano o diazo-n-butano, o un  $\alpha$ -fenil-diazoalcano inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, fenil-diazo-metano o difenildiazometano.

5 En el presente procedimiento, así como en las medidas adicionales en caso dado a realizar, se pueden proteger pasajera-mente 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  
10 amino libres, por ejemplo, por acilación, tritilación o silitilación, los grupos hidroxí o mercapto libres, por ejemplo, por eteración o esterización y, una vez efectuada la reacción, liberarlos en forma en sí conocida, si se desea, individualmente o conjuntamente. Así se pueden  
15 proteger preferentemente, por ejemplo, los grupos amino, hidroxí, 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-tricloroetoxi-carbonilamino, 2-bromoetoxicarbonilamino, 4-metoxibencilo-  
20 xicarbonilamino, difenilmetoxicarbonilamino o terc.butiloxicarbonilamino, de grupos aril- o arilalquiloinferiortio-amino, por ejemplo, 2-nitrofeniltioamino o arilsulfonilamino, por ejemplo, 4-metilfenilsulfenilamino, o de 1-alcoxi infe-  
25 rior-carbonilo-2-propilidenamino, o bien de grupos aciloxi, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, los grupos terc.butiloxicarboniloxi, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi o 2-bromoetoxicarboniloxi, o bien, de grupos carboxi este-rizados, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, difenilmetoxicarbonilo o bien fosfono O,O'-disustituidos,  
30 tales como los arriba mencionados, por ejemplo, O,O'-dial

quilo inferior-fosfona, por ejemplo, O,O'-dimetilfosfona, y ulteriormente, en caso dado después de la transformación del grupo protector, por ejemplo de un grupo 2-bromoetoxicarbonilo en un grupo 2-yodoetoxicarbonilo, en forma en sí conocida, y según la clase del grupo protector, por ejemplo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino o 2-yodoetoxicarbonilamino 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-amino mediante tratamiento con un reactivo nucleófilo, tal como ácido sulfuroso, un grupo arilsulfonilamino mediante reducción electrolítica, un grupo 1-alcoxi inferior-carbonilo-2-propilidenamino mediante tratamiento con ácido mineral acuoso, o bien un grupo terc.butiloxicarboniloxi mediante tratamiento con ácido fórmico o 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 bien un grupo difenilmetoxicarbonilo mediante tratamiento con ácido fórmico o trifluoroacético o por hidrogenólisis, o bien un grupo fosfona O,O'-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 transformar éste, en forma en sí conocida, por ejemplo, según la

5 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 debilmente básico, por ejemplo, por tratamiento con una solución acuosa de un hidróxido o carbonato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, preferentemente a un pH de 10 aproximadamente 9 a 10, y en caso dado en presencia de un alcohol inferior.

15 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 20 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 25 sodio, un grupo carboxilo esterizado por una agrupación arilmetilo adecuada, por ejemplo, por radiación, preferentemente con luz ultravioleta, por ejemplo, inferior a 290 m $\mu$  cuando el grupo arilmetilo representa, por ejemplo, un resto bencilo sustituido en caso dado en la posición 3, 4 y/o 5, por ejemplo, 30 por grupos alcoxi inferior y/o nitro, o con luz ultravioleta

de ondas más largas, por ejemplo, superior a 290  $m\mu$ , cuando el grupo arilmetilo significa por ejemplo un resto bencilo sustituido en la posición 2 por un grupo nitro, un grupo carboxilo esterizado por un grupo metilo sustituido adecuadamente, tal como terc.butilo o difenilmetilo, por ejemplo, por tratamiento con un medio ácido adecuado, tal como ácido fórmico o ácido 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 disociar, por ejemplo, un grupo amino protector  $R_1^A$  o bien  $R_1^b$ , especialmente un grupo acilo fácilmente dissociable, en forma en si conocida, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior-carbonilo  $\alpha$ -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 iminoéster 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.

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'-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-pirrolol[1,2-a]pirimidina (diazabicyclononas; DBN), o de una amina aromática terciaria, tal como de una dialquilo inferior-anilina, por ejemplo, N,N-dimetilarilina, 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 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 entonces en un exceso de una a 10 veces, especialmente de 3 a veces.

La reacción con el agente formador de imidohaluro se efectúa preferentemente bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -50°C hasta +10°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 asi 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, asi 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 aislarle. La disociación del iminoéter se puede lograr mediante tratamiento con un compuesto hidroxil adecuado, preferentemente por hidrólisis, además, por alcoholólisis, efectuándose esta última, al emplear un exceso del alcohol, directamente a continuación de la formación del 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 borofluorhídrico, 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 iminoéter, generalmente en presencia de un disolvente orgánico, que sea  
10. inerte con relación a los participantes en la reacción, tal como de un hidrocarburo, en caso dado halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, y/o en una atmósfera de gas inerte, tal como en una atmósfera de nitrógeno.

Si el producto intermedio imidohaluro obtenible según el procedimiento de arriba se hace reaccionar en lugar  
15. 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  
20. acilo.

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 o 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 bencenodiazónica, o con un medio cededor de halógeno positivo, tal como una N-halógeno-amida o imida, por ejemplo, N-bromosuccinimida, preferentemente en un disolvente o mezclas de disolventes adecuados, tal como ácido fórmico, junto con un nitro- - ciano-alcano inferior y mezcla del producto de reacción con un agente 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 dióxano o en un hidrocarburo alifático halogenado, por ej., cloruro metilénico y, si es necesario, elaboración del compuesto amino 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 tritile  $R_1^A$  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 carbodiimidias, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-d ciclohexil- o N-etil-N'-  
15 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  
20 acilamino adecuado, por ejemplo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

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

ejemplo, aquellos con ácidos inorgánicos, especialmente con hidrácidos halogenados, es decir los correspondientes haluros de ácido, por ejemplo, los cloruros o bromuros, además, con hidrácidos nitrogenados, es decir, los correspondientes azidas de ácido, con un ácido fosforoso, por ejemplo, el ácido fosfórico o fosforoso, con un ácido sulfuroso, por ejemplo, el ácido sulfúrico, o con ácidos 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 alquilo 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-toluenosulfónico.

Además, como agentes de acilación se pueden emplear los anhídridos internos, tales como los cetenos, por ejemplo, dicetenos, isocianatos (es decir, los anhídridos internos de 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 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-diacilaminas N-sustituidas, tal como una anilina N,N-diacilada.

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

La acilación arriba mencionada se puede efectuar en un disolvente o mezcla de disolventes acuosos o preferentemente no acuoso, por ejemplo, en una amida de ácido carboxílico, tal como N,N-dialquilo inferior-amida, por ejemplo, dimetilformamida, de un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, tetraclorocarbono o clorobenceno, de una cetona, por ejemplo, acetona, de un éster, por ejemplo, acetato de

etilo, o de un nitrilo, por ejemplo, acetonitrilo, o de mezclas de los mismos y, si es necesario, a temperatura 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  $\alpha$ -fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, el grupo bencilo o difenilmetilo, y  $R_2$  tiene el significado de arriba, pudiéndose emplear compues-

10 tos 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

15 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.

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

5 con un grupo amino libre, se puede introducir un grupo halógeno-alcancilo 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-alcancilo inferior) o bien N-(halogenocarbonilo)-amino así obtenido, con reactivos intercambiables adecuados, tales como compuestos básicos, p.ej., tetrazol, compuestos tio, por ejemplo, 2-mercapto-1-metil-imidazol, o sales metálicas, per ejemplo, azida sódica, o 10 bien alcoholes, tales como alcanos inferiores, por ejemplo, terc.butanol y obtener así los compuestos de N-alcancilo inferior- o bien H-hidroxicarbonilamino sustituidos.

15 En ambos participantes de la reacción se pueden proteger pasajeraente 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.

20 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 imido-halogénico, 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 25 menos impedido.

30 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  $\alpha$ , tal como fenilglicilo, y  $R_1^b$  significa hidrógeno, con un aldehido, por ejemplo, formaldehido, o con una cetona, tal como alcano-

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.

5

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 tritílico, preferentemente en presencia de un agente básico, tal como piridina.

10

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-dicloro-silano, 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-

15

20

25

30

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 isourea o isotiourea N,N'-disustituída O- o bien S-sustituída, 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 oxálfico), 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 ac-  
tivados arriba mencionados, o los anhídridos mixtos del ácido  
correspondiente con amoniaco o aminas, inclusive hidroxilami-  
na, o hidrazinas.

5           Un grupo carboxilo protegido por un grupo sililo o  
estannilo orgánico se puede formar en forma en si conocida,  
por ejemplo, tratando los compuestos de fórmulas IA o IB, don-  
de  $R_2$  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 co-  
mo 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 modifica-  
dos en los grupos  $R_1^A$ ,  $R_1^B$  y/o  $R_2$ , tales como los grupos amino  
sustituídos, los grupos hidroxilo acilados, los grupos carboxi-  
esterizados o los grupos fosfeno O,O'-disustituídos, se pueden  
liberar según métodos en si conocidos, por ejemplo, los arri-  
20 ba 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, car-  
boxilo o fosfeno libres, modificar funcionalmente según procedi-  
mientos conocidos, por ejemplo, acilar o bien esterizar o bien  
sustituir.

25           Así se puede transformar, por ejemplo, un grupo amino  
por tratamiento con trióxido de azufre, preferentemente en la  
forma de un complejo con una base orgánica, tal como una tri-  
alquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, en un grupo  
sulfonamino. Además, la mezcla de reacción, obtenida por reac-  
30 ción de una sal de adición de ácido de una 4-guanilsemicarbazi-

5 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 3-guanilureido. Además, en los compuestos con halógeno alifáticamente enlazado, por ejemplo, con una agrupación  $\alpha$ -bromoacética, 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.

10 Las sales de los compuestos de fórmulas IA y IB se pueden obtener en forma en si conocida. Así se forman las sales de aquellos compuestos con grupos ácidos, por ejemplo, por tratamiento con compuestos de metal, tales como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido  $\alpha$ -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 isoelectrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones líquidos.

30 Las sales de los 1-óxidos de los compuestos de fórm

mula IA con grupos formadores de sal se pueden obtener en forma análoga.

5 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.

10 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  
15 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  
20 las sales separadas en los compuestos libres o por cristalización fraccionada de disolventes ópticamente activos.

25 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  
30 la reacción.

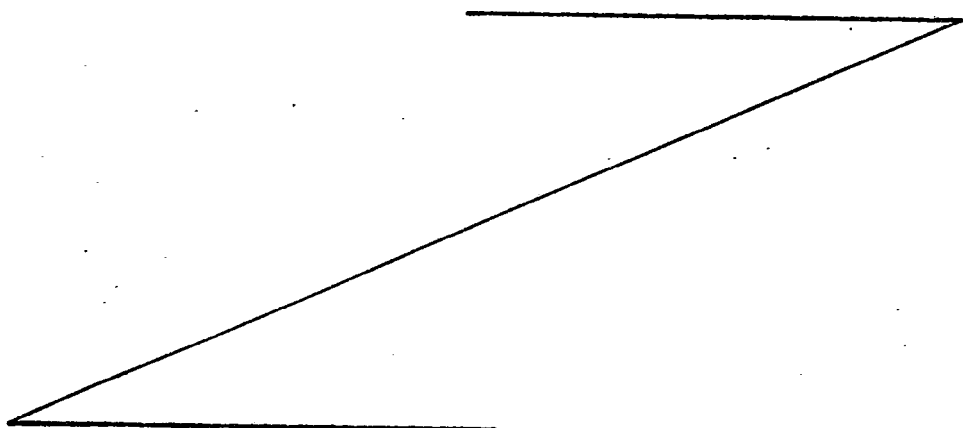
Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes.

5 En los productos intermedios de fórmula II obtenibles según la presente invención es el grupo de salida Y preferentemente un grupo  $-SO_2-R_5$ , donde  $R_5$  tiene el significado indicado, especialmente, sin embargo, el significado preferente indicado.

10 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.

15 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.

20



Ejemplo 1

A la solución de 133 mg (0,2 mmoles) de una mezcla de isómeros, compuesta de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxoazetidín-1-ilo-3-metoxi-crotonato de p-nitrobencilo y del correspondiente éster de ácido isocrotónico 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  $\mu$ l (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 da 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 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo y del 7 $\beta$ -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 7 $\beta$ -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 7 $\beta$ -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  
les) de una mezcla en bruto compuesta de del 7 $\beta$ -fenoxiaceta-  
mido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de p-nitrobencilo y  
del 7 $\beta$ -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, des-  
pués se mezcla con 100 cc de agua de hielo y 100 cc de cloru-  
ro 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 cloru-  
ro metilénico, después se recubre con 50 cc de cloruro meti-  
lénico y se acidifica con 20 cc de ácido clorhídrico 2-n. Des-  
pués de agitar se separa la fase orgánica y la solución áci-  
do clorhídrica se extrae aún dos veces, cada una con 10 cc de  
cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reuni-  
dos se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El  
residuo se recristaliza en cloruro metilénico/dietiléter/pen-  
tano y da el ácido 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -

carboxílico del punto de fusión 142 - 145°C.

Los productos de partida se pueden 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 10 1/β-óxido del 6-fenoxiacetamidopenicilinato de p-nitrobencilo cristalino, incoloro, funde a 179 - 180°C.
- 15 b) Una solución de 5,01 g (10 mmoles) de 1/β-óxido de 6-fenoxiacetamidopenicilinato 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 éter. El producto precipitado se recristaliza en cloruro metilénico-éter y se obtiene 20 el 2-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-metilen-butirato de p-nitrobencilo del punto de fusión 138 - 141°C.
- 25 c) A una solución de 3,25 g (5,0 mmoles) de 2-4-(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 agregan 1,06 g de nitrato de plata finamente pulverizado. Inmediatamente a continuación se introduce la solución de 890 mg (5 mmoles) de p-toluenosulfinato de sodio en 30 100 cc de la misma mezcla de disolventes (en el plazo de 10

5 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 etéricos 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. Cromatogramas de capa delgada en gel de sílice (tolueno/acetato de etilo 2:1): valor  $R_f = 0,24$ ; espectro infrarrojo (en  $CH_2Cl_2$ ): 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  $\mu$ . El producto se puede emplear sin ulterior purificación en la siguiente reacción.

15 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 1c). El 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo se obtiene en rendimiento cuantitativo.

25 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.

30

5 cii) El 2-/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-/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.

10 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.

15 ciii) El 2-/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-/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.

20 El di-p-toluenosulfinato de estaño-II se obtiene por reacción de cloruro de estaño-II (2H<sub>2</sub>O) 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.

25 civ) El 2-/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-/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.

30 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 cv) Una solución de 517 mg (1,02 mmoles) de 1/β-óxido de 6-fenoxiacetamidopenicilano de p-nitrobencilo y 187 mg (1,2 mmoles) de ácido p-toluenosulfónico en 10 cc de 1,2-dimetoxietano (ó dioxano) se calienta durante 4,5 horas en presencia de 3,5 g de un tamiz molecular 3A y en una atmósfera de nitrógeno, bajo reflujo, después de lo cual se agregan  
10 otros 308 mg (1,98 mmoles) de ácido p-toluenosulfónico disueltos en 2 cc de 1,2-dimetoxietano en cinco porciones en intervalos de 45 minutos. Después de 4,5 horas se vierte la mezcla de reacción en 100 cc de solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y solución saturada acuosa  
15 de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cromatografía en placas de gel de sílice de espesor grueso con tolueno/acetato de etilo 2:1 y da el  
20 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo.

cvi) Una mezcla de 250 mg (0,5 mmoles) de 1/β-óxido de 6-fenoxiacetamidopenicilano de p-nitrobencilo, 110 mg (0,61 mmoles) de cianuro p-toluenosulfónico y 5 mg (0,022 mmoles) de cloruro bencil-trietilamónico en 2 cc de dioxano  
25 seco, libre de peróxido, se agita bajo argón durante 4,5 horas a 110°C. El disolvente se evapora en vacío y el aceite amarillo residual se cromatografía en gel de sílice lavado con ácido. Eluyendo con 30 % de acetato de etilo en tolueno se obtiene el 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-  
30 2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo.

ovii) Una mezcla de 110 mg (0,61 mmoles) de cianuro p-toluenosulfonílico y 4,5 mg (0,021 mmoles) de bromuro tetraetilamónico en 1 cc de dioxano puro se agita a 110°C bajo argon durante 30 minutos. Seguidamente se agrega una suspensión  
5 de 250 mg (0,5 mmoles) de 1 $\beta$ -óxido de 6-fenoxiacetamidopenicilinato de p-nitrobencilo en 1 cc de dioxano y la solución resultante se agita durante 4 horas a 110°C bajo argón. El disolvente se retira en vacío, el producto en bruto se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y solución acuosa  
10 saturada de sal común. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y en vacío se libera del disolvente y da el 2-~~4~~-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilenbutirato de p-nitrobencilo en bruto.

d) En una solución de 1,92 g (3,0 mmoles) de 2-~~4~~-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilen-  
15 butirato 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  
20 (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  
25 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 recristalizar el residuo en tolueno se obtiene el 2-~~4~~-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidin-1-il]-3-hi-  
30 droxicrotonato de p-nitrobencilo del p.f. 159 - 160°C.

di) El 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{3}$ -metilenbutirato de p-nitrobencilo en bruto, obtenido según el ejemplo 1.cvii) se disuelve en 20 cc de acetato de metilo y se ozoniza a  $-70^{\circ}$  hasta que según el

5 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  $0-5^{\circ}\text{C}$ . Se agrega una solución de 300 mg de bisulfito sódico en 5 cc de

10 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 recristaliza en metanol y se agrega el 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{3}$ -hidroxicrotonato de p-nitrobencilo del punto de fusión  $159-160^{\circ}\text{C}$ .

20

e) Una solución de 1,93 g de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{3}$ -oxobutirato de p-nitrobencilo (3,0 mmoles) en 15 cc de cloroformo seco se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$  y en el transcurso de 10 minutos se mezcla

25 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  $0^{\circ}$ , 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 can

30

5 tidad) 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 metilónico-éster se obtiene una mezcla de isómeros, compuesta del 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il $\sqrt{7}$ -3-metoxi-crotonato 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

10 Una solución de 279 mg de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il $\sqrt{7}$ -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 vacío y el residuo oleaginoso se  
15 seca en alto vacío durante una hora. El producto en bruto sililizado se compone del 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il $\sqrt{7}$ -3-trimetilsililoxicrotonato de difenilmetilo y el correspondiente isocrotonato de difenilmetilo.

20 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 $\sqrt{5.4.0}$ /undec-5-eno. Después de una hora de duración de la  
25 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 vacío. Se obtiene el

7 $\beta$ -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).

5 El producto en bruto obtenido se recoge en metanol y a 0°C se mezcla con un exceso de solución etérea de diazometano. Después de una duración de la reacción de 5 minutos se concentra la solución totalmente por evaporación y el residuo oleaginoso se cromatografía sobre gel de sílice en placas de capa gruesa (tolueno/acetato de etilo 3:1). El  
10 gel de sílice de la zona con el Rf = 0,19 se extrae con éster acético y da el 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo; punto de fusión 120°C (en éster) Espectro de absorción infrarrojo (en CHCl<sub>3</sub>): 3310, 1775, 1700, 1690, 1600 cm<sup>-1</sup>.

15 El producto de partida se obtiene como sigue:

a) De 100 g (27,3 mmoles) de 1 $\beta$ -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 $\beta$ -óxido de 6-fenoxi-acetamidopenicilinato de difenilmetilo; punto de fusión: 144 - 146°C (acetato de etilo/éster de petróleo).  
20

b) Análogo al ejemplo 1 b) se obtiene de 292 g (55 mmoles) de 1 $\beta$ -óxido de 6-fenoxi-acetamido-penicilinato de difenilmetilo y 99 g (59,5 mmoles) de 2-mercaptobenzotiazol el 2-[4-(benzotiazol-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilen-butirato de difenilmetilo; punto de fusión 140 - 141°C (en tolueno/éster).  
25

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  
30

de acetato de etilo, 4,92 g (24,98 mmoles) de p-tolueno-sulfonato de plata finamente pulverizado y agitación durante 7 horas a temperatura ambiente el 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidin-1-il-3-metilenbutirato de difenilmetilo. Valor Rf = 0,28 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 3:1); Espectro infrarrojo (CHCl<sub>3</sub>): 1782, 1740, 1695, 1340, 1150 cm<sup>-1</sup>.

El 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidin-1-il-3-metilenbutirato de difenilmetilo

se puede obtener también como sigue:

Una suspensión de 106,5 g de 1 $\beta$ -óxido de 6-fenoxiacetamido-penicilano de difenilmetilo y 33,8 g de 2-mercaptobenzotiazol en 900 cc de tolueno y 9 cc de ácido acético glacial 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°. 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 lejías madre se pueden obtener por cristalización en cloruro metilénico/dietiléter ulteriores cantidades de la sustancia.

análogo al ejemplo 1 d) se obtiene de 10,8 g

(16,2 mmoles) de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetami-

do-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 trompa 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-toluenosulfoniltio)-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).

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

di) Una solución de 684 mg (1 mmol) de 2-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo en 20 cc de acetona/agua 9:1 (v/v) se agita con 341 mg (1,3 mmoles) de p-toluenosulfonato de plata durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción amarilla se mezcla con 50 cc de acetona y se filtra. El filtrado se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en 30 g de gel sílice lavado con ácido con to-

lueno/acetato de etilo 4:1. El 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo obtenido se recristaliza en éter/pentano y funde a 142 - 143°C.

5 dii) Una solución de 72,9 mg (0,1 mmoles) del ozónido en bruto obtenido por ozonización de 68,1 mg (0,1 mmoles) de 2-[4-(benzotiazol-2-iltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilenbutirato de difenilmetilo en éster acético y evaporación del disolvente, en 2 cc de acetona/agua 9:1 (v/v)

10 se agita durante una hora a temperatura ambiente con 35 mg (1,3 equivalentes) de p-toluenosulfinato de plata. La mezcla de reacción se diluye con 3 cc de acetona y se filtra. El filtrado se mezcla con 0,2 cc de sulfuro dimetílico y se agita

15 durante 2 horas a temperatura ambiente (hasta que la reacción de iodo-fécula sea negativa). Después de retirar el disolvente en vacío se cromatografía el residuo en 3 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo 4:1. El

20 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo obtenido se recristaliza en éter/pentano y funde a 142 - 143°C. Después de volver a recristalizar en cloruro metilénico/dietiléter se obtiene un punto de fusión de 144 - 145°C (corregido);  $[\alpha]_D^{20} = -68^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 1; cloroformo); cromatograma de capa delgada: Rf = 0,81 (gel de sílice; cloruro metilénico/acetato de etilo

25 8:2); espectro ultravioleta (alcohol etílico):  $\lambda_{\max} = 261 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 14\ 400$ ); espectro infrarrojo (nujol): bandas características en 3,00, 5,56, 5,93, 5,98, 6,06, 6,19, 6,25, 6,54, 6,70, 6,82, 7,02, 7,47, 8,03, 8,76, 9,53, 10,23, 10,60, 12,30, 13,26, 14,30  $\mu$ .

Ejemplo 3

Una solución de 301 mg (0,462 mmoles) de 2-(4-(p-toluenosulfoniltilio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il)-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo en 3 cc de 1,2-dimetoxietano 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 oleaginoso 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-en-4-carboxilato de difenilmetilo. Una solución del producto en bruto en cloroforme se mezcla a 0°C con un exceso de una solución eté-rica de diazometano y se deja reposar durante 5 minutos 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-en-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 CHCl<sub>3</sub>): 3310, 1775, 1710, 1690, 1600 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 4

Una solución de 100 mg (0,15 mmoles) de una mezcla de isómeros compuesta del 2-(4-(p-toluenosulfoniltio)-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  $R_f = 0,19$  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 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo y del isómero 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-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  $\text{CHCl}_3$ ): 3400, 3310, 1785, 1770, 1750, 1710, 1690, 1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

i) La proporción entre el derivado de cef-2-em y cef-3-em obtenidos depende, entre otros, del disolvente empleado, de la concentración del producto de partida y del

1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno y también del tiempo de reacción. En la tabla a continuación se indican algunas reacciones que se efectuaron análogo al ejemplo anterior, cada vez con 100 mg de una mezcla de isómeros, compuesta de aproximadamente un 95 % de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo y aproximadamente un 5 % del correspondiente derivado de ácido crotonico. El tiempo de reacción fué unitariamente de 20 minutos y la elaboración se efectuó análogo al ejemplo anterior.

|    | Disolvente          | Concentración del producto de partida<br>Peso/Volumen | Equivalentes de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno | Proporción entre cef-2-em y cef-3-em obtenidos |
|----|---------------------|---|--|--|
| 15 | Acetona             | 10 %  | 1,5  | ~ 3 : 2  |
|    | Tolueno             | 10 %  | 1,5  | ~ 1 : 1  |
|    | Acetato de etilo    | 10 %  | 1,5  | ~ 4 : 3  |
| 20 | Acetato de etilo    | 20 %  | 1,3  | ~ 4 : 3  |
|    | Isobutilmetilcetona | 20 %  | 1,3  | ~ 9 : 10                                       |
|    | Cloroformo metílico | 20 %  | 1,3  | ~ 9 : 7  |
| 25 | 1,2-dimetoxietano   | 20 %  | 1,3  | ~ 6 : 5  |

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-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo y un exceso de solución etérica de diazometano. La mezcla de isómeros obtenida, compuesta de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-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.

5 La mezcla de isómeros, o bien el derivado de ácido crotonico y el derivado de ácido isocrotonico, empleados como productos de partida, se pueden obtener como sigue:

ai) Una solución de 698 mg (1 mmoles) de una mezcla de isómeros compuesta de 2-/4-(benzotiazol-2-iltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el correspondiente isocrotonato de difenilmetilo en 20 cc de acetona/agua 9:1 (V/v) se agita con 341 mg (1,3 mmoles) de p-toluenosulfonato de plata durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción amarilla se diluye con 15 50 cc de acetona y se filtra. El filtrado se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en 30 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo 2:1. Se obtiene una mezcla de isómeros compuesta del 2-/4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el 2-/4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo. 20

aii) La reacción descrita bajo ai) se puede efectuar también, en lugar de en acetona/agua, en tetrahidrofurano, de 25 biéndose agitar durante unas 24 horas a temperatura ambiente.

aiii) Una solución de 336 mg (0,5 mmoles) de 2-/4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il/3-hidroxicrotonato de difenilmetilo en 4 cc de cloruro etilénico se mezcla a 0°C con 0,21 cc (1,2 mmoles) de etil-diisopropilamina y 0,12 cc (1,5 mmoles) de fluorsulfonato de meti- 30

lo y se agita durante 30 minutos a 0° y durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico y solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato sódico. El residuo que queda después de evaporar se cromatografía en gel de sílice. El tolueno/acetato de etilo 4:1 eluye primeramente algo de producto de partida. Con tolueno/acetato de etilo 1:1 se aísla a continuación una mezcla de isómeros compuesta del 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxicrotonato de difenilmetilo y el correspondiente isocrotonato de difenilmetilo.

aiv) Una solución de 300 mg (0,447 mmoles) de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo en 4 cc de acetona se agita con 76 mg (0,55 mmoles) de carbonato potásico y 0,088 cc (0,92 mmoles) de sulfato dimetílico y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La solución se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de retirar el disolvente se recristaliza el residuo en éster acético/pentano y suministra una mezcla de isómeros compuesta del 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y del correspondiente isocrotonato de difenilmetilo.

av) Una solución de 6,73 g de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo (cristalino) en 67 cc de tetrahidrofurano absoluto se mezcla a -20°C con 1,57 g de N,N'-dinitroso-N,N'-dimetiloxamida y a continuación en el plazo de 15 minutos con una solución de 0,57 cc (0,51 g) de etilendiamina en

5 cc de tetrahidrofurano. Después de la adición se agita durante 1 hora a 0°C, se agregan 0,53 cc (11 mmoles) de ácido acético glacial así como 6,7 g de celita y se separa por filtración. El residuo se lava 5 veces, cada una con 20 cc de tetrahidrofurano. El filtrado y los líquidos de lavado se reúnen, se concentran por evaporación a unos 20 g y se mezcla con 20 cc de hexano. Los cristales se separan por filtración, se lavan con tetrahidrofurano/hexano 1:2 y se secan en alto vacío.

Los cristales se componen principalmente del 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo. Una muestra se recrystaliza en acetato de etilo/dietiléter y da los siguientes datos analíticos: Punto de fusión 167 - 169°C;  $[\alpha]_D^{20} = -30^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 1; -cloruro metilénico); cromatograma de capa delgada: valor Rf = 0,57 (gel de sílice; cloruro metilénico/acetato de etilo/ácido acético glacial 60 : 40 : 1); Espectro ultravioleta (alcohol etílico):  $\lambda_{max} = 260 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 16 \text{ 600}$ ); Espectro infrarrojo (nujol): bandas características en 2,97, 5,62, 5,90, 6,27, 6,61, 6,66, 7,17, 7,53, 7,70, 7,96, 8,02, 8,20, 8,80, 9,20, 10,26, 12,24, 13,30  $\mu$ . Espectro RMN (100 megahertzios en CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,32 (s/CH<sub>3</sub>), 2,34 (s/CH<sub>3</sub>), 3,73 (s/OCH<sub>3</sub>), 4,30/4,44 (AB; I = 5/azetidín-4-CH-), 6,8 - 7,5 (m/19 H, NH aromático) ppm.

La lejía madre contiene, además de poco derivado de ácido isocrotónico, principalmente el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo que, después de purificar cromatográficamente en gel de sílice tiene el punto de fusión 146 - 148°C (corregido, de acetato de etilo/hexano); espectro RMN (100 me-

gahertzios/ en  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,08 (s/vinilo- $\text{CH}_3$ ), 2,26 (s/ $\text{CH}_3$  aromático), 3,70 (s/- $\text{OCH}_2$ ), 4,47 (s/- $\text{OCH}_2\text{CO}$ -), 4,94 (dd/I = 5 y 8/azetidín-3- $\text{CH}$ -), 5,83 (d/I = 5/azetidín-4- $\text{CH}$ -), 6,8 - 7,5 (m/19 H aromático, -NH-) ppm;  $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1, cloruro metilénico).

5

avi) Una suspensión de 6,72 g (10 mmoles) de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo (cristalino) y 0,36 g (1 mmoles) de ioduro tetra-n-butílamónico en 100 cc de tolueno se mezcla con 3,78 g (30 mmoles) de sulfato dimetílico y 30 cc de solución acuosa al 20 % de bicarbonato potásico, y se agita fuertemente durante 4 horas a temperatura ambiente. En el plazo de los primeros 15 minutos se disuelve la sustancia sólida. La mezcla se diluye con tolueno y se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar la fase orgánica con sulfato sódico y concentrar por evaporación se obtiene por cristalización de acetato de etilo/dietiléter el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo.

10

15

20

avii) Una suspensión de 3,36 g (5 mmoles) de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo (cristalino) en 15 cc de tetraclorocarbono y 10 cc de agua se mezcla con 1,08 g (3 mmoles) de ioduro tetrabutílamónico y 1,9 cc (2,52 g, 20 mmoles) de sulfato dimetílico. A la mezcla fuertemente agitada a temperatura ambiente se le agrega con un titrador automático en cada caso tanta lejía sódica 1-n hasta que el pH se mantenga constante en 7,0. En el transcurso de 4 - 5 horas se consumen 1,5 - 2 equivalentes de lejía sódica. La mezcla se diluye con éster acético y agua y se mezcla con poca sal de Na.

25

30

La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cristaliza en poco éster acético/hexano 1:1 y da el 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo.

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

aviii) Una solución de 10 g de 1 $\beta$ -óxido de 6-fenoxiacetamido-penicilánato de difenilmetilo y 3 g de 2-mercaptobenzoxazol en 25 cc de tetrahidrofurano seco se evapora totalmente en vacío. La espuma residual se calienta en vacío a la trompa de agua durante 70 minutos a 120°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- $\sqrt{4}$ -(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  $\mu$ .

15  
20  
25  
30  
aix) En una solución enfriada a -70°C de 3,35 g de 2- $\sqrt{4}$ -(benzoxazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilen-butirato de difenilmetilo en 125 cc de acetato de etilo se introduce aproximadamente un equivalente de ozono (en forma de una mezcla de O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>) hasta que por cromatografía de capa delgada (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 3:1) ya no se puede demostrar ningún producto de partida más. La solución se evapora en vacío a unos 50 cc, se mezcla con 5 cc de sulfuro dimetílico y se agita hasta que en el ensayo yoduro potásico-fécula no haya reacción. La mezcla se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 150 cc de ben-

ceno y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 150 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo 4:1. Se obtiene el 2-[4-(benzoxazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxi-crotonato de difenilmetilo en forma de una espuma blanca; espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,90 6,0  $\mu$ .

ax) A una solución de 1,7 g de 2-[4-(benzoxazol-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxi-crotonato de difenilmetilo en 12,5 cc de cloruro metilénico se gotea a 0°C, bajo agitación, una solución etérica de diazometano hasta que por cromatografía de capa delgada (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 3:1) no se puede demostrar mas producto de partida. La mezcla se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en 80 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo 2:1. Se obtiene una mezcla de isómeros compuesta del 2-[4-(benzoxazol-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el correspondiente isocrotonato de difenilmetilo en una proporción de unos 5:1; espectro infrarrojo (cloruro metilénico); bandas características en 5,60, 5,85 sh, 5,90, 6,40, 6,65  $\mu$ .

axi) Una solución de 682 mg (1 mmoles) de una mezcla de isómeros compuesta de 2-[4-(benzoxazol-2-ilditio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el correspondiente isocrotonato de difenilmetilo en 20 cc de acetona/agua 9:1 (v/v) se agita con 350 mg (1,3 mmoles) de p-toluenosulfinato de plata durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de Celi-

te <sup>(R)</sup>, el filtrado se concentra en vacío a 5 cc y se extrae con 30 cc de cloruro metilénico. La fase cloruro metilénica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno-acetato de etilo 1:1 y da una mezcla de isómeros compuesta del 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-7-3-metoxi-crotonato de difenilmetilony el correspondiente isocrotonato de difenilmetilo.

### Ejemplo 3

10 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-toluenosulfoniltio-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-7-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el correspondiente éster de ácido isocrotónico en 4 cc de 1,2-di  
15 metoxietano 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  
20 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  
25 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 R<sub>f</sub> = 0,51 se extrae con éster acético, la solu-

ción resultante se concentra por evaporación y el residuo se  
seca en alto vacío. Como residuo oleaginoso se obtiene el 1 $\beta$ -  
óxido de 7 $\beta$ -fenoxi-acetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato  
de difenilmetilo, que cristaliza en cloruro metilénico/penta-  
5 no; p.f. 115 - 120°C.

Mediante extracción del gel de sílice de la zo-  
na con Rf = 0,22 con éster acético, concentración de la solu-  
ción en el evaporador rotativo y secado del residuo oleaginoso  
se puede obtener el 1 $\alpha$ -óxido de 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-meto-  
10 xi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo; p.f. 175 - 180°C  
(en cloroformo).

Los mismos compuestos se pueden obtener también  
según el ejemplo i) ó ii):

i) Una solución de 24,7 mg (36 mmoles) de la mezcla  
15 de isómeros cristalizada, obtenible según el ejemplo 4 a),  
compuesta de 2- $\beta$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-  
2-oxoazetidín-1-il-7-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y  
el correspondiente éster de ácido isocrotónico en 247 cc de  
1,2-dimetoxietano seco se agita en nitrógeno con 8,22 cc (54  
20 mmoles) de 1,5-diszabicciclo[5.4.0]undec-5-eno. Después de 40  
minutos de duración de la reacción se enfría la solución a  
0°C y se mezcla con 3,73 cc de ácido fórmico y a continuación  
con 37,3 cc (108 mmoles) de ácido per fórmico (obtenido de  
33 cc de perhidrol (al 30 %) y 100 cc de ácido fórmico). La  
25 solución se agita durante 10 minutos a 0°C bajo nitrógeno,  
se diluye con cloroformo y se lava con ácido sulfúrico di-  
luido/tiosulfato sódico, agua y solución diluida de bicarbona-  
to sódico. Las fases acuosas se extraen con cloroformo, las  
fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se  
30 concentra por evaporación en vacío y en alto vacío se libera

del disolvente. El producto en bruto obtenido se cristaliza en cloruro metilénico/pentano y da el 1 $\beta$ - $\delta$ xido de 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo del punto de fusión 115 - 120 $^{\circ}$ C.

5 ii) Una solución de 1,5 g (2,19 mmoles) de la mezcla de isómeros cristalizada, obtenida según el ejemplo 4a), compuesta del 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il $\sqrt{7}$ -3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y del correspondiente éster de ácido isocrotónico en 7,5 cc de  
10 1,2-dimetoxietano seco se agita a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, con 0,43 cc (2,84 mmoles) de 1,5-diazabicyclo $\sqrt{5.4}$ .0 $\sqrt{undec-3-eno}$ . Después de una duración de la reacción de 40 minutos se enfría la solución a 0 $^{\circ}$ C y se mezcla con 0,375 cc (6,55 mmoles) de ácido acético y a continuación con 0,667 cc  
15 (4,8 mmoles) de ácido peracético 7,2-n. La solución se agita durante 20 minutos a 0 $^{\circ}$ C bajo nitrógeno, después se mezcla con 0,24 cc de solución de bisulfito sódico (al 20 %). Bajo fuerte agitación se mezcla la mezcla de reacción con 22,5 cc de agua. Cristaliza así la mezcla de 1 $\beta$ - y 1 $\alpha$ - $\delta$ xido de  
20 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca en alto vacío.

iii) A una suspensión de 98,8 g (144 mmoles) de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il $\sqrt{7}$ -  
25 3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo en 988 cc de 1,2-dimetoxietano se agregan a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, en el plazo de 2 minutos, bajo agitación, 32,9 cc (216 mmoles) de 1,5-diazabicyclo $\sqrt{5.4}$ .0 $\sqrt{undec-5-eno}$ . La solución, ahora clara, se sigue agitando durante 25 minutos  
30 a temperatura ambiente, después se enfría a 0 $^{\circ}$ C, al mismo tiempo

5 po se mezcla con 14,9 cc (395 mmoles) de ácido fórmico y, después de enfriar a  $-20^{\circ}\text{C}$  se mezcla, gota a gota, con 149 cc de una mezcla de 66 cc de perhidrol ( $\sim 30\%$ ) y 134 cc de ácido fórmico (432 mmoles de  $\text{H}_2\text{O}_2$ ). La solución de reacción se  
10 5 agita seguidamente durante 15 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$  y a continuación se mezcla con 37 g de tiosulfato sódico disuelto en 500 cc de agua. En el plazo de una hora se agregan a  $5^{\circ}\text{C}$  unos 300 cc de agua. Después de agitar durante otras 2 a 3 horas a  $5^{\circ}\text{C}$  se se para por filtración el precipitado cristalino compuesto principalmente del  $1\beta$ -óxido de  $7\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, se lava con agua fría ( $3^{\circ}\text{C}$ ) y dietiléter y se seca an alto vacío sobre cloruro de calcio.

15 Al filtrado se le agregan bajo fuerte agitación a  $5^{\circ}\text{C}$  7 litros de agua. El precipitado inicialmente oleginoso, que solidifica al reposar durante la noche, compuesto principalmente del  $1\alpha$ -óxido de  $7\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, se separa por filtración, se lava con agua enfriada con hielo y se seca en alto vacío sobre cloruro de calcio.  
20

iv) 34,35 g (50 mmoles) de 2-[4-(p-toluenosulfonil-tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo se suspenden a  $20^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno en 340 cc de tetrahidrofurano (la mayor parte se  
25 disuelve). Después de agregar rápidamente 11,4 cc (75 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno se agita la solución durante 15 minutos a  $20^{\circ}$ , a continuación se mezcla con 1,9 cc (30,2 mmoles) de ácido acético glacial y en vacío se concentra a  $30^{\circ}\text{C}$  hasta sequedad. El residuo marrón, espumado, se di-  
30 suelve en 130 cc de cloruro metilénico y consecutivamente se

lava con 60 cc de agua, 30 cc de ácido clorhídrico 0,5-n, 30 cc de agua, 30 cc de  $\text{NaHCO}_3$  1-m y 30 cc de agua. Las fases acuosas se extraen dos veces con 10 cc de cloruro metilénico.

Las fases cloruro metilénicas reunidas, sin secar, se enfrían a  $-10^\circ$  y lentamente se mezcla con 7,0 cc de ácido peracético/ácido acético (conteniendo  $\sim 50$ mmoles de ácido peracético) (aumento de la temperatura hasta  $\sim +10^\circ$ ). Después de agitar durante 15 minutos a  $0 - 5^\circ$  se destruye el perácido en exceso con tiosulfato sódico acuoso. La fase acuosa se separa y se lava con poco cloruro metilénico. Después de secar la solución sobre sulfato de magnesio se concentra por evaporación en vacío. El residuo amarillo claro, compuesto de una mezcla de 1-óxido de 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo y 1-óxido de 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato de difenilmetilo en una proporción de 2:1 aproximadamente, se disuelve en 120 cc de monoglina a temperatura ambiente, se mezcla con 30 cc agua, cristalizando primeramente el 1 $\beta$ -óxido de 7 $\alpha$ -fenilacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo. La pulpa cristalina espesa se agita primeramente durante media hora, después se mezcla en unas 5 horas a temperatura ambiente y bajo agitación con 150 cc de agua, cristalizando asimismo el correspondiente 1 $\alpha$ -óxido. Después de agitar durante un total de 17 horas se enfría en el baño de hielo durante 1 hora, se filtra y el residuo se lava con poca monoglina/agua 1:1,5 enfriada. Los cristales se secan en alto vacío durante 16 horas sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Se obtiene el 1 $\beta$ -óxido de 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-carboxilato de difenilmetilo que aún tiene adherido el correspondiente 1 $\alpha$ -óxido.

30

Los 1-óxidos obtenidos se pueden seguir elaboran-

do como sigue:

- 5 a) Una solución de 150 mg (0,275 mmoles) de 1- $\beta$ -óxido de 7 $\beta$ -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
- 10 (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 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo se recrystaliza en éter; punto de fusión 120°C.
- 15 ai) Una suspensión de 5,0 g (9,16 mmoles) de 1 $\alpha$ -óxido de 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 25 cc de cloruro metilénico y 1,25 cc de dimetilacetamida se mezcla, después de enfriar a 0°C, con 1,69 cc (19,3 moles) de tricloruro de fósforo. La solución se
- 20 agita a 0°C durante 30 minutos, se diluye con éster acético y se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrae con éster acético, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación en vacío. El 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en bruto obtenido se recrystaliza en éter; punto de fusión 120°C.
- 25 b) Una solución de 2,0 g (3,78 mmoles) de 7 $\beta$ -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 trifluoracético se deja reposar durante 1 hora. La mezcla de reacción
- 30

se concentra por evaporación en vacío y el residuo se cristaliza en acetona/éster. Se obtiene el ácido 7/3-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico del punto de fusión 170°C (descomposición).

5 El mismo compuesto se puede obtener también sin aislamiento del éster mencionado bajo a):

bi) Una suspensión de 3,0 g (5,5 mmoles de una mezcla de 1 $\beta$ - y 1 $\alpha$ -óxido de 7/3-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en 15 cc de cloruro metilénico y 0,75 cc de dimetilacetamida se mezcla, después de enfriar a 0°C, con 0,966 cc (1,11 mmoles) de tricloruro de fósforo. La solución se agita a 0°C durante 40 minutos, después con 4,65 cc (61 mmoles) de ácido trifluoroacético y se sigue agitando a 0°C durante otros 30 minutos. La solución de reacción se pone neutra con solución saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se lava con solución diluida de bicarbonato. Las fases acuosas reunidas se lavan dos veces con éster acético y con ácido fosfórico se ajusta a un pH de 2,6. El ácido 7/3-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca en alto vacío; punto de fusión 170°C (descomposición).

15  
20  
25  
30  
bii) Una suspensión de 53,4 g (97,7 mmoles) de 1 $\beta$ -óxido de 7/3-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo [del ejemplo 5iii] en 320 cc de cloruro metilénico y 16 cc de dimetilacetamida se enfría a 0° y lentamente se mezcla con 17,3 cc (19,8 mmoles) de tricloruro de fósforo. Después de agitar durante 20 minutos a 0 - 5°C se gotean 80 cc (1,05 moles) de ácido trifluoroacético. La solución clara se sigue agitando durante otros 20 minutos a 0 - 5° C y después se diluye con 1300 cc de acetato de etilo y con

secutivamente se lava con 240 cc de solución 2-m de fosfato dipotásico, 100 cc de agua y 250 cc de solución acuosa, semi-saturada, de cloruro sódico. El ácido 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico se extrae de la fase orgánica con 700 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la parte acuosa se lava dos veces, cada una con 400 cc de acetato de etilo. Las fases orgánicas se extraen dos veces, en total con 250 cc de una solución de 50 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, 100 cc de agua y 100 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico. Los extractos de bicarbonato reunidos se recubren con 1500 cc de acetato de etilo y el pH de la solución se ajusta bajo fuerte agitación con ácido fosfórico al 20 % a  $\sim$  2,5. La fase acuosa se extrae ulteriormente dos veces con 500 cc de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en vacío. El residuo cristalizable se suspende en 130 cc de acetato de etilo y se deja reposar durante la noche a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Los cristales ligeramente amarillentos del ácido 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico obtenidos se separan por filtración, se lavan con acetato de etilo enfriado y en alto vacío se secan hasta obtener constancia en el peso.

biii) Una solución de 23,9 g de 1 $\alpha$ -óxido de 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo [del ejemplo 5iii] en 140 cc de cloruro metilénico y 7,2 cc de dimetilacetamida se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$  y después de agregar lentamente 7,8 cc de tricloloruro de fósforo se sigue agitando durante 20 minutos a  $0^{\circ} - 5^{\circ}\text{C}$ . La solución de reacción se mezcla gota a gota con 36 cc de ácido trifluoroacético, a continuación se sigue agitando a  $0 - 5^{\circ}$  durante 20 minutos y después

se elabora como descrito bajo el ejemplo 5 bii). Se obtiene el ácido 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico en forma de un cristalizado amarillo claro.

c) A una suspensión de 2,55 g (7 mmoles) de ácido 7β-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 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 -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 y se re-cristaliza en agua/dioxano. El dioxanato del hidrocloreuro del ácido 7β-amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico tiene un punto de fusión de mas de 300°C. Cromatograma de capa delgada: valor Rf = 0,17 (gel de sílice; sistema n-butanol/tetraclorocarbono/metanol/ácido fórmico/agua 30 : 40 : 20 : 5 : 5).

ci) Una suspensión de 11,75 g de ácido 7β-fenoxiace-

tamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico al 93 % (corresponden 10,93 g al 100 %) y 13,4 cc (12,73 g) de N,N-dimetilanilina en 47 cc de cloruro metilénico absoluto (destilado a través de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) se mezcla a +20°C bajo nitrógeno con 3,6 cc (3,87 g) de dimetildiclorosilano y a continuación se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. La solución ahora clara se enfría a -18°/-19° y se mezcla con 7,8 g de pentacloruro de fósforo sólido, con lo que la temperatura sube interiormente a -10°. Después de agitar durante 30 minutos en un baño a -20° se gotea la solución clara en el plazo de 7 minutos a una mezcla enfriada a -20° de 46 cc de n-butanol (anhidro, secado sobre siccano) y 4,4 cc (4,18 g) de dimetilanilina. Sube así la temperatura interior a -8°C. Se sigue agitando durante 30 minutos - inicialmente en el baño a 20°, más adelante en el baño de hielo (0°) - de manera que se alcance una temperatura interior final de -10°C. A esta temperatura se gotea una mezcla de 47 cc de dioxano y 1,6 cc de agua (duración unos 5 minutos). Cristaliza así lentamente el producto. Después de agitar durante otros 10 minutos se ajusta la mezcla en el baño de hielo mediante mezcla en porciones con unos 9,5 cc de tri-n-butilamina en el plazo de aproximadamente 1 hora (los primeros 5 cc agregados en los primeros 5 minutos) a un pH entre 2,2 y 2,4 y éste se mantiene. A continuación se separa por filtración, se lava en porciones con unos 30 cc de dioxano, después unos 15 cc de cloruro metilénico y se obtiene así el dioxanato del hidrocloreuro del ácido 7β-amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico cristalino; punto de fusión superior a 300°; espectro ultravioleta (en bicarbonato sódico 0,1-n): λ<sub>max</sub> = 270 mμ (ε = 7600); espectro infrarrojo (nujol): bandas características en 5,62, 5,80, 5,88, 6,26, 6,55, 7,03,

7,45, 7,72, 7,96, 8,14, 8,26, 8,45, 8,64, 8,97, 9,29, 10,40, 11,47 mp;  $[\alpha]_D^{20} = +134^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1; solución de bicarbonato sódico 0,5-n).

5 Del dioxanato del hidrocloreuro 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 isoeléctrico) el zwitterion del ácido 7 $\beta$ -amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico que se separa por filtración y se seca y tiene un punto de fusión de mas de 300°C. Espectro ultravioleta (en solución de bicarbonato sódico 0,1-n):  $\lambda_{max} = 270$  nm ( $\epsilon = 7600$ ).  
10 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  
15 de hidrocloreuro de 7 $\beta$ -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  
20 mmoles) de hidrocloreuro de cloruro D- $\alpha$ -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  
25 hidrocloreuro del ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -fenilglicilamino)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico en forma cristalina. El hidrocloreuro 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 $\beta$ -(D- $\alpha$ -fenilglicilamino)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico precipitada se separa por  
30

filtración, se lava con acetona y dietiléter y se seca, punto de fusión 174 - 176° (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +132^\circ$  (c = 0,714; en ácido clorhídrico 0,1-n); cromatograma de capa delgada (gel de sílice): valor Rf ~0,18 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67 : 10 : 23). Espectro ultravioleta (en solución acuosa 0,1-n de bicarbonato sódico):  $\lambda_{\max} = 269 \mu$  ( $\epsilon = 7000$ ); espectro infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 5,72, 5,94, 6,23 y 6,60  $\mu$ .

5 di) Una suspensión de 993 mg (4,32 mmoles) de ácido  
10 7 $\beta$ -amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico (sal interna) en  
10 cc de cloruro metilénico se mezcla con 1,37 cc (5,6 mmoles) de N,N-bis-(trimetilsilil)-acetamida y se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución clara se enfría a 0°C y se mezcla con  
15 1,11 g (5,4 mmoles) de hidrocloreuro de cloruro D- $\alpha$ -fenilglicílico. Después de 5 minutos se agregan 0,4 cc (5,6 mmoles) de óxido propilénico. La suspensión se agita a continuación durante 1 hora a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se mezcla con 0,6 cc de metanol. El hidrocloreuro del ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -fenilglicilamido)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico cristalizante se separa por filtración, a 0°C se disuelve en 15 cc de agua y la solución se ajusta con 5 cc de lejía sódica l-n a un pH de 4. La solución calentada a temperatura ambiente se ajusta con trietilamina a un pH de  
20 aproximadamente 4,8 con lo que cristaliza el ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -fenilglicilamido)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico en forma del dihidrato.  
25

#### Ejemplo 6

A una solución de 0,697 g (1,0 mmoles) de una

mezcla de isómeros compuesta de 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidin-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el correspondiente isocrotonato de difenilmetilo en 4 cc de tetrahidrofurano seco se agrega la solución de 0,228 g (1,5 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno en 10 cc de tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente, se diluye con 200 cc de benceno y consecutivamente se lava con ácido clorhídrico diluido, solución de bicarbonato sódico y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira en vacío. El producto en bruto obtenido se cromatografía en 30 g de gel de sílice lavado con ácido. Con tolueno/éster acético 7:1 se eluye primeramente 2-mercaptobenzotiazol y a continuación el 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato de difenilmetilo. Espectro infrarrojo (en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 5,60, 5,74, 5,90, 8,28 μ.

El éster obtenido se puede transformar como sigue en el ácido libre:

i) Una mezcla de 53 mg (0,1 mmoles) de 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4α-carboxilato de difenilmetilo, 0,07 cc de ácido trifluoroacético, 0,06 cc de anisol y 0,5 cc de cloruro metilénico se agita durante 15 horas a 0°C. La mezcla se diluye con 5 cc de pentano/dietiléter 3:1 y se agita fuertemente. El ácido 7β-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4α-carboxílico amorfo, blanco, precipitado se separa por filtración y se lava con pentano/dietiléter 3:1. Espectro infrarrojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 5,60, 5,90, 8,27 μ.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

a) En la solución enfriada a -70°C de 681 mg (1,0 m-

moles) de 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-metilen-butirato de difenilmetilo en 30 cc de éster acético se introduce 1 equivalente de ozono (diluido con oxígeno). La solución de reacción se deja calentar, se concentra en vacío a 10 cc, se mezcla con 1,0 cc de sulfuro dimetílico y se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. El disolvente y el reactivo en exceso se retiran en vacío y el residuo se cromatografía en 30 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/éster acético 4:1 (fracciones de 15 cc). Se obtiene el 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo como sustancia amorfa sólida,  $n_D^{20} = 130^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>; c = 0,8) Espectro infrarrojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2,95, 5,60, 5,92, 6,04, 8,10  $\mu$ .

b) Una solución de 2-[4-(benzotiazol-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo en bruto, obtenido por ozonización de 681 mg (1,0 mmoles) de 2-[4-(benzotiazol-2-il-ditio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-metilen-butirato de difenilmetilo, en 5 cc de cloruro metilénico se mezcla a 0°C con una solución destilada, etérica, de diazometano (conteniendo 1,3 mmoles de diazometano). La mezcla se agita durante una hora a 0°C, se lava con agua y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran en vacío y el residuo se cromatografía en 35 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/éster acético 2:1. Se obtiene una mezcla de isómeros compuesta de 2-[4-(benzotiazol-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el correspondiente isocrotonato de difenilmetilo. Espectro infrarrojo (en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 5,60, 5,88, 6,67, 9,15, 9,92  $\mu$ .

Ejemplo 7

Análogo al ejemplo 4 se obtiene de 200 mg (0,307 mmoles) de una mezcla de isómeros compuesta de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metoxicrotonato de 2,2,2-tricloroetilo y el correspondiente isocrotonato de 2,2,2-tricloroetilo y 0,09 cc (0,6 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente en 3 cc de 1,2-dimetoxietano la mezcla de isómeros compuesta del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y el 7 $\beta$ -fenoxi-acetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (en proporción de unos 1:1). Valores Rf = 0,36 ó bien 0,18 (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 3:1).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

a) Análogo al ejemplo 1b) se obtiene de 498 mg (1 mmoles) de 6-fenoxi-acetamido-penicilánato de 2,2,2-tricloroetilo y 200,7 mg (1,2 mmoles) de 2-mercaptobenzotiazol el 2- $\sqrt{4}$ -(benzotiazol-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metilen-butirato de 2,2,2-tricloroetilo; punto de fusión: 144 - 149°C (en cloruro metilénico/pentano), valor Rf = 0,5 (gel de sílice; éter).

b) Análogo al ejemplo 6a) se prepara de 647 mg (1 mmol) de 2- $\sqrt{4}$ -(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de 2,2,2-tricloroetilo y 1,2 equivalentes de ozono y ulterior disociación del ozónido con sulfuro dimetílico el 2- $\sqrt{4}$ -(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-hidroxicrotonato de 2,2,2-tricloroetilo; punto de fusión 129 - 130°C (éter/éter de petróleo).

c) Análogo al ejemplo 6 b) se obtiene de 5 g (7,71 mmoles) de 2- $\overline{4}$ -(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il $\overline{7}$ -3-hidroxicrotonato de 2,2,2-tricloroetilo y un exceso de diazometano la mezcla de isómeros compuesta del

5 2- $\overline{4}$ -(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il $\overline{7}$ -3-metoxi-crotonato de 2,2,2-tricloroetilo y el correspondiente isocrotonato de 2,2,2-tricloroetilo; punto de fusión 170 - 174°C (en cloruro metilénico/éter).

d) Análogo al ejemplo 1 c) se obtiene de 1,9 g (2,87 mmoles) de una mezcla de isómeros compuesta del 2- $\overline{4}$ -(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il $\overline{7}$ -3-metoxicrotonato de 2,2,2-tricloroetilo y el correspondiente isocrotonato de 2,2,2-tricloroetilo por agitación durante 5 horas a temperatura ambiente con 0,8 g (4,05 mmoles) de p-toluenosulfinato de plata en 35 cc de acetonitrilo/acetato de

15 etilo 3:4 una mezcla de isómeros compuesta del 2- $\overline{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il $\overline{7}$ -3-metoxicrotonato de 2,2,2-tricloroetilo y del correspondiente isocrotonato de 2,2,2-tricloroetilo; punto de fusión 155 - 158°C

20 (en acetato de etilo/éter).

#### Ejemplo 8

Una solución de 100 mg (0,146 mmoles) de 2- $\overline{4}$ -(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il $\overline{7}$ -3-hidroxicrotonato de difenilmetilo en 2 cc de cloruro metilénico seco se mezcla a 0°C con 0,02 cc (0,16 mmoles) de trimetilclorosilano. A esta solución se agregan bajo nitrógeno y

25 agitación 0,0477 cc (0,32 mmoles) de 1,5-diaza-biciclo $\overline{5.4.0}$ -undec-5-eno y se agita durante 1 hora a 0°. Después de agregar 0,2 cc de ácido acético se diluye con cloruro metilénico. La

fase orgánica se lava consecutivamente con ácido sulfúrico diluido, agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y por evaporación en vacío se concentra hasta sequedad.

5 El 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-hidroxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en bruto obtenido se disuelve en metanol y a 0°C se mezcla con una solución etérica de diazometano. Después de 10 minutos se concentra la solución cuidadosamente por evaporación y el residuo se seca en alto vacío.

10 El residuo se purifica por cromatografía de capa delgada (tolueno/éster acético 3:1, gel de sílice). Después de eluir el gel de sílice de la zona con Rf = 0,17 con éster acético y concentrar la solución en el evaporador rotativo se obtiene el 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo; punto de fusión 120°C (en éter).

15

#### Ejemplo 9

Una solución de 266 mg (0,5 mmoles) de una mezcla en bruto compuesta del cloruro del ácido 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-20 crotónico y el cloruro del ácido 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotónico en 5 cc de cloruro metilénico seco se gotea a 0°C bajo agitación en el plazo de 15 minutos a una solución de 0,10 cc de 25 trietilamina en 0,5 cc de terc.butanol seco y 3 cc de cloruro metilénico. Después de agitar durante otros 15 minutos se diluye la mezcla de reacción con cloruro metilénico, se lava con agua, ácido clorhídrico diluido y nuevamente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 10 g de gel de sílice lavado con ácido con

tolueno/acetato de etilo (4:1) como eluyente. Se obtiene el 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato de terebutilo. Espectro infrarrojo (en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): bandas características en 5,60, 5,77, 5,90, 8,29  $\mu$ .

5

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

10 a) A una solución de 698 mg (1 mmol) de una mezcla compuesta de 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y de 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo en 1,5 cc de cloruro metilénico se agrega a 0°C bajo agitación, lentamente una mezcla de 0,7 cc de ácido trifluoracético, 0,6 cc de anisol y 2,5 cc de cloruro metilénico. La mezcla de reacción se  
15 agita durante 3 horas a 0°C, se agita con 100 cc de éter/pentano y el precipitado se separa por filtración. El precipitado, compuesto de una mezcla del ácido 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotónico y del ácido 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotónico se lava con  
20 25 cc de éter/pentano 1:3 y se seca en vacío. Espectro infrarrojo (en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): bandas características en 5,60, 5,80, 5,94, 8,55, 9,95  $\mu$ .

25 b) Una solución de 532 mg (1,0 mmoles) de una mezcla de ácido 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotónico y de ácido 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotónico en 5 cc de dioxano seco, conteniendo un  
30 10 % de cloruro oxalílico, se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se evapora en vacío. El resi-

5      duo sólido, no cristalino, compuesto de una mezcla del cloruro del ácido 2- $\sqrt{4}$ -(benzotiazol-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoasetidin-1-il/3-metoxi-crotonico y del cloruro del ácido 2- $\sqrt{4}$ -(benzotiazol-2-il-ditio-3-fenoxiacetamido-2-oxoasetidin-1-il/3-metoxi-isocrotónico se puede seguir elaborando sin ulterior limpieza. Espectro infrarrojo (en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): bandas características en 5,58, 5,90, 995  $\mu$ .

Ejemplo 10

10      Una solución de 367 mg (0,5 mmoles) de una mezcla, compuesta de 2- $\sqrt{4}$ -(p-nitrobencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoasetidin-1-il/3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y del correspondiente isocrotonato de difenilmetilo, y 152 mg (1,0 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno en 10 cc de tetrahidrofurano seco se agita durante 40 minutos  
15      a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con benceno, se lava consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, agua y solución acuosa diluida de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y en vacío se libera del disolvente. El residuo se cromatografía en gel de sílice lavado  
20      con ácido con tolueno/acetato de etilo 7:1 como eluyente, obteniéndose el 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato de difenilmetilo puro. Mediante elución con tolueno/acetato de etilo 2:1 se aisla a continuación una mezcla que  
25      además del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato de difenilmetilo también contiene el 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Los productos de partida se pueden obtener como sigue:

a)      Análogo al ejemplo 4 ai) se obtiene de 348,5 mg

(0,5 mmoles) de una mezcla de isómeros, compuesta del 2- $\sqrt{4}$ -  
(benzotiazol-2-iltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il/ $\sqrt{7}$ -  
3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y el correspondiente iso-  
crotonato de difenilmetilo, y 200 mg (0,68 mmoles) de p-ni-  
5 trobencenosulfinato de plata por agitación durante una hora  
a 60°C en 10 cc de acetona/agua 9:1 una mezcla compuesta del  
2- $\sqrt{4}$ -(p-nitrobencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazeti-  
dín-1-il/ $\sqrt{7}$ -3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y del correspon-  
diente isocrotonato de difenilmetilo.

10 El p-nitrobencenosulfinato de plata se obtiene  
por reunión de soluciones acuosas equimolares de nitrato de  
plata y p-nitrobencenosulfinato de plata. El precipitado se  
separa por filtración y se seca en vacío durante 24 horas a  
50 - 60°C.

15 Ejemplo 11

Análogo al ejemplo 10 se obtiene de 351,5 mg  
(0,5 mmoles) de una mezcla de isómeros compuesta del 2- $\sqrt{4}$ -(p-  
metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-  
il/ $\sqrt{7}$ -3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y del correspondiente  
isocrotonato de difenilmetilo, y 152 mg (1 mmol) de 1,5-diaza-  
20 biciclo[5.4.0]undec-5-eno una mezcla compuesta del 7 $\beta$ -feno-  
xiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato de difenilmetilo  
y del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de  
difenilmetilo que, por cromatografía, se puede separar en los  
25 dos isómeros.

Los productos de partida se pueden obtener según  
sigue:

a) Análogo al ejemplo 4 ai) se obtiene de 697 mg  
(1 mmol) de una mezcla de isómeros, compuesta del 2- $\sqrt{4}$ -(benzo-

5 tiazol-2-iltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidin-1-il)-3-meto-  
xi-crotonato de difenilmetilo y del correspondiente isocroto-  
nato de difenilmetilo, y 361 mg (1,3 mmoles) de p-metoxiben-  
cenosulfonato de plata por agitación durante 1 hora a tempera-  
tura ambiente en 20 cc de acetona/agua 9:1 una mezcla compues-  
ta del 2-(4-(p-metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-  
2-oxoazetidin-1-il)-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y  
del correspondiente isocrotonato de difenilmetilo. Espectro  
infrarrojo (en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): bandas características en 5,60, 5,88,  
10 6,18, 8,76  $\mu$ .

El p-metoxibencenosulfonato de plata se obtiene  
por reunión de soluciones acuosas de cantidades equimolares  
de nitrato de plata y p-metoxibencenosulfonato sódico. El  
precipitado se separa por filtración y se seca en vacío du-  
rante 24 horas a 50 - 60°C.  
15

#### Ejemplo 12

Análogo al ejemplo 10 se obtiene de 336,3 mg  
(0,5 mmoles) de una mezcla de isómeros, compuesta del 2-(4-  
bencenosulfoniltio-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidin-1-il)-3-  
20 metoxi-crotonato de difenilmetilo y del correspondiente iso-  
crotonato de difenilmetilo, y 152 mg (1 mmol) de 1,5-diaza-  
bicyclo[5.4.0]undec-5-eno una mezcla compuesta del 7 $\beta$ -feno-  
xi-acetamido-3-metoxi-cef-2-em-4-carboxilato de difenilmetilo  
y del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de  
25 difenilmetilo, que por cromatografía se puede separar en los  
dos isómeros.

Los productos de partida se pueden obtener como  
sigue:

a) Análogo al ejemplo 4 a1) se obtiene de 697 mg

POOR  
QUALITY

(1 mmol) de una mezcla de isómeros, compuesta del 2-(4-(benzotiazol-2-iltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidin-1-il)-3-metoxicrotonato de difenilmetilo y del correspondiente isocrotonato de difenilmetilo, y 324 mg (1,3 mmoles) de bencenosulfonato de plata, por agitación durante 90 minutos a temperatura ambiente en 20 cc de acetona/agua 9:1, una mezcla compuesta del 2-(4-bencenosulfoniltio-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidin-1-il)-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y del correspondiente isocrotonato de difenilmetilo. Espectro infrarrojo (en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): bandas características en 5,60, 5,88, 8,74  $\mu$ .

El bencenosulfonato de plata se obtiene por reunión de soluciones acuosas de cantidades equimolares de nitrato de plata y bencenosulfonato sódico. El precipitado se separa por filtración y se seca en vacío durante 24 horas a 50 - 60°C.

#### Ejemplo 13

Análogo al ejemplo 1 se puede obtener de la mezcla de isómeros, compuesta de 2-(4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidin-1-il)-3-metoxicrotonato de p-nitrobencilo y del correspondiente isocrotonato de p-nitrobencilo por agitación durante 12 a 14 horas a temperatura ambiente con tetrametilguanidina en tetrahidrofurano una mezcla de isómeros compuesta del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi- $\alpha$ -3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo y del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi- $\alpha$ -2-em-carboxilato de p-nitrofenilo.

#### Ejemplo 14

Una mezcla de 104,5 mg (0,15 mmoles) de una mezcla de isómeros, compuesta de 2-(4-(benzotiazol-2-iltio)-3-fe-

noxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y del correspondiente isocrotonato de difenilmetilo, 35 mg (0,225 mmoles) de ácido p-toluenosulfínico y 80 mg (0,525 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno en 3 cc de tetrahydrofurano seco se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con benceno y consecutivamente se lava con ácido clorhídrico diluido, solución acuosa diluida de cloruro sódico, solución 0,5-n de hidróxido sódico y nuevamente con solución acuosa diluida de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira en vacío. La cromatografía del residuo en 3,5 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo 7:1 da primeramente el 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de difenilmetilo puro. El tolueno/acetato de etilo 2:1 eluye a continuación el 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

#### Ejemplo 15

Una mezcla de 141 mg (0,2 mmoles) de 2-(4-(o-nitro-bencenosulfoniltilio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo y 61 mg (0,4 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno en 4 cc de tetrahydrofurano seco se agita durante 70 minutos a temperatura ambiente. La elaboración análogo al ejemplo 10 da una mezcla en bruto compuesta del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de difenilmetilo y del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo en una proporción de unos 4,4 : 1 que, por cromatografía en gel de sílice análogo al ejemplo 10 se puede separar en los dos isómeros.

Los dos compuestos se forman en aproximadamente

la misma proporción si 141 g (0,2 mmoles) de 2- $\sqrt{4}$ -(o-metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{3}$ -metoxi-isocrotonato de difenilmetilo se tratan en forma análoga.

5 Los dos productos de partida isómeros se pueden obtener como sigue:

a) 3,49 g (5 mmoles) de una mezcla de isómeros compuesta del 2- $\sqrt{4}$ -(benzotiazol-2-iltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{3}$ -metoxi-crotonato de difenilmetilo y del

10 correspondiente isocrotonato de difenilmetilo en proporción de aproximadamente 4:1 se agitan con 1,82 g (6,5 mmoles) de o-metoxibencenosulfinato de plata en 100 cc de acetona/agua 9:1 durante 130 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 140 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo 1:1. Se recogen fracciones de 50 cc, de

15 las cuales las fracciones 7 a 13 contienen el 2- $\sqrt{4}$ -(o-metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{3}$ -metoxiisocrotonato de difenilmetilo; espectro infrarrojo

20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 5,60, 5,90, 8,72, 9,15  $\mu$  y las fracción 25 y las siguientes fracciones el 2- $\sqrt{4}$ -(o-metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{3}$ -metoxicrotonato de difenilmetilo, puros, espectro infrarrojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 5,60, 5,90, 8,20, 8,30, 8,72, 9,80  $\mu$ . Las fracciones 14 a 24 contienen

25 mezclas de los dos isómeros.

#### Ejemplo 16

Una mezcla de 57 mg (0,1 mmoles) de cloruro de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(o-metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{3}$ -metoxi-isocrotónico en bruto y 43 mg

(0,3 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno en 2 cc de cloruro metilénico seco se agita durante 80 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con cloruro metilénico, se lava con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico y en vacío se libera del disolvente. El residuo se disuelve en 0,5 cc de cloruro metilénico, se mezcla con 5 cc de pentano/dietiléter 3:1 y se agita. El precipitado se separa por filtración y se lava con pentano/dietiléter 3:1. Este se compone del ácido 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-en-4 $\alpha$ -carboxílico bastante puro.

10

El producto de partida se puede obtener como sigue:

a) Una mezcla de 703 mg (1 mmoles) de 2-[4-(*o*-metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoasetidin-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo, puro, 0,7 cc de ácido trifluoracético y 0,66 cc de anisol en 4 cc de cloruro metilénico se agita durante 3 horas a 0°. La mezcla se mezcla entonces con 50 cc de pentano/dietiléter 3:1 y se agita fuertemente. El precipitado blanco de ácido 2-[4-(*o*-metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoasetidin-1-il]-3-metoxi-isocrotónico puro se separa por filtración y se lava con pentano/dietiléter 3:1. Espectro infrarrojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 5,60, 5,93, 6,25, 8,72  $\mu$ .

15

20

b) A una solución de 54 mg (0,1 mmoles) de ácido 2-[4-(*o*-metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoasetidin-1-il]-3-metoxi-isocrotónico en 0,5 cc de una solución al 10 % de cloruro oxálico en dioxano se agrega una gota de dimetilformamida en dioxano presentándose entonces inmediatamente desarrollo de gas. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y el disolvente y el exceso de cloruro

30

oxalílico se evapora en vacío. El residuo se seca en alto vacío y da el cloruro del ácido 2- $\beta$ -(*o*-metoxibencenosulfonil-tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il-7-3-metoxi-isocrotónico en forma de una espuma ligeramente teñida de naranja.

5 Espectro infrarrojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 5,60, 5,90, 8,70  $\mu$ .

#### Ejemplo 17

Una solución de 200 mg (0,254 mmoles) de 2- $\beta$ -(*p*-toluenosulfonil-tio)-3-(*D*- $\alpha$ -terc.butiloxycarbonilamino- $\alpha$ -fenilacetilamino)-2-oxoazetidín-1-il-7-3-metoxicrotonato de difenilmetilo en 2 cc de dimetilformamida se agita con 57  $\mu$ 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 $\beta$ -(*D*- $\alpha$ -terc.butilcarbonilamino- $\alpha$ -fenilacetilamino)-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de difenilmetilo del punto de fusión 166 - 168°C (cloruro metilénico/pentano); cromatograma de capa delgada (gel de sílice dietiléter): valor R<sub>f</sub>  $\sim$  0,51; espectro ultravioleta (en etanol):  $\lambda_{\max}$  = 257 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 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  $\mu$ ; y el 7 $\beta$ -(*D*- $\alpha$ -terc.butilcarbonilamino- $\alpha$ -fenil-acetilamino)-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo del punto de fusión 162 - 163°C (dietiléter); cromatograma de capa delgada: valor R<sub>f</sub>:  $\sim$  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  $\mu$ .

5 Los compuestos obtenidos se pueden seguir elaborando como sigue:

a) Una mezcla de 8,8 g de  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxi-carbonilamino- $\alpha$ -fenil-acetilamino)-3-metoxi-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo, 18,6 cc de anisol y 145 cc de ácido trifluoroacético se agita durante 15 minutos a  $0^\circ$ , después se mezcla con 400 cc de tolueno previamente enfriado y se evapora bajo presión reducida. El residuo se seca bajo alto vacío, se digiere con dietiléter y se separa por filtración. Se obtiene así en forma pulverulenta el trifluoroacetato del

15 ácido  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -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  $4^\circ\text{C}$ . 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  $7\beta$ -

25 (D- $\alpha$ -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 0,1N); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; revelado con iodo):  $R_f \sim 0,36$  (sistema n-butanol/piridina/ácido acético/agua 40:24:6:30); espectro

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  $5,72 \mu$ ,  $5,94 \mu$ ,  $6,23 \mu$  y  $6,60 \mu$ .

5 b) Una mezcla de 0,063 g de 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxi-carbonilamino- $\alpha$ -fenilacetilamino)-3-metoxi-2-cefem-4 $\alpha$ -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 $\beta$ -(D- $\alpha$ -fenil-glicilamino)-3-metoxi-2-cefem-4 $\alpha$ -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  
10 al 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 $\beta$ -(D- $\alpha$ -fenil-glicilamino)-3-metoxi-2-cefem-4 $\alpha$ -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):  
15  $\lambda_{\text{escalón}} = 260 \mu$ .

20 c) Una solución enfriada a 0°C de 0,63 g de 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxi-carbonilamino- $\alpha$ -fenil-acetilamino)-3-metoxi-2-cefem-4 $\alpha$ -carboxilato de difenilmetilo en 25 cc de cloruro metilénico se mezcla con una solución de 0,20 g de ácido 3-cloróperbenzoico en 5 cc de cloruro metilénico. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C, se mezcla con 50 cc de cloruro  
25 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

5  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenil-acetil-amino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en forma de agujas incoloras, p.f. 172 - 175<sup>o</sup>C; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf  $\sim$ 0,44 (sistema: acetato de etilo; revelado con vapor de yodo); espectro de absorción ultravioleta (en etanol):  $\lambda_{\text{max}}$  = 277 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7200); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 2,96  $\mu$ , 5,56  $\mu$ , 5,71  $\mu$ , 5,83  $\mu$ , 5,90  $\mu$ , 6,27  $\mu$  y 6,67  $\mu$ .

10

15 d) Una solución enfriada a -10<sup>o</sup>C de 1,30 g de 1-óxido de  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenil-acetil-amino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en 30 cc de dimetilformamida se mezcla, bajo exclusión de aire, con 2,80 g de tricloruro de fósforo. Después de 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  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenil-acetil-amino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo amorfo como sustancia cromatograficamente pura, Rf  $\sim$ 0,39 (sistema: dietiléter; revelado con vapor de yodo),  $[\alpha]_D^{20}$  = 1<sup>o</sup>  $\pm$  1<sup>o</sup> (c = 0,981 en cloroformo);

30

espectro de absorción ultravioleta (en etanol):  $\lambda_{\max} = 264 \mu$  ( $\epsilon = 6300$ ); 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:

e) Una solución enfriada a  $-15^{\circ}\text{C}$  de  $31,2 \text{ g}$  ( $0,12 \text{ mmoles}$ ) de D-N-terc.butiloxicarbonil-fenilglicina y  $16,7 \text{ cc}$  ( $0,12 \text{ mmoles}$ ) de trietilamina en  $300 \text{ cc}$  de tetrahidrofurano se mezcla con  $16,5 \text{ cc}$  ( $0,12 \text{ mmoles}$ ) de cloroformiato de isobutilo y se agita durante  $30 \text{ minutos}$  a  $-10^{\circ}\text{C}$ . A continuación se agrega una solución de  $21,6 \text{ g}$  ( $0,10 \text{ mmoles}$ ) de ácido 6-aminopenicilánico y  $15,4 \text{ cc}$  ( $0,11 \text{ mmoles}$ ) de trietilamina en  $300 \text{ cc}$  de tetrahidrofurano/agua 2:1. La mezcla de reacción se  
15 agita durante  $1 \text{ hora}$  a  $0^{\circ}\text{C}$  y durante  $2 \text{ horas}$  a temperatura ambiente manteniéndose el pH constante en unos  $6,9$  mediante adición de trietilamina. La mezcla de reacción se ajusta a  $5^{\circ}\text{C}$  con ácido fosfórico a un pH de  $2,0$ , se satura con cloruro sódico y se extrae tres veces, cada una con  $500 \text{ cc}$  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 el 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  $100 \text{ cc}$  de ácido acético glacial se mezcla en el plazo de  $10 \text{ minutos}$  con  $21,6 \text{ cc}$  de peróxido de hidrógeno al  $30 \%$  ( $0,25 \text{ moles}$ ) y se agita durante  $2,5 \text{ horas}$  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  $R_f \sim 0,30$ .

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  $164 - 166^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} + 117^\circ$   $\pm 1^\circ$  (c = 1,  $CHCl_3$ ); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,91, 2,94, 5,54, 5,69, 5,82 (escalón), 5,88, 6,60, 6,68  $\mu$ ; cromatograma de capa delgada: valor  $R_f \sim 0,23$  (gel de sílice; tolueno/éter acético 3:1).

h) Una mezcla de 11,2 g (17,7 mmoles) de éster difenilmetílico de 1-óxido de N-terc.butiloxicarbonil-ampicilina y 3,26 g (19,5 mmoles) 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- $\beta$ -(benzotiazol-2-ilditio)-

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

i) Una solución de 2,34 g (3,0 mmoles) de 2-4-(ben-  
zotiazol-2-ilditio)-3-( $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenil-  
acetilamino)-2-oxoazetidín-1-il-3-metilen-butirato de difenil  
10 metilo 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 du-  
rante 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  
15 orgánica se seca sobre sulfato sódico y da, después de evapo-  
rar el 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-( $\alpha$ -terc.butiloxicarbo-  
nilamino- $\alpha$ -fenilacetilamino)-2-oxoazetidín-1-il-3-metilen-  
butirato de difenilmetilo amorfo, cromatograma de capa delga-  
da: valor Rf  $\sim$ 0,33 (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo  
20 3:1); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas ca-  
racterísticas en 2,93, 5,57, 5,70, 5,82, 6,21 y 6,65  $\mu$ .

j) En una solución enfriada a -70°C de 2,30 g (3,0  
mmoles) de 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-( $\alpha$ -terc.butiloxi-  
carbonilamino- $\alpha$ -fenilacetilamino-2-oxoazetidín-1-il-3-meti-  
25 len-butirato de difenilmetilo en 230 cc de cloruro metilénico  
se introduce durante 7 minutos una corriente de ozono/oxíge-  
no (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  
30 se recristaliza en cloruro metilénico/éster/hexano y da el

2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-( $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenil-acetilamino)-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de difenilmetilo del punto de fusión 182 - 184°C; espectro ultravioleta (etanol):  $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 13400$ ); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,92, 5,59, 5,83, 5,92, 6,03 (escalón), 6,18, 6,68  $\mu$ ; cromatograma de capa delgada: valor Rf  $\sim 0,55$  (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 1:1).

k) Una solución de 0,54 g (0,7 mmoles) de 2- $\sqrt{4}$ -(p-toluenosulfoniltio)-3-( $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -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. 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-( $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenil-acetilamino)-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo, que se recristaliza de cloruro metilénico/diethyléter/hexano. Punto de fusión 204 - 206°C; espectro ultravioleta (etanol):  $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 16000$ ); espectro infrarrojo (nujol): bandas características en 2,93, 5,58, 5,80, 5,84, 5,93, 6,24, 6,57  $\mu$ ; cromatograma de capa delgada: valor Rf  $\sim 0,33$  (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 1:1).

#### Ejemplo 18

Una mezcla de 670 mg (1 mmoles) 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 $\beta$ -fenilacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de difenilmetilo del punto de fusión 166 - 169 $^{\circ}$ C (en cloruro metilénico/hexano), espectro ultravioleta (etanol):  $\lambda_{\text{max}}$  = 258 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 4500), espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,93, 5,62, 5,73, 5,93, 6,66  $\mu$ , valor Rf  $\sim$  0,54 (gel de sílice); sistema tolueno/acetato de etilo 1:1) y el 7 $\beta$ -fenilacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo amorfo; espectro ultravioleta (etanol):  $\lambda_{\text{max}}$  = 258 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6350), 264 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6350), 282 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 5600) (escalón), espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,94, 5,63, 5,83, 5,94, 6,26  $\mu$ , 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 $\beta$ -fenilacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de difenilmetilo se puede transformar análogo al ejemplo 17 c) en el 1-óxido del 7 $\beta$ -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 %):  $\lambda_{\text{max}}$  = 288 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 3610) y escalón en  $\lambda$  =

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

Un producto más puro, que se compone principalmente del 1 $\beta$ -óxido del 7 $\beta$ -fenilacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo se puede obtener de la manera siguiente:

Una solución de 6,7 g (10 mmoles) de 2-(4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenilacetamido-2-oxoasetidin-1-il)-3-metoxisocrotonato 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 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ 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 $\beta$ -óxido del 7 $\beta$ -fenilacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo del punto de fusión 175 - 176 $^{\circ}$ C; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): valor Rf  $\sim$  0,1 (tolueno/acetato de etilo 1:1); espectro ultravioleta (etanol):  $\lambda_{max}$  = 279  $\mu$  ( $\epsilon$  = 7300); es-

pectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,94, 5,56, 5,78, 5,91, 6,20, 6,67  $\mu$ .

5 De los l-óxidos se puede obtener, análogo al ejemplo 17 e) el 7 $\beta$ -fenilacetamido-3-metoxi-cef-3-em-carboxilato de difenilmetilo.

10 De este último se puede obtener por saponificación análogo al ejemplo 17 a) el ácido 7 $\beta$ -fenilacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico en bruto, que se puede purificar por cromatografía en gel de sílice (conteniendo un 5 % de agua) con cloruro metilénico, conteniendo 30 - 50 % de acetona y ulterior liofilización de dioxano. Espectro ultravioleta (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  $\mu$ .

15 El producto de partida y los productos intermedios se pueden obtener como sigue:

a) Una mezcla de 37,42 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 porciones 28 g (0,15 moles) de benzofenonhidrazona, después 6,3 cc de solución acuosa al 1 % de ioduro sódico y a continuación, en el plazo de 1,5 horas, gota a gota una mezcla de 25 32,5 cc de ácido sulfúrico al 10 % y 28 cc de ácido peracético 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 % 30 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-fenilacetamidopenicilano 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  $\mu$ .

10 b) Una mezcla de 6,165 g (10 mmoles) de 1/3-óxido de 6-fenilacetamidopenicilano 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 agua. Al enfriar cristaliza el 2-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-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 delgada (gel de sílice): valor Rf ~0,52 (sistema tolueno/acetato de etilo 1:1), espectro ultravioleta (etanol):  $\lambda_{\text{max}} = 269 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 12700$ ); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,90, 5,60, 5,72, 5,92 y 6,61  $\mu$ .

15  
20  
25  
30 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 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 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-11]-3-metilen-butirato de difenilmetilo obtenido tiene el punto de fusión 75°C; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): valor Rf ~0,47 (sistema tolueno/acetato de etilo 1:1), espectro ultravioleta:(etanol):  $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 4300$ ); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,92, 5,62, 5,74, 5,94 y 6,63  $\mu$ .

d) Una solución de 655 mg (1 mmoles) de 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-11]-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 2-4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-11]-3-hidroxi-crotonato de difenilmetilo en bruto obtenido, valor Rf ~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  $\mu$ , 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 etérica 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-

lice con tolueno/acetato de etilo 1:1 como eluyente. Se obtiene el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-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  $\mu$ , además de poco 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo.

Ejemplo 19

10 A una solución de 6,06 g (10 mmoles) de una mezcla 3:1 de los isómeros 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato e isocrotonato de bencilo y 2,33 g (15 mmoles) de ácido p-toluenosulfónico en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto se agregan a temperatura ambiente, bajo agitación, 5,20 cc (35 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno. La mezcla se sigue agitando durante 40 minutos a temperatura ambiente, se mezcla con 500 cc de cloruro metilénico y se lava consecutivamente con 200 cc de ácido clorhídrico 0,5-n, 200 cc de agua, 200 cc de bicarbonato sódico 0,5-n y 200 cc de agua. La fase cloruro metilénica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 200 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo 3:1, obteniéndose mediante adición de dietiléter a las fracciones el 7/3-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de bencilo del punto de fusión 148 - 151°C. Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,75, 5,90, 8,25  $\mu$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +284^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 1; cloroformo).

El tolueno/acetato de etilo 2:1 eluye el mismo

7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de bencilo precipitable con dietiléter del punto de fusión 89 - 91°C; espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,85, 5,90 $\mu$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1; cloroformo).

La proporción entre los compuestos cef-2-em y cef-3-em es de unos 3:1.

Los compuestos se pueden seguir elaborando como sigue:

Una solución preparada a 0°C de 454 mg (1 mmoles) de una mezcla aproximadamente 3:1 de 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de bencilo y 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de bencilo en 30 cc de tetrahidrofurano se mezcla bajo agitación con 15 cc de solución 0,1-n de hidróxido potásico previamente enfriada. 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 fuertemente. La adición de algo de solución acuosa saturada de cloruro sódico produce una separación en dos fases. La fase cloruro metilénica se separa y la fase acuosa se lava con otros 30 cc de cloruro metilénico. La fase acuosa se sobrecubre con 50 cc de cloruro metilénico, se mezcla con 10 cc de ácido clorhídrico 2-n y se agita. Después de separar la fase orgánica se vuelve a extraer dos veces, cada una con 30 cc de cloruro metilénico. Los extractos de cloruro metilénico reunidos se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La espuma blanca obtenida cristaliza al agregar cloroformo y dietiléter y da el ácido 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxílico del punto de fusión 142°C (descomposición). Espectro infrarro-

jo (KBr): bandas características en 5,65, 5,75, 5,95  $\mu$ !

El producto de partida se puede obtener como sigue:

5 a) A una solución de 36,6 g (0,1 moles) de 1/3- $\beta$ -óxido de ácido 6-fenoxiacetamido-penicilánico en 150 cc de dimetilformamida seca se agregan bajo enfriamiento con agua de la red 20 cc (14,6 g, 0,145 moles) de trietilamina y 17 cc (24,5 g, 0,143 moles) de bromuro bencílico. La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, después se vierte

10 sobre agua de hielo. El precipitado se separa por succión, se lava con unos 1000 cc de agua, se seca durante 2 días en vacío a 40°, después se recoge en 200 cc de cloruro metilénico y nuevamente se seca con sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente en vacío queda una espuma blanca que se disuelve

15 en 150 cc de acetato de etilo y se deja reposar, primero a temperatura ambiente y después a -20°, cristalizando así el 1/3- $\beta$ -óxido del 6-fenoxiacetamido-penicilinato de bencilo puro. Punto de fusión 139 - 140°; espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,55, 5,75, 5,90  $\mu$ ;

20  $[\alpha]_D^{20} = +174^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 1, cloroformo).

De la lejía madre se pueden obtener por cromatografía sobre gel de sílice lavado con ácido (250 g) con tolueno-acetato de etilo (1:1) ulteriores cantidades de 1/3- $\beta$ -óxido de éster de bencilo cristalino.

25 b) 4,56 g (10 mmoles) de 1/3- $\beta$ -óxido de 6-fenoxiacetamido-penicilinato de bencilo y 1,84 g (11 mmoles) de 2-mercaptobenzotiazol se calientan en 100 cc de tolueno durante 5 horas bajo reflujo (temperatura del baño 135°). La mezcla se deja reposar con lo que cristaliza el 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilen-bu-

30

tirato de bencilo. Los cristales se separan por succión, se lavan con 50 cc de tolueno y se seca en alto vacío. Mediante cromatografía de la lejía madre en 70 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno-acetato de etilo (3:1) se pueden obtener 5  
 5 tener ulteriores cantidades del producto cristalino. Punto de fusión del producto puro 10 - 153°C; espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,75, 5,90  $\mu$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -112^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1; cloroformo).

c) A través de una solución de 6,06 g (10 mmoles) 10  
 de 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilen-butirato de bencilo en 300 cc de cloruro metilénico se conduce a -20°C una mezcla de oxígeno/ozono hasta que el producto de partida esté totalmente oxonizado (control mediante cromatografía de capa delgada, gel de sílice, 15  
 tolueno/acetato de etilo 1:1). A la mezcla se le agregan entonces 50 cc de solución acuosa al 10 % de bisulfito sódico y se agita (5 minutos) hasta que el ioduro pótásico-fécula no señale más ozónido. A la mezcla se le agregan 300 cc de agua y el producto se reparte entre las dos fases que se han formado. 20  
 La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se libera del disolvente. El residuo se frota a 0°C en 100 cc de éter-pentano (1:1) con lo que cristaliza el 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxi-crotonato de bencilo, punto de fusión 58 - 62°C; espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 25  
 5,90, 6,00  $\mu$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -92^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1, cloroformo).

d) 6,08 g (0,01 moles) de 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxi-crotonato de bencilo y 3,50 g (0,013 moles) de p-toluenosulfonato de plata se agitan en 200 cc de acetona-agua (9:1) durante 60 30

minutos a temperatura ambiente. El precipitado amarillo formado se filtra a través de celita, el residuo se lava con acetona y el filtrado se concentra por evaporación en vacío a un volumen de unos 20 cc. El producto se reparte entonces entre

5 cloruro metilénico y solución acuosa diluida de sulfato sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora en vacío. El residuo se recoge en 70 cc de acetato de etilo, si es necesario bajo calentamiento, se separa por filtración algo insoluble y se vuelve a evaporar.

10 Mediante adición de 100 cc de éter-pentano a 0°C cristaliza el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoacetidin-1-il]-3-hidroxi-crotonato de bencilo del punto de fusión 151 - 152°C; espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,90, 6,00, 8,75  $\mu$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$  (c = 1, cloroformo).

15 e) A una solución de 5,97 g (0,01 mol) de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoacetidin-1-il]-3-hidroxi-crotonato de bencilo puro en 50 cc de cloruro metilénico se gotea a 0°C bajo agitación una solución etérea de

20 diazometano hasta que el producto de partida esté totalmente metilado (control: cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1). El diazometano en exceso se neutraliza mediante un par de gotas de ácido acético

25 glacial (evitar exceso de ácido acético glacial), después de lo cual la mezcla se evapora en vacío. El residuo espumoso, amarillento se hace cristalizar en dietiléter/pentano (1:1) y se obtiene una mezcla de isómeros compuesta del 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoacetidin-1-il]-3-metoxi-crotonato de bencilo y del 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-

30 3-fenoxiacetamido-2-oxoacetidin-1-il]-3-metoxi-isocrotonato

de bencilo en proporción de unos 3:1.

Mediante repetida cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 1:1 se pueden separar los dos isómeros. El 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de bencilo tiene el punto de fusión 166 - 168°C;  $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1; cloroformo). Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,80, 5,90, 8,72  $\mu$ ; espectro RMN (cloroformo): bandas características en 2,12 (s); 5,00 (dd); 5,90 (d) ppm; cromatograma de capa delgada: valor Rf 0,10 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1). El 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de bencilo tiene el punto de fusión 59 - 63°C;  $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1; cloroformo); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,87 sh. 5,90, 8,72  $\mu$ ; espectro RMN (cloroformo): bandas características en 2,32 (s), 5,45 (d,d), 5,72 (d) ppm; cromatograma de capa delgada: valor Rf 0,13 (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 1:1).

#### Ejemplo 20

Una solución de 534 mg (1 mmol) de una mezcla compuesta de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de metilo y 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxicrotonato de metilo en una proporción de unos 4:1 en 20 cc de tetrahidrofurano se mezcla, bajo agitación, con 302 mg (2 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno y se agita durante 40 minutos. La mezcla se diluye con 70 cc de cloruro metilénico y se lava consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, agua, solución acuosa diluida de bicarbonato sódico

y nuevamente agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 15 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo 2:1 y después 1:1, eluyéndose primeramente el 7/3-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de metilo puro, espectro infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,70, 5,90, 8,25  $\mu$ , y a continuación el 7/3-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de metilo puro, espectro infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,85, 5,90, 7,10  $\mu$  puro, en forma de espumas incoloras.

Los compuestos obtenidos se pueden seguir elaborando como sigue:

A una solución enfriada en el baño de hielo de 382 mg de 7/3-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de metilo en 30 cc de tetrahidrofurano se agregan, bajo agitación, 15 cc de solución acuosa 0,1-n de hidróxido potásico. Después de 5 minutos se agregan 100 cc de agua y 70 cc de cloruro metilénico y la mezcla se acidifica mediante adición de 10 cc de ácido clorhídrico acuoso 1-n. La fase cloruro metilénica se separa y la fase acuosa se extrae con 30 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se hace cristalizar en cloroformo/dietiléster y da el ácido 7/3-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxílico del punto de fusión 142° (descomposición).

El mismo compuesto del punto de fusión 142° (descomposición) se obtiene si el 7/3-fenoxiacetamido-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxilato de metilo se saponifica, como anteriormente descrito, con solución 0,1-n de hidróxido potásico.

Los productos de partida se pueden obtener como sigue:

- 5 a) Una solución de 19,25 g (50 mmoles) de 1/3-óxido de 6-fenoxiacetamido-penicilano de metilo y 9,4 g (55 mmoles) de 2-mercaptobenzotiazol en 500 cc de tolueno seco se hierve durante 8 horas bajo reflujo y a continuación se concentra por evaporación en vacío. El residuo se disuelve bajo calentamiento ( $\sim 80^{\circ}$ ) en 400 cc de acetato de etilo, se trata con 0,2 g de carbón activo y se filtra a través de una fritada de vidrio calentada eléctricamente. Al enfriar se precipita el 10 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilen-butirato de metilo del punto de fusión  $132 \sim 134^{\circ}\text{C}$ . De las lejías madre se pueden obtener ulteriores cantidades de este compuesto (punto de fusión  $135 \sim 137^{\circ}\text{C}$ ).
- 15 b) A través de una solución de 20,6 g (40 mmoles) de 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilen-butirato de metilo en 400 cc de acetona se conduce a  $-20^{\circ}\text{C}$  una mezcla de ozono/oxígeno hasta que en el cromatograma de capa delgada (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1) no se aprecia más producto de partida. La 20 mezcla se mezcla a continuación con 40 cc de sulfuro dimetílico y se agita durante 3 días a temperatura ambiente hasta que con ioduro potásico-fécula no se pueda demostrar ningún ozono más. La mezcla se concentra por evaporación en vacío y el residuo líquido se vierte en 400 cc de agua de hielo. El 25 precipitado se separa por filtración, se lava con 200 cc de agua de hielo, se seca en vacío y a  $0^{\circ}\text{C}$  se hace cristalizar en dietiléter/pentano. El 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-hidroxicrotonato de metilo 30 tiene un punto de fusión de  $127 \sim 130^{\circ}\text{C}$ ; espectro infrarrojo

(en cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,90, 6,00, 8,10  $\mu$ . Mediante cromatografía de las lejas madre en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 3:1 se pueden obtener ulteriores cantidades del producto.

5 c) A una solución de 4,85 g (0,01 moles) de 2-~~4~~-  
(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il~~7~~-  
3-hidroxí-crotonato de metilo en 50 cc de cloruro metilénico  
se agregan, a 0°, bajo agitación, tanta solución de diazometano  
etérico hasta que, después de agitar cada vez 15 minutos, por  
10 cromatografía de capa delgada (gel de sílice, tolueno/acetato  
de etilo 1:1) ya no se pueda demostrar ningún producto de par  
tida más. El diazometano en exceso se neutraliza con la can-  
tidad mínima de ácido acético y la mezcla se evapora en vacío.  
El residuo se compone de una mezcla de 2-~~4~~-(benzotiazol-2-il  
15 ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il~~7~~-3-metoxi-isocro-  
tonato de metilo y 2-~~4~~-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-  
acetamido-2-oxoazetidín-1-il~~7~~-3-metoxi-crotonato de metilo en  
proporción de unos 4:1. Espectro infrarrojo (en cloruro meti-  
lénico): bandas características en 5,60, 5,85, 5,90, 9,05,  
20 10,00  $\mu$ .

d) Una mezcla de 5,03 g (0,01 moles) de una mezcla  
compuesta del 2-~~4~~-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxi-acetamido-  
2-oxoazetidín-1-il~~7~~-3-metoxi-isocrotonato de metilo y del  
correspondiente crotonato de metilo en proporción de aproxi-  
25 madamente 4:1, 3,50 g (0,013 moles) de p-toluenosulfinato de  
plata y 200 cc de acetona/agua 9:1 se agita durante 40 minu-  
tos a temperatura ambiente y después se filtra a través de  
celita. El residuo de filtración se lava con acetona y los  
filtredos reunidos se concentran en vacío a un volumen de  
30 unos 20 cc. Después de agregar 100 cc de cloruro metilénico

y 100 cc de solución acuosa diluida de sulfato sódico se agita, la fase acuosa se separa y la fase cloruro metilénica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se frota para su limpieza a 0°C con dietiléter/pentano y se filtra. Se obtiene una mezcla de 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de metilo y 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxicrotonato de metilo en proporción de unos 4:1 en forma de un polvo blanco. Espectro infrarrojo (en cloruro metilénico) bandas características en 5,60, 5,85, 5,90, 8,75  $\mu$ .

#### Ejemplo 21

Una solución de 731 mg (1 mmoles) de una mezcla 1:1 compuesta del 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-benzoilcrotonato de p-nitrobencilo y el correspondiente isocrotonato de p-nitrobencilo se agita en una mezcla de 0,185 cc (1,2 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno en 20 cc de tetrahidrofurano seco durante exactamente 35 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se mezcla con 50 cc de cloruro metilénico y consecutivamente se lava con ácido clorhídrico, agua y solución acuosa diluida de bicarbonato sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 25 mg de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo (3:1). Se obtiene una mezcla compuesta del compuesto cef-2-em y del compuesto cef-3-em en proporción de aproximadamente 3:1 que, por repetida cromatografía, se puede separar en los isómeros puros, obteniéndose el 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-benciloxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de p-nitrobencilo del pun-

to de fusión 160 - 162°C (diétiléter/pentano); espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,6, 5,7, 5,9, 7,4  $\mu$  y el 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-benciloxi-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo, en forma de una espuma incolora, espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,6, 5,8 sh, 5,9, 7,9, 8,4  $\mu$ .

La mezcla de isómeros obtenida se puede seguir elaborando como sigue:

La mezcla de isómeros obtenida, compuesta del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-benciloxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de p-nitrobencilo y del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-benciloxi-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo en proporción de aproximadamente 3:1 se disuelve en 8 cc de ácido trifluoroacético y se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío y los restos de ácido trifluoroacético se expulsan varias veces con tolueno. El residuo se cromatografía en 20 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo (3:1) obteniéndose el 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-hidroxi-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo en forma de una espuma incolora. Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 2,95, 3,3, 5,6, 5,75 sh, 5,9, 5,95 sh, 6,55, 7,45, 8,15, 8,3  $\mu$ ; espectro de RMN (deuterio-cloroformo): bandas características en 3,4 (2H, AB q, J = 17 Hz), 4,57 (2H, s), 5,06 (1H, d, J = 5 Hz), 5,35 (2H, AB q, J = 14 Hz), 5,7 (1H, dd, J = 5, 10 Hz), 6,8 - 8,4 (10 H, c), 11,4 (1H, br.s.) ppm.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

A una solución de 1,282 g (2 mmoles) de 2-(4-(p-toluenosulfonil)tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxazetidin-1-il-3-

hidroxicrotonato de p-nitrobencilo en 4 cc de dioxano destilado se agregan 30 cc de una solución preparada in situ de 1,2 g (unos 10 mmoles) de fenildiazometano en éter (obtenido de N-bencil-N-nitrotoluenosulfonamida) a temperatura ambiente.

5 La mezcla se hierve durante 6 horas a 45°C de temperatura del baño bajo reflujo, se diluye con 100 cc de cloruro metilénico y seguidamente se lava con 100 cc de agua. La fase acuosa se seca sobre sulfato sódico, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El aceite amarillo obtenido se cromatografía en

10 100 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo 3:1 y 2:1 como eluyente. Se obtiene una mezcla de isómeros compuesta del 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-benciloxi-crotonato de p-nitrobencilo y del 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-benciloxi-isocrotonato de p-nitro-

15 bencilo en una proporción de unos 1:1 que por repetida cromatografía, como anteriormente indicado, se puede separar en los distintos isómeros. Espectro infrarrojo del derivado de ácido crotónico de traslación mas rápida (cloruro metilénico): bandas características en 5,6, 5,80, 5,90, 8,75  $\mu$ ; espectro de

20 RMN (deuterocloroformo): bandas características en 2,2 (s), 5,05 (dd), 5,93 (d) ppm; cromatograma de capa delgada: valor  $R_f \sim 0,3$  (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 2:1); espectro infrarrojo de derivado de ácido isocrotónico de tras-

25 lación más lenta (cloruro metilénico): bandas características en 5,6, 5,85 sh, 5,90, 8,75  $\mu$ ; espectro de RMN (deuterocloroformo): bandas características en 2,5 (s), 5,41 (dd), 5,77 (d) ppm; cromatograma de capa delgada: valor  $R_f \sim 0,25$  (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo 2:1).

Ejemplo 22

405 mg (0,5 mmoles) de una mezcla de isómeros  
compuesta del 2-(4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-  
2-oxoazetidín-1-il)-3-difenilmetoxi-crotonato de p-nitrobencilo  
5 y el correspondiente isocrotonato isómero se disuelven  
en 8 cc de tetrahidrofurano seco que contiene 0,9 cc (0,6 m-  
moles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-1-eno y se agita du-  
rante exactamente 45 minutos a temperatura ambiente. La mez-  
cla de reacción amarilla se diluye con 25 cc de cloruro meti-  
10 lénico y se lava con ácido clorhídrico 0,5-n, agua y solución  
acuosa, diluida de bicarbonato sódico. La fase orgánica se  
seca sobre sulfato sódico y se evapora.

Se obtiene una mezcla de isómeros compuesta del  
7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-difenilmetoxi-cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato  
15 de p-nitrobencilo y del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-difenilmetoxi-  
cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo, espectro infrarro-  
jo (cloruro metilénico): bandas características en 5,60, 5,70,  
5,90, 6,55, 7,40  $\mu$ .

La mezcla de isómeros de los dos compuestos se  
20 puede seguir elaborando como sigue:

Una solución de 340 mg de la mezcla de isómeros  
obtenida, compuesta del 7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-difenilmetoxi-  
cef-2-em-4 $\alpha$ -carboxilato de p-nitrobencilo y del 7 $\beta$ -fenoxi-  
acetamido-3-difenilmetoxi-cef-3-em-4-carboxilato de p-nitro-  
25 bencilo en una mezcla de 0,5 cc de ácido trifluoracético y  
9,5 cc de cloruro metilénico se agita durante 40 minutos a  
temperatura ambiente. La mezcla se evapora en vacío, el resi-  
duo se mezcla con tolueno y nuevamente se evapora. El residuo  
obtenido (aún contiene ácido trifluoracético) se cromatografía  
30 en 15 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato

de etilo (3:1), obteniéndose el 7/3-fenoxiacetamido-3-hidroxi-  
cef-3-em-4-carboxilato de p-nitrobencilo; espectro infrarrojo  
(cloruro metilénico): bandas características en 2,95, 3,3, 5,6  
5,75 sh, 5,9, 5,95 sh, 6,55, 7,45, 8,15, 8,3  $\mu$ ; espectro de  
5 RMN (deuterocloroformo): bandas características en 3,4 (2H,  
AB q,  $J = 17$  Hz), 4,57 (2H, s), 5,06 (1H, d  $J = 5$  Hz), 5,35  
(2H, AB q,  $J = 14$  Hz), 5,7 (1H, dd,  $J = 5, 10$  Hz), 6,8 - 8,4  
(10 H, c), 11,4 (1H, br. s.) ppm.

10 El producto de partida se puede obtener como si-  
gue:

A una solución de 641 mg (1 mmoles) de 2-[4-(p-  
toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-  
hidroxicrotonato de p-nitrobencilo en 0,5 cc de dioxano desti-  
lado se agrega una solución de 350 mg (1,75 mmoles) de dife-  
15 nildiazometano en 0,3 cc de dioxano y la mezcla de reacción  
se calienta sin agitar durante 36 horas a 50°C. La mezcla se  
evapora en vacío, el dioxano residual se expulsa con tolueno  
evaporando de nuevo y el residuo se cromatografía en 20 g de  
20 gel de sílice lavado con ácido con tolueno/acetato de etilo  
(7:1) y (3:1).

Se obtiene una mezcla de isómeros compuesta del  
2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-  
1-il]-3-difenilmetoxi-crotonato de p-nitrobencilo y del 2-[4-  
(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-  
25 3-difenilmetoxi-isocrotonato de p-nitrobencilo, espectro in-  
frarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,6,  
5,85 sh, 5,9, 6,25, 6,55, 7,43, 8,75  $\mu$ .

#### Ejemplo 23

Una solución de 933 mg (1,5 mmoles) de una mezcla

de isómeros compuesta del 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-feno-  
noxiacetamido-2-oxoszetidin-1-il]-3-benciloxi-crotonato de me-  
tilo y del correspondiente inocrotonato de metilo en propor-  
ción de unos 1:1 y 350 mg (2,25 mmoles) de ácido p-toluenosul-  
5 fínico en 30 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla con 800 mg  
(5,25 mmoles) de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno y se agi-  
ta exactamente durante 45 minutos a temperatura ambiente. La  
mezcla de reacción se diluye con 100 cc de benceno y se lava  
con ácido clorhídrico diluido acuoso, agua, lejía acuosa di-  
10 luida de sodio y nuevamente agua. La fase bencénica se seca  
sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Mediante cromato-  
grafía con tolueno/acetato de etilo (5:1) en gel de sílice  
se obtiene una mezcla de isómeros compuesta del 7 $\beta$ -fencxiace-  
tamido-3-benciloxi-cef-3-em-4-carboxilato de metilo y del 7 $\beta$ -  
15 fenoxiacetamido-3-benciloxi-cef-2-em-4-carboxilato de metilo:  
espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas caracterís-  
ticas en 5,60, 5,72, 5,85 sh, 5,90  $\mu$ .

El producto de partida se puede obtener como si-  
gue:

20 Una solución de 483 mg (1 mmol) de 2-[4-benzotia-  
zel-2-il-ditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoszetidin-1-il]-3-hi-  
droxicrotonato de metilo en 1,5 cc de cloruro metilénico/die-  
tiléter se mezcla con 960 mg (unos 8 mmoles) de fenildiazome-  
tano recién destilado y se agita durante 20 horas a 0°C. La  
25 mezcla de reacción se diluye con cloruro metilénico y se lava  
con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se  
evapora en vacío y se seca en alto vacío. El residuo se cromato-  
grafía en 10 g de gel de sílice lavado con ácido con tolueno/  
acetato de etilo (2:1) y da una mezcla de isómeros compues-  
30 ta del 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoaze-

tidin-1-il/3-benciloxi-crotonato de metilo y del correspondiente isocrotonato de metilo en proporción de unos 1:1; espectro infrarrojo (cloruro metilénico): bandas características en 5,6, 5,85  $\mu$ , 5,9, 9,9  $\mu$ .

5 Ejemplo 24

Análogo al ejemplo 5 d) se pueden obtener por reacción de 1,16 g (3 mmoles) del dioxanato del hidrocloreto de ácido 7 $\beta$ -amino-3-metoxi-cef-3-em-4-carboxílico obtenible según la presente invención, con 1,5 cc (6,2 mmoles) de bis-  
10 (trimetilsilil)-acetamido y a continuación  
a) con 765 mg (3,6 mmoles) de hidrocloreto del cloruro D- $\alpha$ -amino-(2-tienil)-acético el ácido 7 $\beta$ -[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(2-tienil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en forma de la sal interna, p.f. 140<sup>o</sup> (bajo descomposición); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con iodo):  
15 Rf  $\sim$  0,22 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23) y Rf  $\sim$  0,53 (sistema: isopropanol/ácido fórmico/agua 77 : 4 : 19); espectro de absorción ultravioleta:  $\lambda_{\max}$  = 235 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 11400) y  $\lambda_{\text{escalón}}$  = 272 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6100) en ácido clorhídrico 0,1-n y  $\lambda_{\max}$  = 238 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 11800) y  $\lambda_{\text{escalón}}$  = 267 m $\mu$   
20 ( $\epsilon$  = 6500) en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico,  
b) con 940 mg (4,5 mmoles) de hidrocloreto de cloruro D- $\alpha$ -amino-(1,4-ciclohexadienil)-acético el ácido 7 $\beta$ -[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en forma de la sal interna, p.f. 170<sup>o</sup> (bajo descomposición); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con iodo): Rf  $\sim$  0,19 (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23) y Rf  $\sim$  0,58 (sistema: isopropanol/ácido

fórmico/agua 77 : 4 : 19); espectro de absorción ultravioleta  $\lambda_{\max} = 267 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 6300$ ) en ácido clorhídrico 0,1-n y  $\lambda_{\max} = 268 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 6600$ ) en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico,  $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,06; ácido clorhídrico 0,1-n, y

5 c) con 800 mg (3,6 mmoles) de hidrocloreuro de cloruro D- $\alpha$ -amino-4-hidroxifenilacético, el ácido  $7\beta$ - $\beta$ -D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)-acetilamino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en forma de la sal interna, p.f. 243 - 244,5°C (comienza a sintetizar a partir de 231°C) (bajo descomposición); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; identificación con iodo):  $R_f \sim 0,24$  (sistema: n-butanol/ácido acético/agua 67:10:23) y  $R_f \sim 0,57$  (sistema: isopropanol/ácido fórmico/agua 77:4:19); espectro de absorción ultravioleta:  $\lambda_{\max} = 228 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 12000$ )

10 y 271 m $\mu$  ( $\epsilon = 6900$ ) en ácido clorhídrico 0,1-n, y  $\lambda_{\max} = 227 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 10500$ ) y  $\lambda_{\text{escalón}} = 262 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8000$ ) en solución acuosa 0,1-n de hidrogenocarbonato sódico,  $[\alpha]_D^{20} = +165^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,3; ácido clorhídrico 1-n).

#### Ejemplo 25

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

$7\beta$ -amino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo ó las sales del mismo,

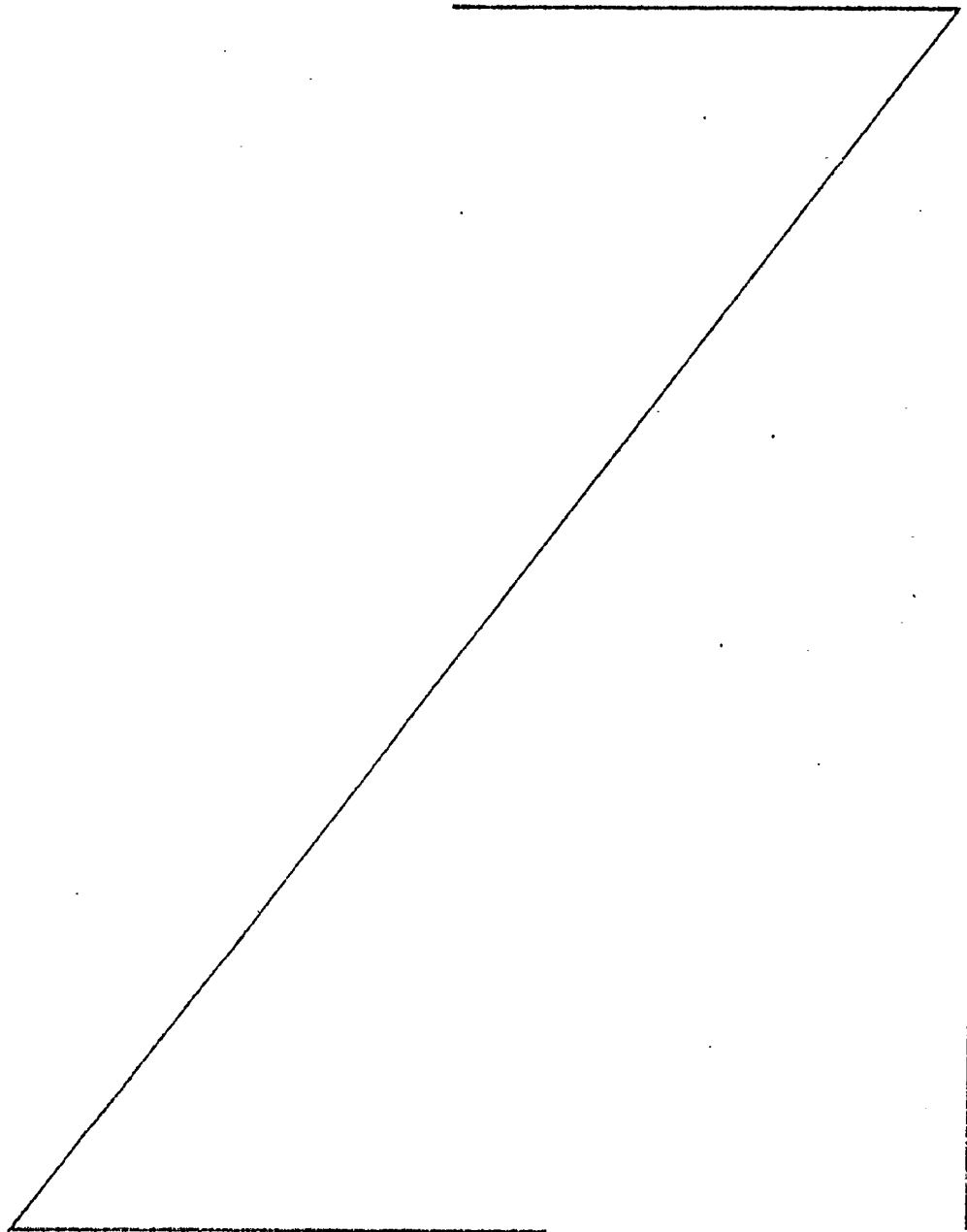
25 3-n-butiloxi- $7\beta$ -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

3-n-butiloxi- $7\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenilacetil-amino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,

- ácido 3-n-butiloxi-7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico o sales del mismo,
- 3-metoxi-7 $\beta$ -fenilacetilamino-3-cefem-4-carboxilato de metilo,
- 3-etoxi-7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 5 ácido 3-etoxi-7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico o sales del mismo,
- 3-benciloxi-7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenil-acetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 10 ácido 3-benciloxi-7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -fenil-glicilamino)-3-cefem-4-carboxílico o sales del mismo,
- 7 $\beta$ -(5-benzoilamino-5-difenilmetoxicarbonil-valerilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenilacetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico o sales del mismo,
- 15 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -(2-tienil)-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -(1,4-ciclohexadienil)-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 20 ácido 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(1-ciclohexen-1-il)-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico o sales del mismo,
- 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -(4-isotiazolil)-acetilamino)-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- 25 7 $\beta$ -(D- $\alpha$ -terc.butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -fenilacetilamino)-3-metoxicarboniloxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo,
- asi como los correspondientes compuestos de cef-2-em y las mezclas de isómeros compuestas de los compuestos de cef-3-em
- 30 y de los compuestos cef-2-em, asi como los 1-óxidos de los

correspondientes compuestos de cef-3-em.

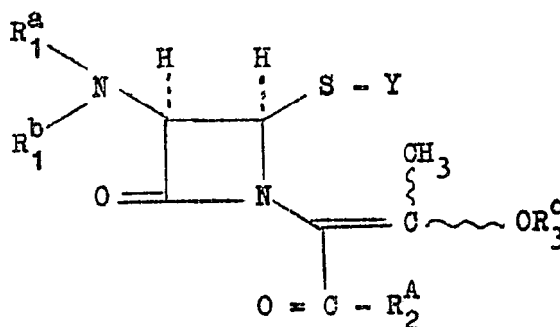
5                    Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido 2-(3-amino-2-oxo-4-tio-1-azetidínil)-3-hidroxi sustituido-crotónico, de fórmula

5



II

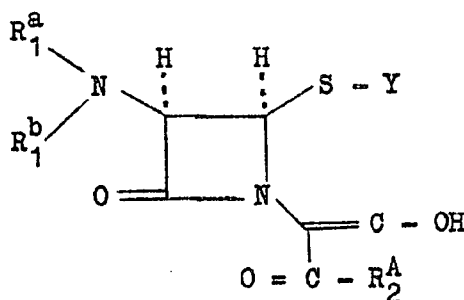
10

15

20

donde  $R_1^a$  significa hidrógeno o un grupo amino protector  $R_1^A$ ,  $R_1^b$  significa hidrógeno ó un grupo acilo Ac, ó  $R_1^a$  y  $R_1^b$  juntos representan un grupo amino protector bivalente y  $R_2^A$  significa, hidroxí o, junto con la agrupación carbonilo  $-C(=O)-$ , un grupo protector de la función carboxilo,  $R_3^O$  significa alquilo inferior o un grupo hidroxí protector e Y significa un grupo de salida, así como de sus sales, caracterizado porque en un compuesto de fórmula

25



30

donde  $R_1^a$ ,  $R_1^b$ ,  $R_2^A$  e Y tienen el significado arriba indicado, el grupo endóico se transforma por esterización en un grupo  $-OR_3^O$  y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula II,

5 donde Y significa el grupo  $-S-R_4$ , donde  $R_4$  significa un resto aromático heterocíclico, en caso dado sustituido, con hasta 15, 9 átomos de carbono, y como mínimo un átomo de nitrógeno de anillo y en caso dado un ulterior heteroátomo de anillo, 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  $-S-$ , el grupo  $-S-R_4$  se transforma en un grupo  $-SO_2-R_5$  ó  $-S-SO_2-R_5$ , donde  $R_5$  significa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, aralifático o aromático, en caso dado sustituido con hasta 18 átomos de carbono, y/o, si se desea, dentro de la definición de los productos finales, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto, y/o, si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal y/o si se desea una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la esterización se efectúa con un diazoalcano inferior correspondiente a un  $R_3^0$ .

3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se emplea diazometano.

25 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la esterización se efectúa con  $\alpha$ -fenildiazoalcano inferior, en caso dado sustituido, correspondiente a un  $R_3^0$ .

5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 4, caracterizado porque se emplea fenil- ó difenildiazo- metano.

30 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado

terizado porque la esterización se efectúa con un éster reactivo de un alcohol de fórmula  $R_3^O-OH$ .

5 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 6, caracterizado porque se emplea un sulfato de dialquil inferior.

8<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 6 ó 7, caracterizado porque se emplea sulfato dimetílico.

10 9<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 6, caracterizado porque se emplea un éster reactivo de un alcohol inferior  $\alpha$ -fenílico.

10<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 6 ó 9, caracterizado porque se emplea un haluro benzílico o difenilmetílico.

15 11<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 6-10, caracterizado porque la reacción de esterización se acelera por catálisis de transferencia de fases.

20 12<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan el 2-[4-(p-toluenosulfonil-tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de p-nitrobencilo, el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxo-azetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de p-nitrobencilo o una mezcla de isómeros de los mismos.

25 13<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan el 2-[4-(p-toluenosulfonil-tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-trimetilsililoxi crotonato de difenilmetilo, el 2-[4-(p-toluenosulfonil-tio)-3-fenoxiacetamido 2-oxoazetidín-1-il]-3-trimetilsililoxiisocrotonato de difenilmetilo o una mezcla de isómeros de los mismos.

30

14\*.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se preparan el 2-[4-(p-toluenosulfonil-  
tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotona-  
to de difenilmetilo, el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-feno-  
xiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de di-  
fenilmetilo ó una mezcla de isómeros de los mismos.

15\*.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se preparan el 2-[4-(benzotiazol-2-ildi-  
tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxazetidín-1-il]-3-crotonato de  
difenilmetilo, el 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiace-  
tamido-2-oxazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenil-  
metilo o una mezcla de isómeros de los mismos.

16\*.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se preparan el 2-[4-(benzotiazol-2-ildi-  
tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotona-  
to de 2,2,2-tricloroetilo, el 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-  
3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotona-  
to de 2,2,2-tricloroetilo ó una mezcla de isómeros de los  
mismos.

17\*.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se preparan el 2-[4-(p-toluenosulfonil-  
tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotona-  
to de 2,2,2-tricloroetilo, el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-  
fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato  
de 2,2,2-tricloroetilo o una mezcla de isómeros de los mis-  
mos.

18\*.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se preparan el 2-[4-(benzotiazol-2-ildi-  
tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-trimetilenilo-  
xi-crotonato de difenilmetilo, el 2-[4-(benzotiazol-2-ildi-

tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-trimetilsililoxi-isocrotonato de difenilmetilo ó una mezcla de isómeros de los mismos.

5 19ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan el cloruro del ácido 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonico, el cloruro del ácido 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonico ó una mezcla de isómeros de los mismos.

10 20ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan el 2-[4-(p-nitrobenzenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo, el 2-[4-(p-nitrobenzenosulfoniltio)-3-fenoxi-acetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo o una mezcla de isómeros de los mismos.

15 21ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan el 2-[4-(p-metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo, el 2-[4-(p-metoxibencenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo ó una mezcla de isómeros de los mismos.

20 22ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan el 2-(4-bencenosulfoniltio-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il)-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo, el 2-(4-bencenosulfoniltio-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il)-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo ó una mezcla de isómeros de los mismos.

25 23ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan el 2-[4-(o-metoxibencenosul-

foniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-  
-crotonato de difenilmetilo, el 2-[4-(o-metoxibencenosulfo-  
niltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-iso-  
crotonato de difenilmetilo o una mezcla de isómeros de los  
mismos.

5

24<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se preparan el ácido 2-[4-(o-metoxiben-  
cenosulfoniltio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-me-  
toxi-isocrotónico y el correspondiente cloruro de ácido iso-  
crotónico.

10

25<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se preparan el 2-[4-(p-toluenosulfonil-  
tio)-3-(D-terc.butiloxycarbonilamino- $\alpha$ -fenilacetamido)-2-  
oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotonato de difenilmetilo.

15

26<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se preparan el 2-[4-(p-toluenosulfonil-  
tio)-3-fenilacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxicrotonato  
de difenilmetilo, el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenilace-  
tamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenil  
metilo o una mezcla de isómeros de los mismos.

20

27<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se preparan el 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotona-  
to de metilo, el 2-[4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-fenoxiaceta-  
mido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de metilo ó  
una mezcla de isómeros de los mismos.

25

28<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se preparan el 2-[4-(p-toluenosulfonil-  
tio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-crotona-  
to de metilo, el 2-[4-(p-toluenosulfoniltio)-3-fenoxiaceta-

30

mido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de metilo o una mezcla de isómeros de los mismos.

5

29ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan el 2-[4-(benzoxazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metil-crotonato de difenilmetilo, el 2-[4-(benzoxazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetamido-2-oxoazetidín-1-il]-3-metoxi-isocrotonato de difenilmetilo ó una mezcla de isómeros de los mismos.

10

30ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido 2-(3-amino-2-oxo-4-tio-1-azetidínil)-3-hidroxi sustituido-crotónico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 175 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid

4 ENE. 1977

CIBA-GEIGY, A.G.

D. J. ACEBO Y COMPAÑIA  
S.p. Firmado de Geste

