

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

14 MAR. 1978

NUMERO 456930 A1  
FECHA DE PRESENTACION  
17 MAR. 1977

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 11 645.0	19.3.76	República Fede-
P 27 01 791.0	18.1.77	ral Alemana.

34 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL	32 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D;A61K	

34 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE CEPHEM.

31 SOLICITANTE (S)

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.

32 INVENTOR (ES)

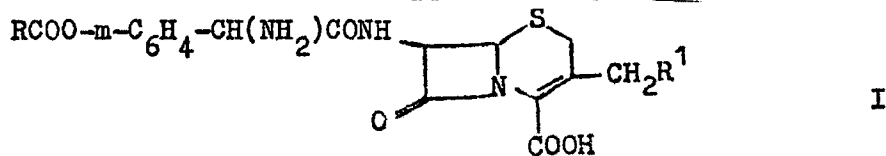
Dr. Rudolf Gottschlich, Dr. Rolf Gericke, Dr. Horst Juraszyk, Dr. Jürgen Seubert, Dr. Wighard Strehlow, Dr. Helmut Wahlig, Dr. Rolf Bergmann, Dr. Elvira Dingeldein.

33 TITULAR (ES)

34 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO.

La invención se refiere a nuevos derivados de cefem de fórmula general I



5 donde R significa hidrógeno, alquilo con 1 - 9 átomos de carbono, alquilo con 1 - 9 átomos de carbono, una o varias veces sustituido por F, Cl, Br, COOH, alcoxi con 1 - 5 átomos de carbono, alcanciloxi con 1 - 4 átomos de carbono o carboalcoxi con 2 - 5 átomos de carbono; alcoxi con 1 - 10 átomos de carbono o alcoxi una o varias veces sustituido por F, Cl, Br, alcoxi con 1 - 5  
10 átomos de carbono, alcanciloxi con 1 - 4 átomos de carbono o carboalcoxi con 2 - 5 átomos de carbono; R<sup>1</sup> significa hidrógeno, acetoxi o -S-Het, y Het significa 1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo ó 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, así como sus ésteres fácilmente dissociables y sus sales  
15 fisiológicamente compatibles.

La invención tenía el cometido de hallar nuevos compuestos, que se puedan emplear para la preparación de medicamentos. Este cometido se soluciona mediante la puesta a disposición de los compuestos de fórmula I.

20 Se ha descubierto que estos compuestos, ante todo in vivo, tienen una excelente eficacia antibacterial contra gérmenes gram-negativos y gram-positivos. En comparación con las cefaloesporinas obtenidas semisintéticamente, presentan éstas claras diferencias con respecto a la sensibilidad de los distintos  
25 gérmenes. En numerosos casos se superan las cefaloesporinas conocidas considerablemente por los nuevos productos, por lo que po-

seen decisivas ventajas terapéuticas para combatir determinadas infecciones bacteriales. Es de destacar especialmente que los compuestos de fórmula I, en aplicación oral, presentan una excelente eficacia antibacterial, por ejemplo, en los ratones, contra *Staphylococcus aureus* (medido como DC 50).

Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos, en especial para combatir infecciones bacteriales. Además se pueden utilizar como productos intermedios para la preparación de ulteriores medicamentos.

Objeto de la invención son, por lo tanto, los nuevos compuestos de fórmula I, así como sus ésteres fácilmente dissociables y sus sales fisiológicamente compatibles.

Restos R preferentes son hidrógeno, alquilo insustituído con 1 - 9 átomos de carbono, especialmente alquilo insustituído con 1 - 6 átomos de carbono, ante todo, sin embargo, alquilo insustituído y sin ramificar con 1 - 6 átomos de carbono, También tienen preferencia los alquilos con 1- 9 átomos de carbono sustituidos en forma simple por flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 - 5 átomos de carbono o carboalcoxi con 1 - 5 átomos de carbono. Especialmente importantes son aquí los alquilos con 1 - 6 átomos de carbono sustituidos en forma simple por cloro, alcoxi con 1 - 2 átomos de carbono o por carboalcoxi con 2 - 3 átomos de carbono, ante todo cuando los restos alquilo están sin ramificar. R significa también alcoxi con 1 - 10 átomos de carbono, preferentemente con 1 - 6 átomos de carbono, en especial alcoxi sin ramificar con 1 - 6 átomos de carbono; estos restos alcoxi pueden estar sustituidos varias veces, preferentemente, sin embargo, en forma simple por flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 - 5 átomos de carbono, alcaniloxi con 1 - 4 átomos de carbono o carboalcoxi con 1 - 5 átomos de carbono. Son especialmente pre-

ferentes los restos alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono sustituidos en forma sencilla por cloro, alcoxi con 1 - 2 átomos de carbono, alcanoiloxi con 1 - 2 átomos de carbono o carboalcoxi con 2 - 3 átomos de carbono. Además, R puede significar también un resto alquilo con 1 - 9 átomos de carbono, preferentemente 1 - 6 átomos de carbono, sustituido en forma simple por alcanoiloxi con 1 - 4 átomos de carbono, que está especialmente sin ramificar. Si en R se trata de un resto alquilo o alcoxi varias veces sustituido, entonces también aquí tienen preferencia los restos con 1 - 6 átomos de carbono, especialmente cuando están sin ramificar. En los restos R varias veces sustituidos son especialmente importantes los restos sustituidos dos veces por cloro o bromo. En detalle, sean mencionados como ejemplo los siguientes restos R preferentes:

hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isopropilo, sec.butilo, terc.butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, 2-flúoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-flúorpropilo, 2-cloropropilo, 2-bromopropilo, 2-flúorbutilo, 2-clorobutilo, 2-bromobutilo, 2-flúorpentilo, 2-cloropentilo, 2-bromopentilo, 2-flúorhexilo, 2-clorohexilo, 2-bromohexilo, 3-flúorpropilo, 3-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4-flúorbutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 5-flúorpentilo, 5-cloropentilo, 5-bromopentilo, 6-flúorhexilo, 6-clorohexilo, 6-bromohexilo; metoximetilo, etoximetilo, propiloximetilo, butiloximetilo, terc.butiloximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopentiloxietilo, 2-metoxipropilo, 2-etoxipropilo, 2-metoxibutilo, 2-etoxibutilo, 2-metoxipentilo, 2-etoxipentilo, 2-metoxihexilo, 2-etoxihexilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 4-metoxibutilo, 4-etoxibutilo, 5-metoxipentilo, 5-etoxipentilo, 6-metoxihexilo, 6-etoxihexilo; acetoximetilo, 2-acetoxietilo, 2-

acetoxipropilo, 2-acetoxibutilo, 2-acetoxipentilo, 2-acetoxihexilo, 3-acetoxipropilo, 4-acetoxibutilo, 5-acetoxipentilo, 6-acetoxihexilo; metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-metoxicarbonilpropilo, 2-metoxicarbonilbutilo, 2-metoxicarbonilpentilo, 2-metoxicarbonilhexilo, etoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarboniletilo, 2-etoxicarbonilpropilo, 2-etoxicarbonilbutilo, 2-etoxicarbonilpentilo, 2-etoxicarbonilhexilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-metoxicarbonilbutilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 5-metoxicarbonilpentilo, 5-etoxicarbonilpentilo, 6-metoxicarbonilhexilo, 6-etoxicarbonilhexilo; diclorometilo, triclorometilo, dibromometilo, 2,3-dicloropropilo, 2,3-dibromopropilo, 2,3-diclorobutilo, 2,3-dibromobutilo, 3,4-diclorobutilo, 3,4-dibromobutilo; hidroxicarbonilmetilo, 2-hidroxicarboniletilo, 3-hidroxicarbonilpropilo, 4-hidroxicarbonilbutilo, 5-hidroxicarbonilpentilo, 6-hidroxicarbonilhexilo; metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butiloxi, sec.butiloxi, isobutiloxi, terc.butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, 2-flúoretoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-flúorpropiloxi, 2-cloropropiloxi, 2-bromopropiloxi, 2-flúorbutiloxi, 2-clorobutiloxi, 2-bromobutiloxi, 2-flúorpentiloxi, 2-cloropentiloxi, 2-bromopentiloxi, 2-flúorhexiloxi, 2-clorohexiloxi, 2-bromohexiloxi, 3-cloropropiloxi, 4-clorobutiloxi, 5-cloropentiloxi, 6-clorohexiloxi, 2,2-dicloroetiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 2,3-dicloropropiloxi, 2,3-diclorobutiloxi, 3,4-diclorobutiloxi; metoximetoxi, etoximetoxi, propiloximetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxipropiloxi, 2-etoxipropiloxi, 2-propiloxipropiloxi, 3-metoxipropiloxi, 3-etoxipropiloxi, 4-metoxibutiloxi, 4-etoxibutiloxi, 5-metoxipentiloxi, 5-etoxipentiloxi, 6-metoxihexiloxi, 6-etoxihexiloxi; 2-formiloxietoxi, 2-acetoxietoxi, 3-formiloxipropiloxi, 3-acetoxipropiloxi, 4-formiloxibutiloxi, 4-acetoxibutiloxi, 5-acetoxipentiloxi, 6-acetoxihexiloxi; metoxicarbonilmetoxi, etoxicarbonilmetoxi, 2-metoxicarbo-

niletóxi, 2-etóxicarboniletóxi, 3-metóxicarbonilpropilóxi, 3-etóxicarbonilpropilóxi, 4-metóxicarbonilbutilóxi, 4-etóxicarbonilbutilóxi, 5-metóxicarbonilpentilóxi, 5-etóxicarbonilpentilóxi, 6-metóxicarbonilhexilóxi, 6-etóxicarbonilhexilóxi.

5  $R^1$  es preferentemente acetóxi o S-Het. Acetóxi tiene especial preferencia; cuando  $R^1$  significa S-Het, entonces tienen preferencia los restos 1-metil-tetrazolil-5-mercapto y 1,3,4-tiadiazolil-2-mercapto; además,  $R^1$  puede significar también 1,2,3-triazolil-5-mercapto ó 2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercap-  
10 to.  $R^1$  puede ser también hidrógeno.

Como ésteres fácilmente disociables de los compuestos de fórmula I sean mencionados, en primer lugar, los ésteres terc.butílicos, además, por ejemplo, los ésteres de trimetilsililo, bencilo, benzhidrilo, tricloroetilo, bencilmetilo, p-  
15 metoxibencilo o metoximetilo, además, ante todo, los ésteres de alcanoiloximetilo, tales como los ésteres de acetoximetilo y de pivaloiloximetilo.

Tienen preferencia aquellos compuestos de fórmula I, donde como mínimo uno de los símbolos R y  $R^1$  tiene uno de los  
20 significados preferentes anteriormente indicados.

Algunos de estos grupos de compuestos preferentes se pueden representar por las fórmulas parciales Ia hasta Iy indicadas a continuación, que, por lo demás, corresponden a la fórmula I, y en donde los símbolos no designados con más detalle,  
25 tienen el significado indicado en la fórmula I, pero, donde, sin embargo,

en Ia R significa alquilo con 1 - 9 átomos de carbono;

en Ib R significa alquilo con 1 - 6 átomos de carbono;

30 en Ic R significa alquilo sin ramificar con 1-6 átomos de carbono

- en Ie R significa 2-cloroalquilo con 2 - 6 átomos de carbono,  
en If R significa 2-metoxialquilo ó 2-etoxialquilo, en cada  
caso con 2 - 6 átomos de carbono en el resto alquilo;  
en Ig R significa  $\omega$ -metoxialquilo ó  $\omega$ -etoxialquilo, en cada  
5 caso con 3 - 6 átomos de carbono en el resto alquilo;  
en Ih R significa 2-acetoxialquilo con 2 - 6 átomos de carbono  
en el resto alquilo;  
en Ii R significa  $\omega$ -acetoxialquilo con 3 - 6 átomos de carbono  
en el resto alquilo;  
10 en Ij R significa  $\omega$ -metoxicarbonilalquilo ó  $\omega$ -etoxicarbonil-  
alquilo, en cada caso con 1 - 6 átomos de carbono en el  
resto alquilo;  
en Ik R significa alcoxi con 1 - 10 átomos de carbono;  
en Il R significa alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono;  
15 en Im R significa  $\omega$ -metoxialcoxi ó  $\omega$ -etoxialcoxi, en cada caso  
con 1 - 6 átomos de carbono en el resto alcoxi;  
en In R significa  $\omega$ -acetoxialcoxi con 1 - 6 átomos de carbono  
en el resto alcoxi;  
en Io R significa  $\omega$ -metoxicarbonilalcoxi ó  $\omega$ -etoxicarbonilal-  
20 coxi, en cada caso con 1 - 6 átomos de carbono en el  
resto alcoxi;  
en Ip R<sup>1</sup> significa -S-Het o acetoxi;  
en Iq R<sup>1</sup> significa acetoxi;  
en Ir R significa alquilo con 1 - 6 átomos de carbono y  
25 R<sup>1</sup> significa -S-Het o acetoxi;  
en Is R significa alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono y  
R<sup>1</sup> significa -S-Het o acetoxi;  
en It R significa 2-cloroalquilo con 1 - 6 átomos de carbono y  
R<sup>1</sup> significa -S-Het o acetoxi;  
30 en Iu R significa  $\omega$ -etoxialquilo ó  $\omega$ -etoxialcoxi en cada caso  
con 1 - 6 átomos de carbono en el resto alquilo o bien  
en el resto alcoxi y

R<sup>1</sup> significa -S-Het o acetoxi;

en Iv R significa ω-etoxicarbonilalquilo ó ω-etoxicarbonilalcoxi, en cada caso con 1 - 6 átomos de carbono en el resto alquilo o bien en el resto alcoxi, y

5 R<sup>1</sup> significa -S-Het o acetoxi;

en Iw R significa alquilo sin ramificar con 1 - 6 átomos de carbono, y

R<sup>1</sup> significa -S-Het o acetoxi;

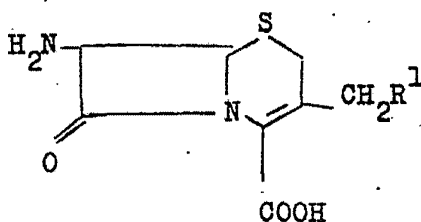
10 en Ix R<sup>1</sup> significa 1,2,3-triazolil-5-mercapto, 1-metil-tetrazolil-5-mercapto, 1,3,4-tiadiazolil-2-mercapto ó 2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercapto;

en Iy R significa alquilo sin ramificar con 1 - 6 átomos de carbono o alcoxi sin ramificar con 1 - 6 átomos de carbono y

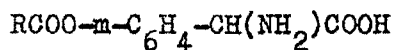
15 R<sup>1</sup> significa 1-metil-1,2,3,4-tetrazolil-5-mercapto ó 1,3,4-tiadiazolil-2-mercapto.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I, así como de sus ésteres fácilmente dissociables y de sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

20



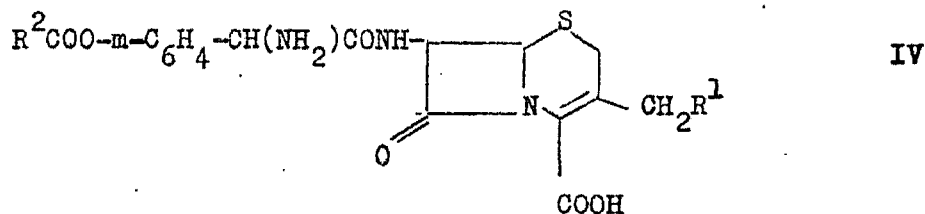
25 donde R<sup>1</sup> tiene el significado arriba indicado, o uno de sus derivados funcionales se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



III

donde R tiene el significado anteriormente indicado, o con uno de sus derivados funcionales o con una sal de adición de ácido de estos compuestos, o porque un compuesto de fórmula general

5 IV



donde  $R^2$  significa alquenoilo con 2 - 9 átomos de carbono o alquenoilo con 2 - 9 átomos de carbono una o varias veces sustituido por F, Cl, Br, COOH, alcoxi con 1 - 5 átomos de carbono, alcanoiloxi con 1 - 4 átomos de carbono o carboalcoxi con 2 - 5 átomos de carbono; alquenoiloxi con 2 - 10 átomos de carbono o alquenoiloxi con 2 - 10 átomos de carbono una o varias veces sustituido por F, Cl, Br, alcoxi con 1 - 5 átomos de carbono, alcanoiloxi con 1 - 4 átomos de carbono o carboalcoxi con 2 - 5 átomos de carbono, y  $R^1$  tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un agente hidrogenador o con cloro o bromo, o porque en un compuesto, que, por lo demás, corresponde a la fórmula I, pero en la que un grupo  $\text{NH}_2$  está presente en forma funcionalmente modificada, o en uno de sus ésteres fácilmente disociables o en una de sus sales fisiológicamente compatibles este grupos  $\text{NH}_2$  se libera mediante tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenolizantes, y/o, porque en un compuesto obtenido de fórmula I o en uno de sus ésteres fácilmente disociables o en una de sus sales fisiológicamente compatibles, un resto  $R^1$  se transforma por reacción con agentes reductores o hidrogenolizantes, o por reacción con un tiol HS-Het, en otro resto  $R^1$  y/o

porque en un compuesto obtenido de fórmula I o en uno de sus ésteres fácilmente dissociables o en una de sus sales fisiológicamente compatibles el resto R se transforma por reacción con agentes alquilantes o solvolizantes en otro resto R y/o porque un compuesto de fórmula I, por reacción con un agente esterificante, se transforma en uno de sus ésteres fácilmente dissociables, y/o, porque un compuesto de fórmula I se libera de uno de sus ésteres fácilmente dissociables por reacción con un agente hidrolizante y/o porque un compuesto de fórmula I se transforma por reacción con un ácido o una base en una de sus sales fisiológicamente compatibles y/o porque un compuesto de fórmula I se libera por reacción con una base o con un ácido en una de sus sales.

El átomo  $\alpha$ -C del resto fenilacetilo sustituido, que forma la cadena lateral en un compuesto de fórmula I, es asimétrico. La invención comprende, por lo tanto, los epímeros puros, en los cuales este átomo de carbono tiene la configuración D y aquéllos epímeros puros, en los cuales este átomo de carbono tiene la configuración L. Pero también son objeto de la invención las mezclas de epímeros de fórmula I, en las cuales el átomo  $\alpha$ -C de la cadena lateral tiene, en parte, la configuración D y, en parte, la configuración L. Tienen preferencia aquellas mezclas de epímeros, en las cuales la configuración D y la configuración L se presentan en partes aproximadamente iguales. Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I, especialmente de las fórmulas Ia hasta Iy, en las cuales el átomo  $\alpha$ -C de la cadena lateral presenta la configuración D.

Los procedimientos para la obtención de los compuestos de fórmula I transcurren según métodos, tal y como se conocen en la química de las cefalosporinas, y se describen en la litera-

tura con más detalle.

Objeto de la invención son también los preparados farmacéuticos, que se caracterizan por un contenido en como mínimo uno de los compuestos de fórmula general I y/o de una de sus sales fisiológicamente compatibles y/o de uno de sus ésteres fácilmente dissociables.

Asimismo es objeto de la invención el empleo de uno de los compuestos de fórmula I o de una de sus sales fisiológicamente compatibles o de uno de sus ésteres fácilmente dissociables para la obtención de preparados farmacéuticos.

Finalmente, también es objeto de la invención un procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos, caracterizado porque un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales fisiológicamente compatibles y/o uno de sus ésteres fácilmente dissociable, en caso dado junto con una sustancia auxiliar o excipiente sólida, líquida o semilíquida y, en caso dado, junto con como mínimo otra sustancia activa, se ponen en una forma de dosificación adecuada.

Los productos de partida para el procedimiento de la presente invención son, en parte, conocidos, en parte, nuevos. se pueden obtener según métodos en sí conocidos en forma análoga a los compuestos conocidos. Por ejemplo, los ácidos de fórmula II ( $R^1 = -S-Het$ ) se obtienen de ácido 7-aminocefaloesporánico (7-ACS; II,  $R^1 = -OCOCH_3$ ) por reacción con los conocidos tioles heterocíclicos de fórmula  $Het-SH$ , o los correspondientes mercáptidos de metal, por ejemplo, por reacción de las correspondientes sales de metal alcalino en acetona acuosa caliente.

Como derivados funcionales de un ácido de fórmula II son, en primer lugar, adecuados los ésteres fácilmente dissociables, por ejemplo, los ésteres de terc.butilo, los ésteres de

trimetilsililo (que se forman, por ejemplo, in situ de II y N-trimetilsilil-acetamida) y los demás ésteres fácilmente disociables arriba indicados. Además son adecuadas las sales, especialmente las sales neutras de estos ácidos. En especial son adecuadas las sales de metal alcalino (por ejemplo, de sodio, potasio), de metal alcalinotérreo (por ejemplo, de magnesio, calcio) y las sales amónicas. De entre estas últimas tienen preferencia las sales derivadas de aminas, especialmente de terc.aminas, por ejemplo, trietilamina, trietanolamina, piridina, colidina. Estas sales se pueden emplear como tales en la reacción; pero también se pueden producir in situ de un ácido II y de una base, por ejemplo,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  o trietilamina.

Los ácidos de fórmula III se derivan de la 2-(m-hidroxifenil)-glicina. Se obtienen de este compuesto conocido después de bloquear el grupo amino con uno de los grupos protectores usuales en la química de los péptidos, por reacción con un ácido de fórmula V



V

donde R tiene el significado arriba indicado, o un derivado activado de este ácido.

Como derivados activados de los ácidos V son especialmente adecuados los haluros, preferentemente los cloruros y bromuros, además los anhídridos y los anhídridos mixtos, así como las azidas y los ésteres activados, por ejemplo, aquéllos con p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, p-nitrofenilmercaptano, metilencianhidrina o N-hidroxisuccinimida. Como anhídridos mixtos de los ácidos V son adecuados, por ejemplo, por una parte aquéllos con ácidos alifáticos inferiores, especialmente con ácido acético o ácidos acéticos sustituidos, tales como, por ejemplo, ácido tricloroacético, ácido pivalínico, ó ácido cianacético, y, por

otra parte, los anhídridos con semiésteres del ácido carbónico, tal y como se obtienen, por ejemplo, por reacción de los ácidos V con cloroformiato de bencilo, de p-nitrobencilo, de isobutilo, de etilo y de alilo. Todos estos derivados funcionales de V se producen preferentemente in situ y se siguen reaccionando sin aislarlos.

Los compuestos de fórmula V, por ejemplo, importantes para la obtención de los compuestos de partida de fórmula III ya son conocidos. Se trata aquí de ácidos grasos con 1 - 10 átomos de carbono, preferentemente 1 - 7 átomos de carbono, que están especialmente sin ramificar y que pueden estar sustituidos una o varias veces, preferentemente, sin embargo, en forma sencilla por F, Cl, Br, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, preferentemente metoxi o etoxi, o alcanoiloxi con 1 - 4 átomos de carbono, preferentemente acetoxi. Estos sustituyentes se encuentran, ante todo, en la posición  $\beta$  o en la posición  $\omega$ . Ácidos preferentes de fórmula V son también los ácidos  $\alpha, \omega$ -alcandicarboxílicos con 2 - 11 átomos de carbono, preferentemente con 2 - 8 átomos de carbono, especialmente el ácido succínico, ácido glutárico y ácido adípico (los derivados activados más importantes del ácido succínico y del ácido glutárico son sus anhídridos cíclicos). Otros compuestos importantes de fórmula V son los  $\alpha, \omega$ -dicarboxilatos de monoalquilo, donde el resto alquilo posee preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Especialmente importantes son los ésteres de monometilo y monoetilo de los ácidos alcandicarboxílicos con 3 - 11 átomos de carbono, preferentemente con 4 - 6 átomos de carbono, especialmente del ácido succínico, glutárico y adípico. En los derivados activados de los ácidos dicarboxílicos de fórmula V se encuentra por regla general sólo un grupo carboxilo en forma activada. Por lo general se efectúa la reacción de la 2-(m-hidroxifenil)-glicina,

(donde el grupo amino se encuentra en forma protegida, por ejemplo, como grupo terc.butoxicarbonilamino ó 2-etoxicarbonil-1-metilvinilamino) con un compuesto de fórmula V (o bien con sus derivados activados) en presencia de un disolvente inerte. Como  
5 disolventes son adecuados especialmente los hidrocarburos clorados, por ejemplo, cloruro metilénico, cloroformo; los éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano; las cetonas, tales como acetona, butanona; las amidas, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, hexametilfósforotriamida  
10 (HMPT); los sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetílico (DMSO); agua; además las bases orgánicas ó inorgánicas acuosas. También se pueden emplear mezclas de los disolventes mencionados. Las temperaturas de reacción se encuentran entre unos -70 y unos +80°C, preferentemente entre -50 y +30°, especialmente entre -40  
15 y 10°. La duración de la reacción depende de la clase de los productos de partida seleccionados y de la temperatura de reacción; se encuentra normalmente entre 5 minutos y 72 horas.

Si se hace reaccionar un compuesto de fórmula II o uno de sus derivados funcionales con un derivado activado de  
20 fórmula III, se presentará este derivado activado siempre como sal de adición de ácido, sirviendo el protón como grupo bloqueador amino y evitando autoacilaciones. En este lugar se ha señalado que "derivado funcional" puede significar tanto un compuesto, en el que un grupo funcional se presenta en forma protegida, de  
25 manera que este grupo en una reacción determinada no resulte perturbador, como también un compuesto, en el que un grupo funcional determinado está presente en forma activada para, de esta manera, reaccionar especialmente bien en la reacción deseada. Naturalmente, se pueden presentar ambas modificaciones funcionales en  
30 forma simultánea, por ejemplo, en las reacciones que aquí interesan se puede emplear un aminoácido como derivado de ácido acti

vado, estando el grupo amino bloqueado por un grupo protector.

Como sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula III entran, ante todo, en consideración aquéllos con ácidos fuertes, preferentemente con ácidos minerales fuertes, tales como HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o HNO<sub>3</sub>, pero también con ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético.

Es especialmente ventajoso emplear para la acilación de un compuesto de fórmula II o bien de uno de sus derivados funcionales, el hidrocioruro del cloruro de ácido de un compuesto de fórmula III.

La reacción de los derivados de cefem II (o bien de sus derivados funcionales) con los compuestos de fórmula III (o bien con sus derivados funcionales) se efectúa por regla general en presencia de un disolvente inerte.

La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III (o bien con uno de sus derivados activados) se efectúa por regla general bajo condiciones de reacción, que correspondan a las anteriormente mencionadas para la acilación de la 2-(m-hidroxifenil)-glicina. Temperaturas de reacción especialmente preferentes se encuentran entre -40 y +10°. También aquí depende la duración de la reacción de la clase de los componentes de partida seleccionados y de la temperatura de reacción y se encuentra entre unos 10 minutos y 80 horas. Disolventes adecuados son los disolventes mencionados más arriba para la acilación de la 2-(m-hidroxifenil)-glicina con un compuesto de fórmula V o bien sus derivados activados.

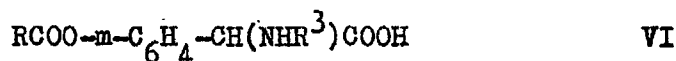
La acilación de un grupo 7-amino de una cefaloesporina es una reacción conocida y se puede emplear cualquier equivalente funcional de un compuesto de fórmula III, que generalmente se

emplea como agente de acilación para grupos amino primarios. Ejemplos de derivados acilantes adecuados (= derivados activados) de los ácidos libres ya han sido dados a conocer. El ácido libre se puede copular con un compuesto de fórmula II o con uno de sus ésteres fácilmente dissociables, si primeramente se ha reaccionado el ácido libre con cloruro de N,N'-trimetilcloroformiminium, o por el uso de enzimas o de un reactivo de N,N'-carbonildiimidazol o de un reactivo de N,N'-carbonilditriazol o de un reactivo de carbodiimida, por ejemplo, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-díciclohexilcarbodiimida o N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)-carbodiimida, o con ayuda de una sal de isoxazolium.

Otro derivado activado es un azolida correspondiente, es decir, una amida del ácido correspondiente, cuyo nitrógeno de amida es un miembro de un anillo de 5 miembros semiaromático, que contiene como mínimo 2 átomos de nitrógeno, por ejemplo, de un anillo imidazol, pirazol, triazol, benzimidazol o benzotriazol. Otro derivado adecuado del ácido fenilglicínico sustituido de fórmula III es el N-carboxianhídrido (anhídrido de Leuch). Aquí sirve el grupo que activa el grupo carboxilo también para la protección del grupo amino.

En detalle, es especialmente conveniente hacer reaccionar un éster fácilmente dissociable, por ejemplo, un éster de ter.butilo del ácido II con un compuesto de fórmula III, donde el grupo amino esté presente en forma protegida, agregándose ventajosamente un agente aceptor de agua y a continuación liberando en el producto de reacción obtenido hidrolítica o hidrogenolíticamente el grupo amino. Como agentes aceptores de agua entran en consideración, por ejemplo, las carbodiimidas, especialmente la díciclohexilcarbodiimida (DCC), Así se pueden hacer

reaccionar, por ejemplo, éster de terc.butilo de 7-ACS, un compuesto de fórmula VI



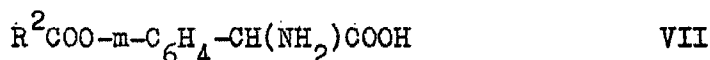
5 donde R<sup>3</sup> significa un grupo protector dissociable con medios hidrolizantes o hidrógenolizantes y R tiene el significado arriba indicado, y DCC en proporciones aproximadamente equimolares y bajo enfriamiento en un disolvente inerte, especialmente en hidrocarburos clorados, tales como cloruro metilénico o en disolventes dipolares apróticos, tales como DMF o DMSO, o también en  
10 mezclas de disolventes.

La reacción de un compuesto de fórmula II o de uno de sus derivados funcionales con derivados activados (o bien sus sales) de los ácidos III se efectúa preferentemente en presencia de un catalizador básico. Catalizadores básicos adecuados son  
15 los hidróxidos de metal inorgánicos, preferentemente los hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, sales básicas, así como aminas orgánicas, preferentemente aminas orgánicas terciarias. En especial se emplea NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, NaCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH, piridina o una base de menor nucleofilia, por ejemplo, una amina terciaria, tal como trietilamina, N-metilmorfolina,  
20 etildiisopropilamina o terc.butilato potásico.

El resto R<sup>3</sup> significa un grupo protector fácilmente dissociable hidrolítica o hidrogenolíticamente, tal y como se conoce especialmente por la química de los péptidos. Ante todo,  
25 entran en consideración como grupos protectores: restos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo, alquilocarbonilo, tales como terc.butiloxicarbonilo (BOC); restos arilsulfonilo, tales como p-bromofenilsulfonilo o p-tolilsulfonilo; restos arilmetilo, tales como bencilo, difenilmetilo  
30 o trifenilmetilo; grupos acilo, preferentemente grupos alcanóilo,

tales como formilo, acetilo o pivaloilo o grupos alcanóilo sustituidos, tales como trifluoracetilo, cloroacetilo u o-nitrofenoxiacetilo; grupos ariloxicarbonilo, tales como fenoxicarbonilo; restos alquiltiocarbonilo o aralquiltiocarbonilo, tales como benciltiocarbonilo o grupos vinilo activados, tales como 2-étoxibonil-1-metilvinilo.

Los compuestos de fórmula IV, importantes para una ulterior variante de obtención de los compuestos de partida I se obtienen de los derivados de cefem de fórmula IV o bien de sus derivados funcionales por reacción con compuestos de fórmula VII



donde  $R^2$  tiene el significado arriba indicado, o de uno de sus derivados funcionales o de una sal de adición de ácido de estos compuestos, correspondiendo las condiciones de reacción a las descritas más arriba para la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

Los compuestos de fórmula VII son conocidos o se pueden obtener en forma análoga, como más arriba descrito, para los compuestos de fórmula III de 2-(m-hidroxifenil)-glicina o de un derivado funcional de este compuesto y de un ácido de fórmula VIII



donde  $R^2$  tiene el significado arriba indicado, o de un derivado activado de este ácido.

En las fórmulas IV, VII y VIII anteriores significa  $R^2$  un resto alquénilo con 2 - 9 átomos de carbono o un resto alquénilo con 2 - 10 átomos de carbono con las posibilidades

de sustitución arriba indicadas, estando estos restos preferentemente simplemente insaturados, pero pudiendo estar también varias veces insaturados. Tienen preferencia aquellos restos insaturados, que se derivan de los restos R preferentes anteriormente mencionados y que se diferencian de éstos sólo por la presencia de un enlace doble C=C. En detalle, sean mencionados los siguientes restos R<sup>2</sup> como especialmente importantes: vinilo, 2-metilvinilo, 2-hidroxicarbonilvinilo, 2-etoxicarbonilvinilo y alilo.

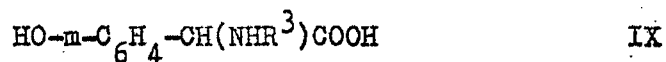
Los compuestos de fórmula IV se pueden hidrogenar a los compuestos de fórmula I deseados mediante tratamiento con un agente hidrogenador, preferentemente con hidrógeno catalíticamente activado en presencia de un catalizador de metal noble, tal como platino u óxido de platino, que puede estar aplicado sobre un material soporte adecuado, o también en presencia de un metal Raney, tal como níquel Raney o cobalto Raney. La hidrogenación se efectúa en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, en acetato de etilo, preferentemente a temperatura ambiente y a presiones de aproximadamente 1 atmósfera. La hidrogenación se interrumpe después de la recepción de 1 mol de hidrógeno para evitar ulteriores hidrogenaciones indeseadas, por ejemplo, de los enlaces dobles en el sistema de cefem o en el anillo fenilo.

También es posible obtener los compuestos de fórmula I, de los compuestos de fórmula IV, por adición de cloro o bromo al doble enlace en R<sup>2</sup>. Se trabaja aquí generalmente en disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono, clorobenceno, bromobenceno, o perclorobutadieno, preferentemente a temperaturas entre +5° y +40°, especialmente a temperatura ambiente. Es conveniente agregar el halógeno en cantidades equimolares para evi-

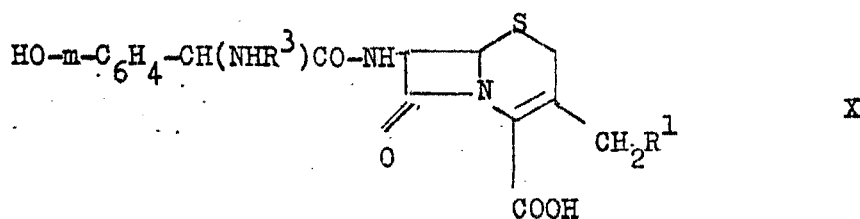
tar una adición indeseada, por ejemplo, al doble enlace del sistema de cefem.

Los derivados de cefem de fórmula I se obtienen, además, liberando según métodos en sí conocidos un grupo NH<sub>2</sub> funcionalmente modificado contenido en un compuesto que, por lo demás, corresponde a la fórmula I.

Los productos de partida para esta variante del procedimiento se obtienen, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VI. Es especialmente ventajoso hacer reaccionar un compuesto de fórmula II o uno de sus derivados funcionales con un compuesto de fórmula IX



donde R<sup>3</sup> tiene el significado arriba indicado, o con uno de sus derivados funcionales bajo condiciones de reacción, tal y como se han descrito más arriba para la reacción de un compuesto de fórmula II o de uno de sus derivados funcionales con un compuesto de fórmula III, o uno de sus derivados funcionales, y hacer reaccionar los compuestos obtenidos de fórmula X



donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba indicados, o sus derivados funcionales, o bien las sales de estos compuestos, ulteriormente con un ácido de fórmula V o un derivado activado de este ácido.

Un grupo amino funcionalmente modificado se puede liberar según métodos en sí conocidos, descritos en la literatura,

solvolítica, especialmente hidrolítica o hidrogenolíticamente. Una solvólisis, preferentemente una hidrólisis, especialmente también de un grupo terc.butiloxicarbonilamino, se efectúa, por ejemplo, con ácido trifluoracético o con ácidos minerales acuosos, por ejemplo, ácido clorhídrico, a temperaturas entre  $-10^{\circ}$  y  $50^{\circ}$ . Una hidrogenólisis, especialmente una disociación de restos bencilo, terc.butoxicarbonilo y carbobenciloxi, es posible por hidrogenación en presencia de catalizadores de metal noble, tal como paladio al 5 hasta 50 % sobre carbón, u óxido de paladio. Convenientemente se hidrogenoliza a temperaturas de  $-10$  y  $+50^{\circ}$ , especialmente a temperatura ambiente, así como a presiones entre 1 y 10 atmósferas, preferentemente a presión normal. Se han de seleccionar condiciones de hidrogenación especialmente benignas para evitar reducciones indeseadas, por ejemplo, del enlace doble C=C del sistema de cefem.

También se puede transformar en un compuesto obtenido de fórmula I o de uno de sus ésteres fácilmente dissociables o de una de sus sales fisiológicamente compatibles el resto R en otro resto R por reacción con medios alquilizantes o solvolizantes. Los medios alquilizantes se hacen reaccionar especialmente con aquellos compuestos de fórmula I, donde R contiene un grupo COOH libres. Como agentes alquilizantes entran, ante todo, en consideración los alcoholes con 1 - 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol isopropílico, alcohol sec.butílico, alcohol isobutílico y alcohol terc.butílico o también éster de ácido, ante todo, éster de ácido carboxílico, especialmente ésteres de ácido alcánicos, por ejemplo, los formiatos, acetatos, propionatos, pivaloílatos de los alcoholes mencionados. También los haluros alquílicos que se derivan de los alcoholes mencionados con 1 - 4 átomos de carbono, en es-

pecial los bromuros, son agentes alquilizantes adecuados.

La reacción de un compuesto obtenido de fórmula I con un agente alquilizante se efectúa por regla general en presencia de un catalizador ácido, preferentemente de un ácido mineral, tal como HCl, HBr o  $H_2SO_4$ , o también en un ácido orgánico, ante todo, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico.

En la alquilación es ventajoso trabajar en presencia de un agente disociador de agua, tal como DCC, o retirar el agua que se forma por destilación azeotrópica, cuando en el agente alquilante se trata de un alcohol con 1 - 4 átomos de carbono. Por regla general se trabaja en un disolvente inerte, por ejemplo, hidrocarburos, tales como benceno o hidrocarburos clorados, tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono ó 1,2-dicloroetano empleando un exceso del agente alquilizante. También es posible emplear el agente alquilizante simultáneamente como disolvente. Cuando como agente de alquilizante se emplean haluros alquílicos con 1 - 4 átomos de carbono, se encuentra el grupo carboxilo en el resto R durante la alquilación preferentemente en forma de sal, ante todo, como sal de plata. Las temperaturas de alquilación se encuentran entre 0 y 100°. Otros agentes alquilizantes son los diazoalcanos con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente diazometano. Convenientemente se alquila con estos compuestos en éteres tales como dietiléter o dioxano, preferentemente a temperaturas entre 0 y 40°, especialmente a temperatura ambiente.

En los agentes solvolizantes, en los cuales en un compuesto obtenido de fórmula I, el resto R se puede transformar en otro resto R, se trata, en primer lugar, de agentes hidrolizantes, ante todo, agua en presencia de una base, preferentemente de una base orgánica, especialmente de un hidróxido o carbonato

de metal alcalino, tal como NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, pero también de una base orgánica, tal como trietilamina, trietanolamina o piperidina. Además pueden estar simultáneamente presentes disolventes orgánicos inertes, trabajándose preferentemente  
5 en mezclas de dioxano, acetona o dimetilformamida y agua como medio de reacción. Las temperaturas de solvólisis se encuentran por regla general entre 10 y 80°, preferentemente a temperatura ambiente.

En caso deseado, se puede intercambiar en el producto  
10 obtenido de fórmula I, o en uno de sus ésteres fácilmente dissociables o en una de sus sales fisiológicamente compatibles, un resto R<sup>1</sup> por otro resto R<sup>1</sup>.

Es especialmente ventajoso transformar un ácido cefalosporánico obtenido de fórmula I (R<sup>1</sup> = OCOCH<sub>3</sub>) por reacción  
15 con un mercaptano de fórmula Het-SH en un tioéter correspondiente (R<sup>1</sup> = -SHet). Convenientemente se hace reaccionar una sal del ácido cefalosporánico con una sal del tiol en acetona acuosa a temperaturas entre 20 y 100° y un pH entre 4 y 8. Como sales son especialmente adecuadas las sales de metal alcalino, ante  
20 todo, las sales sódicas. Esta forma de síntesis es especialmente adecuada para la obtención de los compuestos de fórmula I, donde el resto R no está sustituido ni por un grupo carboxilo ni por un grupo alcoxicarbonilo o aciloxi.

También se puede transformar un resto acetoxi R<sup>1</sup> en  
25 un átomo de hidrógeno mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, bajo las condiciones de reacción mencionadas más arriba para la hidrogenólisis.

Los compuestos de fórmula I tienen, como ya se ha mencionado, un centro de asimetría en la cadena lateral enlazada  
30 con el anillo β-lactama.

Por esta razón se obtienen, en la mayoría de los casos, como mezclas de dos formas epímeras, que debido a sus distintas propiedades físicas se pueden aislar de la mezcla y obtener en forma pura, por ejemplo, por recristalización en disolventes adecuados, (pudiéndose emplear especialmente de los mismos compuestos derivados de buena cristalización), especialmente, sin embargo, también con ayuda de métodos cromatográficos, entrando en consideración tanto los métodos cromatográficos de absorción o cromáticos de distribución, así como también las formas mixtas.

Asimismo es, naturalmente, también posible obtener compuestos diastereómeros puros de fórmula I según los métodos descritos empleando, por ejemplo, compuestos de fórmula III (o bien sus derivados activados) como productos de partida que ya sean ópticamente activos.

Los compuestos ópticamente activos de fórmula III o bien sus derivados activados se pueden obtener según un gran número de métodos conocidos, tal y como se describen en la literatura, especialmente también para la disociación de  $\alpha$ -aminoácidos racémicos, a partir de los racematos. Se da preferencia al método de la separación química.

Después se forman de la mezcla racémica, por reacción con un agente auxiliar ópticamente activo, los diastereómeros. Así se puede hacer reaccionar, en caso dado, una base ópticamente activa con el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula III. Por ejemplo, se pueden formar las sales diastereómeras de los compuestos de fórmula III con aminas ópticamente activas, tales como quinina, brucina, morfina ó l-feniletilamina.

El grupo amino se puede utilizar por reacción con un ácido ópticamente activo tal como ácido (+) y (-)-tartárico,

ácido canférico o ácido  $\beta$ -canfersulfónico para la formación de las sales diastereómeras adecuadas; preferentemente se empleará aquí un éster del aminoácido.

5 La diferencia en la solubilidad de las sales diastereómeras, que se obtienen en cada caso, permite una cristalización selectiva de una de las formas y la regeneración de los compuestos en cada caso ópticamente activos de la mezcla.

10 También se puede transformar un ácido carboxílico I libre por esterificación en un éster de ácido carboxílico fácilmente dissociable. Por ejemplo, se obtiene el éster terc.butílico por reacción de los ácidos con isobutileno.

15 A la inversa, de un éster obtenido se puede liberar el ácido I, por ejemplo, por solvólisis, especialmente por solvólisis ácida. Los ésteres de terc.butilo obtenidos en forma especialmente ventajosa en la síntesis se disocian, por ejemplo, con ácido trifluoroacético a temperaturas entre 0 y 40°.

20 Los nuevos derivados de cefem son productos sólidos cristalinos o amorfos. Estos forman sales de metal alcalino, amonio y metal alcalinotérreo, sólidas, frecuentemente cristalinas, así como sales con bases orgánicas, tales como dietilamina, trietilamina, dietanolamina, N-etil-dietanolamina, piperidina, piperidina, N-etilpiperidina, 1-(2-hidroxi-etil)-piperidina, morfolina, procaína, bencilamina, dibencilamina, 1-fenil-2-propilamina y ulteriores aminas, tal y como se emplean generalmente  
25 para la obtención de las sales de la cefaloesporina.

30 De las sales de metal alcalino son especialmente importantes las sales del sodio y del potasio. Estas se pueden obtener mezclando una solución de un ácido I en un disolvente orgánico con una solución de la sal sódica o potásica de un ácido graso, por ejemplo, ácido dietilacético o ácido 2-etilcapróico,

en un disolvente, por ejemplo, acetona o n-butanol, o también en una mezcla de disolventes. Las sales, que se precipitan así o al agregar éter, se pueden separar por filtración.

5 Los compuestos básicos de fórmula I se pueden transformar con ácidos en la forma usual en las correspondientes sales de adición de ácido, por ejemplo, en los hidrocloruros o citratos.

10 Como los compuestos I no tienen puntos de fusión exactes, se caracterizan convenientemente por otras características físicas, especialmente por sus espectros de resonancia nuclear. Asimismo se pueden caracterizar por el cromatograma de capa delgada. Para esto se pueden emplear convenientemente las placas terminadas Merck DC de gel de sílice F<sub>254</sub> (eluyente, por ejemplo, dioxano/agua 85 : 15).

15 Los nuevos compuestos se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como excipientes entran en consideración aquellas sustancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para una aplicación enteral, preferentemente oral, por ejemplo, sin embargo, también para la  
20 aplicación parenteral o topical, y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesteroína. Para la  
25 aplicación enteral son adecuadas, por ejemplo, las tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, zumos, granulados (zumos secos) o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados,  
30 para la aplicación topical los ungüentos, cremas, lociones, pas-

tas o polvos. Estos preparados pueden estar esterilizados o mezclados con agentes auxiliares, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes. Asimismo pueden contener ulteriores sustancias activas.

5 Los compuestos de fórmula general I así como sus ésteres fácilmente dissociables y sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear esencialmente en igual forma como el conocido compuesto cefalexina para combatir las infecciones; se administran preferentemente en dosificaciones entre 1 y 5000,  
10 especialmente entre 200 y 2000 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre 4 y 100, especialmente entre 10 y 60 mg por kg de peso corporal.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.  
15

Los espectros infrarrojos se midieron en KBr.

Los espectros RMN han sido registrados en sulfóxido dimetílico. DMF = dimetilformamida, 7-ACS = ácido 7-aminocefaloesporánico, DCC = dicitclohexilcarbodiimida, THF = tetrahidrofurano, BOC = terc.butilóxicarbonilo, MCC = ácido -3-metil-3-cefem-4-carboxílico.  
20

Siempre que no se indique otra cosa, se emplean en los ejemplos a continuación las 2-fenilglicinas sustituidas de fórmula II (o bien sus derivados) como racematos; en forma correspondiente se obtienen los compuestos de fórmula I entonces como  
25 mezcla de dos epímeros.

Ejemplo 1

Se disuelven 9,26 g de ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-hidroxi-  
fenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (obtenido  
según C.W. Ryan et al. J. Med. Chem. 12, 310 (1969)) en 200 cc  
5 de diclorometano y 11,2 cc de trietilamina, a 0 - 5°C se agregan  
bajo agitación 3,68 g de cloruro propionílico, disuelto en 30  
cc de diclorometano, se sigue agitando bajo enfriamiento aún  
durante 30 minutos, el disolvente se separa por destilación,  
el residuo se suspende en 150 cc de THF, se introduce y agita  
10 la mezcla en una solución de 60 g de hidrógenocarbonato sódico  
en 600 cc de agua, se sigue agitando durante 20 minutos, el THF  
se separa, en su mayor parte, por destilación y la solución acuosa  
(pH aproximadamente 9) se extrae con poco acetato de etilo.  
El extracto se separa y la fase acuosa se ajusta con ácido clor-  
15 hídrico a un pH de 3, se extrae con acetato de etilo, el extrac-  
to se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se separa por  
destilación. El residuo se recoge en éter y después de precipi-  
tar con éter de petróleo, se obtiene el ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-  
(3-propioniloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico  
20 como sustancia amorfa;  $R_f = 0,54$  (gel de sílice/dioxano : agua =  
85 : 15), IR: 1775 (escalón), 1760, 1718 y 1685  $\text{cm}^{-1}$ .

En forma análoga se obtienen por reacción de ácido 7-  
 $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-hidroxi-  
fenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-  
carboxílico con los cloruros de ácido de los correspondientes  
25 ácidos carboxílicos V:

7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-acetoxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico-MCC,  
7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-butiloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico-MCC,  
7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-pentanoiloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico-MCC,  
7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-hexanoiloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico-MCC,  
30 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-octanoiloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico-MCC,

- 7- $\sqrt{D-2-BOC-amido-2-(3-decanoiloxifenil)-acetamido}$ -MCC,  
7- $\sqrt{D-2-BOC-amido-2-(3-pivaloiloxifenil)-acetamido}$ -MCC,  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(2-metilpropioniloxi)-fenil\}$ -  
MCC  
5 7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(2-metilbutiriloxi)-fenil\}$ -  
MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(5-metilhexanoiloxi)-fenil\}$ -  
MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(3-fluorpropioniloxi)-fenil\}$ -  
10 MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(3-cloropropioniloxi)-fenil\}$ -  
MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(3-bromopropioniloxi)-fenil\}$ -  
MCC  
15 7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(3-clorobutiriloxi)-fenil\}$ -  
MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(3-cloropentanoiloxi)-fenil\}$ -  
MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(3-clorohexanoiloxi)-fenil\}$ -  
20 MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(4-clorobutiriloxi)-fenil\}$ -  
MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(6-clorohexanoiloxi)-fenil\}$ -  
MCC  
25 7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(2-metoxiacetoxi)-fenil\}$ -MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(2-etoxiacetoxi)-fenil\}$ -MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(2-terc.butiloxiacetoxi)-fenil\}$ -  
do}-MCC  
7- $\{D-2-BOC-amido-2-\sqrt{3}-(3-metoxipropioniloxi)-fenil\}$ -  
30 MCC

- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxipropioniloxi)-fenil } -  
MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxibutiriloxi)-fenil } -  
MCC
- 5 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxibutiriloxi)-fenil } -  
MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxihexanoiloxi)-fenil } -  
MCC
- 10 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxihexanoiloxi)-fenil } -  
MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibutiriloxi)-fenil } -  
MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxibutiriloxi)-fenil } -  
MCC
- 15 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiriloxi)-fenil } -  
MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxiacetoxi)-fenil } -MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxipropioniloxi)-fenil } -  
MCC
- 20 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxibutiriloxi)-fenil } -  
MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxihexanoiloxi)-fenil } -  
MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiriloxi)-fenil } -  
MCC
- 25 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiriloxibutiriloxi)-fenil } -  
MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(6-acetoxihexanoiloxi)-fenil } -  
MCC
- 30 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxicarbonilacetoxi)-fenil } -  
MCC

- mido } -MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxicarbonilacetoxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 5 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxicarbonilpropioniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxicarbonilbutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(5-etoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 10 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2,2-dicloroacetoxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2,2,2-tricloroacetoxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 15 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2,5-dicloropropioniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2,5-diclorobutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3,4-diclorobutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 20 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxicarbonilacetoxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-hidroxicarbonilpropioniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-hidroxicarbonilbutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
- 25 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(5-hidroxicarbonilpentanoiloxi)-fenil } -acetamido } -MCC

Ejemplo 2

Una solución de 2,2 g de ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 300 cc de ácido trifluoracético se deja reposar durante 10 minutos a temperatura ambiente, el ácido trifluoracético se separa por destilación, el residuo se mezcla con dietiléter y se obtiene el trifluoracetato del ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico como sustancia sólida; IR: 1770 (escalón), 1758, 1700 (escalón) y 1670  $cm^{-1}$ .

Ejemplo 3

2,0 g del trifluoracetato del ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico se disuelven en poca agua, se ajusta con NaOH 4-n a un pH de 4 - 5, se deja reposar durante 24 horas a 0° y después de filtrar se obtiene el ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico;  $R_f = 0,39$  (gel de sílice/dioxano : agua = 85 : 15).

Los compuestos de fórmula I, mencionados en los ejemplos 4 a 53 a continuación, se obtienen análogo a los ejemplos 2 y 3 de los otros productos de partida mencionados en el ejemplo 1 mediante reacción con ácido trifluoracético y NaOH:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
4.	7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-acetoxifenil)-acetamido-MCC, $R_f = 0,32$
5.	7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-butiriloxifenil)-acetamido-MCC
6.	7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-pentanoiloxifenil)-acetamido-MCC
7.	7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-hexanoiloxifenil)-acetamido-MCC
8.	7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-octanoiloxifenil)-acetamido-MCC

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
9.	7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-decanoilóxi)fenil-acetamido-MCC
10.	7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-pivaloilóxi)fenil-acetamido-MCC
5	11. 7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-metilpropioniloxi)-fenil-acetamido- $\}$ MCC
12.	7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-metilbutiriloxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
13.	7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(5-metilhexanoiloxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
10	14. 7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-flúorpropioniloxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
15.	7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-cloropropioniloxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
15	16. 7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-bromopropioniloxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
17.	7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-cloropentanoiloxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
18.	7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-clorohexanoiloxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
20	19. 7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-clorobutiriloxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
20.	7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(6-clorohexanoiloxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
25	21. 7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxiacetoxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
22.	7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxiacetoxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC
23.	7- $\{D$ -2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-terc. butiloxiacetoxi)-fenil-acetamido- $\}$ -MCC

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
23 a.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-clorobutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
5	24. 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxipropioniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
25.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxipropioniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
26.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxibutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
10	27. 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxibutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
28.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxihexanoiloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
15	29. 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxihexanoiloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
30.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
31.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxibutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
20	32. 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
33.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxiacetoxi)-fenil } -acetamido } -MCC
25	34. 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxipropioniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
35.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxibutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
36.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxihexanoiloxi)-fenil } -acetamido } -MCC

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
37.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiriloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
5	38. 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiriloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
39.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(6-acetoxihexanoiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
40.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxicarbonilacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
10	41. 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxicarbonilacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
42.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxicarbonilpropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
15	43. 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxicarbonilbutiriloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
44.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(5-etoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
45.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2,2-dicloroacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
20	46. 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2,2,2-tricloroacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
47.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2,3-dicloropropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
25	48. 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2,3-diclorobutiriloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
49.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3,4-diclorobutiriloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC
50.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxicarbonilacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -MCC

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
51.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-hidroxicarbonilpropioniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
52.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-hidroxicarbonilbutiriloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
53.	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(5-hidroxicarbonilpentanoiloxi)-fenil } -acetamido } -MCC.

Ejemplo 54

10 A una solución de 4,33 g de la sal trietilamónica del  
 7- $\sqrt{2}$ -D-(2-etoxicarbonil-1-metilvinil)-amino-2-(3-hidroxifenil)-  
 acetamido } -MCC (obtenible por calentamiento de cantidades equi-  
 molares de 7- $\sqrt{2}$ -D-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetamido } -MCC y  
 etil-2-acetilacetato en diclorometano en presencia de trietil-  
 15 amina) y 2,1 cc de trietilamina en 50 cc de diclorometano se  
 gotean bajo enfriamiento con hielo 1,45 cc de clorocarbonato de  
 etilo, disuelto en 5 cc de diclorometano, se agita aún durante  
 20 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, el disolvente se separa  
 por destilación, el residuo se recoge en 50 cc de THF, se agita  
 con 100 cc de solución de NaHCO<sub>3</sub> 0,2-n, se extrae con dietil-  
 éter, la fase acuosa se ajusta con HCl a un pH de 3, se extrae  
 con acetato de etilo y el 7- $\sqrt{2}$ -D-amino-2-(3-etoxicarboniloxi-  
 fenil)-acetamido } -MCC se precipita con éter de petróleo.

Ejemplo 55

25 A 4,63 g de 7- $\sqrt{2}$ -D-BOC-amido-2-(3-hidroxifenil)-aceta-  
 mido } -MCC y 5,6 cc de trietilamina, disueltos en 15 cc de diclo-  
 rometano se gotean bajo enfriamiento con hielo 0,95 g de cloro-  
 formiato de metilo, disuelto en 3 cc de diclorometano, se agita  
 aún durante 20 minutos a 0°, el disolvente se separa por desti-

lección, el residuo se recoge en 100 cc de THF, la solución se agita durante 30 minutos con 30 g de hidrógenocarbonato sódico, disuelto en 300 cc de agua, se separan 150 cc del disolvente por destilación, la mezcla residual se extrae con acetato de etilo, con ácido clorhídrico se ajusta la fase acuosa a un pH de 3, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y después de recoger en dietiléter y precipitar con éter de petróleo se obtiene el 7- $\sqrt{2}$ -D-BOC-amido-2-(3-metoxicarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC.

En forma análoga se obtienen por reacción de 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-hidroxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC con los correspondientes ésteres de ácido clorofórmico RO-COCl:

- 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-propiloxycarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC,
- 15 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-butiloxycarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC,
- 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-pentiloxycarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC,
- 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-hexiloxycarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC,
- 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-octiloxycarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC,
- 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-deciloxycarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC,
- 20 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-isopropiloxycarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC,
- 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-isobutiloxycarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC,
- 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-sec.butiloxycarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC,
- 25 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-terc.butiloxycarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC,
- 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(1-metilbutiloxycarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido -MCC,
- 30 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(1-metilpentiloxycarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -

- acetamido } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(1-metilheptiloxicarboniloxi)-fenil } -  
acetamido } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-metilbutiloxicarboniloxi)-fenil } -  
5 acetamido } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-metilpentiloxicarboniloxi)-fenil } -  
acetamido } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-flúoretoxicarboniloxi)-fenil } -acetami-  
do } -MCC,  
10 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-cloroetoxicarboniloxi)-fenil } -acetami-  
do } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-bromoetoxicarboniloxi)-fenil } -acetami-  
do } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxietoxicarboniloxi)-fenil } -acetami-  
15 do } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxietoxicarboniloxi)-fenil } -acetami-  
do } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxipropiloxicarboniloxi)-fenil } -  
acetamido } -MCC,  
20 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxipropiloxicarboniloxi)-fenil } -  
acetamido } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibutiloxicarboniloxi)-fenil } -  
acetamido } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxibutiloxicarboniloxi)-fenil } -  
25 acetamido } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiloxicarboniloxi)-fenil } -  
acetamido } -MCC,  
7- { D-2-BOC-amido-2-(3-carboetoximetoxicarboniloxifenil)-acetami-  
do } -MCC,  
30 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(1-carboetoxietoxicarboniloxi)-fenil } -

- acetamido } -MCC,  
 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-carboetoxietoxicarboniloxi)-fenil } -  
 acetamido } -MCC,  
 5 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxietoxicarboniloxi)-fenil } -  
 acetamido } -MCC,  
 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxipropiloxicarboniloxi)-fenil } -  
 acetamido } -MCC,  
 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxipropiloxicarboniloxi)-fenil } -  
 acetamido } -MCC,  
 10 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiloxicarboniloxi)-fenil } -  
 acetamido } -MCC.

Ejemplo 56

Análogo al ejemplo 2 se obtiene de 7- $\sqrt{2}$ -D-BOC-amido-2-  
 (3-metoxicarboniloxifenil)-acetamido } -MCC por tratamiento con  
 15 ácido trifluoracético el trifluoracetato del 7- $\sqrt{2}$ -D-amino-2-  
 (3-metoxicarboniloxifenil)-acetamido } -MCC y de éste, análogo  
 al ejemplo 3, por reacción con NaOH diluido, el 7- $\sqrt{2}$ -D-amino-2-  
 (3-metoxicarboniloxifenil)-acetamido } -MCC libre.

En forma análoga se obtienen de los demás derivados  
 20 de BOC mencionados en el ejemplo 55, como productos de partida,  
 los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejem-  
 plos 57 a 88:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
25 57	7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-propiloxicarboniloxifenil)- acetamido } -MCC
58	7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-butiloxicarboniloxifenil)- acetamido } -MCC
59	7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-pentiloxicarboniloxifenil)- acetamido } -MCC

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
60	7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-hexiloxicarboniloxifenil)-acetamido]-MCC
5	61 7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-octiloxicarboniloxifenil)-acetamido]-MCC
62	7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-deciloxicarboniloxifenil)-acetamido]-MCC
63	7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-isopropiloxicarboniloxifenil)-acetamido]-MCC
10	64 7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-isobutiloxicarboniloxifenil)-acetamido]-MCC
65	7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-sec. butiloxicarboniloxifenil)-acetamido]-MCC
15	66 7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-terc. butiloxicarboniloxifenil)-acetamido]-MCC
67	7- { D-2-amino-2- $\overline{3}$ -(1-metilbutiloxicarboniloxi)-fenil]-acetamido } -MCC
68	7- { D-2-amino-2- $\overline{3}$ -(1-metilpentiloxicarboniloxi)-fenil]-acetamido } -MCC
20	69 7- { D-2-amino-2- $\overline{3}$ -(1-metilheptiloxicarboniloxi)-fenil]-acetamido } -MCC
70	7- { D-2-amino-2- $\overline{3}$ -(1-metilbutiloxicarboniloxi)-fenil]-acetamido } -MCC
71	7- { D-2-amino-2- $\overline{3}$ -(4-metilpentiloxicarboniloxi)-fenil]-acetamido } -MCC
25	72 7- { D-2-amino-2- $\overline{3}$ -(2-flúoretotoxicarboniloxi)-fenil]-acetamido } -MCC
73	7- { D-2-amino-2- $\overline{3}$ -(2-cloroetotoxicarboniloxi)-fenil]-acetamido } -MCC

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
74	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-bromoetoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
5	75 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxietoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
76	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxietoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
77	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxipropiloxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
10	78 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxipropiloxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
79	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibutiloxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
15	80 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxibutiloxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
81	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiloxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
82	7- $\sqrt{D-2-amino-2-(3-carboetoximetoxicarboniloxifenil)-acetamido}$ } -MCC
20	83 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(1-carboetoxietoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
84	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-carboetoxietoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
25	85 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxietoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
86	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxipropiloxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
87	7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxipropiloxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC
30	88 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiloxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -MCC

Ejemplo 89

9,26 g de 7-D-2-BOC-amido-2-(3-hidroxifenil)-acetamido-MCC se disuelven en 300 cc de diclorometano. Después de  
5 agregar 13,8 de carbonato potásico se gotean a 0 - 5°C bajo agitación 4 g de monocloruro de adipinato de monometilo, disuelto  
en poco diclorometano, después de 20 minutos se separa el diclorometano por destilación, el residuo se recoge en acetato de  
10 etilo, se extrae con agua, la fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico a un pH de 3, se extrae con acetato de etilo, la  
fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el 7-{D-2-BOC-  
amido-2-√3-(5-metoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil}-acetamido}-MCC;  
R<sub>f</sub> = 0,58 (gel de sílice/dioxano : agua = 85 : 15).

15 Análogo al ejemplo 2 se obtiene por disociación del grupo BOC con ácido trifluoracético el trifluoracetato del 7-{D-2-amino-2-√3-(5-metoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil}-acetamido}-MCC, IR: 1778 (escalón), 1760, 1733, 1690 cm<sup>-1</sup> (ancho).

20 Análogo al ejemplo 3 se obtiene del trifluoracetato por reacción con NaOH el 7-{D-2-amino-2-√3-(5-metoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil}-acetamido}-MCC libre, R<sub>f</sub> = 0,37 (gel de sílice/dioxano : agua = 85 : 15).

Ejemplo 90

25 A 2,05 g de ácido 2-D-BOC-amido-2-√3-(5-metoxicarbonilpentanoil)-fenil}-acético y 0,69 cc de trietilamina en 20 cc de THF se agregan a 10°C 0,65 cc de clorocarbonato de isobutilo, a la solución del anhídrido de ácido carbónico mixto así obtenido in situ se gotean 1,58 g de la sal trietilamónica del 7-amino-MCC, disuelta en 18 cc de THF acuoso al 50 %, la mezcla se agita durante 1 hora a 5°C y durante 1 hora a temperatura am-

biente, el THF se separa por destilación, se agregan al residuo 30 cc de agua, se extrae con 10 cc de acetato de etilo, la fase acuosa se ajusta con HCl a un pH de 3, se filtra y el filtrado se extrae dos veces, cada una con 25 cc de acetato de etilo.

5 La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se separa por destilación. Después de tratar el residuo oleaginoso con dietiléter/éter de petróleo se obtiene el 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\sqrt[3]{\text{(5-metoxicarbonilpentanoil)}}\text{-fenil}\right\}$ -acetamido } -MCC, de éste directamente, análogo al ejemplo 2, el tri-  
10 flúoracetato del 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(5-metoxicarbonilpentanoil)}}\text{-fenil}\right\}$ -acetamido } -MCC y de éste, análogo al ejemplo 3, el 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(5-metoxicarbonilpentanoil)}}\text{-fenil}\right\}$ -acetamido } -MCC, libre,  $R_f = 0,37$  (gel de sílice/dioxano : agua = 85 : 15).

15 Ejemplo 91

El ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt[3]{\text{(5-metoxicarbonilpentanoil)}}\text{-fenil}\text{-acético}$ , empleado en el ejemplo 90 como producto de partida, se obtiene como sigue:

A una mezcla de 5,34 g de ácido D-2-BOC-amido-2-(3-  
20 hidroxifenil)-acético y 8,28 g de carbonato potásico en 60 cc de diclorometano se agregan a 0 - 5°C, bajo agitación, 4 g de monocloruro de adipato de monometilo, disuelto en poco diclorometano, después de 20 minutos se separa el disolvente por destilación, el residuo se disuelve en acetato de etilo, se extrae  
25 con agua, la fase acuosa se ajusta con HCl a un pH de 3 y se extrae con acetato de etilo.

Después de secar sobre sulfato sódico se separa el disolvente por destilación y se obtiene el ácido D-2-BOC-amido-2-  
30  $\sqrt[3]{\text{(5-metoxicarbonilpentanoil)}}\text{-fenil}\text{-acético}$ ,  $R_f = 0,66$  (gel de sílice/dioxano : agua = 85 : 15).

En forma análoga se obtienen también los otros compuestos de fórmula VI por reacción del ácido D-2-BOC-amido-2-(3-hidroxifenil)-acético con los cloruros de ácido de los ácidos V, por ejemplo:

- 5 ácido D-2-BOC-amido-2-(3-acetoxifenil)-acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2-(3-butiloxifenil)-acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2-(3-pentanoiloxifenil)-acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2-(3-hexanoiloxifenil)-acético,
- 10 ácido D-2-BOC-amido-2-(3-octanoiloxifenil)-acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2-(3-decanoiloxifenil)-acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2-(3-pivaloiloxifenil)-acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-metilpropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-metilbutiriloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(5-metilhexanoiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- 15 ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-flúorpropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-cloropropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-bromopropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-clorobutiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-cloropentanoiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- 20 ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-clorohexanoiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-clorobutiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(6-clorohexanoiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxiacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxiacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- 25 ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-terc. butoxiacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxipropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxipropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxibutiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxibutiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,
- 30 ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxihexanoiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acético,

- ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxihexanoiloxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibutiriloxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxibutiriloxi)-fenil]-acético,  
5 ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiriloxibutiriloxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxiacetoxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxipropioniloxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxibutiriloxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxihexanoiloxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiriloxi)-fenil]-acético,  
10 ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiriloxibutiriloxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(6-acetoxihexanoiloxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxicarbonilacetoxi)-fenil]-acé-  
tico,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxicarbonilacetoxi)-fenil]-acético,  
15 ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-etoxicarbonilpropioniloxi)-fenil]-  
acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxicarbonilbutiriloxi)-fenil]-  
acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(5-etoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil]-  
20 acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2,2-dicloroacetoxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2,2,2-tricloroacetoxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2,3-dicloropropioniloxi)-fenil]-acé-  
tico,  
25 ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2,3-diclorobutiriloxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3,4-diclorobutiriloxi)-fenil]-acético,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxicarbonilacetoxi)-fenil]-acé-  
tico,  
ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-hidroxicarbonilpropioniloxi)-fenil]-  
30 acético,

ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-hidroxicarbonilbutiriloxi)-fenil/ $\sqrt{7}$ -  
acético,

ácido D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(5-hidroxicarbonilpentanoiloxi)-fenil/ $\sqrt{7}$ -  
acético.

5 Ejemplo 92

2,14 g de 7-amino-MCC se suspenden en acetonitrilo se-  
co, se agrega 1 g de trietilamina y 2 cc de N,N-dimetilanilina,  
se enfría a 5° y se gotean 12,7 g de trimetilclorosilano. Des-  
pués de 10 minutos se agregan a 5° en el transcurso de 15 minu-  
10 tos 2,8 g de hidrocioruro de cloruro D-2-amino-2-(3-propionil-  
oxifenil)-acetílico (obtenible de una suspensión de ácido D-2-  
amino-2-(3-propioniloxifenil)-acético en dioxano seco por in-  
troducción consecutiva de fosgeno seco y gas de HCl), se agita  
durante 1 hora a 12°, bajo agitación se agregan 40 cc de agua  
15 y después Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, hasta alcanzar un pH de 2,5, la fase orgáni-  
ca se separa, el pH de la fase acuosa se ajusta con HCl a  
un pH de 2, se lava con dietiléter, con NaOH acuoso diluido se  
ajusta el pH a 4, el disolvente se destila hasta formarse un  
enturbiamiento, se deja reposar durante la noche a 5°, el pre-  
20 cipitado se filtra y se seca. Se obtiene el 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-  
(3-propioniloxifenil)-acetamido/ $\sqrt{7}$ -MCC, R<sub>f</sub> = 0,39 (gel de sílice/  
dioxano : agua = 85 : 15).

Ejemplo 93

25 En una suspensión agitada de 4,05 g de 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-  
2-(3-acriloiloxifenil)-acetamido/ $\sqrt{7}$ -MCC (obtenible de 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-  
amido-2-(3-hidroxifenil)-acetamido/ $\sqrt{7}$ -MCC y cloruro acrílico en  
forma correspondiente a la secuencia de reacción descrita en los  
ejemplos 1 hasta 3) en una mezcla de 60 cc de dioxano y 40 cc de  
cloroformo se introduce a 0°C cloro hasta un aumento del peso

de 0,75 g, se agita aún durante 1 hora, el disolvente se separa por destilación y después de purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice/dioxano : agua = 85 : 15) se obtiene el 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(2,3\text{-dicloropropioniloxi})\text{-fenil}}\right\}$ -acetamido } -MCC.

Ejemplo 94

A una suspensión agitada de 4,8 g de 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(5\text{-hidroxicarbonilpentanoiloxi})\text{-fenil}}\right\}$ -acetamido } -MCC (obtenible de 7- $\sqrt[3]{\text{D-2-BOC-amido-2-(3-hidroxi-fenil)-acetamido}}$ -MCC y monocloruro de adipato de mono-terc.butilo conforme a la secuencia de reacción descrita en los ejemplos 1 a 3) en 70 cc de dioxano se gotea solución de diazometano etérica hasta que se mantenga un tinte amarillo débil, se agregan 3 gotas de ácido acético, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el éster metílico del 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(5\text{-metoxicarbonilpentanoiloxi})\text{-fenil}}\right\}$ -acetamido } -MCC.

Ejemplo 95

493 mg de 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(5\text{-metoxicarbonilpentanoiloxi})\text{-fenil}}\right\}$ -acetamido } -MCC y 53 mg de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  se disuelven en 8 cc de agua, se agita durante 30 minutos y después de secar por congelación la solución se obtiene la sal sódica del 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(5\text{-metoxicarbonilpentanoiloxi})\text{-fenil}}\right\}$ -acetamido } -MCC.

Ejemplo 96

a) 10,5 g de ácido 7- $\sqrt[3]{\text{D-2-BOC-amido-2-(3-hidroxi-fenil)-acetamido}}$ -cefaloespórico (obtenible según el método de C.W. Ryan et al. J. Med. Chem. 12, 310 (1969) empleando 7-ACS en lugar de

3-desacetoxi-7-ACS) se disuelven en 300 cc de diclorometano. Después de agregar 13,8 g de carbonato potásico se gotean a 0 - 5°C bajo agitación 4 g de cloruro de adipato de monometilo, disuelto en poco diclorometano, después de 20 minutos se separa el  
5 diclorometano por destilación, se recoge el residuo en acetato de etilo, se extrae con agua, la fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico a un pH de 3, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-} \\ \text{BOC-amido-2-} \end{array} \right\} \left[ \begin{array}{l} \text{3-(5-metoxicarbonilpentanoiloxi)-} \\ \text{fenil} \end{array} \right] \text{-acetamido} \left. \vphantom{\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-} \\ \text{BOC-amido-2-} \end{array} \right\}} \right\} \text{-} \\ 10 \text{cefaloesporánico.}$

En forma análoga se obtienen por reacción de ácido 7- $\left[ \begin{array}{l} \text{D-2-BOC-amido-2-(3-hidroxifenil)-} \\ \text{acetamido} \end{array} \right] \text{-cefaloesporánico}$  con los cloruros ácidos de los correspondientes ácidos carboxílicos V:  
15

ácido 7- $\left[ \begin{array}{l} \text{D-2-BOC-amido-2-(3-acetoxifenil)-} \\ \text{acetamido} \end{array} \right] \text{-cefaloesporánico,}$

ácido 7- $\left[ \begin{array}{l} \text{D-2-BOC-amido-2-(3-propioniloxifenil)-} \\ \text{acetamido} \end{array} \right] \text{-cefaloesporánico,}$

20 ácido 7- $\left[ \begin{array}{l} \text{D-2-BOC-amido-2-(3-butiriloxifenil)-} \\ \text{acetamido} \end{array} \right] \text{-cefaloesporánico,}$

ácido 7- $\left[ \begin{array}{l} \text{D-2-BOC-amido-2-(3-pentanoiloxifenil)-} \\ \text{acetamido} \end{array} \right] \text{-cefaloesporánico,}$

25 ácido 7- $\left[ \begin{array}{l} \text{D-2-BOC-amido-2-(3-hexanoiloxifenil)-} \\ \text{acetamido} \end{array} \right] \text{-cefaloesporánico,}$

ácido 7- $\left[ \begin{array}{l} \text{D-2-BOC-amido-2-(3-decanoiloxifenil)-} \\ \text{acetamido} \end{array} \right] \text{-cefaloesporánico,}$

ácido 7- $\left[ \begin{array}{l} \text{D-2-BOC-amido-2-(3-heptanoiloxifenil)-} \\ \text{acetamido} \end{array} \right] \text{-cefaloesporánico,}$

30 ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-BOC-amido-2-} \end{array} \right\} \left[ \begin{array}{l} \text{3-(3-flúorpropioniloxi)-} \\ \text{fenil} \end{array} \right] \text{-ace-}$

- tamido } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-cloropropioniloxi)-fenil } -  
acetamido } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-bromopropioniloxi)-fenil } -aceta-  
5 mido } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-clorobutiriloxi)-fenil } -acetami-  
do } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxiacetoxi)-fenil } -acetamido } -  
cefaloespóránico,  
10 ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxipropioniloxi)-fenil } -  
acetamido } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxibutiriloxi)-fenil } -acetami-  
do } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiriloxi)-fenil } -  
15 acetamido } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxiacetoxi)-fenil } -acetami-  
do } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxipropioniloxi)-fenil } -  
acetamido } -cefaloespóránico,  
20 ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiriloxi)-fenil } -  
acetamido } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(6-acetoxihexanoiloxi)-fenil } -  
acetamido } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxicarbonilacetoxi)-fenil } -  
25 acetamido } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxicarbonilpropioniloxi)-fe-  
nil } -acetamido } -cefaloespóránico,  
ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(5-etoxicarbonilpentanoiloxi)-  
fenil } -acetamido } -cefaloespóránico,  
30 ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(5-hidroxicarbonilpentanoiloxi)-fe-

nil/acetamido } -cefaloesporánico.

b) Análogo a la secuencia de reacción indicada en los ejemplos 2 y 3 se obtiene de ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(5-metoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil/acetamido } -cefaloesporánico por reacción con ácido trifluoroacético y después con NaOH el ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(5-metoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil/acetamido } -cefaloesporánico.

Análogo al ejemplo 96b se obtienen de los derivados de BOC mencionados en el ejemplo 96a los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos 97 a 119, que figuran a continuación:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
97	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-acetoxifenil)-acetamido/cefaloesporánico, $R_f = 0,41$ ,
15 98	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido/cefaloesporánico, $R_f = 0,44$ (como hidrocloreuro),
99	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-butililoxifenil)-acetamido/cefaloesporánico, $R_f = 0,46$ (como hidrocloreuro),
20 100	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-pentanoiloxifenil)-acetamido/cefaloesporánico,
101	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-hexanoiloxifenil)-acetamido/cefaloesporánico, $R_f = 0,49$ (como hidrocloreuro)
102	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-decanoiloxifenil)-acetamido/cefaloesporánico, $R_f = 0,52$ (como hidrocloreuro)
25 103	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-heptanoiloxifenil)-acetamido/cefaloesporánico, $R_f = 0,49$ (como hidrocloreuro)
104	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-fluorpropioniloxi)-fenil/acetamido } -cefaloesporánico,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
105	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-cloropropioniloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,
5	106 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-bromopropioniloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,
107	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-clorobutiriloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,
108	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxiacetoxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico, $R_p = 0,44$ (como hidrocioruro)
10	109 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxipropioniloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico, $R_p = 0,42$ (como hidrocioruro),
15	110 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxibutiriloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,
111	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiriloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,
112	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxiacetoxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,
20	113 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxipropioniloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,
114	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiriloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,
25	115 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(6-acetoxihexanoiloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,
116	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxicarbonilacetoxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico, $R_p = 0,41$ (como hidrocioruro)
30	117 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxicarbonilpropioniloxi)-fenil } -acetamido-cefaloesporánico, $R_p = 0,50$ (como hidrocioruro),

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
118	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt{3}\text{-}(5\text{-etoxicarbonilpentanoil-oxi})\text{-fenil}\right\}$ -acetamido $\}$ -cefaloesporánico,
119	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt{3}\text{-}(5\text{-hidroxicarbonilpentanoiloxi})\text{-fenil}\right\}$ -acetamido $\}$ -cefaloesporánico.

Ejemplo 120

Análogo al ejemplo 55 se obtienen de ácido 7- $\sqrt{2}$ -D-BOC-amido-2-(3-hidroxifenil)-acetamido $\}$ -cefaloesporánico en diclorometano bajo enfriamiento con hielo y en presencia de trietilamina, por reacción con los correspondientes ésteres de ácido clorofórmico RO-COCl los derivados de BOC de los compuestos de fórmula I mencionados a continuación:

- 15 ácido 7- $\sqrt{2}$ -D-BOC-amido-2-(3-metoxicarboniloxifenil)-acetamido $\}$ -cefaloesporánico,
- 15 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-butiloxicarboniloxifenil)-acetamido $\}$ -cefaloesporánico,
- 20 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-hexiloxicarboniloxifenil)-acetamido $\}$ -cefaloesporánico,
- 20 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-isopropiloxicarboniloxifenil)-acetamido $\}$ -cefaloesporánico,
- 25 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\sqrt{3}\text{-}(2\text{-cloroetoxicarboniloxi})\text{-fenil}\right\}$ -acetamido $\}$ -cefaloesporánico,
- 25 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\sqrt{3}\text{-}(2\text{-bromoetoxicarboniloxi})\text{-fenil}\right\}$ -acetamido $\}$ -cefaloesporánico,
- 25 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\sqrt{3}\text{-}(2\text{-metoxietoxicarboniloxi})\text{-fenil}\right\}$ -acetamido $\}$ -cefaloesporánico,
- 30 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\sqrt{3}\text{-}(2\text{-etoxietoxicarboniloxi})\text{-fenil}\right\}$ -acetamido $\}$ -cefaloesporánico,
- 30 ácido 7- $\left\{ \text{-D-2-BOC-amido-2-}\sqrt{3}\text{-}(4\text{-metoxibutiloxicarboniloxi})\text{-fenil}\right\}$ -acetamido $\}$ -cefaloesporánico,

ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiloxicarboniloxi)-fenil } -cefaloesporánico,

ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-carboetoxietoxicarboniloxi)-fenil } -cefaloesporánico,

5 ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxietoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,

ácido 7- { D-2-BOC-amido-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiloxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico.

10 Análogo a la secuencia de reacción descrita en los ejemplos 2 y 3 se obtienen de los derivados de BOC de los compuestos de fórmula I mencionados en el ejemplo 120, los compuestos libres de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 121 a 133 por reacción con ácido trifluoroacético y liberación del trifluoroacetato con NaOH diluido:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
121	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-metoxicarboniloxifenil)-acetamido } -cefaloesporánico, $R_f = 0,41$ (como hidrocloreuro),
122	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-butiloxicarboniloxifenil)-acetamido } -cefaloesporánico, $R_f = 0,52$ (como hidrocloreuro),
123	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-hexiloxicarboniloxifenil)-acetamido } -cefaloesporánico, $R_f = 0,51$ (como hidrocloreuro),
124	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-isopropiloxicarboniloxifenil)-acetamido } -cefaloesporánico, $R_f = 0,47$ (como hidrocloreuro),
125	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-cloroetoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -cefaloesporánico,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
126	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(2\text{-bromoetoxicarboniloxi})\text{-fenil}} \right\}$ -acetamido } -cefaloesporánico,
5 127	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(2\text{-metoxietoxicarboniloxi})\text{-fenil}} \right\}$ -acetamido } -cefaloesporánico,
128	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(2\text{-etoxietoxicarboniloxi})\text{-fenil}} \right\}$ -acetamido } -cefaloesporánico,
129	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(4\text{-metoxibutiloxicarboniloxi})\text{-fenil}} \right\}$ -acetamido } -cefaloesporánico,
10 130	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(4\text{-butiloxibutiloxicarboniloxi})\text{-fenil}} \right\}$ -acetamido } -cefaloesporánico,
131	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(2\text{-carboetoxietoxicarboniloxi})\text{-fenil}} \right\}$ -acetamido } -cefaloesporánico,
15 132	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(2\text{-acetoxietoxicarboniloxi})\text{-fenil}} \right\}$ -acetamido } -cefaloesporánico,
133	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{(4\text{-acetoxibutiloxicarboniloxi})\text{-fenil}} \right\}$ -acetamido } -cefaloesporánico.

Ejemplo 134

20 0,93 g de ácido 7- $\sqrt[3]{\text{D-2-amino-2-(3-acetoxifenil)-acetamido}}$ -cefaloesporánico y 232 mg de 1-metiltetrazol-5-tiol se disuelven en 8 cc de agua a temperatura ambiente, los reactantes se disuelven mediante adición de  $\text{NaHCO}_3$ , encontrándose el pH entre 5 y 6, se calienta durante 1 hora a  $60^\circ$ , la mezcla de reacción se ajusta con NaOH acuoso diluído a un pH de 8, se extrae con poco acetato de etilo, la fase acuosa se ajusta con 25 HCl a un pH de 3, se extrae varias veces con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente (gel de sílice/dioxano : agua = 85 : 15) se obtiene el ácido 7- $\sqrt[3]{\text{D-2-amino-2-(3-acetoxifenil)-acetamido}}$ -3-(1-metiltetrazolil-5-mercap 30

tometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Análogo al ejemplo 134 se obtienen de los ácidos cefaloesporánicos mencionados en los ejemplos 98 a 119 y 121 a 133, por reacción con 1-metiltetrazol-5-tiol, los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 135 a 168:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
135	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido/3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
10	135 a ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-butiloxifenil)-acetamido/3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
136	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-pentanoiloxifenil)-acetamido/3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
15	137 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-hexanoiloxifenil)-acetamido/3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
138	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-decanoiloxifenil)-acetamido/3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
20	139 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-heptanoiloxifenil)-acetamido/3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
25	140 ácido 7- $\left\{ D-2-amino-2-\sqrt{3}-(3-fluorpropioniloxi)-fenil \right\}$ -acetamido/3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
141	ácido 7- $\left\{ D-2-amino-2-\sqrt{3}-(3-cloropropioniloxi)-fenil \right\}$ -acetamido/3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
30	

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
142	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-bromopropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
5	143 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-clorobutiriloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
10	144 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxiacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
145	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-metoxipropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
15	146 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxibutiriloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
147	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiriloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
20	148 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxiacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
25	149 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(3-acetoxipropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
150	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiriloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
30	151 ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(6-acetoxihexanoiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I	
152	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxicarbonilacetoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
5	153	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxicarbonilpropioniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
10	154	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(5-etoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
155	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(5-hidroxicarbonilpentanoiloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
15	156	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-metoxicarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
157	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-butiloxicarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
20	158	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-hexiloxicarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
25	159	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-isopropiloxicarboniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-metil-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
160	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-cloroetoxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
30	161	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-bromoetoxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,

Ejemplo	Compuestos de fórmula I	
162	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxietoxicarbonilo)-fenil } -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
5	163	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxietoxicarbonilo)-fenil } -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
10	164	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibutiloxicarbonilo)-fenil } -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
165	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiloxicarbonilo)-fenil } -acetamido } -3-(41-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
15	166	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-carboetoxicarbonilo)-fenil } -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
167	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxicarbonilo)-fenil } -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
20	168	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiloxicarbonilo)-fenil } -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Análogo al ejemplo 134 se obtienen de los ácidos cefalosporánicos mencionados en los ejemplos 97 hasta 119 y 122 hasta 133, por reacción con 1,2,3-triazol-5-tiol, los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 169 a 203:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
169	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-acetoxifenil)-acetamido $\sqrt{}$ -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
5	170 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido $\sqrt{}$ -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
10	171 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-butiloxifenil)-acetamido $\sqrt{}$ -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
172	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-pentanoiloxifenil)-acetamido $\sqrt{}$ -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
15	173 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-hexanoiloxifenil)-acetamido $\sqrt{}$ -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
174	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-decanoiloxifenil)-acetamido $\sqrt{}$ -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
20	175 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-heptanoiloxifenil)-acetamido $\sqrt{}$ -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
25	176 ácido 7- $\left\{ D-2-amino-2-\sqrt{3}-(3-fluorpropioniloxi)-fenil \right\}$ -acetamido $\sqrt{}$ -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
177	ácido 7- $\left\{ D-2-amino-2-\sqrt{3}-(3-cloropropioniloxi)-fenil \right\}$ -acetamido $\sqrt{}$ -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
30	178 ácido 7- $\left\{ D-2-amino-2-\sqrt{3}-(3-bromopropioniloxi)-fenil \right\}$ -acetamido $\sqrt{}$ -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
179	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(3-clorobutiriloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
5	180 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(2-etoxiacetoxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
10	181 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(3-metoxipropioniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
182	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(4-etoxibutiriloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
15	183 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(4-butiloxibutiriloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
184	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(2-acetoxiacetoxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
20	185 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(3-acetoxipropioniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
25	186 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(4-acetoxibutiriloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
187	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(6-acetoxihexanoiloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
30	188 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(2-metoxicarbonilacetoxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$

Ejemplo	Compuesto de fórmula I	
189	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxicarbonilpropioniloxi)-fenil } -acetamido } -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
5	190	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(5-etoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil } -acetamido } -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
10	191	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(5-hidroxicarbonilpentanoiloxi)-fenil } -acetamido } -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
192	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-butiloxicarboniloxifenil)-acetamido } -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
15	193	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-hexiloxicarboniloxifenil)-acetamido } -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
194	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-isopropiloxicarboniloxifenil)-acetamido } -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
20	195	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-cloroetoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
196	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-bromoetoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
25	197	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxietoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
30	198	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxietoxicarboniloxi)-fenil } -acetamido } -3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
199	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(4-metoxibutiloxicarboniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
5 200	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(4-butiloxibutiloxicarboniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
201	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(2-carboetoxietoxicarboniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
10 202	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(2-acetoxietoxicarboniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,}$
15 203	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(4-acetoxibutiloxicarboniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico.}$

Análogo al ejemplo 134 se obtienen de los ácidos cefaloesporánicos mencionados en los ejemplos 97 hasta 119 y 122 hasta 133, por reacción con 1,3,4-tiadiazol-2-tiol, los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 204 hasta 238:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
204	ácido 7- $\sqrt[3]{\text{D-2-amino-2-(3-acetoxifenil)-acetamido}}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
25 205	ácido 7- $\sqrt[3]{\text{D-2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido}}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
206	ácido 7- $\sqrt[3]{\text{D-2-amino-2-(3-butiriloxifenil)-acetamido}}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
30	

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
207	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-pentanoiloxifenil)-acetamido-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
5	208 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-hexanoiloxifenil)-acetamido-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
10	209 ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-decanoiloxifenil)-acetamido-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
210	ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-amino-2-(3-heptanoiloxifenil)-acetamido-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
15	211 ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} D-2-amino-2-\sqrt{3}-(3-fluorpropioniloxi)-fenil \\ acetamido \end{array} \right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
212	ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} D-2-amino-2-\sqrt{3}-(3-cloropropioniloxi)-fenil \\ acetamido \end{array} \right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
20	213 ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} D-2-amino-2-\sqrt{3}-(3-bromopropioniloxi)-fenil \\ acetamido \end{array} \right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
25	214 ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} D-2-amino-2-\sqrt{3}-(3-clorobutiriloxi)-fenil \\ acetamido \end{array} \right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
215	ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} D-2-amino-2-\sqrt{3}-(2-etoxiacetoxi)-fenil \\ acetamido \end{array} \right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
30	216 ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} D-2-amino-2-\sqrt{3}-(3-metoxipropioniloxi)-fenil \\ acetamido \end{array} \right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I	
217	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(4-etoxibutiriloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \right.$	
5	218	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(4-butiloxibutiriloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \right.$
219	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(2-acetoxiacetoxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \right.$	
10	220	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(3-acetoxipropioniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \right.$
15	221	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(4-acetoxibutiriloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \right.$
222	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(6-acetoxihexanoiloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \right.$	
20	223	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(2-metoxicarbonilacetoxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \right.$
25	224	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(2-etoxicarbonilpropioniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \right.$
225	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(5-etoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \right.$	
30	226	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(5-hidroxicarbonilpentanoiloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left\{ \text{-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \right.$

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
227	ácido 7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-butiloxicarboniloxifenil)-acetamido-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
5	228 ácido 7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-hexiloxicarboniloxifenil)-acetamido-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
229	ácido 7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-isopropiloxicarboniloxifenil)-acetamido-3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
10	230 ácido 7- $\left\{ \overline{D}$ -2-amino-2- $\overline{3}$ -(2-cloroetoxicarboniloxi)-fenil- $\overline{7}$ -acetamido $\right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
15	231 ácido 7- $\left\{ \overline{D}$ -2-amino-2- $\overline{3}$ -(2-bromoetoxicarboniloxi)-fenil- $\overline{7}$ -acetamido $\right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
232	ácido 7- $\left\{ \overline{D}$ -2-amino-2- $\overline{3}$ -(2-metoxietiloxicarboniloxi)-fenil- $\overline{7}$ -acetamido $\right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
20	233 ácido 7- $\left\{ \overline{D}$ -2-amino-2- $\overline{3}$ -(2-etoxietoxicarboniloxi)-fenil- $\overline{7}$ -acetamido $\right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
25	234 ácido 7- $\left\{ \overline{D}$ -2-amino-2- $\overline{3}$ -(4-metoxibutiloxicarboniloxi)-fenil- $\overline{7}$ -acetamido $\right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
235	ácido 7- $\left\{ \overline{D}$ -2-amino-2- $\overline{3}$ -(4-butiloxibutiloxicarboniloxi)-fenil- $\overline{7}$ -acetamido $\right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
30	236 ácido 7- $\left\{ \overline{D}$ -2-amino-2- $\overline{3}$ -(2-carboetoxicarboniloxi)-fenil- $\overline{7}$ -acetamido $\right\}$ -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
237	ácido 7- { D-2-amino-2-√3-(2-acetoxietoxicarbonil-oxi)-fenil } -acetamido } -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
5 238	ácido 7- { D-2-amino-2-√3-(4-acetoxibutiloxicarbonil-oxi)-fenil } -acetamido } -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Análogo al ejemplo 134 se obtienen de los ácidos cefaloesporánicos mencionados en los ejemplos 97 hasta 119 y 122 hasta 133, por reacción con 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol, los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 239 hasta 273:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
15 239	ácido 7-√D-2-amino-2-(3-acetoxifenil)-acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
240	ácido 7-√D-2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
20 241	ácido 7-√D-2-amino-2-(3-butiloxifenil)-acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
242	ácido 7-√D-2-amino-2-(3-pentanoiloxifenil)-acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
25 243	ácido 7-√D-2-amino-2-(3-hexanoiloxifenil)-acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
30 244	ácido 7-√D-2-amino-2-(3-decanoiloxifenil)-acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
245	ácido 7- $\overline{D}$ -2-amino-2-(3-heptanoiloxifenil)-acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
5	246 ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-amino-2-}\overline{3} \end{array} \right\}$ -(3-flúorpropioniloxi)-fenil-7-acetamido $\left\{ \begin{array}{l} \text{-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \end{array} \right\}$
247	ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-amino-2-}\overline{3} \end{array} \right\}$ -(3-cloropropioniloxi)fenil-7-acetamido $\left\{ \begin{array}{l} \text{-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \end{array} \right\}$
10	248 ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-amino-2-}\overline{3} \end{array} \right\}$ -(3-bromopropioniloxi)-fenil-7-acetamido $\left\{ \begin{array}{l} \text{-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \end{array} \right\}$
249	ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-amino-2-}\overline{3} \end{array} \right\}$ -(3-clorobutiriloxi)-fenil-7-acetamido $\left\{ \begin{array}{l} \text{-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \end{array} \right\}$
15	250 ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-amino-2-}\overline{3} \end{array} \right\}$ -(2-etoxiacetoxi)-fenil-7-acetamido $\left\{ \begin{array}{l} \text{-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \end{array} \right\}$
20	251 ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-amino-2-}\overline{3} \end{array} \right\}$ -(3-metoxipropioniloxi)-fenil-7-acetamido $\left\{ \begin{array}{l} \text{-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \end{array} \right\}$
252	ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-amino-2-}\overline{3} \end{array} \right\}$ -(4-etoxibutiriloxi)-fenil-7-acetamido $\left\{ \begin{array}{l} \text{-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \end{array} \right\}$
25	253 ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-amino-2-}\overline{3} \end{array} \right\}$ -(4-butiloxibutiriloxi)-fenil-7-acetamido $\left\{ \begin{array}{l} \text{-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \end{array} \right\}$
254	ácido 7- $\left\{ \begin{array}{l} \text{D-2-amino-2-}\overline{3} \end{array} \right\}$ -(2-acetoxiacetoxi)-fenil-7-acetamido $\left\{ \begin{array}{l} \text{-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,} \end{array} \right\}$
30	

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
255	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(3-acetoxipropioniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left. \right\}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
5	256 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(4-acetoxibutiriloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left. \right\}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
257	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(6-acetoxihexanoiloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left. \right\}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
10	258 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(2-metoxicarbonilacetoxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left. \right\}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
259	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(2-etoxicarbonilpropioniloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left. \right\}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
15	260 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(5-etoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left. \right\}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
20	261 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt[3]{\text{(5-hidroxicarbonilpentanoiloxi)-fenil}} \right\}$ -acetamido $\left. \right\}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
262	ácido 7- $\sqrt[3]{\text{D-2-amino-2-(3-butiloxicarboniloxifenil)-acetamido}}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
25	263 ácido 7- $\sqrt[3]{\text{D-2-amino-2-(3-hexiloxicarboniloxifenil)-acetamido}}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
30	264 ácido 7- $\sqrt[3]{\text{D-2-amino-2-(3-isopropiloxicarboniloxifenil)-acetamido}}$ -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I	
265	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-cloroetoxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
5	266	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-bromoetoxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
10	267	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxietoxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
268	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-etoxietoxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
15	269	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibutiloxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
270	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-butiloxibutiloxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,	
20	271	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-carboetoxietoxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
25	272	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(2-acetoxietoxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico,
273	ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(4-acetoxibutiloxicarboniloxi)-fenil $\sqrt{7}$ -acetamido } -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico.	

Ejemplo 274

3,1 g de ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico se suspenden en 50 cc de acetonitrilo seco, se agrega 1 g de trietilamina y 2 cc de N,N-dimetilanilina, se deja reposar durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se agregan en el transcurso de 15 minutos a 5°C 2,8 g de hidrocloreto de cloruro D,L-2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetílico (obtenible de una suspensión de ácido D,L-2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acético en dioxano seco mediante introducción consecutiva de fosgeno seco y gas HCl seco), la mezcla se agita durante 1 hora a 12°C, bajo agitación se agregan 40 cc de agua, se agrega Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta alcanzarse un pH de 2,5, la fase orgánica se separa, la fase acuosa se ajusta a un pH de 2, se lava con dietiléter, la fase acuosa se ajusta a un pH de 4 y se concentra hasta formarse un enturbiamiento. Se deja reposar durante 24 horas a 5°C, el precipitado se filtra y se seca. Se obtiene el ácido 7-D,L-2-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Ejemplo 275

A 2,15 g de ácido 2-BOC-amido-2-(3-(5-metoxycarbonil-pentanoil)-fenil)-acético y 0,69 cc de trietilamina en 20 cc de THF se agregan a -10°C 0,65 cc de cloroformiato de isobutilo, a la solución del anhídrido de ácido carbónico mixto así preparado in situ se gotean 2,07 g de la sal trietilamónica del ácido 7-amino-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico, disuelto en 18 cc de THF acuoso al 50 %, la mezcla se agita durante 1 hora a 5°C y durante 1 hora a temperatura ambiente, el THF se separa por destilación, se agregan 30 cc de agua al residuo, se extrae con 10 cc de acetato de etilo, la fase acuosa

se ajusta con HCl a un pH de 3, se filtra y el filtrado se extrae dos veces, cada una con 25 cc de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se separa por destilación. Después de tratar el residuo oleaginoso con dietiléter/éter de petróleo se obtiene el ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\sqrt{3}\text{-(5-metoxicarbonilpentanoil)-fenil}\right\}$ -acetamido $\left\} \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico}$ , de éste directamente análogo al ejemplo 2 el trifluoroacetato del ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt{3}\text{-(5-metoxicarbonilpentanoil)-fenil}\right\}$ -acetamido $\left\} \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico}$  y de éste, análogo al ejemplo 3, el ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\sqrt{3}\text{-(5-metoxicarbonilpentanoil)-fenil}\right\}$ -acetamido $\left\} \text{-3-(1,2,3-triazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico}$  libre.

Ejemplo 276

5,93 g de ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-(3-hidroxifenil)-acetamido-3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico}$  (obtenible análogo al ejemplo 275 de la sal trietilamónica del ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico y ácido 2-D-BOC-amido-2-(3-hidroxifenil)-acético) se disuelven en 150 cc de diclorometano. Después de agregar 6,9 g de carbonato potásico se gotean a 0 - 5°C, bajo agitación, 1,8 g de monocloruro de adipato de monometilo, disuelto en poco diclorometano, después de 20 minutos se separa el diclorometano por destilación, el residuo se recoge en acetato de etilo, se extrae con agua, la fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico a un pH de 3, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\sqrt{3}\text{-(5-metoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil}\right\}$ -acetamido $\left\} \text{-3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico}$ .

5 Análogo al ejemplo 2 se obtiene por disociación del grupo BOC con ácido trifluoracético el trifluoracetato del ácido 7 { -D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(5-metoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil } -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Análogo al ejemplo 3 se obtiene del trifluoracetato por reacción con NaOH el ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(metoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil } -acetamido } -3-(1-metiltetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico libre.

10 Ejemplo 277

15 Análogo al ejemplo 276 se obtiene de ácido 7- $\sqrt{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-hidroxifenil)-acetamido } -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico por reacción con monoclóruo de adipato de monometilo el ácido 7- { D-2-amino-2- $\sqrt{3}$ -(5-metoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil } -acetamido } -3-(1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Ejemplo 278

20 419 mg de 7- $\sqrt{2}$ -D-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido } -MCC y 42 mg de NaHCO<sub>3</sub> se disuelven en 6 cc de agua, se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después de secar la solución por congelación se obtiene la sal sódica del 7- $\sqrt{2}$ -D-amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido } -MCC.

25 En forma análoga se obtienen de los otros compuestos de fórmula I, especialmente de los mencionados en los ejemplos anteriores, por reacción con NaHCO<sub>3</sub>, las correspondientes sales sódicas o bien por reacción con otras bases las correspondientes sales.

Ejemplo 279.

Análogo al ejemplo 96 se obtienen por reacción de ácido 7- $\overline{D}$ -2-BOC-amido-2-(3-hidroxifenil)-acetamido-7-cefaloesporánico con los cloruros de ácido de los ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula V los siguientes compuestos de partida:

ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\overline{3}\text{-(2-metoxiacetoxi)-fenil}\overline{7}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico,

10 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\overline{3}\text{-(3-etoxipropioniloxi)-fenil}\overline{7}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico,

ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\overline{3}\text{-(3-propiloxipropioniloxi)-fenil}\overline{7}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico,

ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\overline{3}\text{-(3-metoxicarbonilpropioniloxi)-fenil}\overline{7}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico,

15 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\overline{3}\text{-(4-metoxicarbonilbutiriloxi)-fenil}\overline{7}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico,

ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\overline{3}\text{-(5-etoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil}\overline{7}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico,

20 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\overline{3}\text{-(9-etoxinonanoiloxi)-fenil}\overline{7}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico,

ácido 7- $\left\{ \text{D-2-BOC-amido-2-}\overline{3}\text{-(3-isopentiloxipropanoiloxi)-fenil}\overline{7}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico.

Análogo a la secuencia de reacción descrita en los ejemplos 2 y 3 se obtienen de los derivados de BOC mencionados en el ejemplo 279, los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 280 - 287:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
280	ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\overline{\text{3}}\text{-(2-metoxiacetoxi)-fenil}\overline{\text{7}}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico, $R_f = 0,44$ (como hidrocloreuro),
5	281. ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\overline{\text{3}}\text{-(3-etoxipropioniloxi)-fenil}\overline{\text{7}}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico, $R_f = 0,42$ ,
	282 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\overline{\text{3}}\text{-(3-propiloxipropioniloxi)-fenil}\overline{\text{7}}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico, $R_f = 0,47$ (como hidrocloreuro),
10	283 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\overline{\text{3}}\text{-(3-metoxicarbonilpropioniloxi)-fenil}\overline{\text{7}}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico, $R_f = 0,49$ (como hidrocloreuro),
	284 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\overline{\text{3}}\text{-(4-metoxicarbonilbutiriloxi)-fenil}\overline{\text{7}}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico, $R_f = 0,42$ (como hidrocloreuro),
15	285 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\overline{\text{3}}\text{-(5-etoxicarbonilpentanoiloxi)-fenil}\overline{\text{7}}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico, $R_f = 0,48$ (como hidrocloreuro),
	286 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\overline{\text{3}}\text{-(9-etoxicarbonilnonanoiloxi)-fenil}\overline{\text{7}}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico, $R_f = 0,45$ (como hidrocloreuro),
20	287 ácido 7- $\left\{ \text{D-2-amino-2-}\overline{\text{3}}\text{-(3-isopentiloxipropanoiloxi)-fenil}\overline{\text{7}}\text{-acetamido} \right\}$ -cefaloesporánico, $R_f = 0,50$ (como hidrocloreuro).

25 Las sustancias activas de fórmula I se pueden elaborar según métodos conocidos por la literatura, a preparados farmacéuticos, tal y como indican los ejemplos a continuación:

Ejemplo A: Ampollas

Una solución de 100 g de sal sódica del ácido 7- $\sqrt{2}$ -amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -cefaloesporánico se disuelve en 0,3 l de agua dos veces destilada, se filtra en forma estéril, se llena en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra en forma estéril. Cada ampolla contiene 1 g de sustancia activa.

Ampollas de solución se obtienen si 50 g de hidrocloreuro de lidocaína se disuelven en 3 l de agua dos veces destilada y después de filtrar en forma estéril se llena en ampollas, que se esterilizan durante 20 minutos a 120<sup>o</sup>. Cada ampolla de disolvente contiene 50 mg de hidrocloreuro de lidocaína en 3 cc de agua.

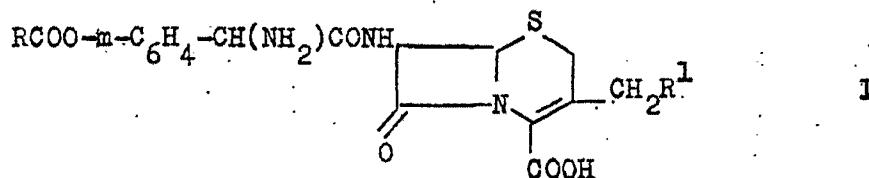
Ejemplo B: Tabletas

Una mezcla compuesta de 100 g de la sal sódica del 7- $\sqrt{2}$ -amino-2-(3-propioniloxifenil)-acetamido $\sqrt{7}$ -MCC, 500 g de lactosa, 180 g de fécula de trigo, 10 g de polvo de celulosa y 10 g de estearato de magnesio se prensa a tabletas en la forma usual, de manera que cada tableta contenga 50 mg de la sustancia activa.

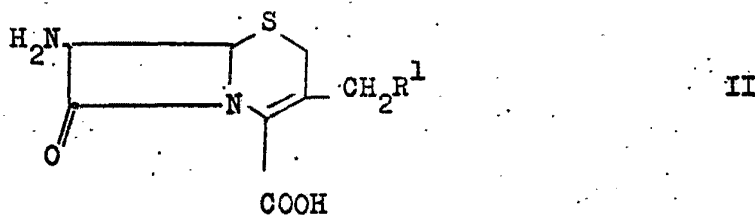
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general I

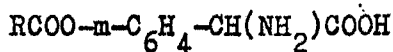


5 donde R significa hidrógeno, alquilo con 1 - 9 átomos de carbono, alquilo con 1 - 9 átomos de carbono, una o varias veces sustituido por F, Cl, Br, COOH, alcoxi con 1 - 5 átomos de carbono, alcanciloxi con 1 - 4 átomos de carbono o carboalcoxi con 2 - 5 átomos de carbono; alcoxi con 1 - 10 átomos de carbono o alcoxi  
10 una o varias veces sustituido por F, Cl, Br, alcoxi con 1 - 5 átomos de carbono, alcanciloxi con 1 - 4 átomos de carbono o carboalcoxi con 2 - 5 átomos de carbono; R<sup>1</sup> significa hidrógeno, acetoxi o -S-Het, y Het significa 1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-tetrazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo ó 2-metil-1,3,4-tiadiazol-  
15 5-ilo, así como sus ésteres fácilmente dissociables y sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



20 donde R<sup>1</sup> tiene el significado arriba indicado, o uno de sus derivados funcionales se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III.

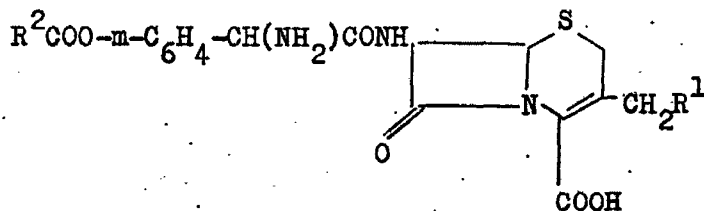
29



III

donde R tiene el significado anteriormente indicado, o con uno de sus derivados funcionales o con una sal de adición de ácido de estos compuestos, o porque un compuesto de fórmula general

5 IV



IV

donde R<sup>2</sup> significa alqueno con 2 - 9 átomos de carbono o alqueno con 2 - 9 átomos de carbono una o varias veces sustituido por F, Cl, Br, COOH, alcoxi con 1 - 5 átomos de carbono, alcaniloxi con 1 - 4 átomos de carbono o carboalcoxi con 2 - 5 átomos de carbono; alqueno con 2 - 10 átomos de carbono o alqueno con 2 - 10 átomos de carbono una o varias veces sustituido por F, Cl, Br, alcoxi con 1 - 5 átomos de carbono, alcaniloxi con 1 - 4 átomos de carbono o carboalcoxi con 2 - 5 átomos de carbono, y R<sup>1</sup> tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un agente hidrogenador o con cloro o bromo, o porque en un compuesto, que, por lo demás, corresponde a la fórmula I, pero en la que un grupo NH<sub>2</sub> está presente en forma funcionalmente modificada, o en uno de sus ésteres fácilmente disociables o en una de sus sales fisiológicamente compatibles este grupo NH<sub>2</sub> se libera mediante tratamiento con agentes hidrogenolizantes o hidrogenolizantes, y/o, porque en un compuesto obtenido de fórmula I o en uno de sus ésteres fácilmente disociables o en una de sus sales fisiológicamente compatibles, un resto R<sup>1</sup> se transforma por reacción con agentes reductores o hidrogenolizantes, o por reacción con un tiol HS-Het, en otro resto R<sup>1</sup> y/o

10

15

20

25



porque en un compuesto obtenido de fórmula I o en uno de sus ésteres fácilmente dissociables o en una de sus sales fisiológicamente compatibles el resto R se transforma por reacción con agentes alquilantes o solvolizantes en otro resto R y/o porque  
5 un compuesto de fórmula I, por reacción con un agente esterificante, se transforma en uno de sus ésteres fácilmente dissociables, y/o, porque un compuesto de fórmula I se libera de uno de sus ésteres fácilmente dissociables por reacción con un agente hidrolizante y/o porque un compuesto de fórmula I se transforma  
10 por reacción con un ácido o una base en una de sus sales fisiológicamente compatibles y/o porque un compuesto de fórmula I se libera por reacción con una base o con un ácido en una de sus sales.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de cefem, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

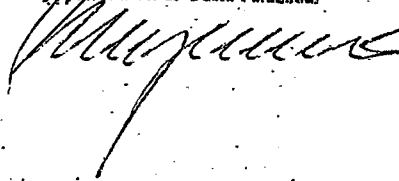
Esta Memoria consta de 78 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 MAR. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG.

L. GOMEZ ACEBO Y MONTE

En p. Firmado: L. Gomez Acebo y Monte



19