



ESPAÑA

(19) ES	(11) NÚMERO <b>458006</b>	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION <b>4 abril 1977</b>	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
----------------------------------	------------	-----------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07D/A61K</b>	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION  "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS CEFALOSPO- RÁNICOS".
---

(71) SOLICITANTE (S)  LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S. A.
---

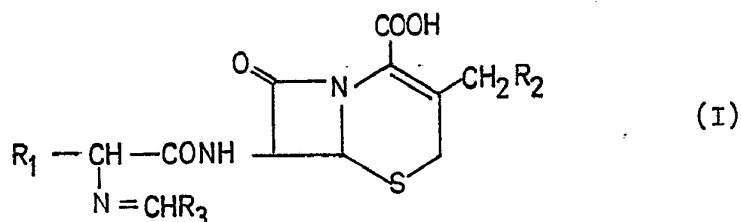
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  Barcelona, calle Vizcaya, 417
--

(72) INVENTOR (ES)  D. Pedro PUIGDELLÍVOL LLOBET
--

(73) TITULAR (ES)
-------------------

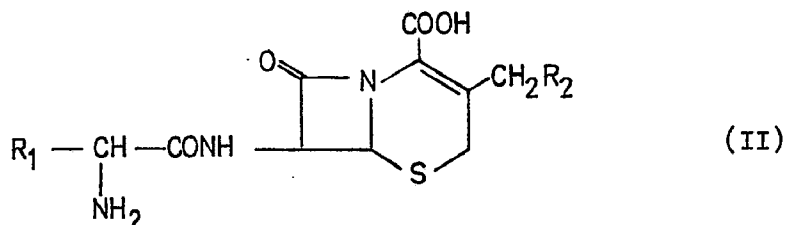
(74) REPRESENTANTE  Don Ignacio PONTI GRAU
--

Esta patente de invención trata de la preparación de nuevos derivados antibióticos de fórmula general:



y de sus correspondientes sales sódicas, potásicas, etc. En la fórmula precedente  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan los radicales indicados en la tabla que figura anexa a la presente memoria.

Los antibióticos cefalosporánicos representados por la fórmula anterior se pueden considerar derivados de los de fórmula estructural general:



Estos compuestos pertenecen al grupo de las cefalosporinas, que son antibióticos semisintéticos derivados de la Cefalosporina C, una sustancia producida por el hongo *Cephalosporium acremonium*. Estos antibióticos son estructural y farmacológicamente parecidos a las penicilinas. Todos ellos contienen el ácido 7-amino-cefalosporánico (7-ACA) el cual está compuesto por un anillo  $\beta$ -lactámico fusionado con un anillo de seis átomos de dihidrotiazina, que se distingue del anillo de cinco átomos de tiazolidina que presen-

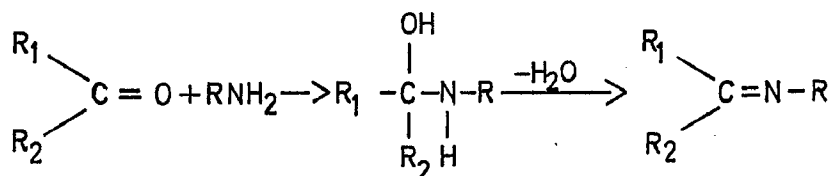
tan las penicilinas. La rotura del anillo  $\beta$ -lactámico implica la pérdida completa de su actividad antibacteriana.

La actividad antibacteriana de las cefalosporinas, al igual que en el caso de las penicilinas, se debe a la  
 5 inhibición de la síntesis de mucopéptidos en la pared celular de la bacteria. Las cefalosporinas interfieren la transpeptidización, por un mecanismo de acilación de la enzima transpeptidasa. Con ello se inhibe la biosíntesis del dipéptido-glicano, que es una sustancia necesaria para dar du-  
 10 reza y rigidez a la pared celular, resultando por tanto una pared defectuosa e inestable osmóticamente.

En general, las cefalosporinas son antibióticos de amplio espectro, con actividad frente a la mayoría de los organismos Gram positivos y algunos Gram negativos. Esta me-  
 15 nor actividad sobre los Gram negativos es debida a que su pared celular contiene menos mucopéptidos.

Los compuestos cefalosporánicos origen de los que nos referimos en esta patente, contienen todos un grupo amino, lo que permite realizar sobre él, reacciones de con-  
 20 densación de Schiff con aldehidos y cetonas.

La formación de una base de Schiff se efectúa mediante un ataque nucleófilo del nitrógeno de un grupo amino sobre el carbonilo de una cetona o un aldehido, seguido de deshidratación, según el esquema siguiente:



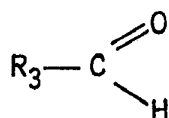
Esta invención también reivindica, tal como hemos indicado anteriormente, las sales hidrosolubles no tóxicas de tales ácidos, particularmente sus sales sódicas, así como la aplicación de estas en el campo terapéutico.

5 Los compuestos de fórmula estructural I motivo de la patente, que los podemos considerar derivados de los de fórmula estructural II, se distinguen de estos últimos por la presencia de un grupo metilnamínico en lugar del grupo amino.

10 La sustitución de los dos átomos de hidrógeno del grupo amino libre por un grupo metilénico, modifica las propiedades biológicas de los productos de origen. Estos nuevos derivados mantienen el mismo espectro antibacteriano que los productos de partida, pero se distinguen de aquellos  
15 por su buena resistencia a las  $\beta$ -lactamasas, lo que permite actuar eficazmente incluso frente a las infecciones provocadas por gérmenes patógenos Gram positivos (Estafilococos) y Gram negativos (Shigela, E. coli, Proteus) productores de enzima.

20 La mayoría de los compuestos que son origen de los reivindicados en esta patente, son insolubles en agua y por tanto su administración es solo posible por vía oral, lo que implica cierta dificultad en la administración de dichos compuestos en pacientes con problemas gastrointes-  
25 tinales. Por el contrario, compuestos a los que nos referimos en esta patente son aptos para formar sales estables, las cuales son solubles en medio acuoso, lo que permite su administración por vía inyectable.

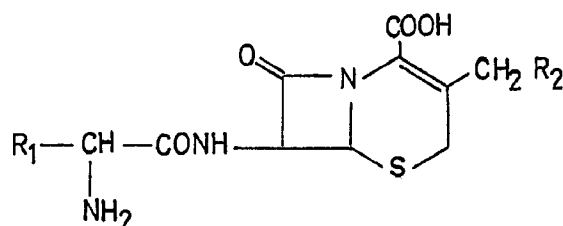
La presente patenté de invención también concierne al modo de preparación de dichos compuestos en forma de sal, de modo que las sales de los distintos ácidos cefalosporánicos de partida se hacen reaccionar en medio acuoso, a una temperatura entre 0 y 50°C, con un aldehído de fórmula:



siendo R<sub>3</sub> los radicales anteriormente citados.

Las soluciones obtenidas son microfiltradas para eliminar las impurezas presentes y luego se evaporan a sequedad bajo vacío o se liofilizan dando los derivados deseados en forma de sales.

El ácido se puede obtener por reacción directa entre los compuestos de fórmula:



y los diferentes aldehídos posibles, utilizando disolventes inertes a ambos reactivos, tales como etanol, metanol, tetrahidrofurano, etcétera.

#### EJEMPLO 1

Se prepara una solución de hidróxido sódico disolviendo 0,2565 g del mismo en 25 ml de agua. Esta solución se enfría a 3°C. Por otra parte se prepara una suspensión de 2,3437 g de ácido [6R-[6α, 7β, (R\*)]7-7-

$\beta$ -(amino fenilacetil)amino-7-3-metil-8-oxo-5-tia-1 azobiciclo  
 $\beta$ -4.2.0]oct-2-ene-carboxílico en 25 ml de agua; esta solu-  
 ción es también enfriada a 3°C. Manteniendo constantemente  
 la temperatura, se adiciona gradualmente la solución de hi-  
 5 dróxido sódico a la suspensión del compuesto anterior, man-  
 tenida en constante agitación mecánica.

Una vez el compuesto esté disuelto y sin haber  
 variado la temperatura, se le adicionan 0,55 g de solución  
 de formaldehído. Esta solución final es inmediatamente mi-  
 10 crofiltrada y liofilizada, obteniéndose 2,4 g de 7-(D-2 me-  
 tilenamino-alfa-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxi-  
 lato sódico. El análisis iodimétrico indica un contenido  
 del 90% respecto de producto de partida (contenido teórico  
 del 91,9%).

15 El espectro infrarrojo es característico y con-  
 tiene las nuevas bandas propias del grupo metileno.

Punto de fusión 240 - 246°C con descomposición.

#### EJEMPLO 2

0,01 moles de ácido  $\beta$ -6R- $\beta$ 6 $\alpha$  , 7 $\beta$  , (R\*)-7-7-  
 20 -7- $\beta$ -(aminofenilacetil)amino-7-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azobi-  
 ciclo  $\beta$ -4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico (cefalexina) se sus-  
 penden en 150 ml de agua. A esta suspensión se le añaden  
 0,01 mols de bicarbonato sódico. Se agita hasta lograr su  
 disolución total y seguidamente se enfría hasta una tempe-  
 25 ratura comprendida entre 0-5°C. Luego se trata con 0,01  
 mols de formaldehído en solución acuosa al 35%. Se micro-  
 filtra y se liofiliza, obteniéndose 3,81 g de 7-(D-2-meti-  
 lenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato

sódico.

El análisis iodimétrico indica un contenido del 90,3% respecto al producto de partida (contenido teórico del 91,1%).

5 Su espectro infrarrojo es característico e idéntico al del ejemplo anterior.

Punto de fusión 240 - 246°C con descomposición.

Usando condiciones similares se obtienen los diferentes productos citados anteriormente.

10 EJEMPLO 3

Con acetaldehído y cefalexina se obtiene 7-(D-2-  
-etilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxi-  
lato sódico.

El análisis iodimétrico indica un contenido del  
15 96% respecto al producto de partida (contenido teórico del 97,85%).

Su espectro infrarrojo es característico.

EJEMPLO 4

20 Con benzaldehído y cefalexina se obtiene 7-(D-2-  
bencilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carbo-  
xilato sódico.

El análisis iodimétrico indica un contenido del 74,3% respecto al producto de partida (contenido teórico del 75,9). Su espectro infrarrojo es característico.

25 EJEMPLO 5

Con aldehído láurico y el ácido  $\left[6R-\left[6\alpha, 7\beta\right.\right.$   
 $\left.\left.(R^*)\right]\right]-3-\left[(\text{acetoxi})\text{metil}\right]-7-\left[(\text{aminofenilacetil})\text{amino}\right]-8-$   
 $-oxo-5-tia-1-azobiciclo [4.2.0]$  oct-2-ene-2-carboxílico,

denominado cefaloglicina, se obtiene 7-[D-2-dodecilidena-  
mino-2-fenilacetamido]-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato  
sódico.

El análisis iodimétrico indica un contenido teó-  
rico del 57,0 respecto al producto de partida (contenido  
5 teórico del 58,5).

Su espectro infrarrojo es característico.

#### EJEMPLO 6

Con aldehído propiónico y cefaloglicina se obtie-  
ne 7-(D-2-propiliden amino-2-fenil acetamido)-3-acetoxime-  
10 til-3-cefem-4-carboxilato sódico.

El análisis iodimétrico indica un contenido del  
73,4 respecto al producto de partida (contenido teórico del  
75,9).

15 Su espectro infrarrojo es característico.

#### EJEMPLO 7

Con aldehído isobutírico y el ácido [6R]-[6 $\alpha$  ,  
7 $\beta$  (R\*)]-7-(amino-1,4-ciclohexadienil acetil)amino]-  
-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azobiciclo [4.2.0]oct-2-ene-2-car-  
20 boxílico, se obtiene 7-[D-2-isobutirilen-2-(1,4-ciclohexa-  
dienil)acetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxilato sódico.

El análisis iodimétrico indica un contenido del  
80,4 % respecto al producto de partida (contenido teórico  
del 81,64%).

25 su espectro infrarrojo es característico.

#### EJEMPLO 8

Con aldehído propiónico y el ácido [6R]-[6 $\alpha$  ,  
7 $\beta$  (R\*)]-7-(amino-4-hidroxifenilacetil)amino]-3-metil-

-8-oxo-5-tia-1-azobicyclo [4.2.0]-7-oct-2-ene-2-carboxilico, se obtiene 7-[D-2-propiliden-2-(4-hidroxifenil) acetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxilato sódico.

El análisis iodimétrico indica un contenido del  
5 80,1% respecto al producto de partida (contenido teórico del 81,6%).

Su espectro infrarrojo es característico.

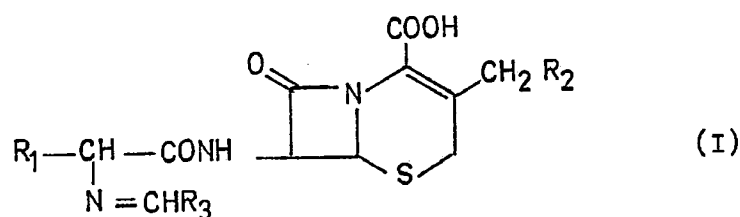
#### EJEMPLO 9

0,01 mols de cefalexina se suspenden en 100 ml de  
10 metanol anhidro y la suspensión se trata con 0,01 mols de formaldehído en solución acuosa al 35%. La mezcla se calienta durante una hora a 55°C. La solución se microfiltra y el filtrado se evapora a sequedad obteniéndose el ácido correspondiente a la sal del ejemplo 1.

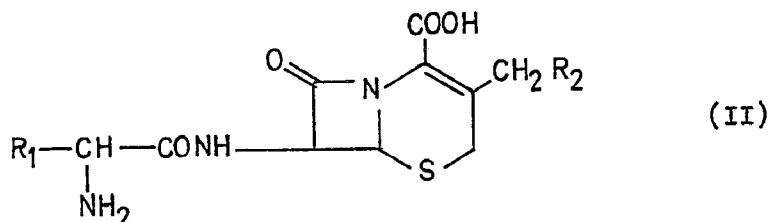
15 Se comprende que la invención puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en mínimos detalles de los indicados a título de ejemplo a los cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba, pudiendo  
20 pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello incluido en el espíritu de las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados cefalosporánicos, que correspondan a la fórmula general



en la que  $R_1$  es  $C_6H_5$ ,  $C_6H_7$ ,  $C_6H_5O$ ;  $R_2$  es  $O-\overset{O}{\parallel}{C}-CH_3$  o H; y  $R_3$  es H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $(CH_2)_2-CH_3$ ,  $CH-CH_3$ ,  $(CH_2)_8-CH_3$ ,  $(CH_2)_{10}-CH_3$ ,  $C_6H_5$ , que consiste esencialmente en hacer reaccionar los compuestos de estructura general:



o sus sales, con aldehidos y cetonas, realizándose la reacción en un medio inerte a ambos reactivos, tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o similar, y a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C.

2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados cefalosporánicos, según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho de que las sales de partida se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general II, en medio acuoso, con hidróxido sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico o hidróxido potásico.

3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados cefalosporánicos, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que dichos compuestos se aíslan de la forma más adecuada, ya sea por liofilización o evaporación del disolvente.


4. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados cefalosporánicos.

La presente memoria descriptiva consta de once hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 4 de abril de 1977

LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S.A.

P.a.

L. PONT  
P.p.  




PRODUCTO	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-metilenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
Ácido 7-(D-2-etilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-propilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Ácido 7-(D-2-n-butilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-isobutilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Ácido 7-(D-2-pentilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-(2-etilbutiliden)amino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
Ácido 7-(D-2-n-heptilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-octilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-nonilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-decilidenamino-3-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>

PRODUCTO	
Ácido 7-(D-2-metilenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-etilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-propilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-n-butilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-isobutilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-pentilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-(2-etilbutiliden)amino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-n-heptilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-octilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-nonilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-decilidenamino-3-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	

	$R_1$	$R_2$	$R_3$
m-	$C_6H_5$	H	H
em-	$C_6H_5$	H	$CH_3$
	$C_6H_5$	H	$C_2H_5$
	$C_6H_5$	H	$(CH_2)_2-CH_3$
	$C_6H_5$	H	$CH(CH_3)_2$
	$C_6H_5$	H	$(CH_2)_3-CH_3$
	$C_6H_5$	H	$CH(C_2H_5)_2$
	$C_6H_5$	H	$(CH_2)_5-CH_3$
	$C_6H_5$	H	$(CH_2)_6-CH_3$
	$C_6H_5$	H	$(CH_2)_7-CH_3$
	$C_6H_5$	H	$(CH_2)_8-CH_3$

PRODUCTO	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-dodecildidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-bencilididenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Ácido 7-(D-2-metilenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
Ácido 7-(D-2-etilididenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	OH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-propilididenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Ácido 7-(D-2-n-butilididenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-isobutilididenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Ácido 7-(D-2-pentilididenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-(3-etilbutilididenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
Ácido 7-(D-2-n-heptilididenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-octilididenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> - CH <sub>3</sub>

PRODUCTO	
Ácido 7-(D-2-dodecilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-bencilidenamino-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-metilenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-etilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-propilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-n-butilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-isobutilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-pentilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-(3-etilbutiliden)amino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-n-heptilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-octilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	

	$R_1$	$R_2$	$R_3$
	$C_6H_5$	H	$(CH_2)_{10} - CH_3$
	$C_6H_5$	H	$C_6H_5$
I-	$C_6H_5$	H	H
II-	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{  }}{C} - CH_3$	$CH_3$
	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{  }}{C} - CH_3$	$C_2H_5$
	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{  }}{C} - CH_3$	$(CH_2)_2 - CH_3$
	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{  }}{C} - CH_3$	$CH(CH_3)_2$
	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{  }}{C} - CH_3$	$(CH_2)_3 - CH_3$
	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{  }}{C} - CH_3$	$CH(C_2H_5)_2$
	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{  }}{C} - CH_3$	$(CH_2)_6 - CH_3$
	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{  }}{C} - CH_3$	$(CH_2)_6 - CH_3$

PRODUCTO	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-honilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-decilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-godecilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7-(D-2-bencilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Ácido 7- $\sqrt{\text{D}}$ -2-metilenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	H
Ácido 7- $\sqrt{\text{D}}$ -2-etilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	OH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\sqrt{\text{D}}$ -2-propilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Ácido 7- $\sqrt{\text{D}}$ -2-n-butilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\sqrt{\text{D}}$ -2-isobutilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Ácido 7- $\sqrt{\text{D}}$ -2-pentilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\sqrt{\text{D}}$ -2-(2-etilbutilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	CH (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>

PRODUCTO	
Ácido 7-(D-2-honilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-decilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-dodecilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-bencilidenamino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-metilenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-etilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-propilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-n-butilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-isobutilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-pentilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7-(D-2-(2-etilbutiliden)amino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	

	$R_1$	$R_2$	$R_3$
til-	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - CH_3$	$(CH_2)_7 - CH_3$
til-	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - CH_3$	$(CH_2)_8 - CH_3$
	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - CH_3$	$(CH_2)_{10} - CH_3$
	$C_6H_5$	$O - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - CH_3$	$C_6H_5$
do7-	$C_6H_7$	H	H
ido7	$C_6H_7$	H	$CH_3$
tami-	$C_6H_7$	H	$C_2H_5$
ta-	$C_6H_7$	H	$(CH_2)_2 - CH_3$
	$C_6H_7$	H	$CH(CH_3)_2$
	$C_6H_7$	H	$(CH_2)_3 - CH_3$
-)	$C_6H_7$	H	$CH(C_2H_5)_2$

PRODUCTO	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-n-heptilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-octilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-nonilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-decilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-dodecilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-bencilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-metilenamino-2-(4-hidroxifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	H
Ácido 7- $\beta$ -D-2-etilidenamino-2-(4-hidroxifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-propilidenamino-2-(4-hidroxifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-n-butilidenamino-2-(4-hidroxifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-isobutilidenamino-2-(4-hidroxifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

PRODUCTO	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-n-heptilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-octilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-nonilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-decilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-dodecilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-bencilidenamino-2-(1,4-ciclohexadienil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-metilenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-etilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-propilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-n-butilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\overline{D}$ -2-isobutilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido $\overline{7}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico	

	$R_1$	$R_2$	$R_3$
	$C_6H_7$	H	$(CH_2)_5 - CH_3$
	$C_6H_7$	H	$(CH_2)_6 - CH_3$
	$C_6H_7$	H	$(CH_2)_7 - CH_3$
107	$C_6H_7$	H	$(CH_2)_8 - CH_3$
	$C_6H_7$	H	$(CH_2)_{10} - CH_3$
	$C_6H_7$	H	$C_6H_5$
	$C_6H_5O$	H	H
	$C_6H_5O$	H	$CH_3$
107	$C_6H_5O$	H	$C_2H_5$
107	$C_6H_5O$	H	$(CH_2)_2 - CH_3$
1107	$C_6H_5O$	H	$CH(CH_3)_2$

PRODUCTO	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-pentilidenamino-2-(4-hidroxiifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-(2-etil butiliden)amino-2-(4-hidroxiifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-n-heptilidenamino-2-(4-hidroxiifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-octilidenamino-2-(4-hidroxiifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-nonilidenamino-2-(4-hidroxiifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-decilidenamino-2-(4-hidroxiifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-dodecilidenamino-2-(4-hidroxiifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> - CH <sub>3</sub>
Ácido 7- $\beta$ -D-2-bencilidenamino-2-(4-hidroxiifenil)acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

PRODUCTO	
Ácido 7- $\beta$ -D-2-pentilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\beta$ -D-2-(2-etil butiliden)amino-2-(4-hidroxifenil) acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\beta$ -D-2-n-heptilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\beta$ -D-2-octilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\beta$ -D-2-nonilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\beta$ -D-2-decilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\beta$ -D-2-dodecilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	
Ácido 7- $\beta$ -D-2-bencilidenamino-2-(4-hidroxifenil) acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico	

	$R_1$	$R_2$	$R_3$
7	$C_6H_5O$	H	$(CH_2)_3 - CH_3$
	$C_6H_5O$	H	$CH(C_2H_5)_2$
	$C_6H_5O$	H	$(CH_2)_5 - CH_3$
	$C_6H_5O$	H	$(CH_2)_6 - CH_3$
	$C_6H_5O$	H	$(CH_2)_7 - CH_3$
	$C_6H_5O$	H	$(CH_2)_8 - CH_3$
7	$C_6H_5O$	H	$(CH_2)_{10} - CH_3$
	$C_6H_5O$	H	$C_6H_5$