



19 ES	11 21	NUMERO 462.012	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 31 Agosto 1.977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 105117/76	1-9-76	Japón

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

64 TITULO DE LA INVENCION  
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CEFALOSPORINAS"

71 SOLICITANTE (ES)  
SHIONOGI & CO, LTD. (SB.smb.509/BB.28095)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)  
Masayuki Narisada, Teruji Tsuji, Mitsuru Yoshioka, Hiromu Matsumura, Yoshio Hamashima, Sadao Hayashi y Wataru Nagata

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
OSCAR DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.844)

IAR.

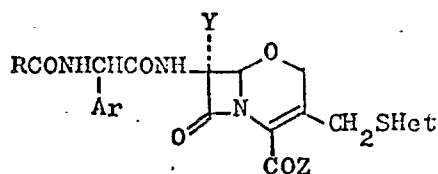
1 Esta invención se refiere a oxadestia-cefalosporinas, más específicamente a aminoacetamido oxadestia-cefalosporinas sustituidas en la posición 7, a ésteres de las mismas y a sales de las mismas farmacéuticamente aceptables.

5 Adicionalmente, la invención se refiere a procedimientos para su preparación.

Las oxadestia-cefalosporinas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables, son medicamentos nuevos y útiles que exhiben una excelente actividad antibacteriana.

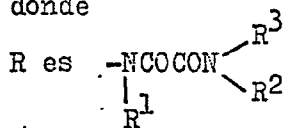
10 Se conocen ya ciertas oxadestia-cefalosporinas. La solicitud de patente japonesa publicada (no examinada) Nº 133.593/1974 describe oxadestia-cefalosporinas, pero los compuestos descritos en ella son diferentes de las oxadestia-cefalosporinas de esta invención en el sustituyente de la posición 7 y en su actividad contra las cepas resistentes de las bacterias.

15 De acuerdo con esta invención, se proporciona un compuesto de la fórmula:



[I]

25 donde

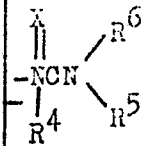


donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno o alcohilo inferior, o bien  $R^1$  y  $R^2$ , cuando se consideran juntos, son alcoholeno inferior;

30

07107

1

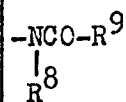


donde X es imino, oxígeno o azufre, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno o alcoholo inferior, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cuando se consideran juntos, son alcoholeno inferior, alquenileno inferior, o-fenileno ó azo, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, cuando se consideran juntos, son -N-N= (donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o alcoholo inferior), R<sup>7</sup>

5

o bien R<sup>6</sup> puede ser mesilo cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se consideran juntos;

10



donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o alcoholo inferior y R<sup>9</sup> es aralcoholo, aralquenilo o arilo;

fenilo sustituido;

o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y azufre, que puede tener uno o más sustituyentes y/o un anillo condensado;

15

Ar es arilo;

Y es hidrógeno o metoxi;

Het es un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

20

y Z es un grupo protector hidroxilo o carboxilo.

25

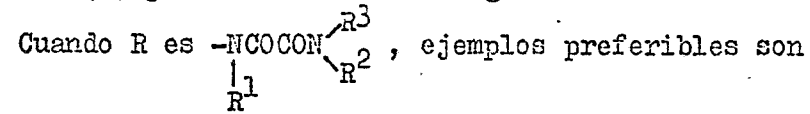
Las definiciones siguientes se dan para diversos términos utilizados a todo lo largo de esta memoria descriptiva. El término "alcoholo inferior" hace referencia a radicales alifáticos rectos y ramificados de 1 a 5 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo. El término "alcoholeno inferior" hace referencia a alcoholenos rectos y ramificados de 1 a 5 átomos de carbono incluyendo, por ejemplo, metileno, etileno, pro-

30

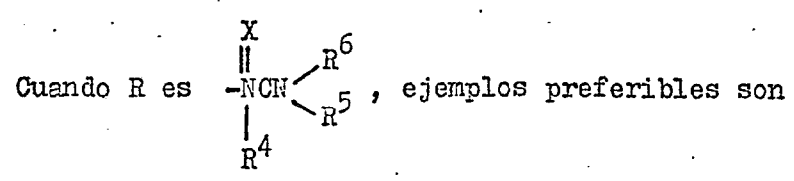
07107

1 pileno, trimetileno. El término "alquenileno inferior" hace  
referencia a alquenilenos rectos y ramificados de 2 a 5 áto-  
mos de carbono incluyendo, por ejemplo, vinileno, propeni-  
lono, pentenileno. El término "arilo" hace referencia a ani-  
5 llos aromáticos simples y condensados que pueden contener  
uno o más heteroátomos incluyendo, por ejemplo, fenilo, fu-  
rilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, naftilo,  
quinolilo, benzimidazolilo. El anillo aromático puede estar  
sustituido con grupos alcohilo inferior, alcoxi inferior,  
10 hidroxilo, aciloxi orgánico o inorgánico (p.ej. acetiloxi o  
carbamoiloxi), halógeno, etc. "Aralcohilo" incluye alcoholes  
de 1 a 5 átomos de carbono definidos arriba, sustituidos  
con el arilo arriba indicado. El resto alcohilo puede tener  
uno o más sustituyentes tales como amino, carboxi, etc. El  
15 término "aralquenilo" se refiere a alquenilos inferiores de  
2 a 5 átomos de carbono sustituidos con arilo como se ha  
citado en el término "arilo" incluyendo, por ejemplo, cina-  
milo, 2-furilvinilo, y 3-tienilalilo.

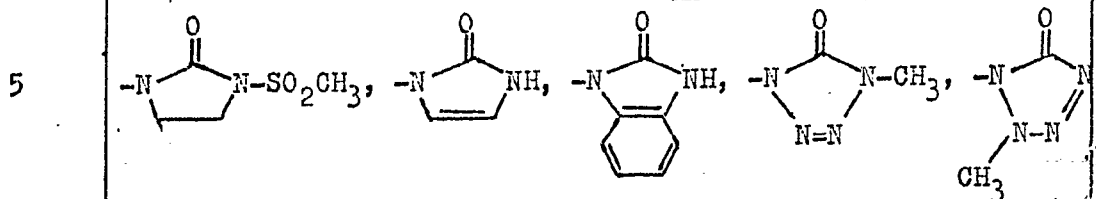
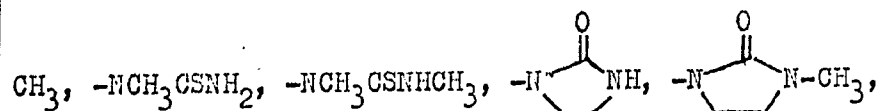
20 Como ejemplos ilustrativos de los sustituyentes en  
el compuesto (I) pueden citarse los siguientes:



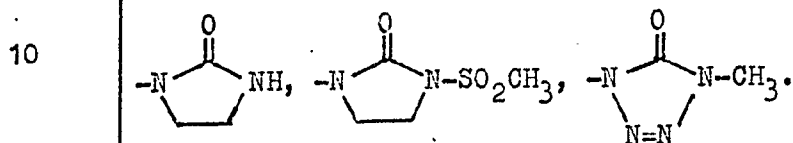
25 -NHCOCONH<sub>2</sub>, -NHCOCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>COCONH<sub>2</sub>, -NHCOCON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-ilo, 4-etil-2,3-dioxopipera-  
zin-1-ilo. Más preferidos son -NHCOCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-etil-2,3-  
-dioxopiperazin-1-ilo, y el más preferido es 4-etil-2,3-  
-dioxopiperazin-1-ilo.



1 -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -IHC(NH)NHCH<sub>3</sub>, -NHCOMH<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>CONHCO<sub>3</sub>, -NHCSNH-





siendo más preferidos entre ellos -NCH<sub>3</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -NCH<sub>3</sub>CSNHCH<sub>3</sub>,



Cuando R es -NCO-R<sup>9</sup>, ejemplos preferibles son  

$$\begin{array}{c} | \\ \text{R}^8 \end{array}$$

15 -NCH<sub>3</sub>COCH(NH<sub>2</sub>)Ph → Ph significa fenilo en toda la presente memoria descriptiva), -NCH<sub>3</sub>COCH(COOH)Ph, -NCH<sub>3</sub>COCH=CHPh,

-NCH<sub>3</sub>COCH=CH-, -NCH<sub>3</sub>CO-, y el más preferido es N-metil-N-cinamoilamino.

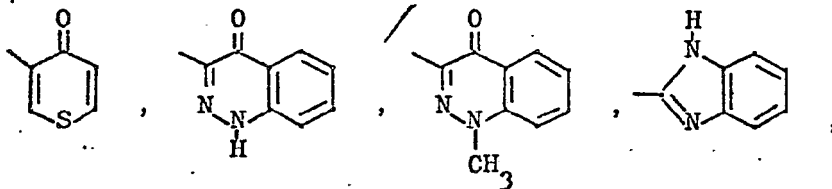
20 Cuando R es un fenilo sustituido, sustituyentes preferidos son alcoholo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo y aciloxi. Se prefiere que R sea fenilo sustituido con uno a tres grupos hidroxilo o acetiloxi.

25 Cuando R es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno y azufre, los cuales pueden tener uno o más sustituyentes y/o un anillo condensado, ejemplos preferibles son los siguientes:

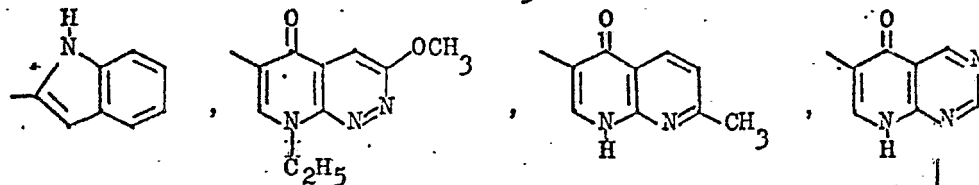
30

07107

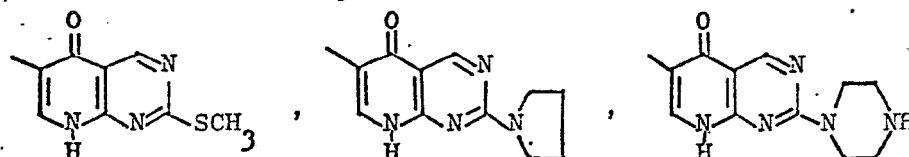
1



5



10



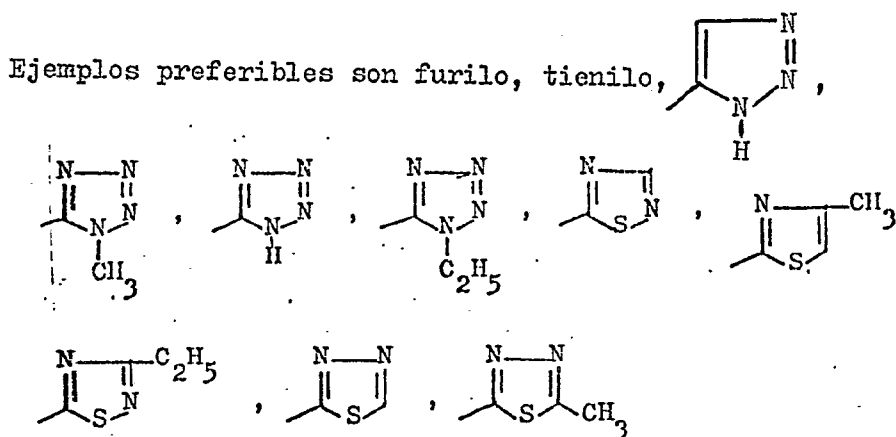
15

El símbolo "Ar" significa un grupo arilo como los que se han indicado arriba. Arilos preferidos son fenilo y fenilos sustituidos (p.ej. p-hidroxifenilo, p-carbamoiloxifenilo, ó p-acetoxifenilo).

20

El símbolo "Het" significa un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar sustituido con alcoholo inferior.

25



siendo más preferible 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.

30

Esta invención incluye también la sal y el éster farmacéuticamente aceptables, es decir los compuestos (I)

1 que tienen un grupo carboxi protegido en la posición 4, esto es, aquéllos en los que COZ en la fórmula (I) es carboxi protegido.

5 La sal incluye sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplos, las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, trietilamina, dicitclohexilamina, morfolina, y N-metil-morfolina, etcétera.

10 El éster incluye los ésteres de t-butilo, aciloximetilo, ftalidilo, difenilmetilo, tritilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo y fenacilo, otros ésteres alifáticos fácilmente separables, ésteres aromáticos fácilmente separables (p.ej. ésteres de fenilo o indanilo) etcétera.

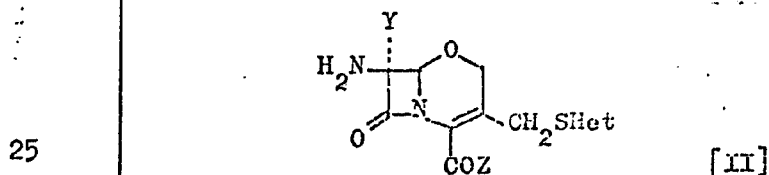
15 El procedimiento para preparar los compuestos (I) se proporciona en esta invención.

Los compuestos objetivo (I) pueden prepararse por muchos métodos, algunos de los cuales se muestran a continuación.

(1) Acilación de un grupo amino en la posición 7:

20 El compuesto (I) que tiene un grupo amino libre en la posición 7 se acila para dar un compuesto (I) deseado.

Un compuesto de la fórmula:



(donde Het, Y y Z son como se ha definido arriba)

se trata con un agente de acilación de la fórmula



(donde R y Ar son como se ha definido arriba y W es un grupo funcional reactivo)

30

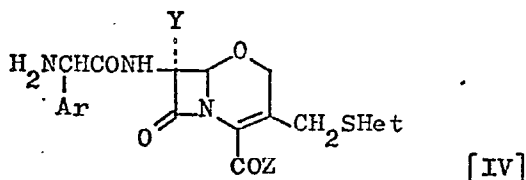
07107

1 para acilar el grupo amino de la posición 7. Dicho grupo  
 amino de la posición 7 puede activarse antes de la reacción  
 en la forma de isociano, isocianato, 1-haloalcoholilidenamino,  
 1-alcohalcoholilidenamino, sililamino, enamino, etcétera. El  
 5 compuesto (III) es, por ejemplo, ácido libre, halogenuro de  
 ácido, anhídrido de ácido, éster activo, amida activa, cete-  
 na, etcétera, que tenga un resto acilo deseado. La acila-  
 ción puede efectuarse en presencia de una base (p.ej. trieti-  
 lamina, piridina o hidrogenocarbonato de sodio), un tamiz  
 10 molecular, una carbodiimida (p.ej. dicitclohexilcarbodiimida),  
 un epóxido (p.ej. óxido de propileno u óxido de butileno) y  
 una enzima, si se desea. En el procedimiento, pueden emplear-  
 se los métodos del cloruro de ácido, del anhídrido de ácido,  
 de la carbodiimida y del éster activo.

15 (2) Acilación de un grupo  $\alpha$ -amino de un grupo glicilamino  
 en la posición 7:

Los compuestos (I) deseados pueden obtenerse por  
 acilación de un grupo  $\alpha$ -amino de un grupo glicilamino en la  
 posición 7 de un compuesto (I). El procedimiento se puede  
 20 efectuar como sigue:

Un compuesto de la fórmula:



(donde Ar, Y, Z y Het son como se ha definido arriba)  
 se acila con un agente de acilación de la fórmula:



(donde R y W son como se ha definido arriba)

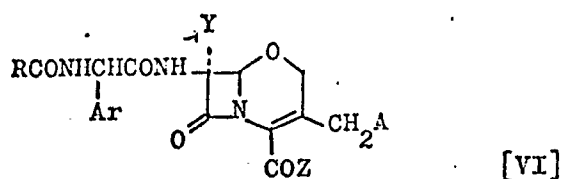
en el grupo  $\alpha$ -amino del grupo glicilamino de la posición 7.

1 El grupo  $\alpha$ -amino puede activarse antes de la acilación de la misma manera que se ha descrito en (1).

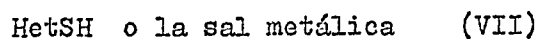
(3) Introducción de un resto de anillo tio-heterocíclico en el grupo metilo de la posición 3.

5 Los compuestos (I) deseados pueden obtenerse por introducción de un resto de anillo tio-heterocíclico en un compuesto (I) que carezca de cualquiera de los restos de anillo tio-heterocíclico en la posición 3. El procedimiento se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:

10



15 (donde R, Ar, Y y Z son como se ha definido arriba, y A es un grupo eliminable) con un compuesto de la fórmula:



(donde Het es como se define arriba).

(4) Introducción de un grupo protector en el grupo carboxi de la posición 4:

20

Los compuestos deseados (I) pueden obtenerse por introducción de un grupo protector en el grupo carboxi de la posición 4 de un compuesto (I) que tiene un grupo carboxi libre en dicha posición 4. Pueden prepararse ésteres deseados por esterificación de un compuesto (I) de un modo convencional utilizando los compuestos (I) que tienen un grupo carboxi libre en la posición 4. Las sales deseadas pueden obtenerse a partir de los compuestos (I) que tienen un grupo carboxi libre en la posición 4 por los métodos usuales. El compuesto de partida (I) se disuelve en un di-

25

30

1     solvente de alcohol (p.ej. metanol, etanol, o propanol), ce  
tona (p.ej. acetona o metil-etil-cetona), éter (p.ej. éter  
ordinario, tetrahidrofurano o dioxano), éster (p.ej. aceta-  
to de etilo), etcétera. A la solución del ácido libre se  
5     añade una solución de una sal adecuada de alcanato infe-  
rior (p.ej. acetato de sodio, propionato de potasio, 2-etil-  
hexanoato de potasio o lactato de sodio) en un disolvente  
adecuado de los arriba descritos. La sal objetivo puede ob-  
tenerse como precipitado o en forma de cristales a partir  
10    de la mezcla por adición de acetato de etilo.

(5) Separación de un grupo protector de un grupo carboxi de  
la posición 4:

15           Los compuestos deseados (I) pueden prepararse por  
separación de un grupo protector de un grupo carboxi de la  
posición 4, a partir de un compuesto (I) que tenga un grupo  
carboxi protegido en dicha posición 4. La separación puede  
efectuarse por hidrólisis, reducción, solvolisis, reacción  
fotoquímica y otros métodos convencionales adecuados para  
eliminar el grupo protector.

20    (6) Introducción de un grupo metoxi en la posición 7 $\alpha$ :

          La introducción de un grupo metoxi en la posición  
7  $\alpha$  de un compuesto (I) da un compuesto (I) metoxilado de-  
seado cuando el compuesto de partida (I) tiene un hidróge-  
no como Y en la fórmula (I).

25           El grupo metoxi puede introducirse de una manera  
usual, por ejemplo, por la reacción con metóxido de litio  
y un hipohalogenito de t-butilo en metanol.

(7) Otros métodos usuales para preparar penicilinas y cefa-  
losporinas:

30           Pueden emplearse otros métodos usuales en este

1 campo para preparar compuestos (I) deseados.

Las oxadestia-cefalosporinas de esta invención son agentes antibacterianos útiles y altamente activos contra cepas gram-negativas y cepas resistentes a otras cefalosporinas y penicilinas.

La actividad antibacteriana de algunos compuestos típicos (I) disueltos en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se muestra en la Tabla I.

TABLA I

Bacterias Ensayadas	Concentración inhibidora mínima (mcg/ml)		
	A	B	C
Staphylococcus aureus C-14	1,6	3,1	1,6
Escherichia coli NIHJ JC-2	0,2	0,01	0,1
Escherichia coli 73	0,4	12,5	25
Klebsiella pneumoniae	0,01	0,01	0,05
Klebsiella sp. 363	0,1	12,5	100
Proteus mirabilis PR-4	0,4	0,4	1,6
Proteus vulgaris GN-329	0,2	0,2	0,8
Enterobacter cloacae 233	0,8	0,1	0,8
Serratia marcescens 13880	0,8	0,05	0,8
Pseudomonas aeruginosa 25619	3,1	0,8	0,8
Pseudomonas aeruginosa Denken	12,5	6,3	6,3
Pseudomonas aeruginosa 24	25	3,1	6,3

25 Notas: Compuestos de ensayo (sal de sodio)

A = Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -D- $\alpha$ -fenil-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico;

30

07107

1 B = Acido 7- $\overline{D}$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(4-etil-2,3-  
-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino $\overline{7}$ -3-(1-  
-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-  
-cefem-4-carboxílico;

5 C = Acido 7- $\overline{D}$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(4-etil-2,3-  
-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino $\overline{7}$ -3-(1-  
-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-car-  
boxílico (compuesto de referencia).

10 Los compuestos (I) tienen una actividad antibacte-  
riana más fuerte, especialmente contra las cepas gram-nega-  
tivas, que el correspondiente compuesto que contiene el gru-  
po tia, como se muestra arriba. Los otros compuestos de es-  
ta invención exhiben una actividad antibacteriana similar a  
la de los compuestos de ensayo.

15 Los compuestos (I), con inclusión de algunos éste-  
res y sales farmacéuticamente aceptables de aquéllos son úti-  
les en la prevención ó el tratamiento de diversas infeccio-  
nes humanas y veterinarias causadas por bacterias. Los com-  
puestos (I) se pueden administrar aisladamente o en forma de  
20 mezcla. Además, los compuestos pueden administrarse en com-  
binación con vehículos, diluyentes o coadyuvantes farmacéu-  
ticamente aceptables, y con otras medicinas adecuadas, si  
se desea.

25 El vehículo se determina de acuerdo con las propie-  
dades químicas del compuesto (I) a utilizar y la finalidad  
y la vía de administración. Ejemplos de vehículos sólidos  
para uso interno y externo son lactosa, sacarosa, almidón,  
dextrina, hidrogenocarbonato de sodio, polvo de regaliz,  
talco, caolín, bentonita, carbonato de calcio, parafina, et-  
30 cétera. Como vehículos líquidos o en forma de gel, pueden ci

1 tarse gelatina, agua, etanol, isopropanol. cloroformo, glicerina, etcétera. Puede utilizarse Freón (Marca Comercial) para uso con el compuesto (I) en la forma de aerosoles.

5 Ejemplos prácticos de formas adecuadas de preparaciones farmacéuticas de los compuestos (I) son tabletas, cápsulas, píldoras, gránulos, polvos, etcétera, para administración oral, y soluciones inyectables, ungüentos, aerosoles, supositorios y análogos para administración parenteral.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener 0,01% a 99% en peso del compuesto (I) como ingrediente activo. Los compuestos (I) se administran generalmente a los seres humanos u otros animales a una dosis diaria de aproximadamente 250 mg a 5 g, aunque la cantidad puede cambiarse de acuerdo con la finalidad, la condición  
15 del paciente, la sensibilidad de las bacterias infectantes, y la vía y el intervalo de la administración.

Los ejemplos que siguen se dan únicamente con propósito de ilustración, y no deben interpretarse como limitación de esta invención.

20 Ejemplo 1

(1) Se suspende ácido D- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)fenilacético (128 mg) en benceno seco (4 ml), y se añaden cloruro de oxalilo (34  $\mu$ l) y dimetilformamida (3  $\mu$ l) a la suspensión. La mezcla se agita durante 2  
25 horas a la temperatura ambiente, y se evapora a sequedad a presión reducida. Se añade benceno al residuo, y la mezcla se evapora a sequedad para dar cloruro de D- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)fenilacetilo.

30 Separadamente, se disuelve 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-

1 -carboxilato de difenilmetilo (101,7 mg) en diclorometano  
(3 ml) y se enfría a 0°C. Se añade a la mezcla una solución  
del cloruro de D- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil-  
amino)fenilacetilo anterior en diclorometano (2 ml), y des-  
5 pués de 5 minutos se añade a lo anterior piridina (16  $\mu$ l).  
La mezcla se agita durante 2,5 horas a 0°C y se diluye con  
acetato de etilo, se extrae con solución de hidrogenocarbo-  
nato de sodio y con agua. El extracto se seca sobre sulfato  
de sodio, y se evapora a sequedad a presión reducida. El re-  
10 siduo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice.  
A partir de los productos de elución con 2% de ácido acéti-  
co en acetato de etilo, se obtiene el 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ - $\sqrt{D}$ - $\alpha$ -  
-fenil-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilami-  
no $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-ce-  
15 fem-4-carboxilato de difenilmetilo (30,2 mg) como una espu-  
ma incolora.

IR:  $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{máx}}$  : 3410, 3280, 1790, 1710, 1685  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN:  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{CDCl}_3}$  : 1,17 t (7Hz) 3H, aproximadamente 3,4 4H, 3,50 s  
20 3H, 3,85 s 3H, aproximadamente 3,9 2H, 4,27 s  
2H, 4,52 s 2H, 5,07 s 1H, 5,64 d (7Hz) 1H,  
9,88 d (7 Hz) 1H.

(2) Una solución del producto obtenido arriba (25,1  
mg) en diclorometano se enfría a 0°C. Se añaden anisol (0,05  
25 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml) a la solución, la cual  
se agita durante 30 minutos a 0°C y se evapora a sequedad  
a presión reducida. El residuo se tritura con éter para dar  
ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ - $\sqrt{D}$ - $\alpha$ -fenil-N-(4-etil-2,3-dioxopipera-  
zínilcarbonil)glicilamino $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-  
30 til)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (13,8 mg) como un

1 polvo incoloro. Rendimiento: 69,2%. Punto de fusión: 152-156  
 20 °C. IR:  $\nu$  KBr : 1785, 1713, 1680  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

Ejemplo 2

5 (1) Se disuelve D- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(1,3-dimetilureidocarbonil)glicina (59 mg) en una mezcla de dimetilformamida (0,5 ml) y diclorometano (0,5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añaden a lo anterior N-metilmorfolina (26  $\mu\text{l}$ ) y clorocarbonato de etilo (20  $\mu\text{l}$ ) a  $-5^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añade a esta  
 10 ta mezcla 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (100 mg) en diclorometano (2 ml) a  $-30^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla resultante se agita durante 1,5 horas a la misma temperatura. La mezcla  
 15 se diluye con una cantidad adecuada de diclorometano, se lava dos veces con una solución de hidrogenocarbonato de sodio enfriada con hielo, dos veces con ácido clorhídrico 1N, y tres veces con agua, y se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente a presión reducida para dar un aceite incoloro. El aceite se trata con una pequeña cantidad de  
 20 benceno-acetato de etilo (9:1) para dar 7- $\gamma$ D- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(1,3-dimetilureidocarbonil)glicilamino $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (75 mg) como cristales incoloros. Rendimiento: 48,4%.

25

Punto de fusión: 218-220°C (d)

IR:  $\nu$  Nujol : 3340, 3230, 1801, 1732, 1685, 1660, 1640  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

RMN:  $\delta^{\text{d}_6\text{-SODM}}$ : 2,70 d (4 Hz) 3H, 3,13 s 3H, 3,95ms 3H,  
 4,32 s ancho 2H, 4,68 s ancho 2H, 5,23 d  
 (4 Hz) 1H, 5,33 d (7 Hz) 1H, 5,73 doble d

30

07107

1 (4,10 Hz) 1H, 6,7-7,8 ml 6H, 9,02 d (10 Hz)  
1H, 9,37 s 1H, 9,82 d (7 Hz) 1H.

5 Adicionalmente, puede prepararse D- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-dimetilureidocarbonil)glicina por reacción de D-(-)- $\alpha$ -(p-hidroxifenil-glicina con trimetilsilildietilamina seguida por la reacción de la trimetilsilil-D- $\alpha$ -(p-trimetilsililoxifenil-N-trimetilsilil)-glicina resultante con cloruro de dimetilureidocarbonilo.

P.f. 218-220°C (d)

10 (1') A una suspensión de 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (800 mg) en acetonitrilo (10 ml), se añade O,N-bis-(trimetilsilil)acetamida (1,7 ml) y se disuelve completamente. La solución se evapora a presión reducida para separar el exceso de acetonitrilo y para dar 7-(N,N-bis-trimetilsililamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

15 Además, se disuelven D- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(1,3-dimetilureidocarbonil)glicina (470 mg) y N-hidroxibenzotriazol (226 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno, y se añade una solución de dicitclohexilcarbodiimida (412 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) a la solución anterior, enfriando con hielo. La mezcla se agita durante 1 hora y 45 minutos a la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se separa por filtración. Se añade al filtrado, enfriando con hielo, la solución arriba preparada de 7-(N,N-bis-trimetilsililamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en diclorometano (25 ml), y se agita durante 3,5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava tres veces

1 con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora  
 el disolvente a presión reducida. El residuo se somete a  
 cromatografía en columna de gel de sílice (que contiene 10%  
 de agua). Los productos de elución separados con acetato de  
 5 etilo se recogen y se evaporan a sequedad para dar 7- $\alpha$ -  
 -(p-hidroxifenil)-N-(1,3-dimetilureidocarbonil)glicilamino-  
 -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-  
 -carboxilato de difenilmetilo (850 mg) como cristales inco-  
 loros. Rendimiento: 68,5%.

10 (2) El producto de los párrafos (1) ó (1') anterior-  
 res se trata de la misma manera que en el Ejemplo 1(2) para  
 dar ácido 7- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(1,3-dimetilureidocar-  
 bonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-  
 -oxadestia-3-cefem-4-carboxílico.

15 P.f. 160-180°C.

IR,  $\nu$  KBr : 3400, 2940, 1784, 1682, 1632  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

$[\alpha]_D^{23}$  : -71,8  $\pm$  2,1 (c = 0,522 en  $\text{NaHCO}_3$  al 1%).

### Ejemplo 3

20 A una solución de D-N-(3,4-diacetoxibenzoil)fenil-  
 glicina (116 mg) y 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-  
 til)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (100  
 mg) en diclorometano (4 ml) se añade 1-etoxicarbonil-2-eto-  
 xi-3,4-dihidroquinoleína (77 mg) y se agita durante 3 horas  
 25 a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae  
 con acetato de etilo y agua, y la capa de acetato de etilo  
 se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, con una  
 solución de hidrogenocarbonato de sodio, con agua, y con una  
 solución de cloruro de sodio. La mezcla se seca y se evapo-  
 30 ra el disolvente. El residuo se somete a cromatografía en co

1 lumna de gel de sílice (que contiene 10% de agua), y las  
fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo (1:1) se re-  
cogen y se evaporan a sequedad para dar 7- $\overline{D}$ -N- $\alpha$ -(3,4-dia-  
cetoxibenzoil)fenilglicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
5 -iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenil-  
metilo (107 mg). Rendimiento: 61,8%.

RMN:  $\delta^{CDCl_3}$  : 2,23 s 6H, 3,73 s 3H, 4,23 s ancho 2H, 4,38  
s ancho 2H, 4,90 d (4 Hz) 1H, 5,65 d doble  
(4,9 Hz) 1H, 5,97 d (7 Hz) 1H, 6,97 s 1H,  
10 7,0-7,9 m.

(2) El producto obtenido en (1) anteriormente se  
trata de la misma manera que en el Ejemplo 1(2) para dar  
ácido 7- $\overline{D}$ -N- $\alpha$ -(3,4-diacetoxibenzoil)fenilglicilamino-3-  
15 -(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-  
-carboxílico.

IR:  $\nu^{CHCl_3}$  : 1780, 1700, 1660  $cm^{-1}$ .  
máx

Rf = 0,78 (acetato de etilo:ácido acético:agua = 3:1:1);  
0,58 (cloroformo:metanol = 1:1);  
20 0,24 (cloroformo:metanol = 3:1).

#### Ejemplos 4-9

Se preparan los compuestos siguientes de acuerdo  
con los mismos procedimientos que se han descrito en los  
Ejemplos 1-3.

25

30

07107

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
07107

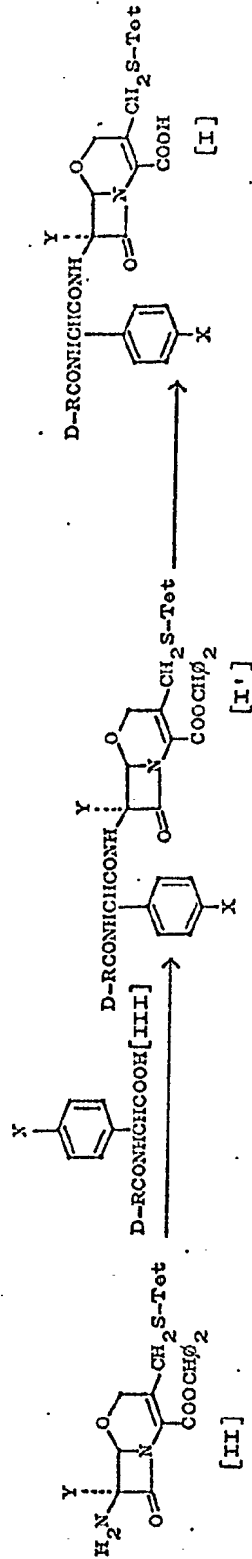


TABLA II

Ejemplo	Compuesto II Y	Compuesto III R X	Compuesto [I']	Compuesto I
4	H		<p>IR <math>\nu</math> <math>\text{CHCl}_3</math>: 3410, 1802, 1707, 1668, 1605, máx 1512 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>RMN <math>\delta</math> <math>\text{CDCl}_3</math>: 3,82s3H, 4,28 s ancho 2H, 4,52 s ancho 2H, 5,02 d (4Hz)1H, 5,75d doble (9; 4Hz)1H, 5,93 d (8Hz)1H, 6,95 s1H, 7,10-7,93ml8H, 9,17 d (4Hz)1H, 11,02d(8Hz)1H.</p>	<p>p.f. 185-190°C</p> <p>IR <math>\nu</math> <math>\text{KBr}</math>: 3410, 1779, máx 1665, 1603 1522 <math>\text{cm}^{-1}</math></p>
5	H		<p>IR <math>\nu</math> <math>\text{CHCl}_3</math>: 3415, 1803, 1743, 1697, 1390, 1365, 1171 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>RMN <math>\delta</math> <math>\text{CDCl}_3</math>: 3,18s3H, 3,57-3,87m7H, 4,12 s ancho 2H, 4,47 s ancho 2H, 4,87d(4Hz)1H, 5,40-5,80m2H, 6,85s1H, 7,00-7,67ml6H, 7,12d(8Hz)1H.</p>	<p>p.f. 178-185°C</p> <p>IR <math>\nu</math> <math>\text{KBr}</math>: 3400, 1789, 1740, 1690, 1394, 1358, 1169 <math>\text{cm}^{-1}</math></p>

TABLA II (continuación)

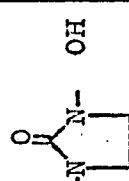
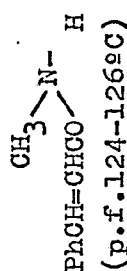
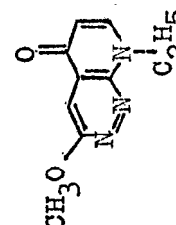
6	H	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-N}-\text{N}-\text{OH}$ 	<p>IR <math>\nu_{\text{CHCl}_3}</math>: 3315, 3320, 1803, 1743, 1717, 1717, 1697, 1513, 1391, 1365, 1170 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>IR <math>\nu_{\text{KBr}}</math>: 3390, 1772, 1739, 1683, 1614, 1355, 1168 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>p.f. 204-211°C</p>	1
7	H	$\text{PhCH=CHCO}-\text{N}-\text{H}$  <p>(p.f. 124-126°C)</p>	<p>D-racemato</p> <p>IR <math>\nu_{\text{CHCl}_3}</math>: 3680, 3430, 1802, 1697, 1616, 1499 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>IR <math>\nu_{\text{Nujol}}</math>: 3295, 1788, 1779, 1724, 1676, 1664, 1634, 1620, 1604, 1525 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>UV <math>\lambda_{\text{EtOH}}</math>: 284 nm (<math>\epsilon = 28,760</math>) (L-racemato)</p> <p>p.f. 137-141°C</p> <p>Rf=0,2 (acetato de etilo:ácido acético:agua=16:1:1)</p>	5
			<p>RMN <math>\delta_{\text{CDCl}_3}</math>: 3,27s3H, 3,67-3,83m7H, 4,25 s ancho 2H, 4,62 s ancho 2H, 5,10 d(4Hz)1H, 5,57-5,90m2H, 6,67-7,80 m15H, 8,15d(10Hz)1H, 8,83 d(8Hz)1H.</p> <p>D-racemato</p> <p>IR <math>\nu_{\text{CHCl}_3}</math>: 3680, 3430, 1802, 1697, 1616, 1499 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>RMN <math>\delta_{\text{CDCl}_3}</math>: 3,38s3H, 3,75s3H, 4,25s2H, 4,55 s2H, 4,98d(4Hz)1H, 5,65d(7Hz)1H, 5,72 d doble(10;4Hz)1H, 6,93d(15 Hz)1H, 6,97s1H, 7,10d(10Hz)1H, 7,40s20H, 7,85a(15Hz)1H, 10,37d(7Hz)1H.</p> <p>(L-racemato)</p> <p>IR <math>\nu_{\text{CHCl}_3}</math>: 3695, 3435, 3275, 1800, 1693, 1613, 1496 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>RMN <math>\delta_{\text{CDCl}_3}</math>: 3,35s3H, 3,83s3H, 4,27s2H, 4,62 s2H, 5,10d(4Hz)1H, 5,5-5,8m2H, 6,87d(15Hz)1H, 6,90s1H, 6,8-7,6 m21H, 7,80d(15Hz)1H, 10,42d(7Hz)1H.</p>	10

TABLA II (continuación)

8	<p style="text-align: center;"> <math>\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3\text{NHCS} &gt; \text{N}- \\ \diagup \end{array}</math>            IR: <math>\nu</math> <math>\text{CHCl}_3</math> máx            1721 <math>\text{cm}^{-1}</math> </p>	<p>D-racemato            Rf=0,44(benceno:acetato de etilo=4:1)            IR <math>\nu</math> <math>\text{CHCl}_3</math> máx: 3450, 1800, 1715, 1695, 1665 <math>\text{cm}^{-1}</math>            RMN <math>\delta</math> <math>\text{CDCl}_3</math>: 3,10d(4,5Hz)3H, 3,80s3H, 3,95s3H, 4,25s2H, 4,55s2H, 5,00d(4Hz)1H, 5,37d(5Hz)1H, 5,65 d doble(9;4Hz)1H, 6,48d(9Hz)1H, 6,83d(5Hz)1H, 6,97s1H, 7,2-7,7ml1H.            (epímero)            Rf= 0,35            IR <math>\nu</math> <math>\text{CHCl}_3</math> máx: 3420, 1800, 1715, 1692, 1667 <math>\text{cm}^{-1}</math>            RMN <math>\delta</math> <math>\text{CDCl}_3</math>: 3,10d(4,5Hz)3H, 3,78s3H, 3,85s3H, 4,28s2H, 4,63d(6Hz)2H, 5,10d(4Hz)1H, 5,40d(5Hz)1H, 5,67 d doble(8;4Hz)1H, 6,77d(5Hz)1H, 6,98s1H, 7,0-7,7ml1H.</p>	IR $\nu$ KBr : 3400, 1789, 1670, máx 1515, 1500 $\text{cm}^{-1}$
9	<p style="text-align: center;">             (p.f. 225-227°C)         </p>	IR $\nu$ $\text{CHCl}_3$ máx: 3430, 3240, 1799, 1702, 1640, 1592, 1518 $\text{cm}^{-1}$ RMN $\delta$ $\text{CDCl}_3$ : 1,50t(7Hz)3H, 3,77s3H, 4,07-4,70m9H, 5,0d(4Hz)1H, 5,33-6,3m2H, 6,97s1H, 7,0-7,78m15H, 7,85s1H, 9,02s1H, 10,60(8Hz)1H.	IR $\nu$ $\text{CHCl}_3$ : 3411, 3245, 1792, 1694, 1659, 1594 $\text{cm}^{-1}$

1 Ejemplo 10

(1) La sal de potasio de D- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(1-metoxicarbonil-3-propenil)glicina (154 mg) se suspende en acetona (3,0 ml) y se añade a la suspensión N-metilmorfolina (3 mg). Se añade a la mezcla de clorocarbonato de etilo (59 mg), con agitación entre -25°C y -20°C, y se continúa la agitación durante 1 hora más a la misma temperatura. Después de la adición de una solución de 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (200 mg) en diclorometano (2,0 ml) a lo largo de un período de 2 minutos, la mezcla se calienta gradualmente a 10°C a lo largo de 2 horas. Se añaden benceno-acetato de etilo (1:1, 10 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (que contiene 10% de agua). Las fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo (1:1) se recogen y se evaporan para dar 7- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(1-metoxicarbonil-2-propenil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (210mg). Rendimiento: 69%.

EMN,  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>: 1,90 s 3H, 3,64 s 3H, 3,75 s 3H, 4,24 s ancho 2H, 4,60 s ancho 2H, 4,95 d (4 Hz) 1H, 5,05 d (7 Hz) 1H, 5,60 d doble (4; 9 Hz) 1H, 6,75 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (9 Hz) 2H, 6,80 s 1H, 6,90 s 1H, 9,10 d (7 Hz) 1H, 7,2-7,6 ml 3H.

(2) El producto obtenido en (1) anteriormente en esta memoria se trata de la misma manera que en el Ejemplo 1(2) para dar trifluoroacetato del ácido 7- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-

1 -oxadestia-3-cefem-4-carboxílico.

IR  $\sqrt{\text{KBr}}$  : 3400-2400, 1790, 1695 (inflexión), 1678  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

Ejemplo 11

5 Se disuelven D- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(t-butiloxi-carbonil)glicina (140 mg) y N-hidroxitriazol (78 mg) en tetrahidrofurano (1 ml). La solución se agita enfriando con hielo, y se añade a la misma dicitclohexilcarbodiimida (124 mg). La mezcla se agita durante 1 hora a la misma temperatura y durante 1 hora más a la temperatura ambiente. Después de ello, el precipitado resultante se separa por filtración para dar una solución de un éster activo.

10 Separadamente, se añade O,N-bis(trimetilsilil)acetamida (0,3 ml) a una suspensión de 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (240 mg) en acetonitrilo (2 ml) y se agita durante 20 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla se evapora a sequedad a presión reducida (5 mm Hg) a 50°C. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano (1,5 ml) y se agita enfriando con hielo. Se añade a lo anterior la solución de éster activo, preparada anteriormente, y la mezcla se agita durante 10 minutos a 0°C y luego durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, y se evapora el disolvente. El residuo se recrystaliza con

15 20 25

cloroformo para dar 7- $\overline{\text{D}}$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(t-butiloxi-carbonil)glicilamino/-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (235 mg).  
Rendimiento: 65%.

30 P.f. 173-175°C (descomposición).

1 IR,  $\nu$  <sup>Hu</sup>Jol : 3330, 1790, 1722, 1682  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

RMN,  $\delta$  <sup>CD</sup><sub>3</sub>OD: 1,43 s 9H, 3,87 s 3H, 4,02 s 2H, 4,60 s 2H,  
5,07 d (4 Hz) 1H, 5,20 s 1H, 5,68 d (4 Hz)  
5 1H, 6,80 d (9 Hz) 2H, 6,88 s 1H, 7,2-7,7 ml  
3H.

(2) El producto (200 mg) obtenido anteriormente se  
añade a una mezcla de anisol (0,30 ml) y trifluoroacetato  
(0,5 ml) con enfriamiento mediante hielo, y se agita duran-  
te 1 hora enfriando también con hielo. Se añade benceno a  
10 lo anterior, y se evapora el disolvente a presión reducida.  
El residuo se lava con éter para dar trifluoroacetato del  
ácido 7- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)glicilamino-3-(1-metil-1H-  
-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico  
15 (140 mg). Rendimiento: 89%.

#### Ejemplo 12

(1) Una solución de trifluoroacetato del ácido  
7- $\alpha$ -(p-hidroxifenilglicilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-  
-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (75 mg) en  
20 tetrahidrofurano (2,0 ml) se agita energicamente enfriando  
con hielo, y se añaden al mismo tiempo a lo anterior una  
solución de cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcar-  
bonilo (100 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y una solución  
acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio (2,0 ml), a lo  
25 largo de un período de 5 minutos, seguido por agitación du-  
rante 30 minutos a 0°C. Se evapora el tetrahidrofurano en  
atmósfera de nitrógeno y se añade agua a la mezcla. La mez-  
cla se lava con acetato de etilo y se neutraliza con ácido  
clorhídrico diluido para depositar un aceite. La capa acuo-  
sa se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo  
30 se extrae con metanol y el extracto se evapora para expul-

1            sar el disolvente. Este residuo y el aceite depositado anteriormente se someten a cromatografía en columna de gel de sílice (que contiene 10% de agua). Las fracciones eluidas con acetato de etilo-ácido acético (5:1) se recogen y se  
 5            evaporan para dar ácido 7- $\sqrt{D}$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico puro e higroscópico (11 mg) en forma de un polvo.

            Análisis elemental para  $C_{25}H_{26}N_8O_9S \cdot 2H_2O$

10            Calculado (%): C, 46,17; H, 4,66; N, 17,23; S, 4,92

            Encontrado (%): C, 46,30; H, 4,55; N, 17,36; S, 4,80.

            IR,  $\nu^{KBr}$  máx : 3350, 1790, 1715, 1675  $cm^{-1}$ .

            RMN  $\delta^{CDCl_3-CD_3OD(1:1)}$ : 1,15 t (7 Hz) 3H, 3,50-4,70 ml OH, 3,97 s 3H, 5,02 d (4 Hz) 1H, 5,45 s 1H, 5,53 d (4 Hz) 1H, 6,93 d (9 Hz) 2H, 7,32 d (9 Hz) 2H.  
 15

            (1') Se añaden óxido de propileno (0,50 ml) y bis(trimetilsilil)acetamida (0,25 ml) a una suspensión de trifluoroacetato de ácido 7-(D- $\alpha$ -p-hidroxifenilglicilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (130 mg) en acetonitrilo (2 ml) enfriando  
 20            con hielo y la mezcla se agita durante 10 minutos seguido por la adición de cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazini-  
 25            lo (46 mg). La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C y 30 minutos más a la temperatura ambiente, seguido por la adición de solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa acuosa se lava con acetato de etilo, se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico diluido y se separa un precipitado por filtración. El filtrado se somete a  
 30

1 cromatografía en columna de gel de sílice (que contiene 10%  
de agua). Las fracciones eluidas con acetona--ácido acéti-  
co (10:1) se recogen y se evaporan para dar ácido 7- $\beta$ - $\alpha$ -  
5 -(p-hidroxifenil)-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbo-  
nil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-  
-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (95 mg) en forma de un pol-  
vo. Rendimiento: 68%.

Ejemplo 13

10 (1) Se añade tricloroacetilisocianato (0,30 ml) a  
una solución de 7- $\beta$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(4-etil-2,3-dio-  
xo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de di-  
fenilmetilo (60 mg) en diclorometano (2 ml) enfriando con  
15 hielo, y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción  
se vierte en mezcla de agua y hielo, y se extrae con clo-  
roformo. El extracto se lava con agua, se seca, y se eva-  
pora para eliminar el disolvente. El residuo se disuelve  
en cloroformo y se somete luego a cromatografía con gel de  
20 sílice (que contiene 10% de agua). Las fracciones eluidas  
con cloroformo-metanól (30:1), se recogen y se evaporan pa-  
ra dar 7- $\beta$ - $\alpha$ -(p-carbamoiloxifenil)-N-4-etil-2,3-dioxo-1-  
piperazinilcarbonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenil-  
metilo (50 mg) como un polvo. Rendimiento: 80%.

25 IR,  $\nu$   $\text{CHCl}_3$ : 3500, 3400, 3270, 1780, 1740, 1705, 1680  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$  (5:1): 1,20 t (7 Hz) 3H, 3,3-4,7 ml OH,  
3,86 s 3H, 5,08 d (4 Hz) 1H, 5,65  
d doble (4; 7 Hz) 1H, 5,68 s ancho  
30 1H, 5,95 s 1H, 7,20 d (8 Hz) 2H.

1 (2) El producto obtenido en (1) anteriormente, se  
 trata de la misma manera que en el Ejemplo 1(2) para dar  
 ácido 7- $\alpha$ -(p-carbamoyloxifenil)-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-  
 5 -piperazinilcarbonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
 -iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (33 mg) en  
 forma de un polvo. Rendimiento: 83%.

IR,  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  : 3270, 1775, 1720 (inflexión), 1700, 1655  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo 14

10 (1) Se añaden anhídrido acético (0,10 ml) y piri-  
 dina (0,05 ml) a una solución de 7- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-  
 -N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-3-  
 -(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-  
 15 -carboxilato de difenilmetilo (70 mg) en diclorometano (1  
 ml) enfriando con hielo, y se agita durante 2 horas. La mez-  
 cla de reacción se vierte en agua, se agita durante 1 hora  
 a la temperatura ambiente, y se extrae con cloroformo. El  
 extracto se lava con agua, se seca, y se evapora el disol-  
 vente. El residuo se lava con éter, y el polvo resultante se  
 20 somete a cromatografía utilizando gel de sílice (que contie-  
 ne 10% de agua). La elución con cloroformo-metanol (30:1)  
 da 7- $\alpha$ -(p-acetoxifenil)-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazi-  
 nilcarbonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-  
 25 til)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (60  
 mg) en forma de un polvo. Rendimiento: 82%.

IR,  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  : 3270 (ancho), 1790, 1755 (inflexión), 1712,  
 1685  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN,  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  : 1,20 t (7 Hz) 3H, 2,26 s 3H, 3,2-4,6 ml OH,  
 3,84 s 3H, 5,00 d (4 Hz) 1H, 5,70 d (7 Hz) 1H,  
 5,75 d doble (4; 7 Hz) 1H, 6,88 s 1H, 7,08 d

1

(9 Hz) 2H, 10,01 d (7 Hz) 1H.

5

(2) El producto obtenido en (1) anteriormente, se trata de la misma manera que en el Ejemplo 1(2) para dar ácido 7- $\beta$ - $\alpha$ -(p-acetoxifenil)-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (43 mg) en forma de un polvo. Rendimiento: 90%.

P.f. 165-170°C (d)

IR,  $\nu$  <sup>KBr</sup> : 3270 (ancho), 1785, 1750 (inflexión), 1710, máx 1675 cm<sup>-1</sup>.

10

#### Ejemplo 15

15

20

25

(1) A una solución de 7- $\beta$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(t-butiloxicarbonil)glicilamino-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (420 mg) en tetrahidrofurano seco (30 ml) se añade cloruro de t-butoxi (85 ml) con agitación a -78°C, y al cabo de 1 minuto, 2 milímetros de metóxido de litio en metanol (1,20 ml). La mezcla de reacción se mantiene durante 10 minutos a la misma temperatura, seguido por la adición de ácido acético (10 ml) y agitación durante 10 minutos. Después de la adición de agua (5,0 ml), se añaden a lo anterior acetato de etilo y agua a la temperatura ambiente. Se separa la capa de acetato de etilo, se lava con una solución acuosa diluida de carbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora el disolvente. Se añade cloroformo al residuo, y se separan por filtración los cristales depositados. Se somete el filtrado a cromatografía en columna utilizando gel de sílice (que contiene 10% de agua), y la elución con benceno-acetato de etilo (2:1) proporciona

30

07107

7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(t-butiloxicarbonil)-

1 glicilamino-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (220 mg) en forma de un polvo. Rendimiento: 50%.

IR,  $\nu$   $\text{CHCl}_3$ : 3410 (ancho), 1790, 1708  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

5  $\text{NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 1,40 s 9H, 3,50 s 3H, 3,68 s 3H, 4,18 s ancho 2H, 4,46 s ancho 2H, 5,00 s 1H, 5,30 1H, 5,80 2H, 6,76 d (9 Hz) 2H, 6,92 s 1H.

(2) El producto obtenido anteriormente se trata de la misma manera que en el Ejemplo 11(2) para dar trifluoroacetato del ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ - $\text{D}$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)glicilamino-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico.

#### Ejemplo 16

15 (1) A una suspensión de trifluoroacetato del ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ - $\text{D}$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)glicilamino-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (160 mg), obtenido en el Ejemplo 15, en acetonitrilo (2 ml) se añaden óxido de propileno (0,50 ml) y O,N-bis-(trimetilsilil)acetamida (0,30 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agita durante 20 minutos y se añade a ella cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilo (70 mg); se añade a lo anterior una solución acuosa diluida de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo después de agitar durante una hora cada vez, a 0°C y a la temperatura ambiente. Se separa la capa de hidrogenocarbonato de sodio diluido, se lava con acetato de etilo y se neutraliza con ácido clorhídrico diluido. Se filtra el precipitado y se somete el filtrado a cromatografía utilizando gel de sílice (que contiene 10% de agua). Las fracciones, eluidas con acetona-ácido acético (4:1), se recogen y se evaporan para dar ácido

1 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ - $\Delta^5$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-(4-etil-2,3-dioxo-  
-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-  
-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (90 mg)  
en forma de un polvo. Rendimiento: 52%.

5 P.f. 182-186°C (d).

IR,  $\nu$  <sup>KBr</sup> : 3275 (ancho), 1775, 1708, 1670 cm<sup>-1</sup>.  
máx

#### Ejemplo 17

10 (1) El éster difenilmetílico (50 mg) del compues-  
to obtenido en el Ejemplo 16, se suspende en diclorometano  
(2 ml) y se agita durante 1,5 horas después de la adición  
de tricloroacetilisocianato (0,50 ml) con enfriamiento me-  
diante hielo. Se añade agua a lo anterior y se extrae la  
mezcla con cloroformo. El extracto se lava con agua y se  
15 evapora el disolvente. El residuo se somete a cromatogra-  
fía en columna utilizando gel de sílice (que contiene 10%  
de agua), seguido por la elución con cloroformo-metanol  
(20:1) para dar 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ - $\Delta^5$ - $\alpha$ -(p-carbamoiloxifenil)-  
-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-7-3-  
20 -(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-  
-carboxilato de difenilmetilo (30 mg) en forma de un polvo.

IR,  $\nu$  <sup>CHCl<sub>3</sub></sup> : 3500, 3420, 3270, 1785, 1740 (inflexión),  
más  
1715, 1690 cm<sup>-1</sup>.

RMN,  $\delta$  <sup>CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD (5:1)</sup> : 1,20 t (7 Hz) 3H, 3,40-4,60 mOH,  
25 3,60 s 3H, 3,85 s 3H, 5,10 s 1H,  
5,60 s ancho 2H, 5,75 s ancho 1H,  
6,95 s 1H, 7,12 d (9 Hz) 2H, 9,75  
s ancho 1H.

(2) El producto obtenido anteriormente, se trata  
30 de la misma manera que en el Ejemplo 1(2) para dar ácido

1 7- $\alpha$ -metoxi-7- $\beta$ - $\overline{D}$ - $\alpha$ -(p-carbamoiloxifenil)-N-(4-etil-2,3-  
-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-  
-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico  
(22 mg).

5 IR,  $\nu$  <sup>KBr</sup> máx : 3290 (ancho), 1780, 1730 (inflexión), 1700,  
1670 (inflexión)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo 18

(1) Se disuelve 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenil-  
10 metilo (248 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (8 ml) y  
acetona (4 ml). Se añaden a esta solución N-butoxicarbonil-  
-D- $\alpha$ -fenilglicina (197 mg) y luego 1-etoxicarbonil-2-etoxi-  
-3,4-dihidroquinolina (182 mg) en atmósfera de nitrógeno a  
la temperatura ambiente, y se agita la mezcla durante 2 ho-  
15 ras a la temperatura ambiente. Adicionalmente, se añaden a  
lo anterior N-butoxicarbonil-D- $\alpha$ -fenilglicina (66 mg) y 1-  
-etoxicarbonil-2-etoxi-3,4-dihidroquinolina (65 mg), y la  
mezcla se agita durante una noche a la temperatura ambiente.  
Se añade a la mezcla acetato de etilo, y dicha mezcla se la-  
20 va sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, con agua, con una  
solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio, y con  
agua. La capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato de  
sodio. Después de evaporar el disolvente, el residuo se so-  
mete a cromatografía en columna utilizando gel de sílice  
25 (que contiene 10% de agua). La elución con benceno-acetona  
(4:1), da 7- $\overline{D}$ - $\alpha$ -fenil-N-(t-butoxicarbonil)glicilamino-3-  
-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-  
-carboxilato de difenilmetilo (309 mg).

IR,  $\nu$  <sup>CHCl<sub>3</sub></sup> máx : 3430, 1800, 1710, 1690  $\text{cm}^{-1}$ .

30 RMN,  $\delta$  <sup>CDCl<sub>3</sub></sup> : 7,00 s 1H, 6,83 d (9 Hz) 1H, 5,73 d doble

1 (4;9 Hz) 1H, 5,63 d (6 Hz) 1H, 5,26 d doble  
 (6 Hz) 1H, 5,05 d (4 Hz) 1H, 4,63 s ancho  
 2H, 4,30 s ancho. 2H, 3,83 s 3H, 1,40 s 9H.

5 (2) El producto obtenido anteriormente se trata  
 del mismo modo que en el Ejemplo 1(2) para dar trifluoroa-  
 cetato del ácido 7-(D- $\alpha$ -fenilglicilamino)-3-(1-metil-1H-  
 -tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico  
 (125 mg) en forma de un polvo incoloro.

P.f. 146-154°C (d)

10 IR,  $\nu$  <sup>Nujol</sup> máx : 1785, 1680 cm<sup>-1</sup>.

RMN,  $\delta$  <sup>D<sub>2</sub>O-DCI</sup> : 7,52 s 5H, 5,50 d (4 Hz) 1H, 5,32 s 1H,  
 5,20 d (4 Hz) 1H, 4,57 s ancho 2H, -4,1  
 2H, 4,05 s 3H.

15 Ejemplo 19

La misma operación que en el Ejemplo 12(1), uti-  
 lizando trifluoroacetato del ácido 7-D- $\alpha$ -fenilglicilamino-  
 -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-  
 -4-carboxílico, da cristales de ácido 7- $\alpha$ -fenil-N-(4-etil-  
 20 -2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-  
 -tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico  
 (54 mg). Rendimiento: 66%.

P.f. 169-171°C

25 IR,  $\nu$  <sup>KBr</sup> máx : 1780, 1705, 1670 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 20

La reacción de trifluoroacetato del ácido 7-(D- $\alpha$ -  
 -fenilglicilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-  
 -oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (80 mg) con cloruro de di-  
 metilureidocarbonilo (82 mg) se efectúa del mismo modo que

1 que en el Ejemplo 15(1) para dar el ácido 7- $\overline{D}$ - $\alpha$ -fenil-N-  
 -(1,3-dimetilureidocarbonil)glicilamino $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-te-  
 trazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (26  
 mg) en forma de un polvo incoloro. Rendimiento: 32,5%.

5 P.f. 143-148°C.

$[\alpha]_D^{22,5}$  :  $-95,9 \pm 6,3^{\circ}$  (c = 0,217: hidrogenocarbonato  
 de sodio acuoso al 1%).

IR,  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  : 3400, 1787, 1682, 1637, 1512  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Ejemplo 21

Se añaden óxido de propileno (1,2 ml) y bis(tri-  
 metilsilil)acetamida (0,5 ml) a una suspensión de trifluo-  
 roacetato de ácido 7-( $\overline{D}$ - $\alpha$ -p-hidroxifenilglicilamino)-3-(1-  
 -metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-car-  
 15 boxílico (300 mg) en acetonitrilo (5 ml) con enfriamiento  
 mediante hielo, y se agita durante 10 minutos a 0°C. Se aña-  
 de a lo anterior cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinil-  
 carbonilo (150 mg), y la mezcla se agita durante 1 hora a la  
 misma temperatura y durante una hora más a la temperatura  
 20 ambiente. La mezcla se trata de la misma manera que en el  
 Ejemplo 12(1') para dar ácido 7- $\overline{D}$ - $\alpha$ -(p-hidroxifenil)-N-  
 -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino $\overline{7}$ -3-  
 -(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-  
 -carboxílico (180 mg). Rendimiento: 56%.

25 IR,  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  : 3280, 1780, 1700, 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

El éster difenilmetílico del compuesto anterior  
 presenta las constantes físicas siguientes:

IR,  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CDCl}_3}$  : 3290, 1793, 1715, 1692  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN,  $\delta^{\text{CDCl}_3}$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$  (5:1): 2,97 s 3H, 3,50-4,60 m 8H, 3,75 s

30

07107

1

3H, 4,90 d (4 Hz) 1H, 5,45 d (6 Hz) 1H,  
5,50 d-d (4 Hz; 9 Hz) 1H, 6,69 d (7 Hz) 2H,  
6,75 s 1H, 9,77 d (6 Hz) 1H.

Ejemplo 22

5

10

(1) Se hace reaccionar 7- $\alpha$ -D-(p-hidroxifenil)-N-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (100 mg), obtenido en el Ejemplo 21, con tricloroacetilisocianato (0,4 ml) de la misma manera que en el Ejemplo 13(1), para dar 7- $\alpha$ -D-(p-carbamoiloxifenil)-N-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)-glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (85 mg) en forma de una espuma. Rendimiento: 80%.

15

IR,  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  : 3280, 1788, 1740, 1715, 1685  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $\delta_{\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}}^{\text{CDCl}_3}$  (5:1): 3,03 s 3H, 3,40-4,60 m 8H, 3,80 s 3H, 4,98 d (4 Hz) 1H, 5,50-5,80 s ancho 3H, 6,85 s 1H, 7,04 d (9 Hz) 2H, 9,90 d (6 Hz) 1H.

20

(2) El compuesto obtenido en (1) anteriormente, se trata de la misma manera que en el Ejemplo 1(2) para dar ácido 7- $\alpha$ -D-(p-carbamoiloxifenil)-N-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (54 mg) en forma de un polvo. Rendimiento: 79%.

25

P.f. 173-176°C (d).

IR,  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  : 3295, 1783, 1740, 1710, 1682  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 23

A una solución de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ - $\alpha$ -D- $\alpha$ -fe-

1 nil-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilamino7-  
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-  
-4-carboxílico (2 g) en acetato de etilo (40 ml) se añade  
5 una solución de acetato de sodio (0,4 g) en metanol (4,35  
ml). La mezcla se agita durante 15 minutos, después de lo  
cual se deja a 0°C durante 1 hora y se filtra. El precipi-  
tado obtenido por filtración se lava con una mezcla de me-  
tanol y acetato de etilo (1:2), acetato de etilo y éter, su-  
cesivamente, y se seca para dar la sal de sodio del compues-  
10 to de partida (1,9 g). Rendimiento: 95%.

IR,  $\nu$  KBr : 3200-2700, 1665  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

#### Ejemplo 24

(1) La sal de sodio del ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ - $\overline{D}$ -  
- $\alpha$ -fenil-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicil-  
15 amino7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-  
-cefem-4-carboxílico (0,2 g) en un vial de 5 ml se disuel-  
ve en 1 ml de agua para inyecciones intravenosas y se in-  
funde a un paciente adulto que padece una infección del  
tracto urinario causada por Klebsiella pneumoniae.

20 (2) Se mezcla polvo de ácido 7- $\overline{D}$ - $\alpha$ -(p-hidroxi-  
fenil)-N-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil)glicilami-  
no7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-ce-  
fem-4-carboxílico (100 mg) con almidón de maíz (150 mg),  
estearato de magnesio (10 mg), y talco (10 mg), y el polvo  
25 de la mezcla se encapsula en una cápsula de gelatina dura  
(de un volumen para 250 mg). Se administra cada cápsula 4  
veces al día a un paciente que padece una infección del  
tracto respiratorio superior causada por Staphylococcus  
aureus.

30 (3) Se disuelven microcristales de 7- $\overline{D}$ - $\alpha$ -fenil-  
07107

1 -N-(N-metil-cinamoilcarbanoil)glicilamino7-3-(1-metil-III-  
-tetrazol-5-iltiometil)-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato  
de sodio (0,1 g) e hidrogenofosfato de sodio introducido en  
un vial, en agua esterilizada para inyccciones (4 ml) y se  
5 infunden a un paciente en período postoperatorio para pre-  
vención de las infecciones bacterianas.

10

15

20

25

30

07107

1

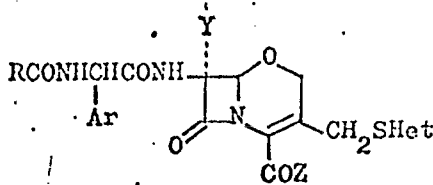
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

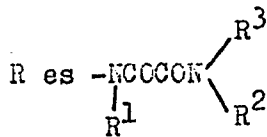
10

1.<sup>a</sup>.- Un procedimiento para preparar derivados de cefalosporinas de la fórmula:



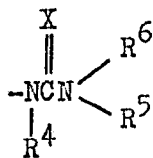
15

en la que:



20

donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno o alcoholo inferior, o bien  $R^1$  y  $R^2$ , cuando se consideran juntos, son alcoholeno inferior;



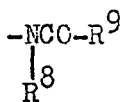
25

donde X es imino, oxígeno o azufre,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente hidrógeno o alcoholo inferior,  $R^4$  y  $R^5$ , cuando se consideran juntos, son alcoholeno inferior, alquencileno inferior, *o*-fenileno, ó azo,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cuando se consideran juntos, son  $\text{---N=N=}$  (donde  $R^7$  es hidrógeno o  $R^7$

30  
07107

1

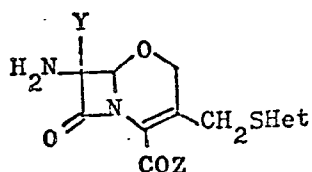
alcoholo inferior), o bien  $R^6$  puede ser mesilo cuando  $R^4$  y  $R^5$  se consideran juntos; donde  $R^8$  es hidrógeno o alcoholo inferior y  $R^9$  es aralcoholo, aralquenilo o arilo;



5

fenilo sustituido; o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y azufre que puede tener uno o más sustituyentes y/o un anillo condensado; Ar es arilo, Y es hidrógeno o metoxi, Het es un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y Z es un grupo protector hidroxilo o carboxi, procedimiento que comprende (1) acilar un compuesto de la fórmula:

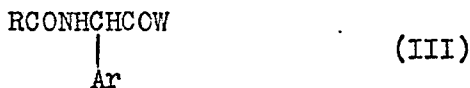
15



[II]

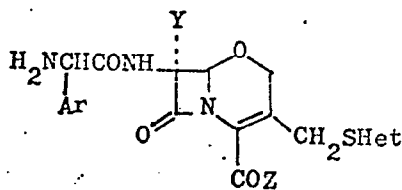
(donde Het, Y y Z son como se ha definido arriba) o derivados del mismo en el grupo amino de la posición 7 con un agente de acilación de la fórmula:

20



(donde R y Ar son como se ha definido arriba y W es un grupo funcional reactivo); (2) acilar un compuesto de la fórmula:

25



[IV]

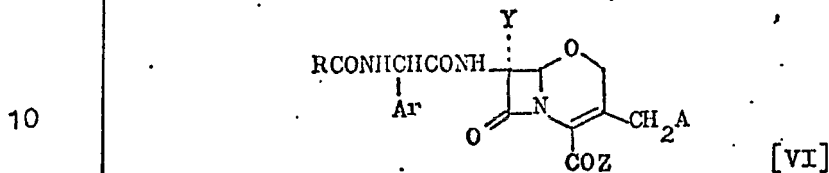
30

07107

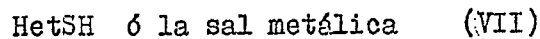
1 (donde Ar, Y, Z y Het son como se ha definido arriba) o derivados del mismo en el grupo  $\alpha$ -amino del grupo glicilamino de la posición 7 con un agente de acilación de la fórmula:



(donde R y W son como se ha definido arriba); (3) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



(donde R, Ar, Y y Z son como se ha definido arriba y A es un grupo eliminable) con un compuesto de la fórmula:



15 (donde Het es como se ha definido arriba); (4) introducir un grupo protector en un compuesto de la fórmula (I) en la que COZ es un grupo carboxi en el grupo carboxi de la posición 4; (5) separar un grupo protector de un compuesto de la fórmula (I) en la que Z es un grupo protector; o (6) introducir un grupo metoxi en la posición 7 de un compuesto de la fórmula (I) en la que Y es hidrógeno.

20

2ª.- Un procedimiento para preparar derivados de cefalosporinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25

Esta Memoria consta de TREINTA Y OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18.OCT.1977

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Per. Feder.

30  
07107  
VAL