

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(19) ES  
(21)  
(22)

NUMERO	463,043
FECHA DE PRESENTACION	7.10.77

(10) A3

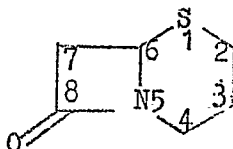
30/10/1978

PATENTE DE INTRODUCCION

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K
(54) TITULO DE LA INVENCIÓN UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LOS ANTIBIOTICOS DE $\beta$ -LACTAMAS	
(58) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente Japonesa No. 132440/73 del 5 de julio de 1.975	
(71) SOLICITANTE (S) SANKYO COMPANY LIMITED	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, JAPON	
(72) INVENTOR (ES)	
(73) TITULAR (ES)	
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

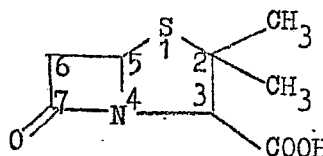
1           Esta invención se refiere a un procedimiento para la  
preparación de derivados de los antibióticos de  $\beta$ -lactama,  
es decir, las cefalosporinas y penicilinas y específicamen-  
te a la preparación de  $7\beta$ -acilamino- $7\alpha$ -alcoxicefalosporinas,  
5     $6\beta$ -acilamino- $6\alpha$ -alcoxipenicilinas y ciertos productos inter-  
medios en dicho procedimiento.

Los derivados de cefalosporina a que se refiere esta  
memoria se nombran haciendo referencia al cefam, que tiene  
la siguiente estructura:



15           como se describe en J. Amer. Chem. Soc. 84, 3400 (1962),  
siendo denominados los correspondientes compuestos insatu-  
rados como "cefems" y estando indicada la posición de la in-  
saturación por un número, v.g. 3-cefem.

20           Los derivados de penicilina a que se refiere esta me-  
moria se nombran como derivados de ácido penicilánico, que  
responde a la fórmula:



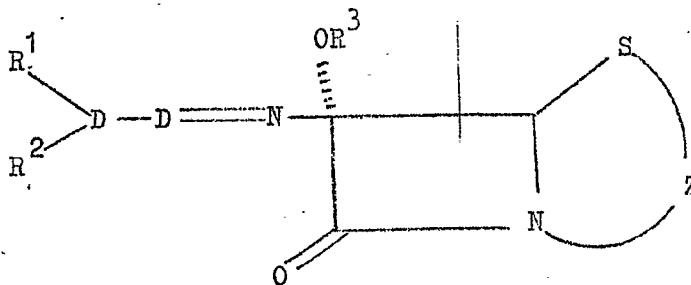
25           Se conocen muchos derivados de cefalosporina y penici-  
lina con propiedades antibióticas, conteniendo el primero de  
ellos descubierto varias cadenas acetamido sustituido en las  
posiciones  $7\beta$  ó  $6\beta$  y no estando sustituido en las posicio-  
nes  $7\alpha$  ó  $6\alpha$ , respectivamente. Más recientemente, sin embar-  
30

1 go; se ha descubierto que diversos 7 $\alpha$ - ó 6 $\alpha$ -alcoxi-deriva-  
dos de estos compuestos son también valiosas sustancias anti-  
tibióticas.

5 De los métodos conocidos de introducción de un grupo  
alcoxi en la posición 7 de un anillo de cefem. o en la posi-  
ción 6 de un anillo de penam, el más sencillo de realizar  
es la alcoxilación con hipoclorito de t-butilo y alcóxido de  
litio y da los mejores rendimientos (R.A. Firestone y B.G.  
Christensen, J. Org. Chem. 38, 1436 (1973); G.A. Köppel y  
10 R.E. Koehler, J. Amer. Chem.Soc. 95, 2403 (1973)); sin em-  
bargo, este método tiene el inconveniente de que no es apli-  
cable a las cefalosporinas o penicilinas que son sensibles  
al hipoclorito de t-butilo, es decir, que contienen un cen-  
tro de formación de anión en la cadena lateral de la posi-  
15 ción 7 ó 6.

Ahora hemos descubierto un procedimiento para la pre-  
paración de ciertos derivados de 7 $\beta$ -acilamino-7 $\alpha$ -alcoxicefa-  
losporina ó 6 $\beta$ -acilamino-6 $\alpha$ -alcoxicipenicilina que son útiles  
como agentes antibacterianos y algunos de los cuales tam-  
20 bién pueden ser utilizados como intermediarios en la prepa-  
ración de agentes antibacterianos distintos pero más valiosos.

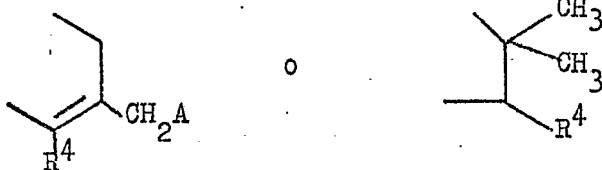
En combinación con este procedimiento, la invención  
también proporciona compuestos de fórmula:





1 o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido,  
un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo al-  
quiltio sustituido o no sustituido, un grupo alqueniltio  
5 sustituido o no sustituido, un grupo alquiniltio sustituido  
o no sustituido, un grupo ariltio sustituido o no sustitui-  
do, un grupo aralquiltio sustituido o no sustituido, un gru-  
po alcoxi sustituido o no sustituido, un grupo alquenoxi sus-  
tuido o no sustituido, un grupo alquinoxio sustituido o  
no sustituido, un grupo ariloxi sustituido o no sustituido,  
10 un grupo ariloxi sustituido o no sustituido, un grupo aral-  
coxi sustituido o no sustituido, un grupo alquilsulfonylo  
sustituido o no sustituido, un grupo heterociclico sustitui-  
do o no sustituido, un grupo alquilsulfonylo sustituido o  
no sustituido, un grupo heterociclico sustituido o no sus-  
15 tituido, un grupo heterociclo-oxi sustituido o no sustitui-  
do, o un grupo heterociclo-tio sustituido o no sustituido;  
R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo inferior o un grupo aralqui-  
lo sustituido o no sustituido y Z representa un fragmento  
de fórmula:

20



25

30

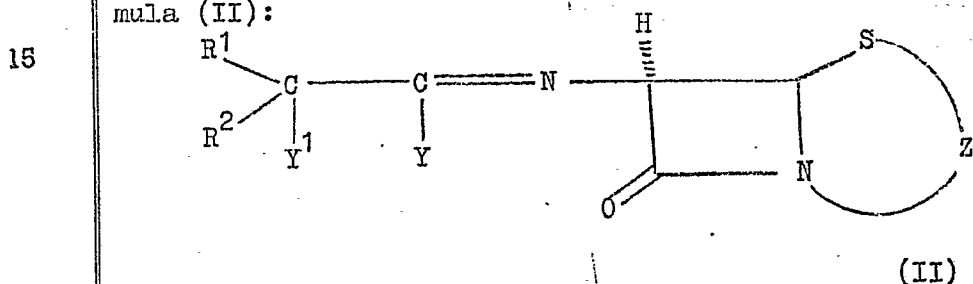
(donde R<sup>4</sup> representa un grupo carboxilo o un grupo carboxi-  
lo protegido y A representa un átomo de hidrógeno, un grupo  
azido o un grupo de fórmula -B-E, donde B representa un áto-  
mo de oxígeno o azufre y E representa un grupo acilo, un  
grupo alquilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido o no  
sustituido, un grupo tiocarbamoilo sustituido o no sustitui-  
do o un grupo heterociclico sustituido o no sustituido).

1            En esta fórmula, R<sup>1</sup> es preferiblemente un átomo de  
hidrógeno, un átomo de halógeno (v.g. cloro, bromo o yodo),  
un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (v.g. metilo,  
etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo) o un grupo arilo  
5            (v.g. fenilo o naftilo). R<sup>2</sup> es preferiblemente un átomo de  
hidrógeno, un átomo de halógeno (v.g. cloro, bromo o yodo),  
un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (v.g. metilo,  
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o t-bu-  
10            tilo), un grupo arilo (v.g. fenilo o naftilo), un grupo al-  
quiltio de 1 a 4 átomos de carbono (v.g. metiltio, etiltio,  
n-propiltio o isopropiltio), un grupo alquiniltio de 2 a 4  
átomos de carbono (v.g. propargiltio), un grupo ariltio  
(v.g. feniltio), un grupo azidoalquiltio de 1 a 4 átomos de  
15            carbono (v.g. azidometiltio o azidoetiltio), un grupo ciano-  
alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alquilo  
(v.g. cianometiltio o cianoetiltio), un grupo heterociclo-  
20            tio de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o más átomos de azu-  
fre y/o nitrógeno y/u oxígeno en el anillo y que puede es-  
tar sustituido con un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de car-  
bono (v.g. imidazoliltio, tiadiazoliltio, triazoliltio, tien-  
niltio, isoxazoliltio, metilisoxazoliltio, tetrazoliltio,  
metiltetrazoliltio, pirimidiniltio o piridiltio), un grupo  
heterociclo-oxi de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o más áto-  
25            mos de azufre y/o nitrógeno y/u oxígeno en el anillo y que  
puede estar sustituido con un grupo alquilo de 1 a 3 átomos  
de carbono (v.g. isoxazoliloxi, metilisoxazoliloxi, imida-  
zoliloxi, tiadiazoliloxi, triazoliloxi, tieniloxi, tetra-  
zoliloxi, metiltetrazoliloxi, pirimidiniloxi, o piridiloxi),  
30            un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o

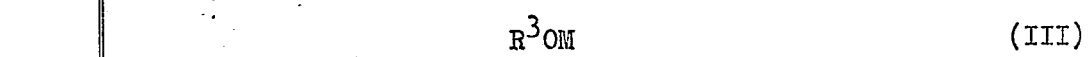
1 más átomos de azufre y/o nitrógeno y/u oxígeno en el anillo  
y que puede estar sustituido con un grupo alquilo de 1 a 3  
átomos de carbono (v.g. tienilo, imidazolilo, tiadiazolilo,  
isoxazolilo, metilisoxazolilo, tetrazolilo, metiltetrazolilo,  
5 pirimidinilo o piridilo) o un grupo alquilsulfonilo de 1 a 4  
átomos de carbono (v.g. metilsulfonilo, etilsulfonilo o n-pro-  
pilsulfonilo). R<sup>3</sup> es preferiblemente un grupo alquilo de 1 a  
4 átomos de carbono (v.g. metilo, etilo, n-propilo, isopro-  
pilo o n-butilo). R<sup>4</sup> es preferiblemente un grupo carboxilo  
10 o un grupo carboxilo protegido, tal como un grupo alcoxicar-  
bonilo de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alquilo (v.g.  
metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo o n-bu-  
toxicarbonilo), un grupo haloalcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos  
15 de carbono en el radical alquilo (v.g. dicloroetoxicarbonilo  
o tricloroetoxicarbonilo), un grupo benciloxicarbonilo opcio-  
nalmente sustituido con halógeno, metoxi o nitro (v.g. ben-  
ciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibencil-  
oxicarbonilo o p-nitrobenciloxicarbonilo), un grupo difenil-  
20 metiloxicarbonilo, un grupo trialquilsililoxicarbonilo de  
1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo (v.g. trime-  
tilsililoxicarbonilo o trietilsililoxicarbonilo), un grupo  
dialquilhalosililoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en  
cada radical alquilo (v.g. dimetilclorosililoxicarbonilo o  
dimetilbromosililoxicarbonilo), un grupo fenaciloxicarbonilo  
25 opcionalmente sustituido con halógeno o metoxi (v.g. p-cloro-  
fenaciloxicarbonilo, p-bromofenaciloxicarbonilo o p-metoxi-  
fenaciloxicarbonilo), un grupo aciloxicarbonilo (v.g. aceto-  
xicarbonilo o benzoiloxicarbonilo), un grupo haloacilcarbo-  
30 nilo (v.g. cloroacetoxicarbonilo o bromoacetoxicarbonilo),

1 un grupo dihalofosfinoxicarbonilo (v.g. diclorofosfinoxicar-  
bonilo o dibromofosfinoxicarbonilo), un grupo dialquilfosfi-  
noxicarbonilo (v.g. dimetilfosfinoxicarbonilo), un grupo ami-  
nocarbonilo (v.g. 3-oxo-2,3-dihidro-s-triazolo[4,3-a]piridon-  
5 3-il-carbonilo) o un grupo sacarilcarbonilo. E es preferi-  
blemente un grupo acilo (v.g. acetilo, propionilo o benzoilo),  
un grupo carbamoilo, o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miem-  
bros que puede estar sustituido con un grupo alquilo de 1 a 3  
átomos de carbono (v.g. tetrazolilo, 1-metiltetrazolilo, iso-  
10 xazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tienilo, tia-  
diazolilo, metiltiadiazolilo, pirimidinilo o piridilo).

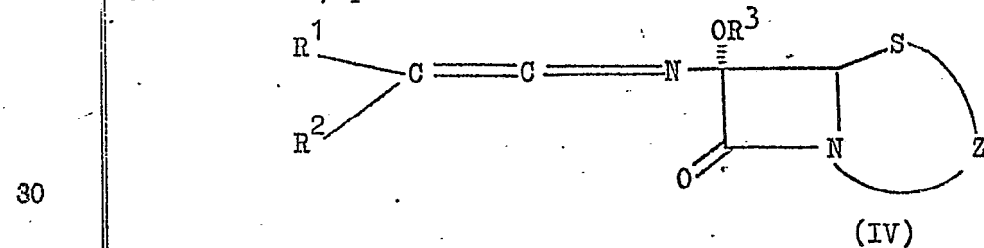
De acuerdo con esta invención, los compuestos de fór-  
mula (I) se preparan por reacción de una haloimina de fór-  
mula (II):



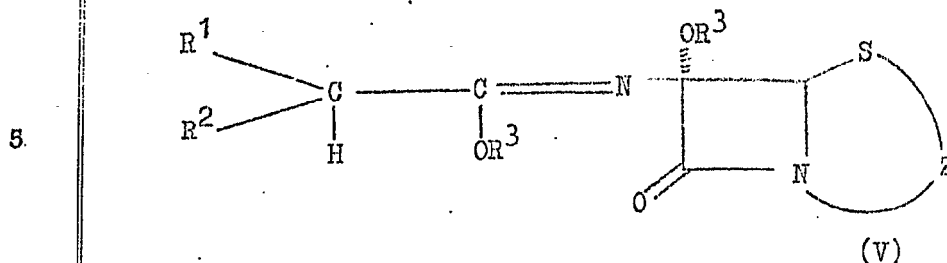
20 (donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Z son los definidos anteriormente e Y<sup>1</sup> e Y  
son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un  
átomo de halógeno) con un alcóxido de metal alcalino de fór-  
mula (III):



(donde R<sup>3</sup> es el definido anteriormente y M representa un me-  
tal alcalino) para dar una alcoxicetenimina de fórmula (IV):



1 (donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Z son los definidos anteriormente) y/o  
un compuesto dialcoxi-imino de fórmula (V):

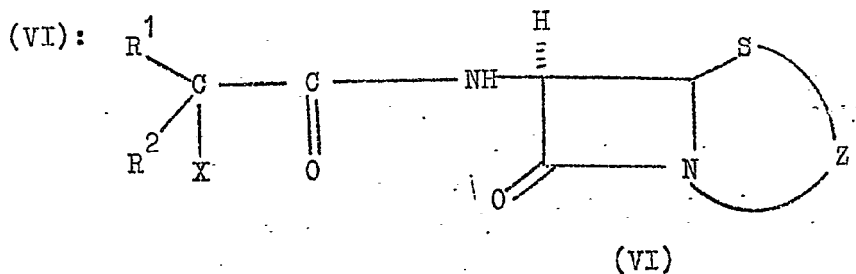


10 (donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Z son los definidos anteriormente) e hi  
drolizar dicha alcoxicetenimina (IV) y/o hacer reaccionar  
dicho compuesto dialcoxiimino (V) con un halosilano o un áci-  
do y tratar el producto resultante con agua.

15 La primera etapa en la reacción de la haloimina (II)  
con un alcóxido de metal alcalino (III) para formar la alco-  
xicetenimina (IV) y/o el compuesto dialcoxiimino (V) es la  
deshidrohalogenación de la haloimina (II). Por lo tanto, es-  
ta reacción debe llevarse a cabo en presencia de un agente  
aceptor de ácido, es decir, una base. Si se desea, la base  
puede ser proporcionada por el alcóxido de metal alcalino  
20 (III) o también puede utilizarse otra base. Preferiblemente  
la base se emplea en una proporción de por lo menos un equiva-  
lente por mol de haloimina (II) y todavía mejor se emplea al-  
rededor de 1 equivalente. El curso de la reacción subsiguien-  
te depende de las proporciones relativas de alcóxido de metal  
alcalino y de haloimina (II). Cuando la cantidad de alcóxido  
de metal alcalino (excluida la del empleado como agente acep-  
tor de ácido en la etapa precedente, en caso de utilizarlo)  
es alrededor de 1 mol por mol de haloimina (II), el producto  
de la reacción es predominantemente la alcoxicetenimina (IV).  
25 Por otra parte, si la cantidad de alcóxido de metal alcalino  
30

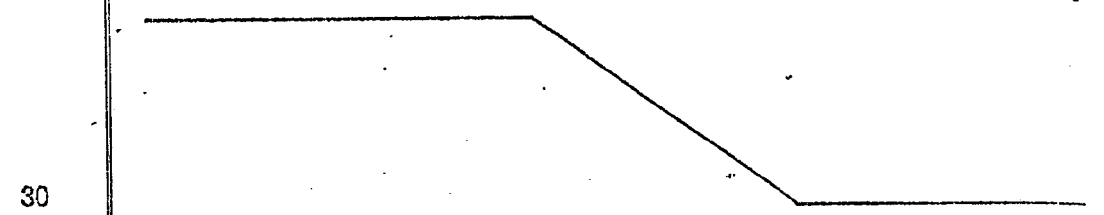
1 es alrededor de 2 moles por mol de haloimina (II), el com-  
puesto dialcoxiimino (V) es el producto predominante. Cuando  
la cantidad de alcóxido de metal alcalino está comprendida  
entre 1 y 2 moles por mol de haloimina (II), se obtiene una  
5 mezcla de alcoxietenimina (IV) y compuesto dialcoxiimino  
(V). Aunque la presencia de un exceso de alcóxido no ejerce  
ningún efecto adverso, no es beneficioso y, por consiguiente,  
es preferible emplear alrededor de 1 mol de alcóxido por  
mol de haloimina (II) para producir predominantemente alcox-  
10 icet enimina (IV) o 2 moles de alcóxido por mol de halo-  
imina (II), para producir predominantemente el compuesto  
dialcoxiimino (V).

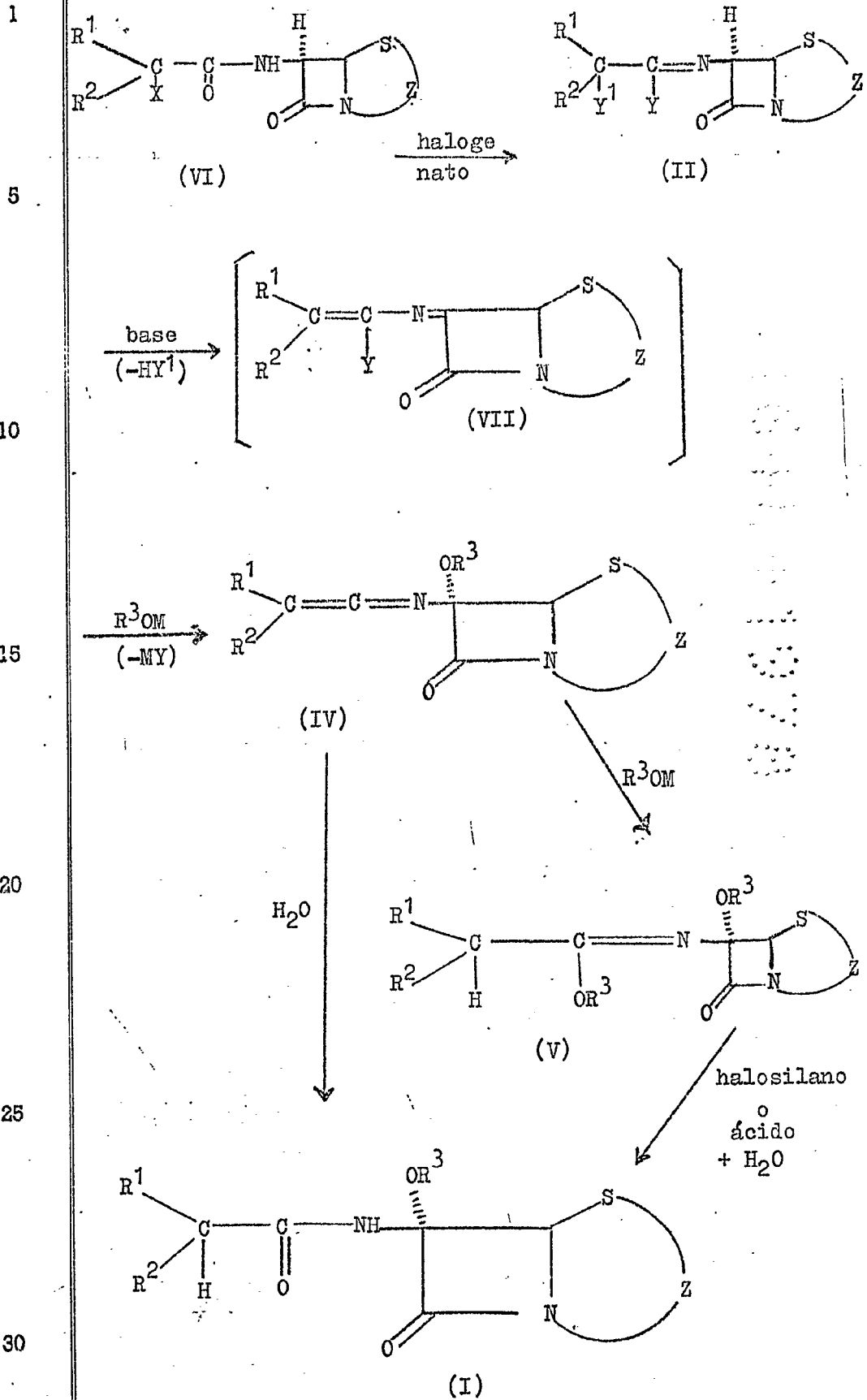
15 Las haloiminas de fórmula (II) son a su vez compues-  
tos nuevos y forman parte de esta invención. Pueden ser pre-  
parados por reacción de un compuesto acilamino de fórmula



20 (donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Z son los definidos anteriormente y X repre-  
senta un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno) con un agen-  
te halogenante.

25 Las reacciones en el procedimiento de esta invención  
pueden ser ilustradas por el siguiente esquema de reacción:





1            Así, en la primera etapa del procedimiento, se pre-  
para la haloimina (II) por reacción del compuesto acilamino  
(VI) con un agente halogenante. Son ejemplos de agentes ha-  
logenantes los pentahaluros de fósforo, v.g. pentacloruro  
5            de fósforo o pentabromuro de fósforo; los trihaluros de fós-  
foro, v.g. tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo;  
los oxihaluros de fósforo, v.g. oxiclорuro de fósforo u  
oxibromuro de fósforo y los haluros de tionilo, v.g. cloru-  
ro de tionilo o bromuro de tionilo. Entre éstos, se prefie-  
10           re el pentacloruro de fósforo. La reacción de halogenación  
se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente orgánico  
inerte anhidro, con agitación, a una temperatura de -50° a  
+40°C. El tiempo de reacción no es crítico pero normalmente  
15           la reacción es completa dentro de un periodo de 15 minutos  
a 5 horas. Los disolventes orgánicos inertes adecuados son  
cloroformo, cloruro de metileno, benceno, éter dietílico,  
tetrahidrofurano y dioxano. La reacción se lleva a cabo pre-  
feriblemente en presencia de una amina terciaria, como qui-  
nolina, dietilanilina, dimetilanilina, piridina, trietil-  
20           amina o diazabicyclooctano.

          Cuando la reacción de halogenación es completa, la  
mezcla de reacción, que incluye el compuesto (II), puede ser  
utilizada tal como está como material de partida en la si-  
guiente etapa; alternativamente, el compuesto (II) puede ser  
25           recuperado y purificado por medios convencionales.

          Cuando R<sup>4</sup> en el compuesto acilamino de partida (VI)  
es un grupo carboxilo, debe ser protegido primero por métodos  
muy conocidos en este campo. Si X en el material de partida  
representa un grupo hidroxilo, la reacción de halogenación ha-  
30           ce que sea sustituido por un átomo de halógeno.

1           La alcoxietenimina (IV) se prepara por reacción de  
haloimina (II) con un mol de alcóxido de metal alcalino  
(III) en presencia de un equivalente de base, por mol de ha-  
loimina. Son ejemplos de alcóxidos de metales alcalinos el  
5           metóxido de litio, etóxido de litio, metóxido sódico, etóxi-  
do sódico, metóxido potásico y etóxido potásico. La base em-  
pleada puede ser, y preferiblemente es, simplemente un ex-  
ceso del alcóxido de metal alcalino (III). Alternativamente  
puede ser una base inorgánica, tal como un hidróxido de me-  
10           tal alcalino (v.g. hidróxido sódico o hidróxido potásico),  
un carbonato de metal alcalino (v.g. carbonato sódico o car-  
bonato potásico), un hidruro de metal alcalino (v.g. hidru-  
ro sódico o hidruro potásico), una amina terciaria tal como  
una trialquilamina (v.g. trimetilamina o trietilamina), una  
15           dialquilanilina (v.g. dimetil-anilina o dietilanilina), piri-  
dina, quinolina o diazabicyclooctano. La reacción se lleva a  
cabo preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, a  
temperaturas de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$  y normalmente requerirá un  
tiempo de reacción de 1 a 60 minutos. Los disolventes orgá-  
20           nicos inertes adecuados son cloroformo, éter dietílico,  
tetrahidrofurano, dioxano, benceno y alcoholes de fórmula  
 $\text{R}^3\text{OH}$ , donde  $\text{R}^3$  es el definido anteriormente. Una vez comple-  
tada la reacción, la mezcla de reacción que contiene el com-  
puesto (IV) puede ser empleada como tal como material de  
25           partida para la siguiente etapa. Alternativamente, las alco-  
xiceteniminas (IV), que son compuestos nuevos y también for-  
man parte de esta invención, pueden ser recuperadas y puri-  
ficadas por medios convencionales; por ejemplo, la mezcla  
de reacción puede ser vertida en agua de hielo, extraído el  
30           compuesto deseado con un disolvente orgánico apropiado, la

1 solución lavada con agua y secada y después evaporado el disolvente. El residuo obtenido puede ser purificado de nuevo por recristalización o cromatografía.

5 En una etapa final, se prepara el compuesto (I) por hidrólisis del compuesto (IV), por ejemplo con un ácido mineral diluido o un ácido orgánico que puede estar diluido. Son ejemplos de ácidos minerales el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fósforico y percrómico. Son ejemplos de ácidos orgánicos el ácido trifluoroacético, el ácido tricloroacético y el ácido dicloroacético. La reacción se lleva a 10 cabo preferiblemente en un disolvente orgánico acuoso a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}$  y  $40^{\circ}$ C, con agitación. La reacción dura normalmente de 0,5 a 12 horas.

15 Cuando la reacción es completa, el producto deseado (I) puede ser recuperado por cualquier medio convencional. Uno de estos procedimientos de recuperación consiste en evaporar la mezcla de reacción a sequedad bajo presión reducida y añadir agua de hielo al residuo; extraer la mezcla con un disolvente orgánico apropiado; lavar el extracto con agua 20 y después secarlo y finalmente evaporar el disolvente. El residuo puede ser purificado después por recristalización o cromatografía.

25 En lugar de proceder a través de la alcoxicetenimina (IV), el procedimiento puede transcurrir a través del compuesto dialcoxiimino (V). Este compuesto (V) se prepara por reacción de la haloimina (II) con dos moles de alcóxido (III) por mol de haloimina, en presencia de un equivalente de una base y en un disolvente orgánico inerte. Son ejemplos del alcóxido, la base y el disolvente los descritos en relación 30 con la preparación de la alcoxicetenimina (IV) y el pro-

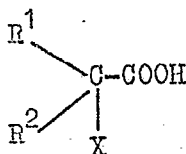
1 cedimiento es también el mismo que en la preparación de la  
alcoxicetiminina (IV). Cuando la reacción es completa, la  
mezcla de reacción puede ser utilizada tal como se encuen-  
tra como material de partida para la siguiente etapa del pro-  
5 ceso. Alternativamente, si se desea, el producto puede ser  
recuperado y purificado por medios convencionales.

Entonces puede obtenerse el compuesto (I) por reac-  
ción del compuesto dialcoxiimino (V) con un halosilano o con  
un ácido y tratamiento del producto resultante con agua. Son  
10 ejemplos de halosilano que pueden emplearse en esta reacción  
los trialquilhalosilanos, como trimetilclorosilano, trime-  
tilbromosilano, trietilclorosilano y trietilbromosilano y  
los dialquildihalosilanos como dimetildiclorosilano, dime-  
tildibromosilano, dietildiclorosilano y dietildibromosilano.  
15 Son ejemplos de ácidos que pueden utilizarse los ácidos mi-  
nerales, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido  
sulfúrico, ácido fosfórico y ácido perclórico y los ácidos  
de Lewis como trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tri-  
cloruro de aluminio, cloruro de estaño (IV) o cloruro de  
20 titanio (IV). La reacción se lleva a cabo preferiblemente  
disolviendo el compuesto dialcoxiimino (V) en un disolvente  
orgánico inerte (v.g. benceno, tolueno, dioxano, éter dietí-  
lico, tetracloruro de carbono, cloroformo o cloruro de me-  
tileno), añadiendo el halosilano o el ácido a la solución,  
25 agitando la mezcla a una temperatura de  $-50^{\circ}$  a  $+40^{\circ}\text{C}$  duran-  
te el tiempo de reacción requerido (generalmente de 5 minu-  
tos a 24 horas) y agregando la mezcla resultante sobre agua.  
Si la mezcla produce una solución fuertemente ácida, es con-  
veniente agregarla a una solución tampón fría (pH 4-8).

30 Una vez completada la reacción, el producto deseado

1 puede recuperarse por medios convencionales; por ejemplo,  
la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico  
apropiado, el extracto se lava con agua y se seca y después  
se evapora el disolvente. El residuo puede ser purificado  
5 por recristalización o cromatografía.

Algunos de los compuestos acilamino (VI) empleados  
como materiales de partida en el procedimiento de esta in-  
vención son nuevos y pueden ser preparados por métodos co-  
nocidos, por ejemplo los descritos en la obra "Cephalospo-  
10 rins and Penicillins", editada bajo la dirección de E.H.  
Flynn, Academic Press, New York y Londres (1972), pág. 83.  
A título de ejemplo, pueden ser preparados por reacción del  
correspondiente compuesto amínico con un haluro o anhídrido  
de un ácido carboxílico de fórmula:



(donde  $R^1$ ,  $R^2$  y X son los definidos anteriormente) o por  
reacción del correspondiente compuesto amino con el propio  
20 ácido carboxílico, en presencia de un agente copulante  
péptido, por ejemplo dicitclohexilurea.

El procedimiento de esta invención presenta las ven-  
tajas de que es aplicable en general a la preparación de  
cefalosporinas y penicilinas, incluso aunque tengan un cen-  
25 tro de formación de anión en la cadena lateral y que puede  
ser llevado a cabo sin aislar los compuestos intermedios pro-  
ducidos durante las reacciones, es decir, mediante reacción  
en una sola vasija.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) son nuevos.  
30 Son ejemplos de los nuevos compuestos los siguientes:

- 1 (1) ácido 7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxílico,
- (2) ácido 3-carbamóiloximetil-7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico,
- 5 (3) ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -propionamido-3-cefem-4-carboxílico,
- (4) ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- (5) ácido 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -feniltioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- 10 (6) ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico,
- (7) ácido 7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico,
- 15 (8) ácido 3-carbamóiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(1,2,4-triazol-4H-3-il)tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- (9) ácido 3-carbamóiloximetil-7 $\beta$ -(imidazol-2-il)tioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico,
- (10) ácido 3-carbamóiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- 20 (11) ácido 3-carbamóiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -propargiltioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- (12) ácido 3-carbamóiloximetil-7 $\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico,
- 25 (13) ácido 3-carbamóiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(5-metil-1,2,4-triazol-4H-3-il)tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- (14) ácido 3-carbamóiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(2-piridil)tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- 30 (15) ácido 3-carbamóiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(2-pirimidil)tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,

- 1 (16) ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(tiazolin-2-il)-  
tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,  
(17) ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(n-propiltio-  
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico,
- 5 (18) ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -meto-  
xi-3-cefem-4-carboxílico,  
(19) ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(imidazol-2-il)tioacetamido-  
7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico,
- 10 (20) ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-  
7 $\beta$ -(1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-3-cefem-4-car-  
boxílico,  
(21) ácido 7 $\beta$ -(imidazol-2-il)tioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-  
metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico,
- 15 (22) ácido 7 $\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-  
1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico,  
(23) ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-  
7 $\beta$ -propargiltioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- 20 (24) ácido 7 $\beta$ -bromoacetamido-3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-  
3-cefem-4-carboxílico,  
(25) ácido 6 $\beta$ -cloroacetamido-6 $\alpha$ -metoxipenicilánico,  
(26) ácido 6 $\alpha$ -metoxi-6 $\beta$ -feniltioacetamidopenicilánico,  
(27) ácido 6 $\alpha$ -metoxi-6 $\beta$ -propargiltioacetamidopenicilánico,  
(28) ácido 6 $\alpha$ -metoxi-6 $\beta$ -(1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-  
penicilánico,
- 25 (29) ácido 7 $\alpha$ -benciloxi-7 $\beta$ -cloroacetamido-3-metil-3-cefem-  
4-carboxílico,  
(30) ácido 7 $\beta$ -(isoxazol-3-il)oxiacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-  
metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico,
- 30 (31) ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-  
7 $\beta$ -(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-3-cefem-

- 1            4-carboxílico,
- (32) ácido 3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- 5            (33) ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -azidometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico,
- (34) ácido 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- (35) ácido 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -propargiltioacetamido-3-cefem-4-carboxílico,
- 10           (36) ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(isoxazol-3-il)oxiacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico,
- (37) ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(isoxazol-3-il)tioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico,
- (38) ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilsulfonilacetamido-3-(1-metil-15           1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

De los compuestos antes citados, los compuestos de los números siguientes presentan notable actividad antimicrobiana contra una amplia gama de microorganismos patógenos: 8, 9, 10, 11, 12, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 30, 31, 32, 20           33, 34, 35, 36, 37 y 38. Las actividades antimicrobianas de estos compuestos, en forma de sus concentraciones mínimas de inhibición (mcg/ml) frente a diversos microorganismos, se encuentran resumidos en la siguiente tabla, donde los compuestos son identificados por los números dados en la lista anterior. Los microorganismos contra los cuales se ensayaron los compuestos fueron los siguientes:

25           IA : Staphylococcus aureus 209p

IB : Staphylococcus aureus (resistente a la CP y a la PC)

30           IIA : E. coli NIHJ

- 1 . IIB : E. coli 609 (Resistente a la CER)
- III : Shigella flexneri Komagome
- IVA : Klebsiella pneumoniae 806
- IVB : Klebsiella pneumoniae 846 (resistente a la CER)
- 5 V : Proteus vulgaris
- VI : Salmonella enteritidis Gaertner

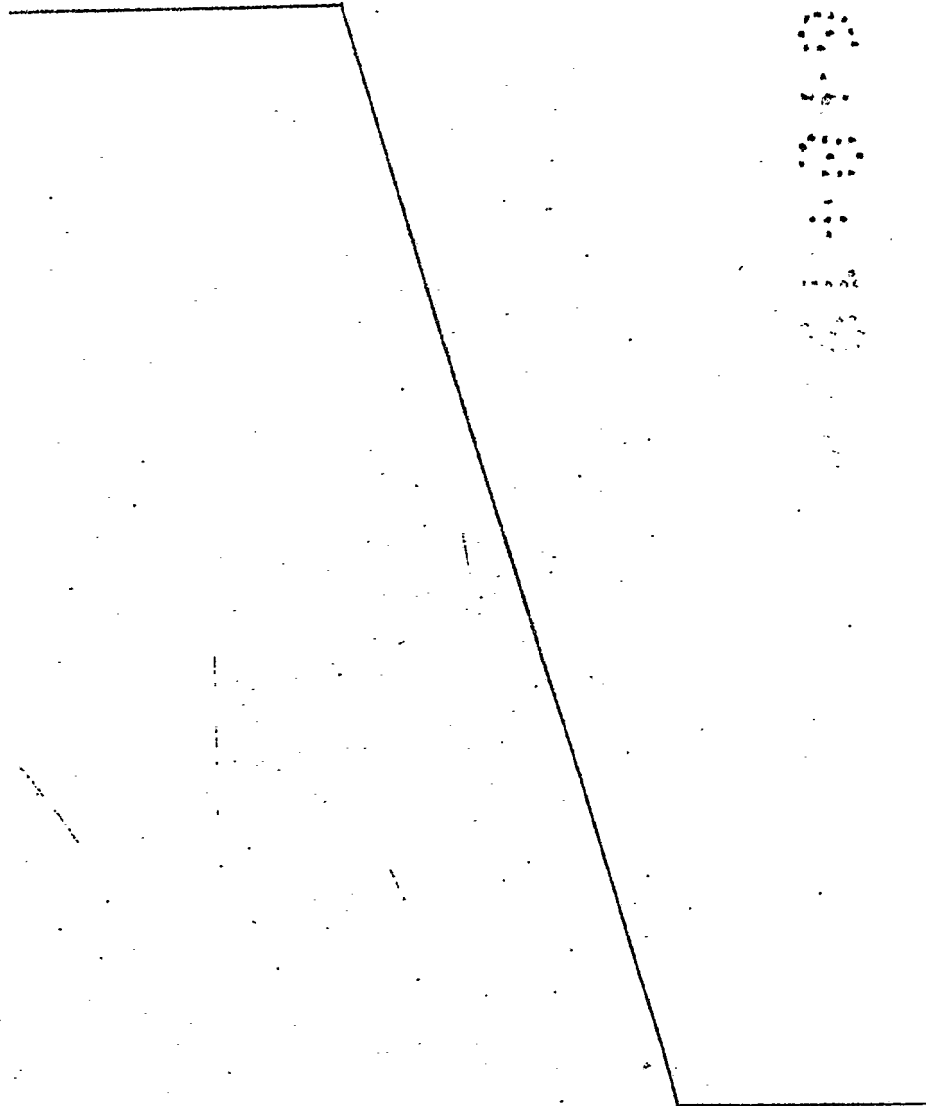
10

15

20

25

30



TABLA

Microorganismo

Compuesto No	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB	V	VI
8	1,5	6,2	6,2	12,5	12,5	6,2	> 400	25	6,2
9	≤ 0,1	0,8	1,5	3,1	3,1	3,1	> 200	6,2	1,5
10	0,4	1,5	3,1	3,1	3,1	3,1	> 400	6,2	1,5
11	0,8	1,5	3,1	3,1	6,2	3,1	> 400	6,2	1,5
12	0,8	1,5	1,5	0,8	3,1	0,4	> 400	6,2	0,4
18	0,2	0,8	1,5	1,5	3,1	1,5	> 400	6,2	0,8
19	1,5	6,2	12,5	25	25	12,5	> 400	25	6,2
20	0,4	0,8	1,5	1,5	1,5	1,5	> 200	3,1	0,8
21	0,8	3,1	6,2	6,2	6,2	6,2	> 200	12,5	3,1
22	0,2	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	> 200	1,5	0,2
23	0,2	0,8	3,1	3,1	3,1	3,1	400	3,1	0,8
30	0,2	0,8	3,1	3,1	3,1	3,1	> 400	6,2	1,5
31	0,4	1,5	12,5	12,5	6,2	12,5	400	3,1	1,5
32	0,8	3,1	6,2	6,2	12,5	6,2	> 200	6,2	3,1
33	0,4	0,8	6,2	6,2	6,2	6,2	> 200	3,1	1,5
34	0,8	1,5	3,1	6,2	6,2	3,1	> 400	6,2	3,1
35	0,8	3,1	3,1	6,2	6,2	6,2	> 400	6,2	1,5
36	≤ 0,1	0,8	6,2	6,2	12,5	6,2	> 400	12,5	3,1
37	0,2	0,8	3,1	6,2	6,2	3,1	> 400	3,1	1,5
38	0,8	3,1	1,5	1,5	1,5	0,8	400	12,5	0,4

1

5

10

15

20

25

20

TABLA

Microorganismo

1

Compuesto Nº

IA      IB      IIA      IIB      III      IVA

5

10

15

20

25

30

8	1,5	6,2	6,2	12,5	12,5	6,2
9	≤ 0,1	0,8	1,5	3,1	3,1	3,1
10	0,4	1,5	3,1	3,1	3,1	3,1
11	0,8	1,5	3,1	3,1	6,2	3,1
12	0,8	1,5	1,5	0,8	3,1	0,4
18	0,2	0,8	1,5	1,5	3,1	1,5
19	1,5	6,2	12,5	25	25	12,5
20	0,4	0,8	1,5	1,5	1,5	1,5
21	0,8	3,1	6,2	6,2	6,2	6,2
22	0,2	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
23	0,2	0,8	3,1	3,1	3,1	3,1
30	0,2	0,8	3,1	3,1	3,1	3,1
31	0,4	1,5	12,5	12,5	6,2	12,5
32	0,8	3,1	6,2	6,2	12,5	6,2
33	0,4	0,8	6,2	6,2	6,2	6,2
34	0,8	1,5	3,1	6,2	6,2	3,1
35	0,8	3,1	3,1	6,2	6,2	6,2
36	≤ 0,1	0,8	6,2	6,2	12,5	6,2
37	0,2	0,8	3,1	6,2	6,2	3,1
38	0,8	3,1	1,5	1,5	1,5	0,8

TABLA

Microorganismo

	<u>IIB</u>	<u>III</u>	<u>IVA</u>	<u>IVB</u>	<u>V</u>	<u>VI</u>
	12,5	12,5	6,2	> 400	25	6,2
	3,1	3,1	3,1	> 200	6,2	1,5
	3,1	3,1	3,1	> 400	6,2	1,5
	3,1	6,2	3,1	> 400	6,2	1,5
	0,8	3,1	0,4	> 400	6,2	0,4
	1,5	3,1	1,5	> 400	6,2	0,8
	25	25	12,5	> 400	25	6,2
	1,5	1,5	1,5	> 200	3,1	0,8
	6,2	6,2	6,2	> 200	12,5	3,1
	0,8	0,8	0,8	> 200	1,5	0,2
	3,1	3,1	3,1	400	3,1	0,8
	3,1	3,1	3,1	> 400	6,2	1,5
	12,5	6,2	12,5	400	3,1	1,5
	6,2	12,5	6,2	> 200	6,2	3,1
	6,2	6,2	6,2	> 200	3,1	1,5
	6,2	6,2	3,1	> 400	6,2	3,1
	6,2	6,2	6,2	> 400	6,2	1,5
	6,2	12,5	6,2	> 400	12,5	3,1
	6,2	6,2	3,1	> 400	3,1	1,5
	1,5	1,5	0,8	400	12,5	0,4

1           Por consiguiente, los compuestos producidos por el  
procedimiento de esta invención presentan excelente activi-  
dad antimicrobiana frente a una amplia variedad de micro-  
organismos patógenos. Los compuestos pueden ser administra-  
5           dos por vía oral o parenteral, por ejemplo como cápsulas,  
tabletas o inyecciones; preferiblemente se administran por  
inyección. La dosis óptima varía con el peso corporal, la  
edad y la enfermedad del paciente pero la dosis diaria total  
estará comprendida generalmente entre 100 y 3000 mg, adminis-  
10           trada en dosis fraccionadas, tres o cuatro veces al día; sin  
embargo, si es necesario puede utilizarse una cantidad ma-  
yor.

          Además de su aplicación farmacéutica, los derivados  
de 7 $\beta$ -haloacetamidocefalosporina y ácido 6 $\beta$ -haloacetamido-  
15           penicilánico, como el ácido 7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y  
sus ésteres, son intermediarios útiles que pueden ser trans-  
formados en otros derivados de cefalosporina o de penicilina  
con valiosa actividad antimicrobiana sustituyendo el átomo  
20           de halógeno por otro radical.

          La invención es ilustrada mediante los siguientes  
ejemplos:

EJEMPLO 1

25           (A) 3-Metil-7 $\beta$ -(1',2',2'-tricloroetilidenimino)-3-cefem-4--  
carboxilato de metilo

          Se disuelven 600 mg de pentacloruro de fósforo en  
24 ml de cloroformo que contienen 0,4 ml de quinolina. A la  
mezcla resultante se añaden después 536 mg de 7 $\beta$ -dicloro-  
acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo. La mezcla  
30           de reacción se agita durante 1 hora y después se separa el

1    cloroformo por destilación a vacío. Al residuo se añaden  
40 ml de tetrahidrofurano y se filtra el precipitado resul-  
tante. La solución resultante de 3-metil-7 $\beta$ -(1',2',2'-tri-  
5    cloroetilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de metilo en te-  
trahidrofurano se utiliza en la siguiente etapa sin puri-  
ficar.

10        Para aislar el compuesto puro, sin embargo, se vier-  
te una solución en tetrahidrofurano preparada exactamente  
como se ha descrito en una solución al 10 % en peso/volumen  
de hidrógeno-fosfato dipotásico y se extrae con acetato de  
15    etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sul-  
fato sódico anhidro; después se evapora el disolvente a  
presión reducida a 20°C, dando 530 mg de 3-metil-7 $\beta$ -(1',2',2'-  
triclouroetilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de metilo en  
forma de aceite.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:

2,17 (3H, singlete)  
3,27 y 3,50 (2H, cuartete AB, J = 19 Hz)  
3,83 (3H, singlete)  
20    5,10 (1H, doblete, J = 5 Hz)  
5,55 (1H, doblete, J = 5 Hz)  
6,42 (1H, singlete).

(B) Preparación de 7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-  
7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo

25        Una solución metanólica de metóxido de litio, prepa-  
rada a partir de 60 mg de litio y 5 ml de metanol, se agre-  
ga a -70°C a la solución en tetrahidrofurano de 3-metil-7 $\beta$ -  
30    (1',2',2'-triclouroetilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de  
metilo preparado anteriormente. La mezcla de reacción se  
agita a -70°C durante 30 minutos y después se trata con

1 0,5 ml de ácido acético para descomponer el exceso de metó-  
xido de litio. Después la solución se vierte en agua y se  
extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con  
5 agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro, después de lo  
cual se evapora el disolvente dando 480 mg de 7 $\beta$ -(2'-cloro-  
1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de metilo, p.f. 138-139°C.

(C) 7 $\beta$ -Cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxi-  
lato de metilo

10 Se disuelven 50 mg del 7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietili-  
denimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo  
preparado anteriormente en 4 ml de cloroformo seco conteniend-  
do 0,05 ml de quinolina y 0,2 ml de trimetilclorosilano. Des-  
pués se hace pasar nitrógeno gaseoso a través de esta solu-  
15 ción durante 3 horas, al cabo de las cuales la solución se  
vierte en agua y se extrae con cloroformo. Los extractos se  
lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro y  
después se evapora el disolvente a presión reducida para  
20 dar 45 mg de 7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-  
carboxilato de metilo, p.f. 123-125°C.

Espectro IR (Nujol, marca registrada),  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>:

3380, 1790, 1730, 1680

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:

25 2,25 (3H, singlete)  
3,20 (2H, singlete)  
3,53 (3H, singlete)  
3,73 (3H, singlete)  
4,07 (2H, singlete)  
4,98 (1H, singlete)  
30 7,43 (1H, singlete)

EJEMPLO 2

7β-Cloroacetamido-7α-metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato  
de metilo

Se disuelven 50 mg de 7β-(2'-cloro-1'-metoxietiliden-  
imino)-7α-metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo,  
preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, en 2 ml de  
tetrahidrofurano seco que contienen 0,1 ml de quinolina y  
0,25 ml de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla de  
reacción se agita durante la noche a la temperatura ambien-  
te y después se vierte en agua y se extrae con acetato de  
etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sul-  
fato sódico anhidro y después se evapora el disolvente a  
vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice dan-  
do 18 mg de 7β-cloroacetamido-7α-metoxi-3-metil-3-cefem-4-  
carboxilato de metilo.

EJEMPLO 3

(A) 3-Acetoximetil-7β-(1',2',2'-tricloroetilidenimino)-3-  
cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

Se prepara una solución de 3-acetoximetil-7β-(1',2',2'-  
tricloroetilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofena-  
cilo en tetrahidrofurano a partir de 290 mg de 3-acetoxime-  
til-7β-dicloroacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofena-  
cilo, 180 mg de pentacloruro de fósforo y 0,12 ml de quino-  
lina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

(B) 3-Acetoximetil-7β-(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7α-  
metoxi-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

Una solución metanólica de metóxido de litio, prepa-  
rada a partir de 21 mg de litio y 2 ml de metanol, se agre-  
ga a la solución de 3-acetoximetil-7β-(1',2',2'-tricloro-  
etilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo en

1 tetrahidrofurano preparada anteriormente, manteniendo la  
temperatura a  $-70^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita a  $-70^{\circ}\text{C}$   
durante 30 minutos y después se trata con 0,15 ml de ácido  
acético. La solución se vierte en agua y se extrae con ace-  
5 tato de etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan  
sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se evapora  
el disolvente a presión reducida dando 240 mg de 3-acetoxi-  
metil-7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-  
4-carboxilato de p-bromofenacilo.

10 Espectro IR (Nujol, marca registrada),  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1780, 1740, 1700

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

2,08 (3H, singlete)

3,37 y 3,58 (2H, cuartete AB,  $J = 19$  Hz)

15 3,47 (3H, singlete)

3,83 (3H, singlete)

4,17 y 4,50 (2H, cuartete AB,  $J = 13$  Hz)

5,03 (2H, cuartete AB,  $J = 13$  Hz)

5,05 (1H, singlete)

20 5,43 y 5,57 (2H, cuartete AB,  $J = 16$  Hz)

7,4-8,1 (4H, multiplete).

(C) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-  
carboxilato de p-bromofenacilo

25 Se disuelven 280 mg del 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-cloro-  
1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de  
p-bromofenacilo preparado en la etapa anterior en 16 ml de  
cloroformo seco conteniendo 0,2 ml de quinolina y 0,8 ml  
de trimetilclorosilano. La mezcla de reacción se agita a la  
temperatura ambiente durante 3 horas, mientras se introduce  
30 nitrógeno gaseoso en la solución. Después la mezcla se vier-

1 te en agua y se extrae con cloroformo. Los extractos se la-  
van con una solución al 10 % en peso/volumen de dihidrógeno-  
fosfato sódico y con agua y se secan sobre sulfato magnésico.  
Después se evapora el disolvente a presión reducida, dando  
5 250 mg de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-  
cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:

2,10 (3H, singlete)  
3,88 y 3,57 (2H, cuartete AB, J = 18 Hz)  
10 3,58 (3H, singlete)  
4,13 (2H, singlete)  
5,05 y 5,13 (2H, cuartete AB, J = 14 Hz)  
5,12 (1H, singlete)  
5,50 (2H, singlete)  
15 7,5-8,0 (4H).

EJEMPLO 4

(A) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -(1',2',2'-tricloroetilidenimino)-3-  
cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

20 Se prepara una solución de este compuesto en tetra-  
hidrofurano a partir de 549 mg de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -dicloro-  
acetamido-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, 400 mg de  
pentacloruro de fósforo y 0,27 ml de quinolina, siguiendo el  
procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

25 (B) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -  
metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

30 Una solución metanólica de metóxido de litio, prepa-  
rada a partir de 40 mg de litio y 4 ml de metanol, se agre-  
ga a la solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(1',2',2'-tricloroeti-  
lidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo en tetra-  
hidrofurano preparada en la etapa anterior, mientras se

1 mantiene la temperatura a  $-70^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se  
agita a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y después se trata con  
0,4 ml de ácido acético. La solución se vierte en agua y  
se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se  
5 lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro; se  
evapora el disolvente a presión reducida dando 480 mg de  
3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -  
metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

- 10 2,05 (3H, singlete)  
3,27 y 3,45 (2H, cuartete AB,  $J = 18$  Hz)  
3,42 (3H, singlete)  
3,77 (3H, singlete)  
4,10 y 4,45 (2H, cuartete AB,  $J = 16$  Hz)  
15 4,65 y 4,88 (2H, cuartete AB,  $J = 13$  Hz)  
4,94 (1H, singlete)  
6,85 (1H, singlete)  
7,0-7,6 (10H, multiplete)

20 (C) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-  
carboxilato de benzhidrilo

Se añaden 0,1 ml de quinolina y 0,5 ml de trimetil-  
clorosilano a una solución de 270 mg de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -  
(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carbo-  
25 xilato de benzhidrilo en 12 ml de cloroformo seco. Se hace bor-  
botear nitrógeno gaseoso a través de esta solución a la tem-  
peratura ambiente, durante 1 hora. Se añaden otros 0,5 ml  
de trimetilclorosilano y se prosigue la introducción de ni-  
trógeno gaseoso durante 2 horas más. Después la solución se  
vierte en agua y se extrae con cloroformo. Los extractos  
30 combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico

1 anhidro, después de lo cual se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, dando 230 mg de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

5 Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:

1,97 (3H, singlete)  
3,30 y 3,40 (2H, cuarteto AB, J = 17 Hz)  
4,08 (3H, singlete)  
4,87 (2H, singlete)  
10 5,02 y 5,07 (2H, cuarteto AB, J = 14 Hz)  
5,04 (1H, singlete)  
6,95 (1H, singlete)  
7,2-7,6 (10H, multiplete)

EJEMPLO 5

15 3-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 $\beta$ -(1',2',2'-tricloro-  
etilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

Se prepara una solución de este compuesto en tetra-  
hidrofurano a partir de 314 mg de 7 $\beta$ -dicloroacetamido-3-  
20 (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de  
benzhidrilo, 180 mg de pentacloruro de fósforo y 0,13 ml de  
quinolina, de acuerdo con el procedimiento descrito en el  
Ejemplo 1.

25 (B) 7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-me-  
til-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de  
benzhidrilo

La solución tetrahidrofuránica preparada anteriormen-  
te se enfría a -78°C y a la misma se añade una solución me-  
tanólica de metóxido de litio, preparada a partir de 24 mg  
de litio y 2 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita  
30 a -78°C durante 30 minutos y después se trata con 0,25 ml

1 de ácido acético. La solución se vierte en agua y se extrae  
con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con  
5 agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro; después se  
evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se pu-  
rifica por cromatografía en gel de sílice, dando 220 mg de  
7β-(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7α-metoxi-3-(1-metil-  
1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidri-  
lo en forma de polvo.

Espectro IR (Nujol, marca registrada),  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

10 1775, 1730, 1650

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

3,38 (3H, singlete)

3,50 y 3,60 (2H; cuartete AB,  $J = 18$  Hz)

3,70 (3H, singlete)

15 3,73 (3H, singlete)

4,08 y 4,22 (2H, cuartete AB,  $J = 7$  Hz)

4,12 y 4,43 (2H, cuartete AB,  $J = 12$  Hz)

4,96 (1H, singlete)

6,86 (1H, singlete)

20 7,15-7,45 (10H, multiplete).

(C) 7β-Cloroacetamido-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

Se disuelven 120 mg de 7β-(2'-cloro-1'-metoxietiliden-  
imino)-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
25 cefem-4-carboxilato de benzhidrilo en 4 ml de cloroformo  
conteniendo 0,05 ml de quinolina y 0,5 ml de trimetilcloro-  
silano. La mezcla de reacción se agita a la temperatura am-  
biente (10°C) durante la noche, se vierte en agua y se ex-  
trae con cloroformo. Los extractos combinados se lavan con  
30 agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro; después se

1       evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se cro-  
matografía sobre gel de sílice dando 80 mg de 7β-cloroace-  
tamido-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

5       Espectro IR (Nujol, marca registrada),  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1770, 1730, 1650

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

3,47 y 3,57 (2H, cuartete AB, J = 18 Hz)

3,52 (3H, singlete)

10       3,78 (3H, singlete)       .....

4,07 (2H, singlete)

4,27 y 4,42 (2H, cuartete AB, J = 12 Hz)

5,01 (1H, singlete)

6,88 (1H, singlete) |

15       7,15-7,50 (10H, multiplete).

EJEMPLO 6

(A) Acido 7β-(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7α-metoxi-3-  
metil-3-cefem-4-carboxílico

20       Se añaden 0,5 ml de trimetilclorosilano y 0,17 ml  
de trietilamina a una solución de 325 mg de ácido 7-dicloro-  
acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 12 ml de cloro-  
formo. La mezcla de reacción se agita durante la noche a  
10°C dando una solución clorofórmica de 7-dicloroacetamido-  
3-metil-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo.

25       Esta solución se agrega gota a gota a -50°C a una  
mezcla de 220 mg de pentacloruro de fósforo, 0,15 ml de  
quinolina y 15 ml de cloroformo. Después la mezcla de reac-  
ción se agita a -50°C durante 3 horas y se diluye con 20 ml  
30       de tetrahidrofurano seco. A esta solución a -78°C se añade  
una solución metanólica de metóxido de litio preparada a

1 partir de 150 mg de litio y 15 ml de metanol. La mezcla se  
agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y después se trata con  
2 1,5 ml de ácido acético. La solución se vierte en agua y se  
extrae con cloroformo. Los extractos combinados se lavan con  
5 agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro; después se  
evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se di-  
suelve en una pequeña cantidad de cloroformo al que se  
agrega un exceso de hexano para precipitar el compuesto de-  
10 seado. Este proceso se repite tres veces dando 240 mg de  
ácido  $7\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-  
metil-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

2,05 (3H, singlete)

3,03 y 3,43 (2H, cuartete AB,  $J = 18$  Hz)

3,40 (3H, singlete)

3,75 (3H, singlete)

4,18 y 4,53 (2H, cuartete AB,  $J = 12$  Hz)

5,00 (1H, singlete).

20 (A') Ácido  $7\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-  
metil-3-cefem-4-carboxílico

Se suspenden 325 mg de ácido 7-dicloroacetamido-3-  
metil-3-cefem-4-carboxílico en 5 ml de cloroformo seco con-  
teniendo 0,17 ml de trietilamina y 0,085 ml de cloruro de  
25 acetilo. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora mien-  
tras se enfría con agua de hielo para dar el correspondiente  
anhídrido. Después la solución resultante se agrega a  $-22^{\circ}\text{C}$   
a una mezcla preparada por adición de 0,18 ml de quinolina  
a una solución de 271 mg de pentacloruro de fósforo en clo-  
30 roformo. Después la mezcla de reacción se agita a  $-22^{\circ}\text{C}$  du-  
rante 3 horas. A la solución resultante a  $-22^{\circ}\text{C}$  se agrega

1 una solución metanólica de metóxido de litio, preparada a  
partir de 80 mg de litio y 7 ml de metanol. La mezcla se  
agita a  $-22^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos, se trata con 0,8 ml de  
ácido acético, se vierte en agua y se extrae con cloroformo.  
5 Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato só-  
dico anhidro; después se evapora el disolvente, dando 300 mg  
de ácido  $7\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)- $7\alpha$ -metoxi-3-  
metil-3-cefem-4-carboxílico crudo. Este compuesto se utiliza  
10 sin purificarlo en la siguiente etapa de la reacción. Sin  
embargo, si se desea, puede obtenerse una muestra pura por  
el procedimiento del Ejemplo 6(A).

Se repite el procedimiento antes descrito, a excep-  
ción de que se sustituye el cloruro de acetilo por cloruro  
de monocloroacetilo; se obtienen los mismos resultados.

15 (B) Ácido  $7\beta$ -cloroacetamido- $7\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-  
carboxílico

Se añade 1 ml de trimetilclorosilano a una solución  
de 300 mg de ácido  $7\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)- $7\alpha$ -  
metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 10 ml de cloroformo  
20 seco. La mezcla de reacción se agita durante la noche a la  
temperatura ambiente. Después la solución se vierte en agua  
y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se  
extrae después con una solución tampón de dihidrógeno-fosfa-  
to sódico e hidrógeno-fosfato dipotásico (pH 7,5). Los ex-  
25 tractos acuosos se acidulan con ácido clorhídrico 5 N a  
pH 2 y se extraen de nuevo con acetato de etilo. Los extrac-  
tos combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato  
sódico anhidro, después de lo cual se evapora el disolvente  
a presión reducida dando 240 mg de ácido  $7\beta$ -cloroacetamido-  
30  $7\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en forma de polvo.

1 Espectro IR (Nujol, marca registrada),  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3250, 1765, 1695

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

2,20 (3H, singlete)

5 3,23 (2H, singlete)

3,55 (3H, singlete)

4,13 (2H, singlete)

5,06 (1H, singlete)

7,70 (1H, singlete)

10 8,62 (1H, singlete).

EJEMPLO 7

(A) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidénimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico

15 Se añaden 0,4 ml de trimetilclorosilano y 0,17 ml de trietilamina a una solución de 383 mg de ácido 3-acetoximetil-7-dicloroacetamido-3-cefem-4-carboxílico en 12 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante hora y media para dar una solución de 20 3-acetoximetil-7-dicloroacetamido-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo.

25 Esta solución se agrega a  $-50^{\circ}\text{C}$  a una mezcla preparada a partir de 220 mg de pentacloruro de fósforo, 0,15 ml de quinolina y 15 ml de cloroformo. La mezcla se agita a  $-50^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas y se diluye con 20 ml de tetrahydrofurano. A la solución resultante se añade, a  $-78^{\circ}\text{C}$ , una solución metanólica de metóxido de litio preparada a partir de 30 150 mg de litio y 15 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y después se trata con 1,5 ml de ácido acético. Después la solución se vierte en agua y se extrae con cloroformo. Los extractos se lavan con

1 agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro; después se eva-  
pora el disolvente. El residuo se disuelve en una pequeña  
cantidad de cloroformo, del que precipita el producto desea-  
do por adición de un exceso de hexano. Este proceso se repi-  
5 te tres veces dando 320 mg de ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-  
cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxí-  
lico.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:

10 2,05 (3H, singlete)  
3,2-3,7 (2H)  
3,44 (3H, singlete)  
3,78 (3H, singlete)  
4,13 y 4,46 (2H, cuartete AB, J = 13 Hz)  
4,8-5,2 (2H)  
15 5,02 (1H, singlete).

(B) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-  
cefem-4-carboxílico

20 Se añade 1 ml de trimetilclorosilano a una solución  
de 280 mg de ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxi-  
etilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 10 ml de  
cloroformo seco. La mezcla de reacción se agita durante la  
noche a la temperatura ambiente y después se vierte en agua  
y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos  
25 se extraen de nuevo con una solución tampón de dihidrógeno-  
fosfato sódico e hidrógeno-fosfato dipotásico (pH 7,5). Los  
extractos acuosos se acidulan a pH 2 con ácido clorhídrico  
5 N y después se extraen con acetato de etilo. Los extractos  
en acetato de etilo combinados se lavan con agua y se secan  
30 sobre sulfato sódico anhidro. Después se evapora el disol-  
vente a presión reducida, dando 260 mg de ácido 3-acetoxi-

1 metil-7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico en  
forma de polvo.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:

2,07 (3H, singlete) ;  
5 3,38 y 3,58 (2H, cuartete AB, J = 18 Hz)  
3,62 (3H, singlete)  
4,18 (2H, singlete)  
5,00 y 5,19 (2H, cuartete AB, J = 15 Hz)  
5,15 (1H, singlete)  
10 7,70 (1H, singlete)

EJEMPLO 8

(A) Acido 7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

15 Se añaden 0,32 ml de trimetilclorosilano y 0,14 ml  
de trimetilamina a una solución de 374 mg de ácido 7-dicloro-  
roacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-  
carboxílico en 10 ml de cloroformo y la mezcla de reacción  
se agita a 5-7°C durante hora y media, dando una solución  
20 de 7-dicloroacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-  
3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo.

Esta solución se agrega a una mezcla de 176 mg de  
pentacloruro de fósforo, 0,12 ml de quinolina y 15 ml de  
cloroformo a -50°C. Después la mezcla de reacción se agita  
25 a -50°C durante 3 horas y se diluye con 20 ml de tetrahidro-  
furano que ha sido enfriado a -78°C. A esta solución se  
agrega, a -78°C, una solución metanólica de metóxido de li-  
tio preparada a partir de 140 mg de litio y 15 ml de meta-  
nol. La mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos y después  
30 se trata con 1,2 ml de ácido acético. Se vierte la solución  
en agua y se extrae con cloroformo. La solución clorofórmi-

1 ca resultante se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se evapora el cloroformo dando un residuo crudo. La capa acuosa procedente de la extracción con cloroformo se extrae de nuevo con acetato de etilo y los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico; el disolvente acetato de etilo se separa por destilación a presión reducida dando un nuevo residuo. Estos residuos se combinan y disuelven en una pequeña cantidad de cloroformo al que se agrega un exceso de hexano para precipitar el compuesto deseado. Este proceso de precipitación se repite tres veces, dando 200 mg de ácido 7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico puro.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:

15 3,38 y 3,56 (2H, cuartete AB, J = 19 Hz)  
3,46 (3H, singlete)  
3,78 (3H, singlete)  
3,82 (3H, singlete)  
20 4,20 y 4,55 (2H, cuartete AB, J = 12 Hz)  
4,47 (2H, singlete)  
5,07 (1H, singlete).

(B) Acido 7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

25 Se añade 1 ml de trimetilclorosilano a una solución de 300 mg de ácido 7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico en 10 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente (alrededor de 10°C) durante la noche y después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica resultante se extrae con so-

30



1 ción resultante se añade a  $-78^{\circ}\text{C}$  una solución metanólica de  
metóxido de litio preparada a partir de 80 mg de litio y  
7 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita a la misma  
5 temperatura durante 20 minutos y se trata con 0,8 ml de ácido  
acético. Después la solución se vierte en agua y se extrae  
con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con  
agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro, después de lo  
10 cual se evapora el cloroformo dando 370 mg de ácido  $7\beta$ -(2'-  
cloro-1'-metoxietilidenimino)- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico como producto crudo.

Este producto crudo se utiliza para preparar ácido  
 $7\beta$ -cloroacetamido- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio-  
metil-3-cefem-4-carboxílico por el procedimiento descrito en  
el Ejemplo 8(B). Se obtiene también una muestra pura disol-  
15 viendo el producto crudo en una cantidad de cloroformo y aña-  
diendo un exceso de hexano para precipitar el compuesto.

EJEMPLO 10

Acido  $7\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-me-  
20 til-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-  
carboxílico

Se suspenden 435 mg de ácido 7-dicloroacetamido-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico en  
5 ml de cloroformo seco que contienen 0,17 ml de trietilami-  
na y 0,8 ml de cloruro de monocloroacetilo. La mezcla de reac-  
25 ción se agita durante 1 hora mientras se enfría con agua de  
hielo. Después se repite el procedimiento descrito en el  
Ejemplo 9, a excepción de que la solución de metóxido de li-  
tio y metanol se agrega a  $-22^{\circ}\text{C}$  en lugar de a  $-78^{\circ}\text{C}$ , dando  
30 350 mg de ácido  $7\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)- $7\alpha$ -me-

1 toxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico como producto crudo.

Este se utiliza, como se ha descrito en el Ejemplo 8 (B), para producir ácido 7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 11

(A) Acido 7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

10 Se suspenden 6,6 g de ácido 7-dicloroacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico en 300 ml de cloroformo anhidro y la suspensión se convierte después en una solución homogénea por adición de 2,5 ml de trietilamina. Después se añaden a la solución 5,7 ml de tri-  
15 metilclorosilano y la mezcla se agita durante 30 minutos y después se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Después de añadir 4,5 ml de quinolina, se enfría la mezcla a -50°C y se añaden 3,8 g de pentacloruro de fósforo. Después se agita la solución durante 3,5 horas a  
20 -50°C, volviéndose transparente. Se añaden 100 ml de tetrahidrofurano seco a la solución y, después de enfriar a -70°C, la mezcla se agita a una temperatura comprendida entre -60 y -70°C durante 30 minutos con una solución metanólica de metóxido de litio, preparada a partir de 1,5 g de litio y  
25 120 ml de metanol. Después se añaden 6,5 ml de ácido acético en 15 ml de tetrahidrofurano. Se separa el disolvente por destilación a presión reducida dando ácido 7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-  
30 tiometil-3-cefem-4-carboxílico que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

1 (B) Ácido 7β-cloroacetamido-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetra-  
5 zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

El producto crudo obtenido anteriormente se suspen-  
de en 200 ml de cloroformo anhidro y después se añaden 30 ml  
de trimetilclorosilano. La mezcla se agita durante la noche  
a la temperatura ambiente, después de lo cual se destila el  
disolvente a presión reducida. El residuo se extrae con tam-  
pón de fosfato (pH 7,8) y los extractos se lavan con acetato  
de etilo, se ajustan a pH 2,1 por adición de ácido clorhí-  
drico diluido y después se extraen con acetato de etilo. Los  
extractos se lavan con agua y se secan, después de lo cual  
se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se  
disuelve en un pequeño volumen de acetato de etilo y la so-  
lución se agrega sobre hexano. El precipitado producido se  
recoge por filtración para dar 4,6 g de ácido 7β-cloroaceta-  
mido-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
4-carboxílico.

EJEMPLO 12

20 (A) Ácido 7β-(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-7α-metoxi-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxíli-  
co

Se suspenden 8,8 g de ácido 7-dicloroacetamido-3-  
(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico en  
400 ml de cloroformo anhidro y después se forma una solu-  
ción homogénea por adición de 3,3 ml de trietilamina. Se  
añaden a la solución 2,4 ml de diclorodimetilsilano y la  
mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente.  
Se añaden 6 ml de quinolina y la mezcla se enfría a -50°C,  
después de lo cual se agregan 5,0 g de pentacloruro de fós-  
foro y se agita la mezcla a -50°C durante 3,5 horas. La

1 solución se vuelve transparente. Se agregan 100 ml de tetra-  
hidrofurano seco a la solución y, después de enfriar a  $-70^{\circ}\text{C}$ ,  
se agita la mezcla a una temperatura comprendida entre  $-60^{\circ}\text{C}$   
5 y  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos con una solución metanólica de  
metóxido de litio preparada a partir de 2,0 g de litio y  
150 ml de metanol. Después se añaden 8,7 ml de ácido acético  
en 15 ml de tetrahidrofurano. Se separa el disolvente por  
destilación a presión reducida dando ácido 7 $\beta$ -(2'-cloro-1'-  
metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-  
10 tiometil-3-cefem-4-carboxílico crudo, que se utiliza direc-  
tamente en la siguiente etapa.

(B) Ácido 7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

15 El producto crudo obtenido anteriormente se suspen-  
de en 270 ml de cloroformo anhidro y se añaden 40 ml de di-  
clorodimetilsilano. La mezcla se agita durante la noche a la  
temperatura ambiente y después se separa el disolvente por  
destilación a presión reducida. El residuo se extrae con tam-  
pón de fosfato (pH 7,8) y los extractos se lavan con acetato  
20 de etilo, se ajustan a pH 2,1 por adición de ácido clorhídri-  
co diluido y se extraen con acetato de etilo. Los extractos  
se lavan con agua y se secan y después se evapora el disol-  
vente a presión reducida. El residuo se disuelve en un pe-  
queño volumen de acetato de etilo y la solución se agrega  
25 sobre hexano, produciéndose la precipitación de 6,6 g de  
ácido 7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 13

Acido 7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilico

1  
5  
10  
15  
Se suspenden 1,32 g de ácido 7-dicloroacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilico en 18 ml de cloroformo anhidro. Se añaden a la suspensión 0,85 ml de trietilamina, enfriando con hielo, y después la mezcla se agita durante 5 minutos. Después se añaden a la mezcla 0,27 ml de tricloruro de fósforo y a continuación se continúa agitando durante 30 minutos mientras se enfría con hielo. Después de enfriar la mezcla a  $-20^{\circ}\text{C}$ , se añaden 1,42 ml de quinolina seca y 1,26 g de pentacloruro de fósforo y se agita la mezcla durante 2 horas a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se agregan 18 ml de tetrahidrofurano seco a la mezcla que después se enfría con hielo seco y acetona.

20  
25  
Se agrega a la mezcla, mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de  $-5.0^{\circ}\text{C}$ , una solución metanólica de metóxido de litio preparada a partir de 315 mg de litio y 25 ml de metanol. Después la mezcla se agita durante 1 hora, transcurrida la cual se añaden 3 ml de ácido acético y se continúa agitando durante 10 minutos más. Después se destila el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en 30 ml de cloroformo anhidro; esta solución se evapora después a sequedad bajo presión reducida.

30  
El residuo obtenido se suspende en 30 ml de cloroformo anhidro conteniendo 6 ml de trimetilclorosilano y la mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente. Después se destila el disolvente a presión reducida. Se añaden al residuo 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua y la mezcla se agita fuertemente. La capa acuosa separada se

1 extrae con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos combi-  
nados se extraen de nuevo con 50 ml de una solución tampón  
(pH 7,5,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  al 10 % en peso/volumen/ $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  al 10 % en  
5 peso/volumen = 5:1). Después se ajusta el pH de la capa acuosa  
a 2,0 por adición de HCl al 10 % en peso/volumen, mien-  
tras se enfría con agua de hielo. Después se satura la mez-  
cla con cloruro sódico y se extrae tres veces con 100 ml de  
acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre  
sulfato sódico anhidro y se destila el disolvente. Se añaden  
10 5 ml de éter al residuo y la mezcla se lava con 10 ml de  
n-hexano y se separa el disolvente por decantación. El re-  
siduo se seca a presión reducida dando 450 mg de ácido 7 $\beta$ -  
cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiome-  
til-3-cefem-4-carboxílico en forma de polvo amarillo pálido.

15 EJEMPLO 14

(A) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-bromo-1'-cloro-2'-metiltioetiliden-  
imino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

20 Se prepara una solución en tetrahidrofurano de este  
compuesto a partir de 330 mg de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-bromo-  
2'-metiltioacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofena-  
cilo, 180 mg de pentacloruro de fósforo y 0,13 ml de quino-  
lina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

(B) 3-Acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(1'-metoxi-2'-metiltioetili-  
denimino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

25 Se agrega a  $-70^\circ\text{C}$  una solución metanólica de metóxi-  
do de litio, preparada a partir de 35 mg de litio y 3 ml de  
metanol, a la solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-bromo-1'-  
cloro-2'-metiltioetilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de  
30 p-bromofenacilo en tetrahidrofurano preparada anteriormente.

1 La mezcla de reacción se agita a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos  
y después se trata con 0,25 ml de ácido acético. Se vierte  
la solución en agua y se extrae con acetato de etilo. Los  
extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico  
5 anhidro; después se evapora el disolvente a presión reduci-  
da. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sí-  
lice, dando 120 mg de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(1'-meto-  
xi-2'-metiltioetilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bro-  
mofenacilo.

10 Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

2,05 (3H, singlete)

2,18 (3H, singlete)

3,45 (3H, singlete)

3,3-3,9 (4H, dos tipos de cuartete AB)

15 3,78 (3H, singlete)

5,02 (2H y 1H)

5,45-5,55 (2H, cuartete AB)

7,55-7,90 (4H, multiplete)

20 (C) 3-Acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metiltioacetamido-3-cefem-  
4-carboxilato de p-bromofenacilo

Se añaden 0,1 ml de quinolina y 0,5 ml de trimetil-  
clorosilano a una solución de 100 mg de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -  
metoxi-7 $\beta$ -(1'-metoxi-2'-metiltioetilidenimino)-3-cefem-4-  
carboxilato de p-bromofenacilo en 10 ml de cloroformo seco.

25 La mezcla de reacción se agita durante la noche a la tempe-  
ratura ambiente. Después la solución se vierte en agua y se  
extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua  
y se secan sobre sulfato sódico anhidro y después se evapo-  
ra el disolvente, dando 80 mg de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-

30

7 $\beta$ -metiltioetilidenimino-3-cefem-4-carboxilato de p-bromo-

1 fenacilo.

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1780, 1740, 1705.

EJEMPLO 15

5 (A) 3-Acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(1'-metoxi-2'-feniltioetili-  
denimino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,  
se prepara una solución en tetrahidrofurano de 3-acetoxime-  
til-7-(2'-bromo-1'-cloro-2'-feniltioetilidenimino)-3-cefem-  
10 4-carboxilato de p-bromofenacilo a partir de 350 mg de 3-ace-  
toximetil-7-(2'-bromo-2'-feniltioacetamido)-3-cefem-4-carbo-  
xilato de p-bromofenacilo, 180 mg de tetracloruro de fósforo  
y 0,13 ml de quinolina. A esta solución tetrahidrofuránica  
se agrega una solución metanólica de metóxido de litio, pre-  
15 parada a partir de 24 mg de litio y 2 ml de metanol, a  $-70^{\circ}\text{C}$ .  
La mezcla de reacción se agita después a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 mi-  
nutos y se trata con 0,25 ml de ácido acético. Se vierte la  
solución en agua y después se extrae con acetato de etilo.  
Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato só-  
20 dico anhidro; el disolvente se separa por evaporación a pre-  
sión reducida dando 150 mg de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -  
(1'-metoxi-2'-feniltioetilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de  
p-bromofenacilo.

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1770, 1735, 1700

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2,05 (3H, singlete)

3,30 y 3,55 (2H, cuartete AB,  $J = 18$  Hz)

3,36 (3H, singlete)

3,70 (3H, singlete)

25

30

1           3,80 y 4,12 (2H, cuartete AB, J = 13 Hz)  
          4,90 y 5,07 (2H, cuartete AB, J = 14 Hz)  
          5,00 (1H, singlete)  
          5,35 y 5,52 (2H, cuartete AB, J = 14 Hz)  
5           7,0-7,4 (5H)  
          7,4-7,9 (4H).

(B) 3-Acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -feniltioacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

10           Se añaden 0,05 ml de quinolina y 0,3 ml de trimetil-  
          clorosilano a una solución de 80 mg de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -  
          metoxi-7 $\beta$ -(1'-metoxi-2'-feniltioetilidenimino)-3-cefem-4-  
          carboxilato de p-bromofenacilo en 5 ml de cloroformo. La mez-  
          cla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante  
15           6 horas mientras se introduce nitrógeno gaseoso en la solu-  
          ción. Después de verter la solución en agua, la mezcla re-  
          sultante se extrae con cloroformo. Los extractos se lavan  
          con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro; después se  
          evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se cro-  
20           matografía sobre gel de sílice dando 55 mg de 3-acetoxime-  
          til-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -feniltioacetamido-3-cefem-4-carboxilato de  
          p-bromofenacilo.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:

25           2,08 (3H, singlete)  
          3,27 y 3,40 (2H, cuartete AB, J = 18 Hz)  
          3,37 (3H, singlete)  
          3,68 (2H, singlete)  
          5,05 (2H y 1H)  
          5,46 (2H)  
30           7,2-7,4 (5H, multiplete)  
          7,6-7,8 (4H, multiplete).

EJEMPLO 16

(A) 3-Acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(1'-metoxi-2'- $\alpha$ -tieniletilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se prepara una solución en tetrahidrofurano de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(1',2'-dicloro-2'- $\alpha$ -tieniletilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo a partir de 315 mg de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-cloro-2'- $\alpha$ -tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo, 180 mg de pentacloruro de fósforo y 0,13 ml de quinolina. Después se añade a  $-70^{\circ}\text{C}$  a esta solución tetrahidrofuránica una solución metanólica de metóxido de litio preparado a partir de 24 mg de litio y 2 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y después se trata con 0,25 ml de ácido acético. La solución se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, dando 160 mg de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(1'-metoxi-2'- $\alpha$ -tieniletilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo.

Espectro IR (Nujol, marca registrada)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1780, 1740, 1705, 1650.

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2,10 (3H, singlete)

3,43 (3H, singlete)

3,40 y 3,60 (2H, cuartete AB,  $J = 18$  Hz)

3,77 (3H, singlete)

4,03 y 4,30 (2H, cuartete AB,  $J = 15$  Hz)

5,0-5,3 (2H y 1H)

1

5,45-5,60 (2H, cuartete AB,  $J = 16$  Hz)

6,9-7,4 (3H, multiplete)

7,5-7,9 (4H, multiplete).

5

(B) 3-Acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(2'- $\alpha$ -tienilacetamido)-3-  
cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

10

Se añaden 0,1 ml de quinolina y 0,5 ml de trimetil-clorosilano a una solución de 100 mg de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(1'-metoxi-2'- $\alpha$ -tieniletildenimino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo en 10 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante la noche y después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual el disolvente se evapora a presión reducida dando 70 mg de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(2'- $\alpha$ -tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo.

15

Espectro IR (Nujol, marca registrada)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1780, 1740, 1700, 3330.

20

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm:

2,07 (3H, singlete)

3,40 y 3,50 (2H, cuartete AB,  $J = 18$  Hz)

3,45 (3H, singlete)

3,87 (2H, singlete)

5,01 (2H)

25

5,04 (1H, singlete)

5,45 (2H, singlete)

6,5-7,5 (3H)

7,5-7,9 (4H, tipo  $A_2B_2$ ).

30

EJEMPLO 17

(A) 6 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-6 $\alpha$ -metoxi-penicilanoato de metilo

1  
5  
10  
15  
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se prepara una solución en tetrahidrofurano de 6 $\beta$ -(1',2',2'-tricloroetilidenimino)penicilanoato de metilo a partir de 300 mg de 6 $\beta$ -dicloroacetamido-penicilanoato de metilo, 300 mg de pentacloruro de fósforo y 0,2 ml de quinolina. Se añade a -70°C a esta solución tetrahidrofuránica una solución metanólica de metóxido de litio preparada a partir de 40 mg de litio y 3 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita después a -70°C durante 30 minutos y se trata con 0,5 ml de ácido acético. La solución se vierte en agua y después se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro; después se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice dando 170 mg de 6 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-6 $\alpha$ -metoxipenicilanoato de metilo.

20  
Espectro IR (Nujol, marca registrada)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>:

1775, 1745, 1650.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1,45 (3H, singlete)

1,52 (3H, singlete)

3,50 (3H, singlete)

25  
3,78 (3H, singlete)

3,82 (3H, singlete)

4,10 y 4,37 (2H, cuartete AB, J = 13 Hz)

4,42 (1H, singlete)

30  
5,53 (1H, singlete).

1 (B) 6 $\beta$ -Cloroacetamido-6 $\alpha$ -metoxi-penicilanoato de metilo

5 Se añaden 0,05 ml de quinolina y 0,5 ml de trimetil-clorosilano a una solución de 100 mg de 6 $\beta$ -(2'-cloro-1'-metoxietilidenimino)-6 $\alpha$ -metoxipenicilanoato de metilo en 10 ml de cloroformo seco. La mezcla de reacción se agita a 10<sup>o</sup>C durante 6 horas. Después de agregar agua, se extrae la mezcla con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro; después se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, dando 45 mg de 6 $\beta$ -cloroacetamido-6 $\alpha$ -metoxipenicilanoato de metilo.

10 Espectro IR (Nujol, marca registrada),  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>:

3340, 1780, 1755, 1695.

15 Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1,44 (3H, singlete)

1,53 (3H, singlete)

3,52 (3H, singlete)

3,77 (3H, singlete)

4,10 (2H, singlete)

20 4,47 (1H, singlete)

5,57 (1H, singlete)

7,67 (1H, singlete ancho).

EJEMPLO 18

25 (A) Acido 7 $\beta$ -(2'-cianometiltio-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

30 Se añaden 6 g de ácido 7-(2'-cianometiltio-2'-cloroacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, 2,18 ml de trietilamina y 4,8 ml de trimetil-

1

clorosilano a 180 ml de cloroformo anhidro. La mezcla se agita durante 30 minutos y después se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Después de añadir 3,78 ml de

5

quinolina, se enfría la mezcla a  $-50^{\circ}\text{C}$  y luego se agita a esta temperatura durante 3,5 horas con 3,42 g de pentacloruro de fósforo. Se añaden 60 ml de tetrahidrofurano seco y la solución transparente se enfría después a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agita

10

a esta misma temperatura durante 25 minutos con una solución metanólica de metóxido de litio preparada a partir de 1,2 g de litio y 96 ml de metanol. Después se añaden a la mezcla de reacción 5 ml de ácido acético en 15 ml de tetra-

15

hidrofurano. Se deja que la temperatura de la mezcla alcance la temperatura ambiente mientras se agita. Se separa el disolvente por destilación a presión reducida dando ácido  $7\beta$ -(2'-cianometiltio-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico crudo. Este se utiliza como material de partida en la siguiente etapa sin purificarlo.

20

Sin embargo, para ilustrar el procedimiento de purificación, se repitió el procedimiento anterior y después el producto se purificó como sigue: Se agrega agua al producto crudo y la mezcla se extrae con acetato de etilo; los extractos se lavan con agua y se secan y después el disolvente se evapora a presión reducida; entonces se disuelve el residuo en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se precipita con hexano

25

para dar 4,2 g del producto deseado en estado puro.

(B) Acido  $7\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

30

El producto crudo obtenido anteriormente se suspende en 168 ml de cloroformo seco y a la suspensión se añaden

1 25,2 ml de trimetilclorosilano. La mezcla se agita durante  
la noche a la temperatura ambiente y después el disolvente  
se evapora a presión reducida. Se agrega agua al residuo y  
la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos se  
5 extraen de nuevo con un tampón de fosfato (pH 7,8). Se ajustan los extractos a pH 2,1 con ácido clorhídrico diluido y después se extraen con acetato de etilo. Los extractos así obtenidos se lavan con agua y se secan y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en una  
10 pequeña cantidad de acetato de etilo y después se precipita con hexano, dando 3,6 g de ácido 7β-cianometiltioacetamido-7α-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro RMN (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm:

15 3,50 (3H, singlete)  
3,60 (2H, singlete)  
alrededor de 3,5-3,7 (2H, cuartete)  
3,70 (2H, singlete)  
3,98 (3H, singlete)  
20 4,3-4,6 (2H, cuartete)  
5,10 (1H, singlete).

EJEMPLO 19

Acido 3-acetoximetil-7β-cianometiltioacetamido-7α-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

25 Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 18(A) a excepción de que el ácido 7-(2'-cianometiltio-2'-cloroacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico se sustituye por 5,3 g de ácido 3-acetoximetil-7-(2'-cianometiltio-2'-cloroacetamido)-3-cefem-4-carboxílico,  
30 dando ácido 3-acetoximetil-7β-(2'-cianometiltio-1'-

1

metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico crudo. Este producto crudo se trata después como se ha descrito en el Ejemplo 18 (B), dando 3,2 g de ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

5

Espectro RMN ( $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  ppm:

2,07 (3H, singlete)

alrededor de 3,5 (2H)

3,50 (3H, singlete)

3,58 (2H, singlete)

10

3,73 (2H, singlete)

4,83 y 5,07 (2H, cuartete AB, J = 13 Hz)

5,11 (1H, singlete).

EJEMPLO 20

15

(A) Acido 7 $\beta$ -(2'-metanosulfonil-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

20

Se añaden 562 mg de ácido 7-(2'-bromo-2'-metanosulfonilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, 0,17 ml de trietilamina y 0,38 ml de trimetilclorosilano a 12 ml de cloroformo anhidro. La mezcla se agita durante 30 minutos y después se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Después de añadir 0,6 ml de quinolina, la mezcla se enfría a  $-50^{\circ}C$  y se agita a esta temperatura con 450 mg de pentacloruro de fósforo durante

25

3,5 horas. Después se añaden a la mezcla 20 ml de tetrahydrofurano seco. La mezcla se enfría a  $-78^{\circ}C$  y se agita a esta

30

temperatura durante 30 minutos con una solución metanólica de metóxido de litio preparada a partir de 110 mg de litio y 10 ml de metanol. Se agrega después 1 ml de ácido acético y, después de añadir agua, la mezcla se extrae con cloro-

1       formo, se lava con agua y se seca; después se evapora el di-  
solvente dando 670 mg de ácido 7 $\beta$ -(2'-metanosulfonil-1'-meto-  
xietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio-  
5       metil-3-cefem-4-carboxílico crudo. Este se utiliza como mate-  
rial de partida en la siguiente etapa sin purificarlo. Sin  
embargo, si es necesario, el producto crudo puede purificarse  
por recristalización de una mezcla de acetato de etilo y he-  
xano.

10       Siguiendo el procedimiento antes descrito pero sus-  
tituyendo el ácido 7-(2'-bromo-2'-metanosulfonilacetamido)-  
3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
por ácido 7-(2'-cloro-2'-metanosulfonilacetamido)-3-(1-me-  
til-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, se ob-  
tiene el mismo producto.

15       (B) Ácido 7 $\beta$ -metanosulfonilacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-  
tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico

20       Se disuelve el producto crudo obtenido anteriormente  
en 15 ml de cloroformo anhidro y la solución se agita con  
1 ml de trimetilclorosilano durante la noche, a la tempera-  
tura ambiente. El disolvente se separa por destilación a pre-  
sión reducida y, después de añadir agua, se extrae la mezcla  
con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se  
extraen de nuevo con una solución tampón de fosfato (pH 7,8)  
y después se ajusta el pH de los extractos a 2,1 por adición  
25       de ácido clorhídrico diluido. La solución acuosa resultante  
se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con  
agua y se secan y después se evapora el disolvente a presión  
reducida. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de  
acetato de etilo del que se reprecipita por adición de he-  
30       xano. Este proceso de precipitación se repite tres veces

1 dando 320 mg de ácido 7 $\beta$ -metanosulfonilacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro RMN (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

3,07 (3H, singlete)

5 3,45 (3H, singlete)

3,62 (2H, cuartete) .....

3,92 (3H, singlete) .....

4,18 (2H, singlete) .....

4,35 (2H, cuartete) .....

10 5,06 (1H, singlete)

8,60 (1H, singlete).

EJEMPLO 21

Acido 7 $\beta$ -etanosulfonilacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

15 Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 20(A) a excepción de que el ácido 7-(2'-bromo-metanosulfonilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico se sustituye por 0,58 g de ácido 7-(2'-bromo-2'-etanosulfonilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico; se obtiene ácido 7 $\beta$ -(2'-etanosulfonil-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico crudo que se utiliza directamente como material de partida en la siguiente etapa.

20 Este producto crudo se trata después como se ha descrito en el Ejemplo 20(B), dando 0,28 g de ácido 7 $\beta$ -etanosulfonilacetamido-7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

25

30

EJEMPLO 22

(A) 7 $\beta$ -(2'-Cianometiltio-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo

A 10 ml de cloroformo anhidro se añaden, sucesivamente, 220 mg de pentacloruro de fósforo y 0,17 ml de quinolina. A la mezcla se añaden 270 mg de 7-(2'-bromo-2'-cianometiltioacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo. Después la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 40 minutos y se evapora el disolvente. Se añaden al residuo 50 ml de tetrahidrofurano seco. Se filtra la mezcla y el filtrado se enfría a -78°C. El filtrado frío se agita a -78°C durante 20 minutos con una solución metanólica de metóxido de litio preparada a partir de 50 mg de litio y 5 ml de metanol. Se añaden 2 ml de agua conteniendo 0,5 ml de ácido acético a la mezcla para terminar la reacción. Después de agregar una solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca y el disolvente se evapora a presión reducida para dar 190 mg de 7 $\beta$ -(2'-cianometiltio-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2,15 (3H, singlete)

2,95 y 3,20 (2H, cuartete AB)

3,38 (3H, singlete)

3,69 (3H, singlete)

3,74 (3H, singlete)

3,5-3,8 (4H)

4,93 (1H, singlete).

1 (B) 7 $\beta$ -Cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-  
carboxilato de metilo

5 Se añaden 350 mg de 7 $\beta$ -(2'-cianometiltio-1'-metoxi-  
etilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de  
metilo seguidos de 0,1 ml de quinolina y 1,0 ml de trimetil-  
clorosilano a 10 ml de cloroformo anhidro. La mezcla se deja  
10 en reposo durante la noche a la temperatura ambiente y des-  
pués se evapora el disolvente a presión reducida. Después de  
agregar agua se extrae el residuo con acetato de etilo. El  
extracto se lava con agua y se seca y se evapora el disolven-  
te. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sí-  
lice, dando 280 mg de 7 $\beta$ -cianometiltioacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-  
metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo.

15 Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

- 2,15 (3H, singlete)  
3,25 (2H)  
3,48 (2H, singlete)  
3,54 (5H, singlete)  
3,82 (3H, singlete)  
20 5,06 (1H, singlete)  
7,87 (1H, singlete)

EJEMPLO 23

25 (A) 7 $\beta$ -(2'-Metanosulfonil-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-  
3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo

A 10 ml de cloroformo anhidro se añaden 3,10 mg de  
pentacloruro de fósforo seguido de 0,23 ml de quinolina. A  
la mezcla se añaden después 350 mg de 7-(2'-bromo-2'-metano-  
sulfonilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo.  
30 Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 50 mi-  
nutos y después se evapora a sequedad. Al residuo se añaden:

1 50 ml de tetrahidrofurano seco y se filtra la mezcla. El fil-  
trado se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  y después se agita a esa temperatu-  
ra durante 20 minutos con una solución metanólica de metó-  
xido de litio preparada a partir de 50 mg de litio y 10 ml  
5 de metanol. La reacción se termina por adición de 2 ml de  
agua conteniendo 0,4 ml de ácido acético. Esta mezcla se  
vierte después sobre agua saturada de cloruro sódico y se  
extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua  
y se secan y el disolvente se evapora a presión reducida,  
10 dando 320 mg de  $7\beta$ -(2'-metanosulfonil-1'-metoxietilidenimino)-  
 $2\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo. El produc-  
to puede ser purificado por cromatografía en gel de sílice.  
Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 2,04 (3H, singlete)  
3,06 (3H, singlete)  
2,9-3,5 (2H)  
3,44 (3H, singlete)  
3,78 (6H, singlete)  
4,20 y 4,65 (2H, cuartete AB,  $J = 14$  Hz)  
20 4,97 (1H, singlete).

(B)  $7\beta$ -Metanosulfonilacetamido- $7\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-  
4-carboxilato de metilo

25 A 10 ml de cloroformo se añaden 300 mg de  $7\beta$ -(2'-me-  
tanosulfonil-1'-metoxietilidenimino)- $7\alpha$ -metoxi-3-metil-3-  
cefem-4-carboxilato de metilo, 0,1 ml de quinolina y 1 ml  
de trimetilclorosilano. La mezcla se deja en reposo durante  
la noche a la temperatura ambiente y después se evapora el  
disolvente. Después de añadir agua, el residuo se extrae con  
acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan  
30 y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo

1 se purifica por cromatografía en gel de sílice, dando 240 mg de 7β-metanosulfonilacetamido-7α-metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5 2,08 (3H, singlete)

3,08 (3H, singlete)

3,19 (2H)

3,49 (3H, singlete)

3,76 (3H, singlete)

10 4,07 (2H, singlete)

4,97 (1H, singlete)

8,33 (1H, singlete).

EJEMPLO 24

15 (A) Acido 7α-metoxi-7β-(1'-metoxi-2'-α-tieniletildenimino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

20 Se añaden sucesivamente 486 mg de ácido 7-(2'-cloro-2'-α-tienilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, 0,17 ml de trietilamina y 0,4 ml de trimetilclorosilano a 12 ml de cloroformo seco. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se añaden 16 ml de cloroformo seco y 0,3 ml de quinolina. Después la mezcla de reacción se enfría a -60°C y se agita a -50°C durante 3,5 horas con 250 mg de pentacloruro de fósforo. Después de añadir 20 ml de tetrahidrofurano seco, 25 la mezcla se enfría a -78°C y se añade una solución metanólica de metóxido de litio, preparada a partir de 100 mg de litio y 10 ml de metanol. La mezcla resultante se agita a -78°C durante 30 minutos y después se termina la reacción 30 por adición de 1,0 ml de ácido acético. Se agrega agua y

1 después se extrae la mezcla con acetato de etilo. Los ex-  
tractos se lavan con agua, se secan y evaporan a sequedad  
a presión reducida, dando 520 mg de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(1'-  
5 metoxi-2'- $\alpha$ -tieniletilidenimino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico crudo. El producto crudo  
se disuelve en un pequeño volumen de cloroformo del que se  
reprecipita con hexano para dar un producto puro.

(B) Ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-  
7 $\beta$ -( $\alpha$ -tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

10 Se añaden sucesivamente 0,5 g de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-  
7 $\beta$ -(1'-metoxi-2'- $\alpha$ -tieniletilidenimino)-3-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, 0,12 ml de quino-  
lina y 1,0 ml de trimetilclorosilano a 10 ml de cloroformo.  
15 La mezcla se agita durante la noche a la temperatura am-  
biente y después se vierte en agua y se extrae con cloro-  
formo. Los extractos se extraen de nuevo con un tampón de  
fosfato (pH 7,5) y la capa acuosa se ajusta a pH 2 con ácido  
clorhídrico 5 N. Después se extrae la capa acuosa con aceta-  
to de etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan y  
20 el disolvente se evapora a presión reducida, dando 0,4 g de  
ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7 $\beta$ -  
( $\alpha$ -tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro RMN ( $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  ppm:

25 3,42 (3H, singlete)  
3,53 y 3,76 (2H, doblete AB, J = 18 Hz)  
3,92 (2H, singlete)  
3,96 (3H, singlete)  
4,28 y 4,50 (2H, doblete AB, J = 14 Hz)  
30 5,04 (1H, singlete)

1                    6,8-7,1 (2H, multiplete)  
                     8,27      (1H, singlete ancho).

EJEMPLO 25

5                    (A) 3-Acetoximetil-7β-(2',2'-dicloro-1'-metoxietilidenimino)-7α-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

10                    Se añaden 0,13 ml de quinolina, seguidos de 291 mg de 3-acetoximetil-7-tricloroacetamido-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, enfriando con hielo, a una solución de 180 mg de pentacloruro de fósforo en 8 ml de cloroformo anhidro. La mezcla se agita durante 1 hora mientras se enfría con hielo y el disolvente se separa después por destilación a presión reducida. Al residuo se añaden 20 ml de tetrahidrofurano anhidro y las sustancias cristalinas se separan por filtración. El filtrado se agita durante 20 minutos a 15                    -78°C con una solución metanólica de metóxido de litio, preparada a partir de 24 mg de litio y 2 ml de metanol y después se añaden 0,25 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y se seca; después se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice para dar 20                    30 mg de 3-acetoximetil-7β-(2',2'-dicloro-1'-metoxietilidenimino)-7α-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

Espectro IR (película líquida)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1770, 1730, 1650

25                    Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,88 (3H, singlete)

3,35 (3H, singlete)

3,2-3,5 (2H)

30                    3,80 (3H, singlete)

1                   4,6-4,9 (2H + 1H)  
                  6,7-6,9 (1H + 1H)  
                  7,1-7,5 (10H).

Espectro de masas (m/c):

5                   596, 594, 592.

(B). 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -dicloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido

10                   Se añaden 0,1 ml de quinolina y 0,5 ml de trimetil-clorosilano a una solución de 100 mg de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2',2'-dicloro-1'-metoxietilidenimino)-7 $\alpha$ -metoxi-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido en 5 ml de cloroformo anhidro. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas y después se agrega agua. La mezcla se extrae con cloroformo, se lava con agua y se seca y el disolvente se evapora a sequedad a presión reducida para dar 60 mg del producto deseado.

EJEMPLO 26

(A) 3-Metil-7 $\beta$ -(1',2',2'-tricloroetilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de metilo

20                   Se disuelven 360 mg de pentacloruro de fósforo en 24 ml de cloroformo, después de lo cual se añaden a la temperatura ambiente 0,24 ml de quinolina y 340 mg de 7 $\beta$ -dicloroacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante  
25                   1 hora y después se evapora el disolvente a presión reducida. Al residuo se añaden 40 ml de tetrahidrofurano anhidro y el precipitado se separa por filtración. La solución resultante contiene 3-metil-7 $\beta$ -(1',2',2'-tricloroetilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de metilo, que se utiliza en la  
30                   siguiente etapa de la reacción sin purificarlo.

1 Para determinar las propiedades de este compuesto,  
se repite el procedimiento anterior y después se aísla el  
compuesto como sigue: la solución tetrahidrofuránica se vierte  
5 en una solución al 10 % en peso/volumen de hidrógeno-fos-  
fato dipotásico y se extrae con acetato de etilo. Los extrac-  
tos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhi-  
dro; después se evapora el disolvente a 20°C bajo presión  
reducida, dando 320 mg de 3-metil-7β-(1',2',2'-tricloroetili-  
denimino)-3-cefem-4-carboxilato de metilo en forma de aceite.

10 Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

2,17 (3H, singlete)

3,27 y 3,50 (2H, cuartete AB, J = 19 Hz)

3,83 (3H, singlete)

5,10 (1H, doblete, J = 5 Hz)

15 5,55 (1H, doblete, J = 5 Hz)

6,42 (1H, singlete).

(B) 7β-Cloroacetamido-7α-metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato  
de metilo

20 El producto crudo antes obtenido se disuelve en 30 ml  
de tetrahidrofurano y, después de enfriar a -70°C, esta solu-  
ción se agita a la misma temperatura durante 20 minutos con  
una solución metanólica de metóxido de litio preparada a par-  
tir de 15 mg de litio y 1 ml de metanol. Después se añaden a  
la mezcla de reacción 0,1 ml de ácido acético. La solución  
25 se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Los ex-  
tractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico  
anhidro; se evapora el disolvente a presión reducida. El re-  
siduo se purifica por cromatografía en gel de sílice dando  
30 80 mg de 7β-cloroacetamido-7α-metoxi-3-metil-3-cefem-4-car-  
boxilato de metilo, p.f. 123-125°C.

1 Espectro IR (Nujol, marca registrada)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3380, 1790, 1730, 1680

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

2,25 (3H, singlete)

5 3,20 (2H, singlete)

3,53 (3H, singlete)

3,73 (3H, singlete)

4,07 (2H, singlete)

4,98 (1H, singlete)

10 7,43 (1H, singlete).

EJEMPLO 27

2-(7 $\beta$ -Cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carbonil)-  
s-triazolo[4,3-a]pirido-3-ona

15 Se prepara una solución de 2-{3-metil-7-(1',2',2'-  
tricloroetilidenimino)-3-cefem-4-carbonil}triazolo[4,3-a]pi-  
rido-3-ona en 25 ml. de tetrahidrofurano a partir de 221 mg  
de 2-(7-dicloroacetamido-3-metil-3-cefem-4-carbonil)triazolo-  
20 lo[4,3-a]pirido-3-ona, 120 mg de pentacloruro de fósforo,  
0,8 ml de quinolina y 10 ml de cloroformo, siguiendo el pro-  
cedimiento descrito en el Ejemplo 26(A). A esta solución se  
añade, a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , una solución metanólica  
de metóxido de litio preparada a partir de 11 mg de litio y  
1 ml de metanol. La mezcla se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 minu-  
25 tos y después se trata con 0,1 ml de ácido acético. La solu-  
ción resultante se vierte en una solución saturada de cloru-  
ro sódico y después se extrae con acetato de etilo. Los ex-  
tractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico  
anhidro; después se evapora el disolvente a presión reducida.  
30 El residuo se cromatografía sobre gel de sílice dando 50 mg  
de 2-(7 $\beta$ -cloroacetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carbonil)-

1 triazolo{4,3-a}pirido-3-ona.

Espectro RMN ( $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  ppm:

2,0 (3H, singlete)

3,25 y 3,53 (2H, cuartete AB,  $J = 19$  Hz)

5 3,42 (3H, singlete)

3,77 (2H, singlete)

5,20 (1H, singlete)

6,4-6,7 (1H, multiplete)

7,0-7,4 (2H, multiplete)

10 7,6-7,8 (1H, multiplete).

EJEMPLO 28

(A) 7 $\alpha$ -Metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

15 Se prepara una solución de 7 $\beta$ -(2'-bromo-1'-cloro-2'-feniletilidenimino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo en tetrahidrofurano a partir de 1,7 g de 7 $\beta$ -(2'-bromo-2'-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, 0,81 g de pentacloruro de fósforo y 0,6 ml de quinolina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26(A). A esta solución se añade, a una temperatura de 20 -70°C, una solución de metóxido de litio en metanol preparada a partir de 160 mg de litio y 15 ml de metanol. La mezcla resultante se agita a -70°C durante 30 minutos, se apaga con 1,4 ml de ácido acético, se vierte en agua y después 25 se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice para dar 0,9 g de 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato de benzhidri- 30 lo.

1 Espectro IR (Nujol, marca registrada)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
2000, 1780, 1730

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

5 2,20 (3H, singlete)  
2,93 y 3,13 (2H, cuartete AB)  
3,70 (3H, singlete)  
5,00 (1H, singlete)  
5,22 (1H, singlete)  
6,87 (1H, singlete)  
10 7,0-7,6 (15H, multiplete).

(B) Acido 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico

15 Se añaden 0,2 ml de ácido trifluoracético a una solución de 50 mg de 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo preparada anteriormente en 1 ml de cloroformo. La solución se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y después se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae con una solución acuosa al 10 % en peso/volumen de hidrógeno-fosfato dipotásico. Los extractos acuosos se acidulan con ácido clorhídrico diluido hasta pH 2,2 y después se extraen con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico; después se evapora el disolvente dando 27 mg de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico.

25 Espectro IR (Nujol, marca registrada)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
3250, 1770, 1700

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

30 2,20 (3H, singlete)  
3,17 (2H, singlete)

- 1            3,38 (3H, singlete)  
             3,63 (2H, singlete)  
             4,95 (1H, singlete)  
             6,92 (1H, singlete)  
5            7,22 (5H, singlete).

EJEMPLO 29

7 $\alpha$ -Metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato  
de benzhidrilo

10           Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-  
             plo 26(A), se prepara 7 $\beta$ -(1',2'-dicloro-2'-feniletiliden-  
             imino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo a partir  
             de 1,06 g de 7 $\beta$ -(2'-cloro-2'-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-  
             4-carboxilato de benzhidrilo, 0,54 g de pentacloruro de fós-  
15           foro y 0,4 ml de quinolina y después se disuelve en 40 ml  
             de tetrahidrofurano. A esta solución se añade, a una tempe-  
             ratura de -70°C, una solución de metóxido de litio en meta-  
             nol preparada a partir de 100 mg de litio y 10 ml de meta-  
20           nol. La mezcla de reacción se agita a -70°C durante 30 minu-  
             tos, se trata con un mol de ácido acético, se vierte en agua  
             y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con  
             agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro y después se  
             evapora el disolvente. El residuo se cromatografía en gel  
             de sílice dando 0,7 g de 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenilcetenimi-  
25           no-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

             Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo  
28(B), este compuesto se convierte en ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-  
             metil-7 $\beta$ -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico.

30

EJEMPLO 30

7 $\alpha$ -Metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

Se prepara 7 $\beta$ -(1',2'-dicloro-2'-feniletilidenimino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo a partir de 257 mg de 7 $\beta$ -(2'-hidroxi-2'-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, 350 mg de pentacloruro de fósforo y 0,26 ml de quinolina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26(A) y después se trata como se ha descrito en el Ejemplo 29 para dar 120 mg de 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 28(B), este compuesto se convierte en ácido 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 31

(A) 3-Acetoxi-metil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -fenilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26(A), se prepara 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(1',2'-dicloro-2'-feniletilidenimino)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo a partir de 0,62 g de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2'-cloro-2'-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo, 0,3 g de pentacloruro de fósforo y 0,2 ml de quinolina. Después el compuesto se disuelve en 40 ml de tetrahidrofurano. A esta solución se añade, a una temperatura de -70°C, una solución de metóxido de litio en metanol preparada a partir de 40 mg de litio y 3 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita a -70°C durante 30 minutos y después se trata con 0,5 ml de ácido acético. Después la solución se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua

1

y se secan sobre sulfato sódico anhidro; después se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice dando 0,3 g de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -fenilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo.

5

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

2000, 1780, 1740, 1700

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2,00 (3H, singlete)

10

3,22 y 3,40 (2H, cuartete AB,  $J = 15$  Hz)

3,60 (3H, singlete)

4,97 (1H, singlete)

4,90 y 5,18 (2H, cuartete AB,  $J = 16$  Hz)

5,18 (1H, singlete)

15

5,40 (2H, singlete)

7,0-7,4 (5H)

7,4-7,9 (4H).

(B) 3-Acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

20

Se añaden 2 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 500 mg de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -fenilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo preparado anteriormente en 10 ml de cloroformo. La solución se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y después se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con una solución al 10 % en peso/volumen de hidrógeno-fosfato dipotásico y agua y después se seca sobre sulfato sódico; a continuación se evapora el disolvente para dar 470 mg de 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo.

25

30

1 Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  
2,07 (3H, singlete)  
3,35 y 3,55 (2H, cuartete AB, J = 17 Hz)  
3,40 (3H, singlete)  
5 3,67 (2H, singlete)  
5,03 (2H, cuartete AB, J = 13 Hz)  
5,07 (1H, singlete)  
5,40 (2H, singlete)  
7,32 (5H)  
10 7,5-7,9 (4H).

EJEMPLO 32

3-Acetoximetil-7α-metoxi-7β-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo

15 Una solución de 100 mg de 3-acetoximetil-7α-metoxi-7β-fenilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo en tetrahidrofurano (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 31(A)) se ajusta a pH 3,0 por adición de ácido clorhídrico diluido. Después la mezcla de reacción se agita a 10°C durante la noche, después de lo cual se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con 20 agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro; después se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice dando 20 mg de 3-acetoximetil-7α-metoxi-7β-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-bromofenacilo. 25

EJEMPLO 33

(A) 7α-Metoxi-3-metil-7β-metilcetenimino-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26(A), se prepara 7β-(2'-bromo-1'-cloropropilidenimino)-

1 3-metil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo a partir de  
515 mg de 7 $\beta$ -(2'-bromopropionamido)-3-metil-3-cefem-4-carbo-  
xilato de benzhidrilo, 270 mg de pentacloruro de fósforo y  
0,2 ml de quinolina y después se disuelve en 40 ml de tetra-  
5 hidrofurano. A esta solución se añade, a una temperatura de  
-70°C, una solución metanólica de metóxido de litio prepara-  
da a partir de 50 mg de litio y 4 ml de metanol. La mezcla  
de reacción se agita a -70°C durante 30 minutos y después se  
agregan 0,4 ml de ácido acético. Después la solución se vier  
10 te en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos  
se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro;  
después se evapora el disolvente a presión reducida dando  
480 mg de 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -metilcetenimino-3-cefem-4-  
carboxilato de benzhidrilo crudo.

15 Espectro IR líquido)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>:

2020, 1770, 1710

(B) 7 $\alpha$ -Metoxi-3-metil-7 $\beta$ -propionamido-3-cefem-4-carboxilato  
de benzhidrilo

20 El 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -metilcetenimino-3-cefem-4-  
carboxilato de benzhidrilo obtenido anteriormente se disuel-  
ve en 20 ml de cloroformo conteniendo 1 ml de ácido trifluor-  
acético. La solución se agita durante 20 horas a la tempera-  
tura ambiente y después se evapora el disolvente a presión  
reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la  
25 solución resultante se lava con agua y después se seca sobre  
sulfato sódico anhidro. A esta solución en acetato de etilo  
se agrega un exceso de difenildiazometano y la mezcla se  
mantiene a la temperatura ambiente durante la noche. Después  
se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se  
30 lava con n-hexano y se cromatografía en gel de sílice, dando

1 90 mg de 7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-7 $\beta$ -propionamido-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo puro en forma de aceite.

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3350, 1780, 1725, 1690

5 Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,15 (3H, triplete,  $J = 6$  Hz)      .....

2,10 (3H, singlete)      .....

2,30 (2H, cuartete,  $J = 6$  Hz)      .....

3,13 (2H, singlete)      .....

10 3,43 (3H, singlete)      .....

4,97 (1H, singlete)      .....

6,65 (1H, singlete ancho)      .....

6,82 (1H, singlete)      .....

7,1-7,6 (10H, multiplete).      .....

15

EJEMPLO 34

7 $\beta$ -Acetamido-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26(A), se prepara 7 $\beta$ -(2'-bromo-1'-cloroetilidenimino)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo a partir de 1,34 g de 7 $\beta$ -bromoacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo, 1,5 g de pentacloruro de fósforo y 1 ml de quinolina. Después el compuesto se disuelve en 80 ml de tetrahidrofurano y se añade a  $-70^\circ\text{C}$  una solución metanólica de metóxido de litio (preparada a partir de 200 mg de litio y 20 ml de metanol), la mezcla de reacción se agita a  $-70^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, después se agregan 2,5 ml de ácido trifluoroacético y se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se vierte la mezcla en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con una

25

30

1 solución al 10 % en peso/volumen de hidrógeno-fosfato dipo-  
tásico y agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se  
evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se cro-  
matografía en gel de sílice, dando 250 mg de 7β-acetamido-  
5 7α-metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo.

Espectro IR (líquido)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3220, 1770, 1730, 1690

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2,13 (6H, singlete)

10 3,20 y 3,37 (2H, cuartete AB,  $J = 17$  Hz)

3,55 (3H, singlete)

3,83 (3H, singlete)

5,07 (1H, singlete)

7,52 (1H, singlete).

15

EJEMPLO 35

Acido 3-acetoximetil-7α-metoxi-7β-(α-tienilacetamido)-3-cefem-  
4-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo  
26(A), se prepara 3-acetoximetil-7β-(1',2'-dicloro-2'-α-tie-  
niletildenimino)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido a par-  
tir de 597 mg de 3-acetoximetil-7β-(cloro-α-tienilacetamido)-  
3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido, 360 mg de pentacloruro  
de fósforo y 0,24 ml de quinolina. A la solución resultante  
25 se añade, a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$ , una solución metanóli-  
ca de metóxido de litio preparada a partir de 12 mg de litio  
y 2 ml de metanol. La mezcla se agita a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 40 mi-  
nutos y a continuación se añaden 5 ml de ácido trifluoracé-  
tico. Se continúa agitando a la temperatura ambiente durante  
40 minutos y después se evapora el disolvente a presión re-  
30 ducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se

1 extrae con un tampón a pH 7,5 (una solución acuosa de hidrógeno-fosfato disódico + dihidrógeno-fosfato potásico).  
Los extractos acuosos se ajustan a pH 2,0 con ácido clorhídrico diluido y después se extraen con acetato de etilo. Los  
5 extractos combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro y después se evapora el disolvente dando 85 mg de ácido 3-acetoximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -( $\alpha$ -tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro RMN ( $CD_3SOCD_3 + D_2O$ )  $\delta$  ppm:

10 2,01 (3H, singlete)  
3,20 (1H, doblete, J = 18 Hz)  
3,33 (1H, doblete, J = 18 Hz)  
3,40 (3H, singlete)  
3,85 (2H, singlete)  
15 4,88 (2H, casi singlete)  
5,04 (1H, singlete)  
6,90-7,45 (3H, multiplete).

EJEMPLO 36

20 Acido 3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -( $\alpha$ -tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26(A), se prepara 3-carbamoiloximetil-7-(1',2'-dicloro-2'- $\alpha$ -tieniletidanimino)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo a partir de 597 mg de 3-carbamoiloximetil-7 $\beta$ -(cloro- $\alpha$ -tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo, 220 mg de pentacloruro de fósforo y 0,15 ml de quinolina y el producto se disuelve en 40 ml de tetrahidrofurano. A esta solución se agrega, a una temperatura de -70°C, una solución metanólica de metóxido de litio preparada a partir de 12 mg de litio y 4 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita a  
30

1 -70°C durante 30 minutos. Después de añadir 5 ml de ácido  
trifluoracético, la solución se agita a la temperatura am-  
biente durante 40 minutos. Después se evapora el disolven-  
te a presión reducida y el residuo se extrae con acetato de  
5 etilo. La solución resultante se extrae de nuevo con un tam-  
pón a pH 7,5 (solución acuosa de hidrógeno-fosfato disódico  
+ dihidrógeno-fosfato potásico). Los extractos acuosos  
se acidulan a pH 2,0 con ácido clorhídrico diluido y después  
se extraen con acetato de etilo. Los extractos combinados  
10 se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhi-  
dro; después se evapora el disolvente dando 60 mg de ácido  
3-carbamoiloximetil-7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -( $\alpha$ -tienilacetamido)-3-cefem-  
4-carboxílico.

Espectro IR (Nujol, marca registrada)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

15 3420, 3330, 3230, 1783, 1715, 1680, 1665.

Espectro RMN ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm:

3,53 (3H, singlete)  
3,38 (1H, doblete, J = 18 Hz)  
3,60 (1H, doblete, J = 18 Hz)  
20 3,90 (2H, singlete)  
4,88 (2H, singlete)  
5,07 (1H, singlete)  
6,95-7,40 (3H, multiplete)

EJEMPLO 37

25 (A) 6 $\alpha$ -Metoxi-6 $\beta$ -fenilceteniminopenicilano de metilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-  
plo 26(A), se prepara 6-(1',2'-dicloro-2'-feniletidenimi-  
no)-penicilano de metilo a partir de 300 mg de 6-(2'-cloro-  
2'-fenilacetamido)penicilano de metilo, 300 mg de penta-  
30 cloruro de fósforo y 0,2 ml de quinolina; el producto se di-

1        suelve en 30 ml de tetrahidrofurano. A esta solución se aña-  
de, a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$ , una solución metanólica de  
metóxido de litio preparada a partir de 40 mg de litio y  
3 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita a  $-70^{\circ}\text{C}$  du-  
5        rante 30 minutos y después se trata con 0,5 ml de ácido acé-  
tico. La solución resultante se vierte en agua y se extrae  
con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y se  
secan sobre sulfato sódico anhidro; después se evapora el di-  
solvente a presión reducida. El residuo se purifica por cro-  
10       matografía en gel de sílice dando 180 mg de 6 $\alpha$ -metoxi-6 $\beta$ -  
fenilcetenimino-penicilánato de metilo, p.f.  $80^{\circ}\text{C}$ .

Espectro IR (Nujol, marca registrada)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

2000, 1765, 1740

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15

1,43 (3H, singlete)

1,47 (3H, singlete)

3,65 (3H, singlete)

3,75 (3H, singlete)

20

4,38 (1H, singlete)

5,17 (1H, singlete)

5,50 (1H, singlete)

7,2-7,6 (5H, multiplete).

(B) 6 $\alpha$ -Metoxi-6 $\beta$ -fenilacetamidopenicilánato de metilo

25

Una solución de 100 mg de 6 $\alpha$ -metoxi-6 $\beta$ -fenilceteni-  
minopenicilánato de metilo (preparada anteriormente) en te-  
trahidrofurano se ajusta a pH 4,0 con ácido clorhídrico di-  
luído. Después la mezcla de reacción se agita durante la no-  
che a la temperatura ambiente. La solución resultante se  
vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Los extrac-  
30       tos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico an-

1 hidro; después se evapora el disolvente a presión reducida.  
El residuo se cromatografía en gel de sílice dando 20 mg de  
6 $\alpha$ -metoxi-6 $\beta$ -fenilacetamidopenicilanoato de metilo.

Espectro IR (Nujol, marca registrada)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

5 3330, 1780, 1750, 1695, 1670.

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:

1,35 (6H, singlete)

3,36 (3H, singlete)

3,61 (2H, singlete)

10 3,72 (3H, singlete)

4,34 (1H, singlete)

5,52 (1H, singlete)

7,25 (5H, singlete).

EJEMPLO 38

15 (A) 7 $\beta$ -Difenilcetenimino-7 $\alpha$ -metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo

Se disuelven 720 mg de pentacloruro de fósforo en  
32 ml de cloroformo anhidro y después se añaden 0,52 ml de  
quinolina. A esta mezcla, mientras se enfría con hielo, se  
20 añaden 480 mg de 7-(2'-hidroxi-2',2'-difenilacetamido)-3-  
metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo. La mezcla de reacción  
se agita y se enfría con hielo durante 40 minutos, transcu-  
rridos los cuales se destila el disolvente a presión reduci-  
da. Al residuo se añaden 40 ml de tetrahidrofurano anhidro  
25 y la sustancia cristalina resultante se separa por filtra-  
ción. Después de enfriar a  $-78^{\circ}\text{C}$ , el filtrado se agita entre  
 $-70$  y  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos con una solución metanólica  
de metóxido de litio preparada a partir de 48 mg de litio  
30 y 6 ml de metanol. Después se añaden 0,5 ml de ácido acético  
y la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con

1 acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua y se secan  
y el disolvente se separa por evaporación. El residuo se pu-  
rifica por cromatografía en gel de sílice dando 65 mg de  
5 7β-difenilcetenimino-7α-metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato  
de metilo.

Espectro IR (película líquida)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

1997, 1775, 1730

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2,16 (3H, singlete)

10 2,80 (2H, singlete)

3,56 (3H, singlete)

3,82 (3H, singlete)

4,92 (1H, singlete)

7,2-7,5 (10H).

15 (B) 7β-Difenilacetamido-7α-metoxi-3-metil-3-cefem-4-carbo-  
xilato de metilo

Se disuelven 85 mg de 7β-difenilcetenimino-7α-metoxi-  
3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo, preparado como se  
ha descrito antes, en 3 ml de cloroformo y se añaden 0,3 ml  
20 de ácido trifluoracético. La mezcla se agita a la tempera-  
tura ambiente durante 30 minutos y después se destila el di-  
solvente a presión reducida. Se agrega agua al residuo y la  
mezcla se extrae después con acetato de etilo, se lava con  
agua y se seca, dando 83 mg de 7β-difenilacetamido-7α-metoxi-  
25 3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo.

Espectro IR (Nujol, marca registrada)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :

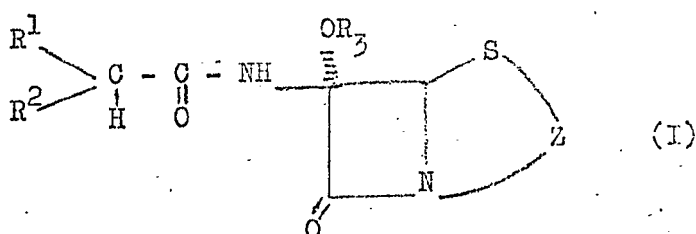
3350, 1785, 1730, 1690

En resumen, la Patente de Introducción que se so-  
licita deberá recaer sobre las siguientes:

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de los antibióticos de  $\beta$ -lactamas de fórmula(I):



10 donde:

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo acilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenoilo sustituido o no sustituido, un grupo alquínilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquiltio sustituido o no sustituido, un grupo alquenoiltio sustituido o no sustituido, un grupo alquíniltio sustituido o no sustituido, un grupo ariltio sustituido o no sustituido, un grupo aralquiltio sustituido o no sustituido, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilsulfonilo sustituido o no sustituido o un grupo aminosulfonilo sustituido o no sustituido;

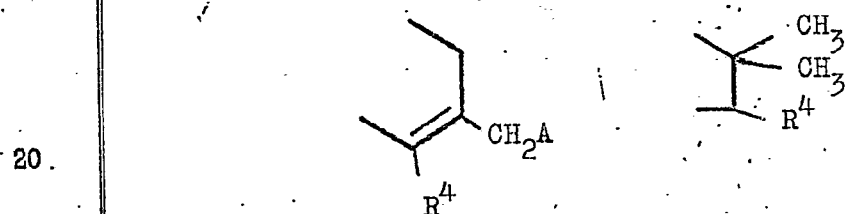
25  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenoilo sustituido o no sustituido, un grupo alquínilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquil

30

1           tio sustituido o no sustituido, un grupo alqueniltio susti-  
            tuído o no sustituido, un grupo alquiniltio sustituido o  
            no sustituido, un grupo ariltio sustituido o no sustituido,  
5           un grupo aralquiltio sustituido o no sustituido, un grupo  
            alcoxi sustituido o no sustituido, un grupo alquenoxi sus-  
            tituido o no sustituido, un grupo alquinoxio sustituido o no  
            sustituido, un grupo ariloxi sustituido o no sustituido,  
10           un grupo aralcoxi sustituido o no sustituido, un grupo al-  
            quilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo hetero-  
            cíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclo-  
            oxi sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclicio  
            sustituido o no sustituido;

$R^3$  representa un grupo alquilo inferior o un grupo aral-  
            quilo sustituido o no sustituido y

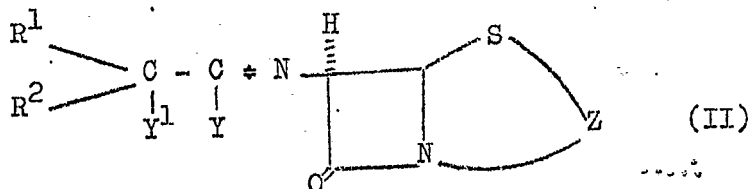
15           Z representa un radical de fórmula:



            (donde  $R^4$  representa un grupo carboxilo o un grupo carboxi-  
            lo protegido y A representa un átomo de hidrógeno, un gru-  
25           po azido o un grupo de fórmula -B-E, donde B representa un  
            átomo de oxígeno o de azufre y E representa un grupo acilo  
            o un grupo alquilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido  
            o no sustituido, un grupo tiocarbamoilo sustituido o no sus-  
            tituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustitui-  
            do),

30           cuyo procedimiento comprende:

1 a) hacer reaccionar una haloimina de fórmula (II)



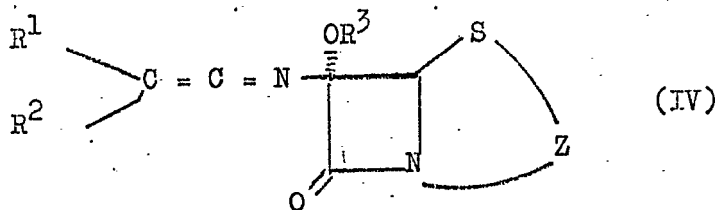
(donde  $R^1, R^2$  y  $Z$  son los definidos anteriormente e  $Y^1$  e  $Y$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de halógeno) con un alcóxido de metal alcalino de fórmula (III):

10

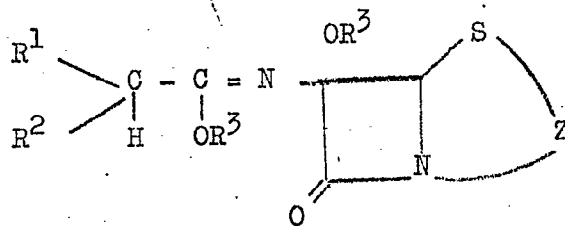


donde  $R^3$  es el definido anteriormente y  $M$  representa un metal alcalino, para producir una mezcla de una alcoxietetrahidimidina de fórmula (IV):

15



(donde  $R^1, R^2, R^3$  y  $Z$  son los definidos anteriormente) y/o un compuesto dialcoxiamino de fórmula (V)



1 (donde  $R^1, R^2, R^3$  y Z son los definidos anteriormente);

5 b). opcionalmente, en el caso de que el compuesto (V) se encuentre presente en la mezcla en cantidad suficiente, hacer reaccionar dicha mezcla procedente de la etapa anterior con halosilano o con un ácido para transformar el producto de fórmula (V);

10 c) someter a reacción de hidrólisis la mezcla procedente de la etapa anterior, para obtener el compuesto de fórmula (I) deseado, teniendo en cuenta que, si se desea, los compuestos de fórmula (IV) y (V) pueden ser aislados previamente.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto predominante en la mezcla procedente de la etapa a) es la alcoxicetenimina de fórmula (IV), que se somete directamente a la hidrólisis de la etapa c).

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque en la etapa a) la haloimina (II) se hace reaccionar con una cantidad aproximadamente equimolecular del alcóxido de metal alcalino, en presencia de un equivalente de base por lo menos, por mol de dicha haloimina.

25 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque en la etapa a), la reacción de la haloimina con el alcóxido de metal alcalino, se lleva a cabo en presencia de alrededor de 1 equivalente de dicha base.

5. Un procedimiento según las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado porque la base es proporcionada por un exceso del alcóxido de metal alcalino.

30 6. Un procedimiento según las reivindicaciones 3 ó 4,

1            caracterizado porque la base es una amina terciaria.

5            7. Un procedimiento según la reivindicación 6, caracte-  
rizado porque la amina terciaria es quinolina, piridina,  
dietilanilina, dimetilanilina, trietilamina o diazabici-  
octano.

10           8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
el producto predominante en la mezcla procedente de la eta-  
pa a) es el compuesto dialcoxi-amino de fórmula (V) que, pos-  
teriormente, se somete a los tratamientos en las etapas  
b) y c).

15           9. Un procedimiento según la reivindicación 8, caracte-  
rizado porque en la etapa a) la haloimina y el alcóxido  
de metal alcalino se hacen reaccionar en una relación mo-  
lar de 1:2 aproximadamente, en presencia de un equivalente  
por lo menos de base por mol de dicha haloimina.

            10. Un procedimiento según la reivindicación 9, caracte-  
rizado porque se utiliza un equivalente de dicha base.

20           11. Un procedimiento según las reivindicaciones 9 ó 10  
caracterizado porque la base es proporcionada por un exce-  
so de alcóxido de metal alcalino.

            12. Un procedimiento según las reivindicaciones 9 ó 10  
caracterizado porque la base es una amina terciaria.

25           13. Un procedimiento según la reivindicación 12, caracte-  
rizado porque la amina terciaria es quinolina, piridina,  
dietilanilina, dimetilanilina, trietilamina, o diazabici-  
clooctano.

30           14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-  
caciones 2 a 7, caracterizado porque la hidrólisis se lleva  
a cabo con un ácido mineral acuoso.

1

15. Un procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque el ácido mineral es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

5

16. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado porque la hidrólisis se lleva a cabo mediante un ácido orgánico.

10

17. Un procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque el ácido orgánico es ácido acético, ácido tricloroacético, ácido tribromoacético o ácido trifluoroacético.

15

18. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, caracterizado porque el halosilano es un dialquildihalosilano o un trialquilhalosilano.

19. Un procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque el dialquildihalosilano es dimetildiclorosilano, dietildiclorosilano, dimetildibromosilano o dietildibromosilano.

20

20. Un procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque el trialquilhalosilano es trimetilclorosilano, trietilclorosilano, trimetilbromosilano o trietilbromosilano.

25

21. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el alcóxido de metal alcalino es metóxido de litio.

30

22. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 y 14 a 17, caracterizado porque el alcóxido de metal alcalino es metóxido de litio.

23. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 y 18 a 20, caracterizado porque el alcóxido de metal alcalino es metóxido de litio.

1 . . . 24. Un procedimiento según cualquiera de las prece-  
dentes reivindicaciones, caracterizado porque  $R^1$  represen-  
ta un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo  
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo arilo;  $R^2$   
5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un  
grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo,  
un grupo alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo  
alquiniltio de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo aciltio,  
un grupo azidoalquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, un gru-  
10 po cianoalquiltio de 1 a 4 átomos de carbono en el radical  
alquilo, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de car-  
bono, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, un grupo  
heterociclotio de 5 o 6 miembros o un grupo heterociclo-oxi-  
de 5 ó 6 miembros;  $R^3$  representa un grupo alquilo de 1 a 4  
15 átomos de carbono;  $R^4$  representa un grupo carboxilo, un  
grupo alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en el ra-  
dical alquilo, un grupo haloalcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos  
de carbono en el radical alquilo, un grupo bencilóxicarbo-  
nilo que no contiene sustituyentes o lleva uno o más sus-  
20 tituyentes halógeno, metoxi o nitro, un grupo difenilmeto-  
xicarbonilo, un grupo trialquilsililóxicarbonilo de 1 a 4  
átomos de carbono en cada radical alquilo, un grupo dial-  
quilhalosililóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en  
cada radical alquilo, un grupo fenacilóxicarbonilo que no  
25 lleva sustituyentes o contiene uno o más sustituyentes  
halógeno o metoxi, un grupo acilóxicarbonilo, un grupo  
haloacilóxicarbonilo, un grupo dihalofosfinóxicarbonilo, un  
grupo dialquilfosfinóxicarbonilo o un grupo aminocarbonilo  
y A representa un átomo de hidrógeno, un grupo azido o un  
30

1 grupo de fórmula -B-E-, donde B representa un átomo de  
oxígeno o de azufre y E representa un grupo acilo, un gru-  
po alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo carbamoilo  
tiocarbamoilo, o heterocíclico sustituido o no sustituido.

5 25. Un procedimiento según la reivindicación 1, carac-  
terizado porque X representa un átomo de halógeno.

10 26. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,  
caracterizado porque la hidrólisis de la etapa c) se rea-  
liza mediante un ácido mineral acuoso, preferiblemente  
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o  
ácido fosfórico, o mediante un ácido orgánico, preferible-  
mente ácido acético, ácido tricloroacético, ácido tribro-  
moacético o ácido trifluoroacético.

15 27. Un procedimiento según la reivindicación 1 y 8, ca-  
racterizado porque en la etapa b) el compuesto dialcoxiimi-  
no se hace reaccionar con un halosilano.

20 28. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LOS  
ANTIBIOTICOS DE  $\beta$ -LACTAMAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de ochenta y sie-  
te páginas mecanografiadas.

25 Madrid, 7 de octubre 1977

BERNARDO UNGRIA

P.P.  
