

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

10	ES	11	469287	10	A1
21		12	FECHA DE PRESENTACION		
			28. ABR. 1978		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	33401/76		25-3-76		Japón
	50295/76		30-4-76		"

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO4D / A61K		457.174

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ARILMALONAMIDO-1-OXADESTIACEFALOSPORINAS".

71	SOLICITANTE (S)
	SHIONOGI & CO., LTD. (BB 27097 DIV I)

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

72	INVENTOR (ES)
	Masayuki Narisada y Wataru Nagata.

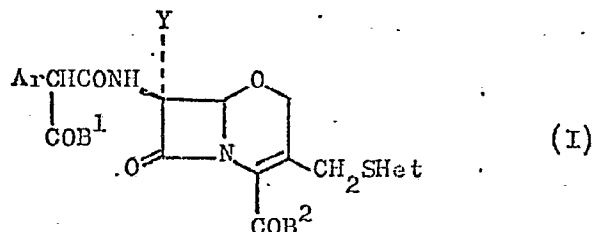
73	TITULAR (ES)





74	REPRESENTANTE
	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.892)

1 Esta invención se refiere a 1-oxadestiacefalos-  
porinas. Más específicamente, se refiere a compuestos de  
la fórmula siguiente:

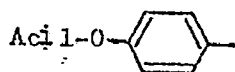
5

10



[donde Ar es  ,  ,  , HO- ,

15

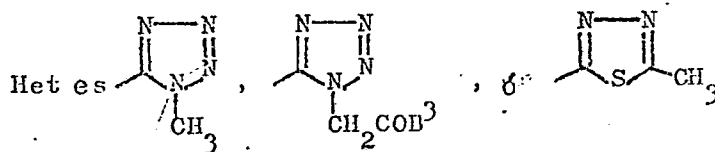


20

(donde Acil es acilo orgánico o inorgánico);

COB¹ y COB² son individualmente carboxilo o carboxilo pro-  
tegido;

25

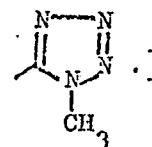


30

(donde COB³ es carboxilo o carboxilo protegido); e

1 Y es hidrógeno o metoxi;

5 con la condición de que cuando Y es metoxi, Het es



10 Se han descrito compuestos análogos a las cefalosporinas, que tienen oxígeno en lugar de un átomo de azufre en el núcleo, en el Journal of Heterocyclic Chemistry, Volumen 5, pág 779 (1968), por J.C. Sheehan y M. Daduc; en la solicitud de patente alemana (DOS) nº 2.219.601; en el Canadian Journal of Chemistry, Volumen 52, pág. 3996 (1974) por Saul Wolfe y otros; y en el Journal of American Chemical Society, Volumen 96, pág. 7582  
15 (1974) por B.G. Christensen y otros.

20 En la presente invención se han preparado ahora varias l-oxadestiacefalosporinas estrechamente relacionadas con las (l-tia)-cefalosporinas conocidas. Contrariamente a los informes de B.G. Christensen y otros, que sugieren que sus l-oxacefalosporinas racémicas mostraban alrededor de la mitad de la potencia de la (l-tia)cefalosporinas, los productos ópticamente activos preparados en la presente invención fueron de alrededor de 4 a 8 veces más activos que las correspondientes (l-tia)cefalosporinas en cuanto a sus propiedades antibacterianas. Sin embargo, el anillo de beta-lactama de las l-oxadestiacefalosporinas era menos estable para uso como medicamentos  
25 clínicos que el de las (l-tia)cefalosporinas.

30 Los compuestos (I), seleccionados de entre los compuestos ópticamente activos preparados en la presente

1 invención, resuelven la deficiencia citada de las l-oxa-  
destiacefalosporinas.

Además, los compuestos (I) mostraban las caracte-  
rísticas siguientes:

- 5 1) actividad antibacteriana más potente contra  
bacterias gram-negativas;
- 2) superior estabilidad del anillo de beta-lac-  
tama;
- 10 3) concentración inhibitoria mínima más próxi-  
ma entre las bacterias productoras y no pro-  
ductoras de beta-lactamasa;
- 4) menos dependencia del tamaño del inóculo;
- 5) superior eficacia contra bacterias resisten-  
tes a ciertas otras cefalosporinas (por ej.  
15 Enterobacteria, Serratia, Proteus positivo  
a indol);
- 6) superior contribución de carácter bacterici-  
da; y
- 7) superior nivel en sangre.

20 Además, los compuestos (I) en los que Y es me-  
toxi tienen las siguientes propiedades superiores:

- a) espectro antibacteriano más amplio (por ej.  
3,6 gammas/ml o más frente a las especies de  
Pseudomonas, bacterias anaerobias (Bacteroid  
25 fragilis);
- b) mayor potencia contra bacterias que produ-  
cen beta-lactamasa;
- c) superior estabilidad en la sangre; y
- d) menor fijación con proteínas de suero.

30 En la fórmula (I), Ar es preferiblemente 3-tie-

1 nilo, p-hidroxifenilo y p-aciloxifenilo en el que el acilo tiene de 1 a 5 C, alcanilo, carbamilo, N-alcohol carbamilo de 2 a 6 C, o ureidocarbonilo.

5 En grupo Acilo en la definición de Ar puede ser acilo inorgánico u orgánico que contiene hasta 8 átomos de carbono, especialmente alcanilo de 1 a 5 C, aralcanilo de 8 a 12 C, aroilo de 7-9 C, alcoxicarbonilo de 2-5 C, aralcoxicarbonilo de 8-20 C, carbamilo, N-alcohol carbamilo de 2-6 C, y ureidocarbonilo.

10 Los ejemplos específicos de los acilos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, enantoilo, fenilacetilo, fenilpropionilo, benzoilo, toluoilo, carboxicarbonilo, benciloxicarbonilo, carbamilo, N-metilcarbamilo, N-etilcarbamilo, N-propilcarbamilo, N-isobutilcarbamilo, N,N-dimetilcarbamilo, carbamilo carbamilo, N<sup>alfa</sup>-metilureidocarbonilo, y acilos similares.

15 Los grupos COB<sup>1</sup>, COB<sup>2</sup> y COB<sup>3</sup> pueden ser carboxi o carboxi protegido convencional en la química de las penicilinas y cefalosporinas, que usualmente contienen hasta 15 átomos de carbono. Los grupos protectores pueden ser iguales o diferentes para cada carboxi de la molécula. Usualmente, los grupos protectores se separan para dar carboxilo libre o sales, en cualquier etapa de la síntesis de los Compuestos (I). Por lo tanto, las estructuras de los grupos protectores de los carboxi pueden variar ampliamente sin que cambie la esencia de la invención. Es decir, sus estructuras no tienen otra importancia específica más que la de protección, desprotección, y, cuando están incluidos, formación de sales.

20 Son ejemplos específicos de dichos grupos pro-

1 tectores los ésteres (incluyendo ésteres de alcohol o op-  
cionalmente sustituidos, por ej. ésteres de terc-butilo,  
monohidroxi-terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, y aciloxi-  
metilo; ésteres de aralcohol, por ej. bencilo, p-tolil-  
5 metilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, ftalidilo, dife-  
nilmetilo, tritilo y fenacilo; ésteres de metal, por ej.  
ésteres de trimetilsililo, dimetilmetoxisililo, trimetil-  
estannilo; y otros ésteres alifáticos fácilmente separa-  
bles; y ésteres aromáticos, por ej. ésteres de fenilo,  
10 toluilo, 3,4-dimetilfenilo y 5-indanilo, y sales farmacéu-  
ticamente aceptables (incluyendo sales de metales alcali-  
nos, por ej. sales de sodio y de potasio; sales de me-  
tales alcalinotérreos, por ej. sales de magnesio, calcio  
y acilocalcio; y sales con bases orgánicas, por ej. pro-  
15 caína, trietilamina y dicitclohexilamina). Cada carboxilo  
de la molécula puede estar libre o protegido por iguales  
o diferentes grupos.

Preferiblemente,  $\text{COB}^1$ ,  $\text{COB}^2$  y  $\text{COB}^3$  pueden ser  
carboxilo libre o sus sales farmacéuticamente aceptables.  
20 Otro  $\text{COB}^1$  preferible es 5-indaniloxicarbonilo, fenoxicar-  
bonilo, o dimetilfenoxicarbonilo.

Sin embargo, algunos grupos protectores de car-  
boxi son útiles para cambiar el carácter de los productos  
como medicamentos. En estos casos, pueden ser un grupo  
25 conocido específico para medicamentos convencional en la  
técnica. Estos grupos incluyen los siguientes grupos far-  
macéuticamente aceptables: ésteres de ftalidilo, aciloxi-  
metilo, indanilo, fenilo, toluilo, dimetilfenilo, y carbe-  
toximetilo.

30 Y es preferiblemente metoxi, aunque también es

1 importante que Y sea hidrógeno.

Usualmente, los Compuestos (I) se emplean en forma de sales para administración a pacientes humanos o animales. Las sales más preferibles son las sales de sodio y de potasio, o las sales con ciertas bases orgánicas. Se seleccionan desde el punto de vista de la seguridad, solubilidad, estabilidad, etc.

Los ejemplos específicos de compuestos (I) incluyen los siguientes:

10 Acido 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ -(2-tienil)-alfa-carboxiacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxílico.

15 Acido 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ -(2-tienil)-alfa-carboxiacetamido-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxílico.

Acido 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ -(2-tienil)-alfa-carboxiacetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxílico.

20 Acido 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ -(3-tienil)-alfa-carboxiacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxílico.

Acido 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ -(3-tienil)-alfa-carboxiacetamido-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxílico.

25 Acido 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ -(3-tienil)-alfa-carboxiacetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxílico.

30 Acido 7 beta-(alfa-fenil-alfa-carboxiacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxílico.

1 Acido 7 beta-(alfa-fenil-alfa-carboxiacetamido)-  
-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-  
-cefem-4-carboxilico.

5 Acido 7 beta-(alfa-fenil-alfa-carboxiacetamido)-  
-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-  
-cefem-4-carboxilico.

Acido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxi-  
acetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-  
-3-cefem-4-carboxilico.

10 Acido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxi-  
acetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxa-  
destia-3-cefem-4-carboxilico.

15 Acido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxi-  
acetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-oxa-  
destia-3-cefem-4-carboxilico.

Acido 7 beta-(alfa-p-acetoxifenil-alfa-carboxi-  
acetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-  
-3-cefem-4-carboxilico.

20 Acido 7 beta-(alfa-p-acetoxifenil-alfa-carboxi-  
acetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxa-  
destia-3-cefem-4-carboxilico.

Acido 7 beta-(alfa-p-acetoxifenil-alfa-carboxi-  
acetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-oxa-  
destia-3-cefem-4-carboxilico.

25 Acido 7 beta-(alfa-p-propioniloxifenil-alfa-car-  
boxiacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxades-  
tia-3-cefem-4-carboxilico.

30 Acido 7 beta-(alfa-p-pentanoiloxifenil-alfa-car-  
boxiacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-  
-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

1 Acido 7 beta-(alfa-carbamoiloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

5 Acido 7 beta-(alfa-p-N-metilcarbamoiloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

Acido 7 beta-(alfa-p-N-pentilcarbamoiloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

10 Acido 7 beta-(alfa-p-ureidocarboniloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

15 Acido 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ (2-tienil)-alfa-carboxiacetamido-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

Acido 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ (3-tienil)-alfa-carboxiacetamido-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

20 Acido 7 beta-(alfa-fenil-alfa-carboxiacetamido)-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

Acido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

25 Acido 7 beta-(alfa-acetoxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

30 Acido 7 beta-(alfa-p-propioniloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

1 Acido 7 beta-(alfa-p-benzoiloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

5 Acido 7 beta-(alfa-p-carbamoiloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

Acido 7 beta-(alfa-p-N-metilcarbamoiloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

10 Acido 7 beta-(alfa-p-N-propilcarbamoiloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

Acido 7 beta-(alfa-p-ureidocarboniloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico.

15 Acido 7 beta-(alfa-p-N<sup>alfa</sup>-metilureidocarboniloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilico, y sus derivados protegidos en el carboxi con grupos farmacéuticamente aceptables, o grupos protectores convencionales en forma de sales (sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, y otros metales alcalinos y alcalinotérreos, o sales con trietilamina, dicitclohexilamina, morfina o N-metilmorfina), ésteres (por ej. ésteres de terc-butilo, terc-amino, 2,2,2-tricloroetilo, aciloximetilo, ftalidilo, difenilmetilo, tritilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, fenacilo, fenilo o indanilo), y grupos similares.

20  
25  
30 Los Compuestos (I) que tienen 1-metiltetrazol-

1 -5-iltiometil en la posición 3 son los medicamentos anti-bacterianos más fuertes contra bacterias gram-negativas, y con menos descenso de actividad a superior tamaño del inóculo.

5 Los Compuestos (I) que tienen 1-carboximetilte-trazol-5-iltiometil en posición 3 muestran mayor efecto antiinfeccioso in vivo que el esperado a partir de los datos in vitro, por su capacidad para alcanzar un alto nivel en sangre.

10 Los Compuestos (I) que tienen fenilmalonamido, (2-tienil)malonamido ó (3-tienil)-malonamido en la posición 7 muestran una actividad antibacteriana potente contra las bacterias gram-negativas particularmente.

15 Los Compuestos (I) que tienen p-hidroxifenilmalonamido, -p-acetoxifenilmalonamido, p-carbamiloioxifenilmalonamido, p-N-metilcarbamiloioxifenilmalonamido, o p-ureidocarboniloioxifenilmalonamido en la posición 7 son antibacterianos potentes que se desactivan menos en animales vivos, por su menor fijación a proteínas y por su superior nivel en sangre, que los correspondientes compuestos de arilmalonamido no sustituido. También muestran una actividad muy intensificada contra las cepas de Pseudomonas, incluyendo las resistentes a la carbenicilina.

20 Los Compuestos (I) que tienen metoxi para Y en posición 7 alfa son más estables frente a la beta-lactamasa, son de eficacia más amplia por ej. mayor actividad contra las bacterias Pseudomonas y otras bacterias gram-negativas), y más potentes, que los que tienen hidrógeno para Y.

30 Todos los Compuestos (I) son nuevas sustancias

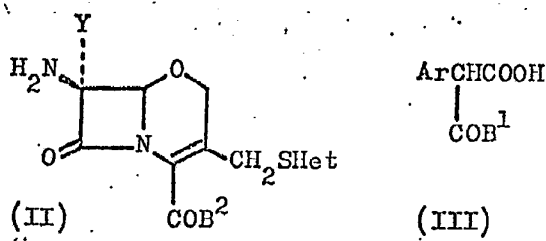
1 que muestran una potente actividad antibacteriana, y son  
medicinas, medicamentos para veterinaria, y desinfectan-  
tes útiles. Por ejemplo, se administran convenientemen-  
te por vía oral o parenteral a personas o animales a una  
5 dosis diaria de, por ej., 0,05 a 50 mg/kg. de peso corpo-  
ral.

Los Compuestos (I) se administran usualmente en  
forma de viales que contienen microcristales o producto  
liofilizado esterilizados, y se administran en forma de  
10 disoluciones preparadas antes de su uso. Además, una can-  
tidad eficaz de ellos puede administrarse convencionalmen-  
te por vía oral o parenteral con excipientes, aditivos, di-  
luyentes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables,  
en forma de preparaciones tales como, por ej. viales, in-  
yecciones, ungüentos, disoluciones, tabletas, polvos y  
15 cápsulas. Pueden estar en una forma de dosificación uni-  
taria. Las sales, incluyendo las sales de metales alcali-  
nos, se usan principalmente para administración parente-  
ral. Los ésteres de aciloximetilo, indanilo, fenilo, fta-  
lidilo, y similares son también adecuados para administra-  
ción oral. Además, los Compuestos (I) son también compues-  
tos intermedios útiles para preparar compuestos útiles com-  
prendidos o no comprendidos, en el alcance de la fórmula  
20 (I).

25 Los Compuestos (I) pueden prepararse, por ejem-  
plo, tratando una amina (II) con un ácido arilmalónico (III)  
o sus derivados reactivos.

---

30



(donde Ar,  $\text{COB}^1$ ,  $\text{COB}^2$ , Het e Y son como se han definido anteriormente).

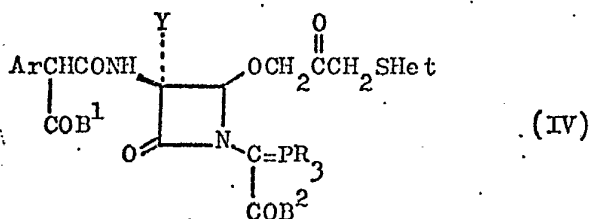
El grupo amino en la posición 7 de la amina (II) puede activarse por el grupo sililo o estannilo, o protegerse o activarse por grupos 1-haloalcoholidina, 1-alcoholalcoholideno, alcoholeno, carbonilo, acilo fácilmente separable, y similares, para la acilación. La separación de estos grupos de los Compuestos (I) buscados.

Cuando se usa ácido arilmalónico (III) en forma de ácido libre, la acilación se efectúa en un disolvente (particularmente nitrilos, éteres, amidas e hidrocarburos halogenados disolventes, o sus mezclas), en presencia de un reactivo de condensación [por ej. N,N'-dialcoholcarbodiimidas (por ej. N,N'-diciclohexilcarbodiimida); compuestos de carbonilo (por ej. carbonildiimidazol); acilamidas (por ej. 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolefina); sales de isoxazolinio (por ej. 3-sulfonato de N-etil-5-feniliso-xazolinio, perclorato de N-terc-butil-5-metilisoxazolinio); y otros reactivos de condensación] a alrededor de  $-10^\circ\text{C}$  a alrededor de  $70^\circ\text{C}$ .

1 Cuando se usa ácido arilmalónico (III) en forma de derivados reactivos para la acilación, pueden ser  
anhídridos [por ej. anhídridos mixtos con ácido alcohol-  
5 carbónico, ácidos aralcoholcarbónicos, hidrácidos (halo-  
genuros ácidos), azida de hidrógeno (azida ácida), ácido  
fosfórico, ácido fosforoso, ácido sulfúrico, ácido sulfu-  
roso, cianuro de hidrógeno (cianuro ácido); anhídridos  
intermoleculares simétricos; anhídridos mixtos con ácidos  
10 sulfónicos o carboxílicos alifáticos o aromáticos; anhí-  
dridos intramoleculares especiales tales como cetena, iso-  
cianato, y anhídridos reactivos similares]; ésteres reac-  
tivos [por ej. enol-éster; éster de arilo (por ej. éste-  
res de pentaclorofenilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofeni-  
lo, benzotriazol)]; ésteres de diacilimino; amidas reac-  
15 tivas [por ej. amidas con imidazol o triazol; amidas re-  
activas, por ej. 2-etoxi-1,2-dihidroquinolein-1-amida],  
y derivados de formimina (por ej. ésteres de N,N-dialco-  
hiliminometilo, N,N-diacilanilinas).

20 Si es necesario, estos reactivos de acilación  
pueden usarse en presencia de un receptor de ácido [por  
ej. bases inorgánicas (por ej. hidróxidos, carbonatos o  
bicarbonatos de metales alcalinos y metales alcalinoté-  
rreos), bases orgánicas (por ej. aminas terciarias, bases  
aromáticas), óxidos de alcoholeno (por ej. óxido de etile-  
25 no, óxido de propileno), amidas (por ej. N,N-dimetilfor-  
mamida, hexametilfosforotriamida), y otros receptores de  
ácido], o tamices moleculares, preferiblemente en un di-  
solvente (particularmente cetona, éster, éter, nitrilo,  
amida, disolventes de hidrocarburos halogenados, o sus  
30 mezclas).

1 Alternativamente, los Compuestos (I) pueden pre-  
 pararse a partir de las correspondientes azetidionas de  
 anillo no condensado por ciclización, por ej. por reac-  
 ción de Wittig. Por ejemplo, se calienta azetidiona  
 5 (IV) en un disolvente inerte (por ej. un éter, hidrocar-  
 buro aromático, hidrocarburo halogenado, amida, sulfóxi-  
 do y anhídrido) para dar Compuestos (I) con alto rendi-  
 miento:



20 (donde Ar, COB<sup>1</sup>, COB<sup>2</sup>, Het e Y son como se han definido  
 antes; y cada uno de los tres R es igual o diferente a  
 los demás, teniendo opcionalmente alcoholilo o arilo susti-  
 tuído).

25 Cuando Ar es p-hidroxifenilo, los Compuestos  
 (I) pueden tratarse con un reactivo de acilación inorgá-  
 nico u orgánico para dar Compuestos (I) en los que Ar es  
 aciloxifenilo. El reactivo y las condiciones de acilación  
 son convencionales en la técnica.

30 Cuando Ar es p-hidroxifenilo, los compuestos  
 pueden protegerse primero en su hidroxilo con un grupo pro-  
 tector fácilmente separable, y desprotegerse después para

1 dar los compuestos de hidroxifenilo deseados. Pueden ser  
grupos protectores representativos los que forman ésteres  
5 incluyendo alfa-haloalcanoilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ej. trifluo-  
roacetilo, tricloroacetilo), alcanoilo de 1 a 6 C (por  
ej. acetilo, formilo), acilo beta-cetocarboxílico de 4 a  
8 C (por ej. acetoacetilo), alcoxicarbonilo de 2 a 12 C  
10 (por ej. terc-butoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo,  
norborniloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo), aral-  
coxicarbonilo de 8 a 15 C (por ej. benciloxicarbonilo, p-  
15 -metoxibenciloxicarbonilo, p-nitro- ó p-metilbenciloxicar-  
bonilo, difenilmetoxicarbonilo) y acilos similares y  
ésteres incluyendo alcoholilo de 1 a 6 C (por ej. metilo,  
terc-butilo, ciclopropilmetilo, isobornilo, tetrahidropi-  
ranilo, metoximetilo), aralcoholilo de 7 a 15 C (bencilo,  
20 p-metoxi, p-metil- ó p-nitrobencilo, difenilmetilo, tri-  
tilo), y grupos similares y. El grupo protector puede in-  
troducirse preferiblemente en la etapa del ácido arilmaló-  
nico (III) o sus derivados reactivos. La desprotección se  
efectúa, por ej. por 1) escisión de acilatos o ésteres con  
25 un ácido (por ej. ácido mineral, ácido de Lewis, ácido car-  
boxílico fuerte, ácido sulfónico), o base (carbonato o hi-  
dróxido de sodio o potasio, base orgánica) a temperatura  
ambiente o temperatura elevada, si se requiere en presen-  
cia de un eliminador de cationes, ó 2) hidrogenación de  
30 p-nitrobenciloxicarbonilo o benciloxicarbonilo con hidró-  
geno y platino o paladio, de modo convencional.

Cuando está protegido el carboxi en posición 4  
o el de la cadena lateral en posición 7 o en Het, el grupo  
protector puede desprotegerse para dar los Compuestos (I)  
35 deseados de modo convencional para separar los grupos pro-

1 tectores. Por ejemplo, 1) ésteres, amidas y anhídridos  
altamente reactivos se hidrolizan fácilmente con un áci-  
do o una base; 2) los ésteres de 2-haloetilo, bencilo,  
metilbencilo, nitrobencilo y diarilmétilo se escinden por  
5 reducción suave (por ej. con sales de estaño, zinc o cro-  
mo divalente en presencia de ácidos; ditionito de sodio;  
hidrogenación catalítica con hidrógeno sobre catalizador,  
por ej. de platino, paladio o níquel); 3) los ésteres de  
bencilo, metoxibencilo, metilbencilo, dimetoxibencilo,  
10 terc-alcoholo, tritilo, diarilmétilo y ciclopropil-métilo  
se escinden por acción de ácidos o por solvolisis (por  
ej. con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico,  
ácidos de Lewis, por ej. cloruro de aluminio, ácidos sul-  
fónicos, por ej. ácido p-toluensulfónico, ácidos carboxí-  
15 licos fuertemente ácidos, por ej. ácido trifluoroacético,  
ácido fórmico, si se requiere en presencia de un aceptor  
de cationes, por ej. anisol); 4) los ésteres de fenacilo,  
etinilo, p-hidroxi-3,5-di-terc-butilbencilo se escinden  
por acción de una base (por ej. tiofenóxidos de metal al-  
20 calino, base inorgánica, sales básicas), y métodos simi-  
lares.

Los Compuestos (I) que tienen uno o más carboxi  
libres pueden convertirse en los correspondientes de-  
rivados en el carboxi introduciendo grupos protectores o  
25 sustituyentes, por métodos convencionales (por ej. para  
ésteres, por acción de los alcoholes correspondientes con  
dichos reactivos de condensación compuestos diazoicos,  
haloformatos, etc; para sales, la acción de hidróxidos,  
carbonatos o alcanonatos de metales alcalinos, o la acción  
30 de bases orgánicas, o resinas de cambio de iones).

1            Los ejemplos siguientes se aportan para ilustrar esta invención con detalle. Los análisis elementales y las constantes físicas de los productos de cada ejemplo son consistentes con las estructuras dadas. En  
5            los ejemplos siguientes, los productos contienen usualmente una proporción casi igual de isómeros en el átomo de carbono alfa asimétrico de la cadena lateral de amida. Ambos isómeros están comprendidos en el alcance de esta invención, y si es necesario, son separables por técnicas  
10            cromatográficas u otros métodos convencionales. La nomenclatura de cada descripción está de acuerdo con la descrita en una solicitud de Patente Japonesa (sometida a examen público, N° 49133594) presentada por Merck Inc. de EE.UU.

15            Preparación 1 (preparación de compuestos de 7 alfa-amina)

20            (1) A una disolución de 7 beta-fenilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-il)tionetil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo (955 mg) en cloruro de metileno (24 ml) se le añade pentacloruro de fósforo (666 mg) y piridina (0,258 mg) en nitrógeno gaseoso a  
25            -20°C. Después de agitar a -20°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos, se mezcla el conjunto con metanol (12 ml) a -20°C y se agita a temperatura ambiente 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua (6 ml), se agita durante 30 minutos y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en  
30            solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio con enfria-

1 miento con hielo, y se somete a extracción con acetato de  
 etilo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sul-  
 5 fato de sodio, y se concentra bajo presión reducida. Los  
 cristales separados se recogen por filtración y se lavan  
 con éter para dar 7 beta-amino-3-(1-metiltetrazol-5-il)-  
 tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilme-  
 tilo (661 mg); p. de f. 151-156°C. Rendimiento: 86,5%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3420, 3345, 1790, 1718, 1630  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

10

RMN  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  1,75 s ampl. 2H, 3,81 s 3H, 4,28 s ampl. 2H,  
 4,50 d(4Hz) 1H, 4,64 s. ampl. 2H, 4,98 d(4Hz) 1H,  
 6,90 s 1H, 7,20-7,70 m 10H.

15

UV:  $\lambda$   $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$  286 nm ( $\epsilon=8695$ ).  $[\alpha]_D^{22,5}$  -232,8  $\pm$  7,6°  
 máx (c=0,360,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ).

(2) En un procedimiento similar al (1) anterior,  
 se trata 7 beta-fenilacetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-  
 20 -5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de dife-  
 nilmetilo (381,5 mg) en cloruro de metileno (8 ml.) con  
 pentacloruro de fósforo (259 mg) y piridina (0,1 ml) a  
 -20°C, con metanol (8 ml) y con agua (4 ml), dando 7 beta-  
 -amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-oxades-  
 25 tia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (273,3 mg).  
 Rendimiento: 88,8%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3420, 3350, 1794, 1723  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

30

1 RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  1,88s2H, 2,67s3H, 4,25 + 4,55ABcuart(14Hz)2H,  
4,52d(4Hz)1H, 4,68s2H, 5,00d(4Hz)1H, 7,07s1H.

5 (3) En un procedimiento similar al (1) anterior,  
se trata 7 beta-fenilacetamido-3-(1-terc-butoxicarbonil-  
metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carbo-  
xilato de difenilmetilo (300 mg) en cloruro de metileno  
(10 ml.) con pentacloruro de fósforo (180 mg) y piridina  
(0,07 ml) a  $-20^\circ\text{C}$ , con metanol (4 ml) y con agua (4 ml),  
10 dando 7 beta-amino-3-(1-terc-butoxicarbonilmetiltetrazol-  
-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-3-carboxilato de dife-  
nilmetilo (189 mg). Rendimiento: 78%

15 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  1795, 1753, 1722  $\text{cm}^{-1}$   
máx

RMN  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  1,45s9H, 1,60-2,00m2H, 4,30s2H, 4,40-4,60m1H,  
4,65s. ampl. 2H, 4,86s2H, 5,00d(4Hz)1H,  
6,95s1H.

20 Preparación 2 (introducción de 7 alfa-metoxi)

(1) Una disolución de 7 beta-amino-3-(1-metil-  
tetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato  
de difenilmetilo (600 mg) y 3,5-di-terc-butyl-4-hidroxi-  
25 benzaldehido (353 mg) en una mezcla de benceno (15 ml) y  
cloruro de metileno (5 ml) se somete a reflujo durante 1  
hora, separando el agua al mismo tiempo por medio de un  
tamiz molecular, en un separador de agua Dean-Stark. La  
disolución resultante de 7 beta-(3,5-di-terc-butyl-4-hidro-  
30 xibenzal)amino-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxades-

1    tia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo se enfría a  
-10°C a -15°C, se mezcla con sulfato de magnesio anhidro  
  (1 g) y después con peróxido de níquel (0,69 g) con agi-  
  tación, y se agita a -10°C a -15°C durante 30 minutos y  
5    a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de  
  reacción se filtra, y el sólido se lava con benceno. A  
  la disolución resultante de 7-(3,5-di-terc-butil-4-oxo-  
  -2,5-ciclohexadienilidenmetil)-imino-3-(1-metil-tetrazol-  
  -5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de dife-  
10   nilmtilo se le añade metanol (10 ml.) y la disolución  
  se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, y  
  se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El  
  residuo se cromatografía sobre gel de sílice (30 g) que  
  contenía 10% de agua, y se eluye con una mezcla de bence-  
15   no y acetato de etilo (4:1), dando 7 beta-(3,5-di-terc-  
  -butil-4-hidroxibenzal)amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metilte-  
  trazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de  
  difenilmetilo (906 mg) en forma de espuma amarilla, prác-  
  ticamente puro. Rendimiento: 99,7%

20           (2) A una disolución del producto anterior en  
  una mezcla de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (5 ml.)  
  se añade reactivo de Girard T (315 mg), y la mezcla se  
  agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluye  
  con agua, y se somete a extracción con cloruro de metile-  
25   no. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato  
  de sodio, y se evapora hasta sequedad bajo presión redu-  
  cida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel  
  de sílice (30 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con  
  una mezcla de acetato de etilo:benceno: cloruro de metile-  
30   no (1:1:1) dando 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metilte-

1 trazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (469 mg). Rendimiento global en todo este ejemplo: 73,6%; p. de f. 160-162°C (con descomp.).

5 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3425, 3350, 1792, 1724  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  2,00 s. ampl. 2H, 3,38s3H, 3,87s3H, 4,32s2H, 4,73s2H, 4,92s1H, 7,00s1H.

10 Como se deduce de la preparación anterior, se encuentra que el peróxido de níquel es uno de los mejores reactivos oxidantes del compuesto fenólico intermedio para introducir un metoxi en la posición 7 alfa de los anillos de cefem 1-oxa y también 1-tia.

15 I. Formación del anillo.

#### Ejemplo I-1

20 Una disolución de alfa- $\sqrt{4}$  beta-(1-metiltetrazol-5-il)tioacetoni-3 beta-(alfa-fenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-2-oxoazetidina-1-il- $\sqrt{7}$ -alfa-trifenilfosforanilidenacetato de difenilmetilo (650 mg) en dioxano (5 ml) se somete a reflujo en atmósfera de nitrógeno 16 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (20 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (4:1) dando 25 7 beta-(alfa-fenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (432 mg); p. de f. 107-109°C.

30

1 Rendimiento: 80%.

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KB}}$  3410, 1793, 1719, 1694, 1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$

5 Ejemplo I-2

Según un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo I-1, se somete alfa- $\sqrt{4}$  beta-(1-metiltetrazol-5-il)tioacetoni-oxi-3 beta-(alfa-fenil-alfa-difenilmetoxi-carbonilacetamido)-3 alfa-metoxi-3-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{7}$ - $\sqrt{7}$ -alfa-trifenilfosforanilidenacetato de difenilmetilo (543 mg) a reflujo en dioxano (5 ml) durante 15 horas en nitrógeno gaseoso, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (15 g), dando 7 beta-(alfa-difenilmetoxi-carbonil-alfa-fenilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestía-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (540 mg). Rendimiento 67%.

20 Ejemplo I-3

Según un procedimiento similar al Ejemplo I-2, se somete a reflujo alfa- $\sqrt{3}$ -beta-(alfa-p-benciloxifenil- $\sqrt{3}$ -alfa-difenilmetoxi-carbonilacetamido)-3 alfa-metoxi-4 beta- $\left\{ \begin{array}{l} 3-(1\text{-metiltetrazol-5-il})\text{tiometil-2-oxopropoxi} \\ -2\text{-oxoazetidín-1-il-}\sqrt{7}\text{-alfa-trifenilfosforanilidenacetato} \end{array} \right\}$  de difenilmetilo en dioxano durante 10 horas bajo nitrógeno, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, dando 7 beta-(alfa-difenilmetoxi-carbonil-alfa-p-benciloxifenil-acetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestía-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

1 El material de partida de este procedimiento se  
prepara a partir de alfa-(3 beta-benzamido-4 beta-aliloxi-  
-2-oxoazetidín-1-il)-alfa-isopropilidenacetato de difenil-  
5 metilo por la serie de reacciones que comprende 1) peráci-  
do, 2) hipoclorito de terc-butilo, 3) metóxido de litio,  
4) 1-metiltetrazol-5-ilmercaptida de litio, y 5) trióxido  
de cromo, para dar alfa- $\sqrt{3}$  beta-benzamido-3 alfa-metoxi-4  
beta- $\sqrt{4}$ -(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-2-oxopropoxi- $\sqrt{2}$ -  
-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{7}$ -alfa-isopropilidenacetato de difenilme-  
10 tilo, que se trata con 6) pentacloruro de fósforo, 7) meta-  
nol, y 8) trietilamina, dando alfa- $\sqrt{3}$  beta-amino-3 alfa-  
-metoxi-4 beta- $\left\{ \begin{array}{l} 3-(1\text{-metiltetrazol-5-il})\text{tiometil-2-oxo-} \\ \text{propoxi} \end{array} \right\}$ -2-oxoazetidín-1-il- $\sqrt{7}$ -alfa-isopropilidenacetato  
de difenilmetilo, que se trata con 9) cloruro de alfa-p-  
15 -benciloxifenil-alfa-benciloxicarbonilacetilo y trietil-  
amina, 10) ozono, 11) zinc y ácido acético, 12) cloruro  
de tionilo, y 13) trifenilfosfina.

## II. Formación de amida.

20

### Ejemplo II-1

A una disolución agitada de 7 beta-amino-3-(1-  
-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-car-  
25 boxilato de difenilmetilo (192 mg) en tetrahidrofurano  
(2 ml) y acetona (1 ml.) se le añaden fenilmalonato de mo-  
no-difenilmetilo (208 mg) y N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-  
-dihidroquinoleína (148 mg) a 0°C, y después la mezcla se  
deja reposar durante una noche a temperatura ambiente. La  
30 mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se la

1 va con ácido clorhídrico 2N, agua, disolución acuosa al  
5% de bicarbonato de sodio, y con agua finalmente, se se-  
ca sobre sulfato de sodio, y se evapora hasta sequedad.  
El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sí-  
lice (20 g) que contiene 10% de agua y se eluye con una  
5 mezcla de benceno y acetato de etilo (4:1). Los cristales  
obtenidos de la fracción se lavan con una mezcla de  
éter y n-pentano, dando 7 beta-(alfa-fenil-alfa-difenil-  
metoxicarbonilacetamido)-3-(1-metil-tetrazol-5-il)tiome-  
10 til-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo;  
p. de f. 100-105°C. Rendimiento: 40%:

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  1800, 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$

15 RMN  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 7,00 s1H, 6,95 s1H, 5,80 dd(4;9Hz)1H, 5,06d  
(4Hz)1H, 4,75 s1H, 4,65 s ampl. 2H, 4,33 s2H,  
3,86 s3H.

Usando cloruro de alfa-(difenilmetoxicarbonil-  
-alfa-fenil)acetilo, clorhidrato de trietilamina, y piri-  
20 dina, en lugar de fenilmalonato de mono-difenilmetilo y  
N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolefina, la reacción  
se efectúa de modo análogo durante 25 minutos, dando el  
mismo producto citado antes con un rendimiento de 99%. P.  
de f. 107-109°C.

25 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KB}_r}$  3410, 1793, 1719, 1694, 1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$

UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{(CH}_3)_2\text{SO}}$  281 nm ( $\epsilon = 10136$ )

30

1  
5  
RMN:  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $\delta$ , 3,84s3H, 4,30 s ampl.2H, 4,58 s. ampl.2H,  
4,69s1H/2, 4,71s1H/2, 5,02d(4Hz)1H,  
5,76dd(4,9Hz)1H, 6,86 s. ampl.1H, 6,90 s.  
ampl.1H, 7,0-7,5m2H, 7,76d(9Hz)1H.

$[\alpha]_D^{23}$  -144,2  $\pm$  8,1 $^\circ$  (c = 0,226,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ).

Ejemplo II-2

10

15

20

25

30

A una disolución agitada de 7 beta-amino-3(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (500 mg) en cloruro de metileno (20ml) se le añade piridina (0,1 ml.) y una disolución de cloruro de alfa-(p-nitrobenciloxicarbonil)-alfa-fenilacetilo (510 mg) en cloruro de metileno (2 ml) con enfriamiento con hielo en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agita 25 minutos. La mezcla de reacción se vierte en agua, y se somete a extracción con cloruro de metileno. El extracto se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad, produciendo un residuo (1,04 g) que se cromatografía sobre gel de sílice (40 g) que contiene 10% de agua, se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (4:1) y se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter, dando 7 beta-(alfa-p-nitrobenciloxicarbonil-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (670 mg). P. de f. 122-125 $^\circ$ C. Rendimiento: 83%.

1 UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{(\text{CH}_3)_2\text{SO}}$  278 nm ( $\epsilon = 18490$ )

5 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KB}_r}$  3400, 3340, 1792, 1742, 1718, 1680, 1631, 1604,  
1520, 1345  $\text{cm}^{-1}$

10 RMN:  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ : 3,88s3H/2, 3,89s3H/2, 4,24 s. ampl. 2H,  
4,65 s. ampl. 2H, 5,05s1H, 5,20d(4Hz)1H,  
5,32 s. ampl. 2H, 5,75m1H, 6,86s1H,  
7,20-7,70m15H, 7,50-8,0A<sub>2</sub>X<sub>2</sub>4H.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22,5</sup> -150,6  $\pm$  5,4° (c=0,350,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ).

15

Ejemplo II-3

A una disolución agitada de 7 beta-amino-3-(1-  
-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carbo-  
xilato de difenilmetilo (100 mg) en cloruro de metileno  
20 (11 ml.) se le añade piridina (21 mg) y una disolución de  
cloruro de alfa-(indan-5-il)oxicarbonil-alfa-fenilacetilo  
(preparada a partir del ácido correspondiente, 77 mg) en  
cloruro de metileno (2 ml.) enfriando con hielo, y la mez-  
cla se agita 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte  
25 en una mezcla de acetato de etilo y agua, y se recoge la  
capa orgánica. Esta se lava con ácido clorhídrico diluí-  
do, disolución acuosa de bicarbonato de sodio, agua y di-  
solución acuosa de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato  
de magnesio, y se evapora hasta sequedad. El residuo  
30 se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (5,5 g)

1 que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de ben-  
 ceno y acetato de etilo (4:1), dando 7 beta- $\alpha$ -(5-inda-  
 nil)oxicarbonil- $\alpha$ -fenilacetamido-3-(1-metiltetrazol-  
 5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de dife-  
 5 nilmetilo (144 mg) en forma de espuma de color amarillo  
 pálido. Rendimiento: 95,4%.

IR:  $\left. \begin{array}{l} \text{CHCl}_3 \\ \text{máx} \end{array} \right\} 1800, 1735, 1685 \text{ cm}^{-1}$

10

Ejemplo II-4

A una disolución de 7 beta-amino-3-(1-metil-te-  
 trazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de  
 difenilmetilo (144 mg) en cloruro de metileno (4 ml.) se  
 15 le añaden piridina (0,048 ml.) y una disolución de hemi-  
 cloruro de fenilmalonilo en cloruro de metileno (2 ml)  
 (preparado haciendo reaccionar ácido fenilmalónico, 108 mg,  
 con cloruro de tionilo, 0,048 ml, en una mezcla de éter  
 (1 ml) y dimetilformamida (2 gotas) a temperatura ambien-  
 20 te durante 20 horas), y la mezcla se mantiene a 0°C duran-  
 te 20 minutos. La mezcla de reacción se diluye con aceta-  
 to de etilo, se lava con ácido clorhídrico diluido y con  
 agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. El  
 residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice  
 25 que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de  
 acetato de etilo y benceno (1:1 a 1:0), dando 7 beta-( $\alpha$ -  
 -carboxi- $\alpha$ -fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tio-  
 metil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo  
 (107 mg). Rendimiento: 61%.

30

1                    Ejemplo II-5

5                    A una disolución de ácido 7 beta-amino-3-(1-me-  
tilditrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxí-  
lico (78 mg) y trietilamina (0,036 ml) en cloruro de me-  
tileno (1 ml) se le añade una disolución de éster de mo-  
nobenzhidrido de monocloruro de fenilmalonilo en cloruro  
de metileno (2 ml) [preparado haciendo reaccionar fenil-  
malonato de monobenzhidrido (60 mg) con cloruro de tioni-  
10                   lo (0,04 ml) en una mezcla de éter (1 ml) y dimetilforma-  
mida (1 gota) a temperatura ambiente durante 10 horas],  
y la mezcla se mantiene a 0°C durante 1 hora. La mezcla  
de reacción se diluye con una mezcla de acetato de etilo  
y ácido acético (9:1), dando ácido 7 beta-(alfa-difenil-  
15                   metoxicarbonil-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metilditrazol-5-  
-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (60 mg).

Ejemplo II-6

20                   A una disolución de ácido 7 beta-amino-3-(1-me-  
tilditrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxíli-  
co (78 mg) y trietilamina (0,036 ml) en cloruro de metile-  
no (1 ml) se le añade una disolución de fenilcloroformil-  
cetena (45 mg) en cloruro de metileno (0,5 ml), y la mez-  
25                   cla se mantiene a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reac-  
ción se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo  
se disuelve en acetato de etilo, se purifica por cromato-  
grafía sobre gel de sílice (10 g) que contiene 10% de  
30                   agua, y se eluye con una mezcla de acetato de etilo y áci-  
do acético (9:1), dando ácido 7 beta-(alfa-fenil-alfa-car-

1 boxiacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxades-  
tia-3-cefem-4-carboxílico (88 mg). Rendimiento: 74%

Ejemplo II-7

5  
Una disolución de 7 beta-amino-3-(1-metiltetra-  
zol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de di-  
fenilmetilo (96 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se aña-  
de a una disolución de un anhídrido mixto  $\Delta$  preparado ha-  
10 ciendo reaccionar p-hidroxifenilmalonato de mono-terc-bu-  
tilo (76 mg) con cloroformiato de isobutilo (0,037 ml) en  
presencia de trietilamina (0,0416 ml) en cloruro de meti-  
leno (4 ml) a -30°C durante 30 minutos y a 0°C durante 10  
minutos<sup>7</sup>, y la mezcla se agita a -30°C durante 30 minu-  
15 tos, a 0°C durante 2 horas, y a temperatura ambiente du-  
rante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra ba-  
jo presión reducida. El residuo se disuelve en una mez-  
cla (2 ml) de piridina y agua (7:3), y se agita a tempe-  
ratura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se  
20 vierte en mezcla hielo-agua, y se somete a extracción con  
acetato de etilo. El extracto se lava con agua, con áci-  
do clorhídrico 2N, con agua, con disolución acuosa al 5%  
de bicarbonato de sodio, y con agua, se seca sobre sulfato  
de sodio, y se concentra bajo presión reducida. El re-  
25 siduo (148 mg) se purifica por cromatografía sobre gel de  
sílice (15 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una  
mezcla de benceno y acetato de etilo (4:1). El producto  
de elución se tritura en una mezcla de éter y pentano,  
dando 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-terc-butoxicarbo-  
30 nilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxades-

1    tia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo (66 mg). P. de  
f. 124-126°C. Rendimiento 46%.

5    IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3410, 3320, 1800, 1717, 1679, 1510  $\text{cm}^{-1}$   
      máx

10    RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  1,40 s9H, 3,80 s3H, 4,27 s. ampl. 2H, 4,38 s1H/2,  
      4,42 s1H/2, 4,62 s. ampl. 2H, 5,04 d(4Hz)1H,  
      5,70 dd(4,10Hz)1H, 6,46-8,31 m17H

#### Ejemplo II-8

15    A una suspensión de éster de monobenzhidrido de  
ácido alfa-p-hidroxifenilmalónico (507 mg) en cloruro de  
metileno (3 ml.) se le añaden trietilamina (139  $\mu\text{l}$ ) y clo-  
ruro de oxalilo (85  $\mu\text{l}$ ) a 0°C. Después de agitar durante  
45 minutos a 0°C, la mezcla se añade a una disolución de  
7 beta-amino-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-  
20    -3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo (191 mg) en cloru-  
ro de metileno (3 ml) y piridina (80  $\mu\text{l}$ ) a 0°C. Después  
de agitar durante 30 minutos a 0°C, la mezcla de reacción  
se diluye con acetato de etilo, se lava con ácido clorhí-  
drico 2N, agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio  
al 5%, y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se con-  
25    centra bajo presión reducida. El residuo se cromatogra-  
fia sobre gel de sílice (15 g) que contiene 10% de agua,  
y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo  
(9:1), dando 7 beta- $\alpha$ -p-hidroxifenil-alfa-difenilme-  
toxicarbonilacetamido-7-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-  
30    -1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo en for-

1 ma de espuma incolora (137 mg). Rendimiento: 41,6%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3325, 1798, 1722, 1679  $\text{cm}^{-1}$   
máx

5

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  3,73s3H, 4,20 s. ampl. 2H, 4,53 s. ampl. 2H,  
(4,60 s + 4,63s)1H, 4,93d ampl. (4Hz)1H,  
5,47-5,77m1H.

10

#### Ejemplo II-9

A una disolución de 7 beta-amino-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (96 mg) en una mezcla de tetrahydrofurano (1 ml) y acetona (0,5 ml) se le añaden alfa-(2-tienil)malonato de mono-terc-butilo (129 mg) y 1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleina (132 mg) en cuatro porciones iguales a intervalos de 1 hora, con agitación a temperatura ambiente en nitrógeno gaseoso, y la mezcla se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, agua, bicarbonato de sodio acuoso al 5%, y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra bajo presión reducida. El residuo (251 mg) se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (10 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (4:1). El producto de elución se tritura con una mezcla de éter y pentano, dando 7 beta- $\sqrt{\text{alfa}}$ -(2-tienil)-alfa-terc-butoxicarbonilacetamido $\sqrt{\text{7}}$ -3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilme-

15  
20  
25  
30

1 tilo, en forma de polvo amorfo (49 mg); p. de f. 97-99°C.  
Rendimiento: 34,8%.

5 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3400, 1800, 1720, 1690, 1511  $\text{cm}^{-1}$   
máx

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  1,47s9H, 3,93s3H, 4,32s2H, 4,69 s. empl.2H,  
4,80 s. empl. 1H, 5,09d(4Hz)1H, 5,75dd(10;  
4Hz)1H; 6,90-7,73m15H.

10

Ejemplo II-10

A una disolución de 7 beta-amino-3-(1-metilte-  
trazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de  
15 difenilmetilo (96 mg) en una mezcla de tetrahydrofurano  
(1 ml.) y acetona (0,5 ml.) se le añaden alfa-(3-tienil)  
malonato de mono-terc-butilo (132 mg) y 1-etoxicarbonil-  
-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína (132 mg) con enfriamiento  
con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente  
20 durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con ace-  
tato de etilo, se lava con agua, ácido clorhídrico 1N,  
agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y  
disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre  
sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo (198 mg)  
25 se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (10 g)  
que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de  
benceno y acetato de etilo (1:1), produciendo 7 beta- $\alpha$ -  
alfa-(3-tienil)-alfa-terc-butoxicarbonilacetamido-3-(1-me-  
tilditrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxi-  
30 lato de difenilmetilo (56 mg) en forma de polvo incoloro.

1 P. de f. 85-90 °C. Rendimiento 39,7%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  1798, 1720, 1685, 1630  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

5

HMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  1,45s9H, 3,85s3H, 4,32s2H, 4,67m3H, 5,06d(4Hz)  
 1H, 5,86dd(10;4Hz)1H, 7,00 s1H, 7,1-7,65m14H.

Ejemplo II-11

10

A una disolución de 7 beta-amino-3-(1-terc-buto-  
 xicarboximetiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-  
 -4-carboxilato de difenilmetilo (102 mg) en una mezcla de  
 tetrahidrofurano (2 ml.) y acetona (1 ml.) se le añaden  
 15 alfa-fenilmalonato de mono-benzhidrilo (186 mg) y N-etoxi-  
 carbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína (88 mg) en dos por-  
 ciones, y la mezcla se agita a temperatura ambiente du-  
 rante 3,5 horas. La mezcla de reacción se mezcla con ace-  
 tato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, agua, di-  
 20 solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y agua, se  
 seca sobre sulfato de sodio, y se concentra bajo presión  
 reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sili-  
 ce (10 g) que contiene 10% de agua, se eluye con una mez-  
 cla de benceno y acetato de etilo (9:1), y se concentra  
 25 dando 7 beta-(alfa-difenilmetoxicarbonil- alfa-fenilaceta-  
 mido)-3-(1-terc-butoxicarbonilmetiltetrazol-5-il)tiome-  
 til-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo  
 (63 mg) en forma de espuma incolora. Rendimiento: 39%.

30

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  1800, 1750, 1725, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

1 RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  6,96s1H, 6,93s1H, 5,75dd(4;9Hz)1H,  
5,03d(4Hz)1H, 4,90s2H, 4,73s1H/2, 4,71s1H/2,  
4,60 s. ampl.2H, 4,30s2H, 1,40s9H.

5 Ejemplo II-12

A una disolución de 7 beta-amino-3-(1-terc-bu-  
toxicarbonilmetiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-ce-  
fem-4-carboxilato de difenilmetilo (87 mg) en acetonitri-  
10 lo (2 ml) se le añaden N- $\alpha$ -terc-butoxicarbonil- $\alpha$ -(2-  
-tienil)acetoxi/succinimida (76 mg) y N-metilmorfolina  
(0,016 ml) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agi-  
ta durante 90 minutos. La mezcla de reacción se mezcla  
con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico diluí-  
15 do, agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%,  
y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra.  
El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (10 g) que  
contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de bence-  
no y acetato de etilo (9:1), dando 7 beta- $\alpha$ -terc-buto-  
20 xicarbonil- $\alpha$ -(2-tienil)-acetamido/3-(1-terc-butoxicar-  
bonilmetiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-  
-carboxilato de difenilmetilo (96 mg) en forma de espuma  
incolora. Rendimiento: 80%.

25 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  1802, 1750, 1722, 1690  $\text{cm}^{-1}$   
máx

30 RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  6,93s1H, 5,72dd(4;9Hz)1H, 5,06d(4Hz)1H,  
4,83s2H, 4,75 s. ampl.1H, 4,60 s. ampl.2H,  
4,30s2H, 1,45s18H.

1

Ejemplo II-13

5

10

15

20

A una disolución de 7 beta-amino-2-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (215 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (4 ml) y acetona (2 ml) se le añaden tres lotes de alfa-fenilmalonato de hemidifenilmetilo (131 mg x 3) y 1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleina (107 mg x 3) a temperatura ambiente y a intervalos de 1,5 horas. Al cabo de 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, se diluye con ácido clorhídrico, agua, bicarbonato de sodio acuoso, y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (30 g) que contiene 10% de agua, se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (4:1), y el producto de elución se tritura con una mezcla de éter y n-pentano dando 7 beta-(alfa-fenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (170 mg) en forma de una espuma incolora. Rendimiento: 47,5%.

25

IR:  $\sqrt{\text{CHCl}_3}$  3350, 1799, 1715, 1690 hombro  $\text{cm}^{-1}$   
máx

30

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,67 s3H, 4,22 + 4,53 ABCuart. (14Hz) 2H,  
4,57 s2H, 4,75 s1H, 5,00 d(4Hz) 1H, 5,73 dd(4;  
9,5Hz) 1H, 6,92 s1H, 6,97 s1H.

1

Ejemplo II-14

5 A una disolución de ácido alfa-difenilmetoxi-  
carbonil-alfa-fenilacético (103,9 mg) en cloruro de me-  
tileno (2 ml), enfriada a 0°C, se le añaden trietilamina  
(0,042 ml), y cloruro de oxalilo (0,0256 ml). Después  
de agitar durante 10 minutos a 0°C, la mezcla se vierte  
10 en una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-me-  
tiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxi-  
lato de difenilmetilo (101,7 mg) y piridina (0,0594 ml)  
en cloruro de metileno (5 ml) a 0°C, se agita 1 hora a 0°C,  
se diluye con acetato de etilo, se lava con ácido clorhí-  
drico diluido, agua, bicarbonato de sodio acuoso, y agua,  
se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra bajo pre-  
15 sión reducida. El residuo obtenido se cromatografía so-  
bre gel de sílice (20 g) que contiene 10% de agua, y se  
eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (4:1),  
dando 7 beta-(alfa-difenilmetoxicarbonil-alfa-fenilaceta-  
mido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-  
20 -oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (121,2  
mg) en forma de espuma incolora. Rendimiento: 72,4%.

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3320, 1792, 1725, 1700  $\text{cm}^{-1}$

25

RMN:  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  (3,40s + 3,42s)3H, 3,69s3H, 4,22s2H,  
4,45s2H, 4,75s1H, 5,00s1H, 6,92s2H,  
7,85s1H.

30

1

Ejemplo II-15

5

10

15

20

Una mezcla de ácido alfa-(indan-5-il)oxicarbonil-alfa-fenilacético (148 mg) y cloruro de tionilo (0,25 ml) se calienta a 70°C durante 1 hora, y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en benceno (2 ml) y se evapora de nuevo hasta sequedad. El residuo se disuelve en cloruro de metileno (2 ml), y se vierte en una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo (101,7 mg) y piridina (0,016 ml) en cloruro de metileno (4 ml) a 0°C. Después de agitar 30 minutos a 0°C, la mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio acuoso, agua, ácido clorhídrico diluido, y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (20 g) que contiene 10% de agua, dando 7 beta- $\sqrt{\text{alfa}}$ -(indan-5-il)oxicarbonil-alfa-fenilacetamido $\sqrt{\text{7}}$  alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo (116,1 mg) en forma de espuma incolora. Rendimiento: 73,8%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3390, 3320, 1780, 1727, 1700  $\text{cm}^{-1}$   
máx

25

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,05 quint.(7Hz)2H, 2,87t(7Hz)4H, 3,48s3H,  
3,77s3H, 4,23s2H, 4,53s2H, 4,87s1H,  
5,02s1H.

30

1

Ejemplo II-16

5 A una disolución de ácido alfa-difenilmetoxicar-  
bonil-alfa-p-acetoxifenilacético (142 mg) en cloruro de  
metileno (2 ml) enfriada a 0°C, se le añaden trietilamina  
(0,0416 ml) y cloruro de oxalilo (0,0256 ml). Después de  
agitar 15 minutos a 0°C, la mezcla se mezcla gradualmente  
con una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-me-  
tilditrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxila-  
10 to de difenilmetilo (101,7 mg) y piridina (0,024 ml) en  
cloruro de metileno (4 ml) a 0°C, se agita 15 minutos, se  
diluye con acetato de etilo, se lava con bicarbonato de  
sodio acuoso, agua, ácido clorhídrico diluido, y agua, se  
seca sobre sulfato de sodio, y se concentra bajo presión  
15 reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel  
de sílice (20 g) que contiene 10% de agua, dando 7 beta-  
-(alfa-difenilmetoxicarbonil-alfa-p-acetoxifenilacetamido)-  
-7 alfa-metoxi-3-(1-metilditrazol-5-il)tiometil-1-oxades-  
tia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (133,4 mg) en  
20 forma de espuma incolora, a partir de fracciones eluidas  
con una mezcla de benceno y acetato de etilo (2:1). Ren-  
dimiento : 74,5%.

25 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3325, 1792, 1730, 1700 (hombro)  $\text{cm}^{-1}$   
máx

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,40 s3H, 3,40 s3H, 3,67 s3H, 4,17 s2H, 4,42 s2H,  
4,73 s1H, 4,98 s1H.

30

1

Ejemplo II-17

5

10

15

20

A una disolución de ácido alfa-difenilmetoxicarbonil-alfa-p-hidroxifenilacético (254 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se le añade trietilemina (0,083 ml) y cloruro de oxalilo (0,051 ml) a 0°C. Después de agitar 15 minutos, la mezcla se añade a una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo (101,7 mg) y piridina (0,048 ml) en cloruro de metileno (4 ml) a 0°C. Después de agitar 30 minutos a 0°C, la mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio acuoso, agua, ácido clorhídrico y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (20 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (2:1), dando 7 beta-(alfa-difenilmetoxicarbonil-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo (86,4 mg) en forma de espuma incolora. Rendimiento: 49,6%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3585, 3315, 1790, 1722, 1700 hombro  $\text{cm}^{-1}$   
máx

25

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  (3,45s + 3,48s)3H, (3,72s + 3,75s)3H,  
4,18s2H, 4,45s2H, (4,67s + 4,70s)1H,  
5,02s1H.

30

1 Ejemplo II-18

5 A una suspensión de ácido alfa-(5-indanil)oxi-  
 carbonil-alfa-p-hidroxifenilacético (370 mg) en cloruro  
 de metileno (4 ml) se le añaden trietilamina (139  $\mu$ l) y  
 cloruro de oxalilo (85  $\mu$ l) a 0°C en nitrógeno, dando  
 una disolución transparente. Después de agitar 20 minu-  
 10 tos a 0°C, la mezcla se añade a una disolución de 7 beta-  
 -amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-  
 -oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (203 mg)  
 en cloruro de metileno (5 ml) y piridina (80  $\mu$ l), y la  
 mezcla se agita 10 minutos. La mezcla de reacción se di-  
 luye con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico  
 2N, agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%,  
 15 y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra  
 bajo presión reducida, dando una espuma de color amarillo  
 pálido, que se cromatografía sobre gel de sílice (50 g)  
 que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de ben-  
 ceno y ácido acético (1:1) dando 7 beta- $\alpha$ -p-hidroxi-  
 20 fenil-alfa-(5-indanil)oxi-carbonilacetamido-7 alfa-meto-  
 xi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-  
 -4-carboxilato de difenilmetilo (230 mg) en forma de un  
 residuo cristalino (rendimiento 71,6%) que se recristali-  
 za en una mezcla de cloroformo y éter, dando cristales  
 25 puros que funden a 114-116°C.

UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  272 ( $\epsilon = 9500$ ), 284 ( $\epsilon = 9260$ )

30 RMN:  $\delta_{\text{CD}_3\text{COCD}_3}$  2,1m2H, 2,87t(7Hz)4H, 3,43s3H, 3,91s3H,  
 4,31s2H, 4,65s2H, 5,07s1H, 5,13s1H,

1

6,92 s. ampl.3H.

IR:  $\checkmark$   $\text{CHCl}_3$   
máx 3590, 3335, 1789, 1736, 1722, 1700,  
1601  $\text{cm}^{-1}$

5

Ejemplo II-19

10

A una disolución de ácido alfa-terc-butoxicar-  
bonil-alfa-(3-tienil)acético (97 mg) en cloruro de meti-  
leno (1 ml) se le añaden trietilamina (0,042 ml) y cloru-  
ro de oxalilo (0,026 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno.

15

Después de agitar 30 minutos a 0°C, la mezcla se vierte  
en una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-me-  
tilditrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxi-  
lato de difenilmetilo (101 mg) y piridina (0,024 ml) en

cloruro de metileno (3 ml) a 0°C en atmósfera de nitróge-  
no. Después de agitar a 0°C durante 90 minutos, la mez-  
cla se diluye con cloruro de metileno, se lava con bicar-  
bonato de sodio al 5% en agua, con agua, ácido clorhídri-  
co 2N, y con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se con-  
centra bajo presión reducida, se cromatografía sobre gel  
de sílice (5 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con  
una mezcla de benceno y acetato de etilo (2:1), dando

20

7 beta- $\sqrt{\text{alfa-terc-butoxicarbonil-alfa-(3-tienil)acetami-}$   
 $\text{do-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metilditrazol-5-il)tiometil-1-oxa-}$   
destia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (144 mg)  
en forma de espuma incolora. Rendimiento: cuantitativo.

25

7 beta- $\sqrt{\text{alfa-terc-butoxicarbonil-alfa-(3-tienil)acetami-}$   
 $\text{do-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metilditrazol-5-il)tiometil-1-oxa-}$   
destia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (144 mg)  
en forma de espuma incolora. Rendimiento: cuantitativo.

30

IR:  $\checkmark$   $\text{CHCl}_3$   
máx 1795, 1720, aprox. 1700  $\text{cm}^{-1}$

1 RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 6,96s1H, (5,07s + 5,05s)1H, 4,60 s. ampl.  
 3H, 4,30 s. ampl. 2H, 3,83s3H, (3,53s + 3,50s)  
 3H, 1,41s9H.

5 Ejemplo II-20

A una disolución de éster de indanilo de ácido  
 3-tienilmalónico (120 mg) en cloruro de metileno (1,5 ml)  
 se le añaden trietilamina (42  $\mu$ l) y cloruro de oxalilo  
 10 (26  $\mu$ l) enfriando con hielo. Después de agitar 15 minu-  
 tos, la mezcla se añade a una disolución de 7 beta-amino-  
 -7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxades-  
 tia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (116 mg) en clo-  
 15 ruro de metileno (3 ml) y piridina (24  $\mu$ l), y la mezcla  
 se agita 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se vierte en  
 acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, agua,  
 disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y agua,  
 se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El re-  
 20 siduo se cromatografía sobre gel de sílice (10 g) que con-  
 tiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y  
 acetato de etilo (10:1), dando 7 beta- $\alpha$ -(3-tienil)- $\alpha$ -  
 fa-(indan-5-il)oxicarbonilacetamido-7-7 alfa-metoxi-3-(1-  
 -metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carbo-  
 xilato de difenilmetilo (140 mg). Rendimiento: 78%.

25 IR:  $\nu$  CHCl<sub>3</sub> 3400, 3327, 1789, 1736, 1712 cm<sup>-1</sup>  
 máx

30 RMN:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub> 2,07m2H, 2,87t ampl(7Hz)4H, 3,50s3H,  
 3,77s3H, 4,24s2H, 4,56s2H, 4,97s1H,

1 (5,02s + 5,04s)1H, 6,88 s. ampl. 3H.

$\left[ \frac{\alpha}{D} \right]_{22,5}^{22,5} -68,2 \pm 1,1^{\circ}$  (c= 1,023, CHCl<sub>3</sub>).

5 Ejemplo II-21

A una disolución de éster de monobenzhidrido de ácido 3-tienilmalónico (710 mg) en cloruro de metileno (5 ml.) se le añaden trietilamina (210  $\mu$ l) y cloruro de oxalilo (130  $\mu$ l) enfriando con hielo. Después de agitar 10 15 minutos a la misma temperatura, la mezcla se añade a una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metil-tetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (510 mg) en cloruro de metileno (15 ml) 15 y piridina (120  $\mu$ l) enfriando con hielo. Después de agitar 30 minutos, la mezcla se vierte en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, agua, bicarbonato de sodio al 5% y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice 20 (100 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (10:1 - 4:1), dando 7 beta- $\alpha$ -(3-tienil)-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (834 mg) 25 en forma de una espuma incolora.

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  1790, 1728, 1710 hombro cm<sup>-1</sup>

RMN:  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  3,30s3H, 3,60s3H, 4,09s2H, 4,37s2H, 4,79s1H, 30 4,90s1H, 6,87s2H.

1 Ejemplo II-22 (Ester de fenilo)

5 A una suspensión de éster de monofenilo de ácido 3-tienilmalónico (105 mg) en cloruro de metileno (1,5 ml) se le añaden trietilamina (42  $\mu$ l) y cloruro de oxalilo (26  $\mu$ l) con enfriamiento con hielo.

10 Después de agitar 15 minutos, la mezcla se añade a una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (116 mg) en cloruro de metileno (3 ml) y piridina (24  $\mu$ l) a 0°C, y la mezcla se agita a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (10 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (8:1), dando 7 beta- $\alpha$ (3-tienil)- $\alpha$ -fenoxicarbonilacetamido-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (125 mg) en forma de espuma incolora. Rendimiento 76%.

25 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3406, 3341, 1789, 1740, 1711  $\text{cm}^{-1}$   
máx

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  3,49s3H, 3,78s3H, 4,24s2H, 4,55s2H, 4,97s1H, 5,03s1H, 6,88s1H.

1

$$[\alpha]_D^{22,5} -74,8 \pm 1,1^\circ \quad (c = 1,005 \text{ CHCl}_3).$$

Ejemplo II-23

5

10

15

200

25

30

A una disolución de éster de mono-3,4-dimetilfenilo de ácido 3-tienilacético (120 mg) en cloruro de metileno (1,5 ml) se le añaden trietilamina (42  $\mu$ l) y cloruro de oxalilo (26  $\mu$ l) con enfriamiento con hielo. Después de agitar 15 minutos, la mezcla se añade a una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (116 mg) en cloruro de metileno (3 ml.) y piridina (24  $\mu$ l), y la mezcla se agita a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (10 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (10:1), dando 7 beta- $\alpha$ -(3-tienil)- $\alpha$ -(3,4-dimetilfenil)oxicarbonilacetamido-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (128 mg). Rendimiento: 72%.

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3405, 3340, 1790, 1737, 1712  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  2,22s6H, 3,50s3H, 3,76s3H, 4,24s2H,  
4,56s2H, 4,95s1H, (5,00s + 5,02s)1H,

1 6,86s2H, 6,90 s1H.

$\left[ \alpha \right]_{D}^{22,5} -68,1 \pm 1,1^{\circ}$  ( $c = 1,002$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

5 Ejemplo II-24

A una disolución de ácido alfa-difenilmetoxicar-  
bonil-alfa-(2-tienil)-acético (176 mg) en cloruro de meti-  
leno (1 ml) se le añaden trietilamina (0,055 ml) y cloru-  
ro de oxalilo (0,034 ml) a 0°C, bajo nitrógeno. Después  
de agitar 15 minutos a 0°C, la mezcla se añade a una dis-  
olución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-  
-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de dife-  
nilmetilo (101 mg) y piridina en cloruro de metileno (3 ml)  
a 0°C. La mezcla se agita 30 minutos, se diluye con ace-  
tato de etilo, se lava con disolución acuosa de bicarbona-  
to de sodio al 5%, agua, ácido clorhídrico 2N, y agua, se  
seca sobre sulfato de sodio, y se concentra bajo presión  
reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel  
de sílice (10 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con  
una mezcla de benceno y acetato de etilo (4:1) dando 7 be-  
ta- $\left[ \alpha \right]$  alfa-difenilmetoxicarbonil-alfa-(2-tienil)acetamido-  
-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxades-  
tia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (140 mg) en for-  
ma de espuma incolora. Rendimiento: 85%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  1785, 1720, aprox. 1700  $\text{cm}^{-1}$   
máx

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  6,93s2H, 5,00s2H, 4,50 s. ampl. 2H, 4,15 s.

1

ampl. 2H, 3,80s3H, 3,40s ampl.3H.

Ejemplo II-25

5

10

15

20

25

30

A una disolución de éster monobencílico de ácido alfa-(p-benciloxifenil)malónico (376 mg) en cloruro de metileno (4 ml) se le añade trietilamina (105  $\mu$ l) y cloruro de oxalilo (65  $\mu$ l) enfriando con hielo. Después de agitar 15 minutos con enfriamiento con hielo, la mezcla se añade a una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (254 mg) y piridina (60  $\mu$ l) en cloruro de metileno (7 ml.) enfriando con hielo. Después de agitar 30 minutos a la misma temperatura, la mezcla se vierte en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2N, agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (20 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (10:1), dando 7 beta- $\sqrt{\text{alfa-(p-benciloxifenil)-alfa-benciloxicarbonilacetamido}}$ -7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, en forma de espuma incolora (390 mg).

RMN:  $\delta$  3,38s3H, 3,62s3H, 4,13s2H, 4,45s2H, 4,56s1H,  
4,96s3H, 5,09s2H, 6,82d(9Hz)2H, 6,84s1H.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3411, 3326, 1789, 1722, 1700 hombro  $\text{cm}^{-1}$   
máx

$$\frac{\sqrt{7}}{D}^{23} - 72,0 \pm 2^\circ \quad (c = 0,553, \text{CHCl}_3).$$

Ejemplo II-26

A una disolución de ácido alfa-difenilmetoxi-carbonil-p-(p-metoxibencil)oxifenil-acético (193 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le añade trietilamina (0,0416 ml) y cloruro de oxalilo (0,0256 ml) a 0°C, y la mezcla se agita 30 minutos. La disolución resultante se añade a una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo (101,7 mg) y piridina (0,024 ml) en cloruro de metileno (4 ml) a 0°C. Después de agitar 30 minutos a 0°C, la mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (20 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (4:1), dando 7 beta- $\alpha$ -p-(p-metoxibencil)oxifenil-alfa-difenilmetoxiacarbonilacetamido-7-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo (190,7 mg) en forma de una espuma incolora. Rendimiento: 98%.

IR:  $\checkmark$   $\text{CHCl}_3$   
máx 3420, 3325, 1792, 1730, 1700 hombro,  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  (3,38s + 3,40 s)3H, 3,70s3H, 3,77s3H,  
4,20s2H, 4,47s2H, 4,68s1H, 4,95s2H, 5,00s1H.

1

Ejemplo II-27

Según un procedimiento similar al del Ejemplo II-26, se trata 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metil-tetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (800 mg) con cloruro de alfa-p-(p-metoxibencil)oxifenil-alfa-p-metoxibenciloxicarbonilacetilo, preparado a partir del correspondiente ácido libre (1.370 mg) y cloruro de oxalilo en presencia de piridina (190 mg) y trietilamina (0,33 ml) en cloruro de metileno (42 ml), dando 7 beta- $\sqrt{\text{alfa-p-(p-metoxibencil)oxifenil-alfa-p-metoxibenciloxicarbonilacetamido}}$ -7 alfa-metoxi-3-(1-metil-tetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (1,45 g).

15

Rendimiento: casi cuantitativo.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  1792, 1725, 1700 hombro,  $\text{cm}^{-1}$   
máx

20

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  3,45s<sub>3H</sub>/2, 3,48s<sub>3H</sub>/2, 3,78s<sub>3H</sub>, 4,27 s. ampl.  
2H, 4,57 s. ampl. 3H, 4,98s<sub>2H</sub>, 5,03s<sub>1H</sub>,  
5,13s<sub>2H</sub>.

25

Ejemplo II-28

30

A una suspensión agitada de ácido p-(p-metoxibenciloxi)fenilmalónico (125 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se le añaden trietilamina (55  $\mu$ l) y cloruro de oxalilo (26  $\mu$ l) a  $-15^\circ\text{C}$ , y la suspensión se agita 40 minutos a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se añade a una disolución de 7 be-

ta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-  
 -1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (100  
 mg) en cloruro de metileno (3 ml) y piridina (63  $\mu$ l), y  
 la mezcla se agita 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción  
 5 se diluye con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídri-  
 co acuoso 2N y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se  
 concentra dando un producto bruto (212 mg) que se cromato-  
 grafía sobre gel de sílice (20 g) y se eluye con una mezcla  
 de acetato de etilo y ácido acético (99:1), dando 7 beta-  
 10 -[alfa-p-(p-metoxibenciloxi)fenil-alfa-carboxiacetamido]-7  
 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-  
 -cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en forma de una espu-  
 ma (71 mg). Rendimiento: 45%.

15 IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3385, 3300-2400 ampl., 1790, 1762, 1714,  
 máx 1612  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  3,43s3H/2, 3,46s3H/2, 3,74s3H, 3,78s6H,  
 4,22 s. ampl.2H, 4,56 s. ampl.3H, 4,96s2H,  
 20 5,05s1H.

El producto obtenido antes (40 mg) da ácido 7  
 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-me-  
 toxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-  
 25 -4-carboxílico por acción de ácido trifluoroacético (0,2 ml)  
 y anisol (0,4 ml) a 0°C durante 20 minutos.

Ejemplo II - 29 (diversos COB<sup>1</sup>)

(I) A una suspensión agitada y enfriada en hielo  
 de éster difenilmetílico del ácido 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxi-3-  
 30 -(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-car-

boxílico (1,5 g) y ácido  $\alpha$ -p-hidroxifenil- $\alpha$ -ftalidiloxi-  
carbonilacético (1,4 g) en diclorometano (45 ml) se añaden  
piridina (635  $\mu$ l) y oxiclорuro de fósforo (390  $\mu$ l), y se  
continúa la agitación durante otros 85 minutos. Se lava su-  
5 cesivamente la capa de diclorometano con ácido clorhídrico  
diluido, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso, agua y sal,  
se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión  
reducida. El residuo obtenido se disuelve en acetato de  
etilo, se filtra para separar el material insoluble y se  
10 concentra. El residuo obtenido (400 mg) se cromatografía  
sobre gel de sílice (12 g) que contiene 10% de agua emplean-  
do una mezcla de benceno y acetato de etilo (2:1) como di-  
solvente de elución dando éster difenilmetílico del ácido  
7 $\beta$ -( $\alpha$ -p-hidroxifenil- $\alpha$ -ftalidiloxicarbonilacetamido)-  
15 -7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-  
-3-cefem-4-carboxílico (344 mg) en forma de material amor-  
fo.

(II) De modo similar, se llevan a cabo las reac-  
ciones siguientes de la Tabla 1 para obtener los compuestos  
20 de la Tabla 2.

25

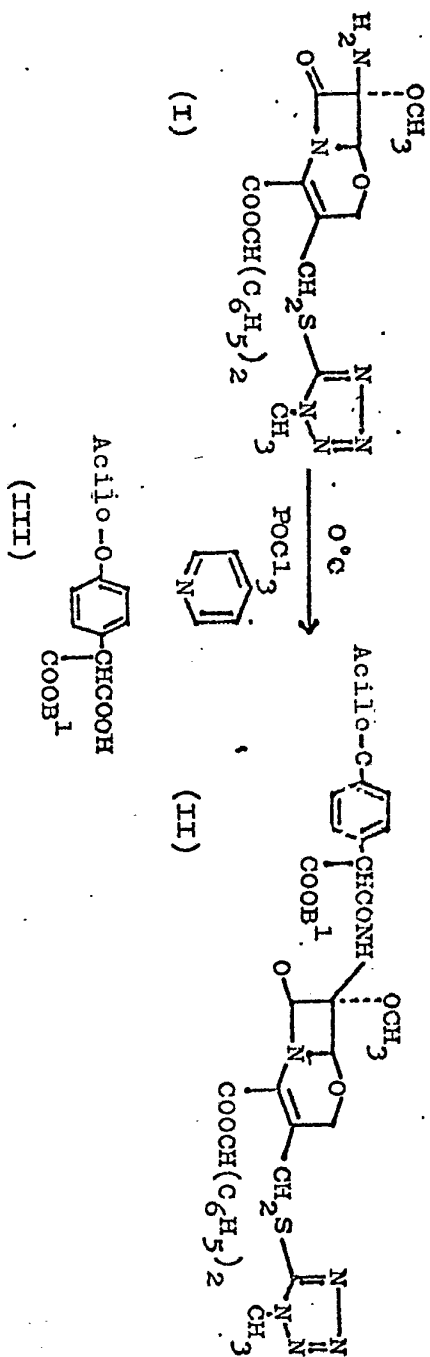


Tabla 1.

No.	Acilo	B <sup>1</sup>	I (mg)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (ml)	III (mg)	POCl <sub>3</sub> (ml)	Pyridine (μl)	Tiempo (min)	Disolvente de cromato (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -EtOAc)	Producción (mg)	Rendimiento (%)
1	H	Ftalidilo:	1500	45	1400	390	635	85	2:1	344	13,3
2	H	Fenacilo	1400	20	1300	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O 1500	261	90	2:1	1500	67,4
3	H	Fenilo	5080	150	4080	1370	2000	20	4:1	5430	71,2
4	H	Indanilo	253	8	234	69	101	30	Nil	277	87

\*) Acetato de etilo.

De modo similar se preparan los compuestos de la Tabla 2 del Ejemplo IV-4 sustituyendo el malonato fenólico por un malonato de aciloxifenilo en las reacciones anteriores

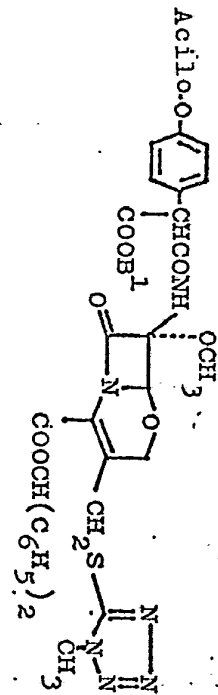
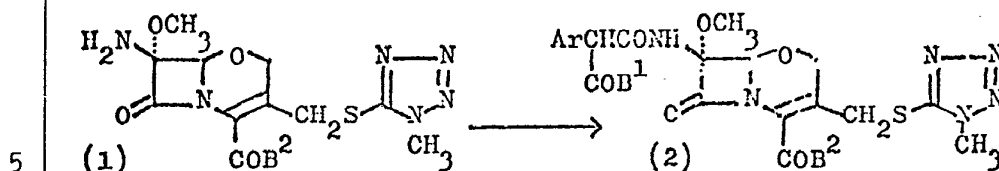


Tabla 2.

No.	Acilo	. B. L.	mp	IR: $\nu_{\text{max}}$ $\text{cm}^{-1}$ $\text{CHCl}_3$	NMR $\delta_{\text{CDCl}_3}$ (el valor Hz muestra una constante de acoplamiento)
1	H	5-indanilo	114-116°	3310, 1779, 1729, 1689, 1267, 1164, 1138 (mujol).	2,10d(7Hz)2H, 2,84t(7Hz)4H, 3,50s3H, 3,71splat-s3H, 4,15brs2H, 4,48s2H, 4,77s1H, 5,01s1H.
2	H	ftalidilo	amorfo	1790, 1750, 1710.	(3,42s+3,45s)3H, (3,75s+3,78s)3H, 4,17brs2H, 4,45brs2H, 4,67brs1H, 4,98s1H, 6,5-7,8m.
3	H	fenacilo	amorfo	1790, 1730sh, 1710.	3,53s3H, (3,67s+3,70s)3H, 4,10brs2H, 4,47brs2H, 4,73brs1H, 5,00s1H, 5,37s2H, 6,7-8.3m.
4	H	fenilo	amorfo	3320, 1782, 1730, 1710, 1695.	3,50c3H, 3,68s3H/z, 3,72s3H/z, 4,12brs2H, 4,45brs2H, 4,80brs1H, 5,00s1H.

Ejemplo II-30 (Varios COB<sup>1</sup> y COB<sup>2</sup>)

(1) (Ar = p-metoxibenciloxifenilo; COB<sup>1</sup> = p-metoxibenciloxicarbonilo; y COB<sup>2</sup> = t-butilo).

A una solución de ácido 2-(4-p-metoxibenciloxifenil)-2-p-metoxibenciloxicarbonilacético (1,722 g) en diclorometano (10,33 ml) se añaden trietilamina (0,413 ml) y cloruro de oxalilo (0,252 ml), y la mezcla se agita de 0 a 3°C durante 2 horas dando una solución del cloruro de ácido correspondiente. A una solución de 7β-amino-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo (786 mg) en diclorometano (25 ml) que contiene piridina (239 μl) se añade la solución del cloruro de ácido antes preparado, manteniendo la temperatura de 3°C a 7°C, y la mezcla se agita a 3°C durante 30 minutos.

La mezcla de reacción se evapora a vacío. El residuo se disuelve en una mezcla de acetato de etilo (150 ml), se agita y se separa la capa orgánica. La capa se lava con agua de hielo, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso y agua, se seca y se concentra dando un residuo (2,16 g). La purificación cromatográfica del residuo proporciona éster butílico terciario del ácido 7β-[2-(4-p-metoxibenciloxifenil)-2-p-metoxibenciloxicarbonilacetamido]-7α-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (1,61 g). Rendimiento: 100%. Las constantes físicas se dan en la Tabla N.º 1.

11019 30

(2) (diversos análogos).

De modo similar se preparan seis compuestos de la fórmula anterior (2) por los métodos similares al anterior (1). Sus constantes físicas se dan en las siguientes

5 Tablas números 2 a 7.

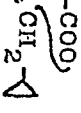
10

15

20

25


11019 30

No.	Ar	COB <sup>1</sup>	COB <sup>2</sup>	IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3, \text{cm}^{-1}}$	NMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}$ (los valores Hz son constantes de acoplamiento ppm)
1	PMB-OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-COO PMB	-COO t-Bu	3380, 3300, 1785, 1715, 1610.	1,57s9H, 3,83s6H, (3,38+3,43s)3H, 3,90s3H, 4,27s2H, 4,32s2H, 4,37s1H, 4,97s2H, 5,12s2H, 6,8-7,4m12H.
2	idem	do.	-COO -CH <sub>2</sub> Ph		(3,42s+3,45s)3H, 3,80s3H, 3,83s3H, 3,87s3H, 4,30s2H, 4,55s3H, 5,00s3H 5,15s2H, 5,35s3H, 6,8-7,6m17H.
3	HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	do.	-COO PMB	3325, 1792, 1725, 1710sh.	3,38s3H, 3,73s3H, 3,75s3H, 3,80s3H, 4,17s2H, 4,40s2H, 4,53s1H, 4,93s1H, 5,07s2H, 5,22s4H, 6,6-7,9m13H.
4	3-tienilio	-COO CH <sub>3</sub>	-COO, CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	3400, 1790, 1731, 1698.	3,47s3H, 3,77s3H, 3,90s3H, 4,33s2H, 4,60s2H, [4,78s+4,90s+5,03s+5,30s]4H, 7,0-7,9m3H.
5	idem	do.	-COO CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	3400, 1790, 1728, 1700.	3,45s3H, 3,57s3H, 3,77s3H, 3,92s3H, 4,28s2H, 4,60s2H, 4,77s1H, 5,05s1H, (5,31d+5,50d)ADq(5Hz)2H, 7-8m3H.
6	idem	do.	-COO CH <sub>2</sub> 	3400, 1790, 1730, 1701.	0,3-O, 8m4H, 1,1-1,5m1H, 4,833, 4,800s3H, 3,784s3H, 3,93s3H, 4,3d (7Hz)2H, 4,28s2H, 4,55s2H, 4,78s1H, 5,03s1H, 7-7,8m3H.
7	idem	do.	-COO PMB	3400, 1790, 1726, 1700.	3,45s3H, 3,78s3H, 3,80s3H, 3,88s3H, 4,25s2H, 4,55s2H, 4,77s1H, 5,01s1H, 5,27s2H, 6,7-7,7m7H,

PMB = p-metoxibencilo

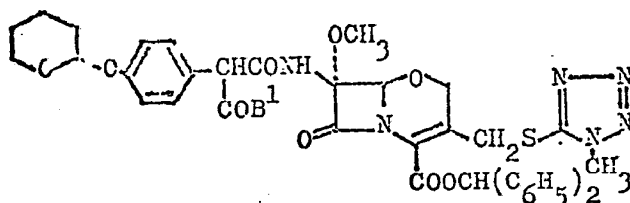
BU = butilo

Ph = fenilo

 = ciclopropilo

Ejemplo II-31 (éter tetrahidropiranílico)Acilación con éteres tetrahidropiranílicos

5

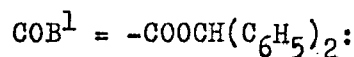


(1) A una solución de ácido  $\alpha$ -p-tetrahidropirani-  
 10 niloxifenil- $\alpha$ -difenilmetoxicarbonilacético (2,60 g) en di-  
 clorometano (30 ml) se añaden piridina (1,40 ml) y oxiclo-  
 ruro de fósforo (0,53 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno, y la  
 mezcla se agita a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. La solución obte-  
 nida se añade a una suspensión de éster difenilmetílico del  
 15 ácido  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiome-  
 til-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico (2,68 g) y piridi-  
 na (0,46 ml) en diclorometano (30 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla  
 se agita a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos. La mezcla de reacción  
 se concentra hasta que deja un residuo a vacío. El residuo  
 20 se disuelve en acetato de etilo, se lava con hidrógeno-car-  
 bonato de sodio acuoso al 5%, agua, ácido fosfórico acuoso  
 al 5% y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra  
 a vacío dando éster difenilmetílico del ácido  $7\beta$ -( $\alpha$ -p-te-  
 25 trahidropirani-oxifenil- $\alpha$ -difenil-metoxicarbonilacetamido)-  
 $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-tetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-  
 $3$ -cefem-4-carboxílico (5,65 g) en forma de una espuma ama-  
 rilla pálida.

(2) De modo similar, empleando el ácido  $\alpha$ -p-te-  
 trahidropirani-oxifenil- $\alpha$ -p-metoxibenciloxicarbonilacéti-  
 co (440 mg), piridina (266  $\mu\text{l}$ ) y oxiclорuro de fósforo  
 30 (100  $\mu\text{l}$ ) en diclorometano (5 ml) para la formación de clo-

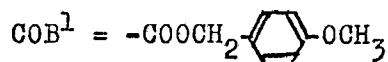
ruro a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y el éster difenilmetílico del ácido  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tio-  
 metil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico (508,6 mg),  
 diclorometano (5 ml) y piridina (89  $\mu\text{l}$ ), para la acilación  
 5 a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, se obtiene éster difenilmetílico del ácido  $7\beta$ -( $\alpha$ -p-tetrahidropiraniioxifenil- $\alpha$ -p-metoxi-carbonilacetamido)- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tio-  
 metil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico en forma de una  
 espuma amarilla pálida (970 mg).

10



RMN:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  ppm 1,43-2,00m6H, 3,41brs3H, 3,75s3H, 3,70m2H,  
 4,23brs2H, 4,50brs2H, 4,70slH, 5,00slH,  
 5,40mlH.

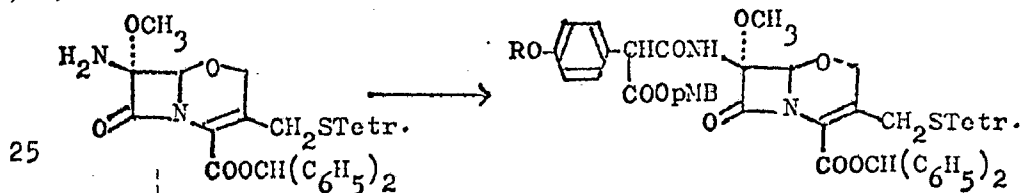
15



RMN:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  ppm 1,44-2,00m6H, 3,43s3H/2, 3,46s3H/2, 3,77s+3,80s  
 6H, 4,27brs2H, 4,53brs3H, 5,00slH, 5,10s2H,  
 5,40mlH.

20

Ejemplo II-32 (p-sililoxifenilo)



(en la que Tetr = 1-metiltetrazol-5-ilo;

PMB = p-metoxibencilo; y

R = trialchilsililo)

(1) R = trietilsililo

A una solución de éster difenilmetílico del ácido  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1- $\alpha$ -oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (508 mg), ácido  $\alpha$ -p-trietilsililoxifenil- $\alpha$ -p-metoxibenciloxicarbonilacético (473 mg) y piridina (352  $\mu$ l) en diclorometano (20 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$  se añade oxiclورو de fósforo (101  $\mu$ l), y la mezcla se agita a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos y a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío dejando un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice (20 g), que contiene 10% de agua empleando una mezcla de 5 a 10% de acetato de etilo-benceno como disolvente de elución para dar éster difenilmetílico del ácido  $7\beta$ -( $\alpha$ -p-trietilsililoxifenil- $\alpha$ -p-metoxibenciloxicarbonilacetamido)- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (782 mg). Rendimiento: 85%.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3410, 1792, 1723, 1705sh, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$  1,30-0,43m15H, (3,45s+3,42s)3H, 3,78s3H, 3,83s3H, 4,30brs2H, 4,58s3H, 5,03s1H, t.13brs2H, 7,83-6,73m19H.

(2) R = t-butildimetilsililo

De forma similar a la anterior, el éster difenilmetílico del ácido  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (508 mg), ácido  $\alpha$ -p-t-butildimetilsililoxifenil- $\alpha$ -p-metoxibenciloxicarbonilacético (473 mg), piridina (352  $\mu$ l), y oxiclورو de fósforo (101  $\mu$ l), se hacen reaccionar a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante

10 minutos y a 0°C durante 30 minutos, y la mezcla de reacción se trata por el método descrito antes en (1) dando el éster difenilmetílico del ácido  $7\beta$ -( $\alpha$ -p-t-butildimetilsililoxifenil- $\alpha$ -p-metoxibenciloxicarbonilacetamido)- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-  
 5 -4-carboxílico (810 mg). Rendimiento: 88%.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3410, 1792, 1723, 1705sh, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

10 RMN:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$  0,17s6H, 0,97s9H, (3,42s+3,45s)3H, 3,78s3H, 3,83s3H, 4,30brs2H, 4,58s3H, 5,03s1H, 5,13brs2H, 6,73-7,83m19H.

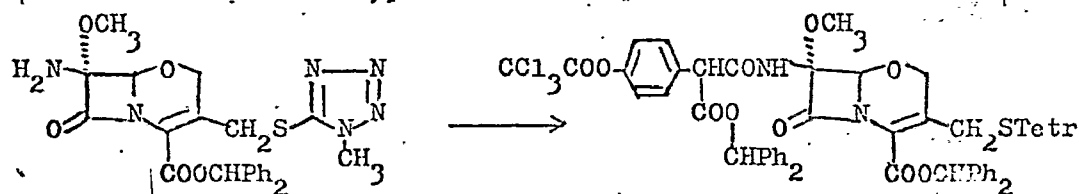
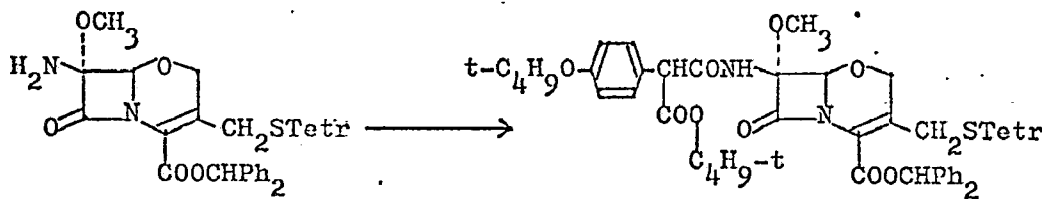
#### DESPROTECCION

#### Ejemplo II-33

15 A una solución de cloruro de tricloroacetilo (536  $\mu\text{l}$ ) en diclorometano (5 ml) se añade una solución de ácido  $\alpha$ -p-hidroxifenil- $\alpha$ -difenilmetoxicarbonilacético (869 mg), piridina (256  $\mu\text{l}$ ) y trietilamina (221  $\mu\text{l}$ ) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agita a -50°C durante  
 20 15 minutos. A esta solución se añade gota a gota una solución de éster difenilmetílico del ácido  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (1,016 g) y piridina (176  $\mu\text{l}$ ) en diclorometano (30 ml), y la mezcla se agita durante 45 minutos a  
 25 -50°C dando éster difenilmetílico del ácido  $7\beta$ -( $\alpha$ -p-tricloroacetoxifenil- $\alpha$ -difenilmetoxicarbonilacetamido)- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico  $\overline{\text{CCD}}$ :Rf 0,59; mezcla de benceno-acetato de etilo (2:1)  $\overline{\text{gel}}$  de sílice para CCD distribuida por  
 30 Merck A.G. (60-F 254)  $\overline{\text{gel}}$ . La mezcla de reacción se diluye con

metanol (20 ml) y se lava con hidrógeno-carbonato de sodio saturado (40 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente y se trata dando éster difenilmetílico del ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -p-hidroxi-fenil- -difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1- $\alpha$ -metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (2,57 g). Rendimiento: 93%. Idéntico con una muestra preparada por el método de un ejemplo anterior.  $\Delta$ CCD: Rf. = 0,30: mezcla de benceno-acetato de etilo (2:1) / gel de sílice para CCD distribuido por Merck A.G. (60-F 254) /.

10

15 Ejemplo II-34

20

Una mezcla de ácido  $\alpha$ -p-t-butoxifenil- $\alpha$ -t-butoxi-carbonil-acético (339 mg), piridina (177  $\mu$ l), oxiclorigeno de fósforo (100  $\mu$ l) y diclorometano (4 ml) se agita a -20°C durante 1 hora dando una solución del cloruro correspondiente. Esta solución se añade a una suspensión de éster difenilmetílico del ácido 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (508 mg) y piridina (80  $\mu$ l) en diclorometano (5 ml), y la mezcla se agita a 0°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad a presión reducida, se disuelve en

11019

30

tolueno (10 ml) y se lava con ácido clorhídrico 2N, agua e hidrógeno-carbonato de sodio acuoso al 5% y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad.

El residuo obtenido se hace pasar a través de una columna  
 5 de gel de sílice (20 g) que contiene 10% de agua y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (2:1) dando éster difenilmetílico del ácido 7 $\beta$ -( $\alpha$ -p-butoxifenil- $\alpha$ -t-butoxicarbonilacetamido)-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico en un rendi-  
 10 miento casi cuantitativo (800 mg).

IR:  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  1785, 1713  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,33s9H, 1,43s9H, (3,45s+3,48s)3H,  
 3,78s3H, 4,25s2H, 4,45slH, 4,53slH, 5,00slH,  
 15 6,88slH, 6,87d+7,00d(ABq)2H.

### III. DESPROTECCION

#### Ejemplo III-1

A una disolución de 7-beta-(alfa-fenil-alfa-dife-  
 20 nilmetoxicarbonilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (120 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se le añaden anisol (0,3 ml) y ácido trifluoroacético (0,3 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla se agita 1,5 horas. La mezcla  
 25 de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (10 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de acetato de etilo y ácido acético (9:1), dando ácido 7 beta-(alfa-fenil-alfa-carboxiacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (57 mg) en  
 30

Forma de polvo. P. de f. 157-159°C (se descompone). Rendimiento : 81%.

IR:  $\nu$  Nujol máx 1778, 1670, 1606  $\text{cm}^{-1}$

5

IR:  $\nu$  KBr máx 3420, 2520 ampl., 1775, 1674, 1606, 1528,5, 1376  $\text{cm}^{-1}$

UV:  $\lambda$  NaHCO<sub>3</sub> al 1% máx 265,5 nm ( = 9442)

10

RMN:  $\delta$  NaHCO<sub>3</sub> al 1% en D<sub>2</sub>O 4,02s3H, 4,05 + 4,32ABcuart. (13,5Hz)2H, 4,55 s. ampl.2H, 5,16d(4Hz)1H/2, 5,21d(4Hz)1H/2, 5,48d(4Hz)1H, 7,37s5H, 5,08s. ampl.1H (el último máximo disminuye gradualmente).

15

$[\alpha]_D^{23}$  -90,3 $\pm$ 4,2° (c= 0,310, NaHCO<sub>3</sub> al 1%)

CD:  $\lambda$  ( $\theta$ ) (0,155% NaHCO<sub>3</sub>) 305(0), 285(-2500), 276,5 (0), 258 (+ 11700), 249,5(0), 232 (-59100), 210 (-3500).

20

#### Ejemplo III-2

A una disolución de 7 beta-/alfa-(5-indanil) oxicarbonil-alfa-fenilacetamido/-3-(1-metiltetrazol-5-il) tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (144 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se le añade anisol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (0,4 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agita 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y con

11019 30

bicarbonato de sodio acuoso, se seca y se evapora. El residuo se tritura con éter, y el polvo resultante se recoge por filtración, dando 7 beta- $\alpha$ -(5-indanil)oxicarbonil- $\alpha$ -fenilacetamido]-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de sodio (60 mg).

IR:  $\nu$  Nujol 1760, 1690 hombro, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

Ejemplo III-3

10 A una disolución de 7 beta-(alfa-carboxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (576 mg) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden anisol (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) en atmósfera de nitrógeno y con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agita durante 15 70 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, dando ácido 7 beta-(alfa-fenil-alfa-carboxiacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico. Rendimiento: casi cuantitativo. Producto bruto.

IR:  $\nu$  Nujol 1778, 1670, 1604  $\text{cm}^{-1}$   
máx

Ejemplo III-4

25 A una disolución de ácido 7 beta-(alfa-difenilmetoxicarbonil-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (72 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le añaden anisol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml) a 0°C. Al cabo de 50 minutos de enfriamiento con hielo la mezcla de reacción

se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (5 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de ácido acético y acetato de etilo (1:9), dando ácido 7 beta-(alfa-carboxi-  
5 -alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (41 mg). P. de fusión: 165-170°C (se descompone). Rendimiento: 75%.

IR: ) Nujol 1778, 1670, 1605 cm<sup>-1</sup>  
máx

10

#### Ejemplo III-5

Una disolución de 7 beta-(alfa-p-nitrobenciloxi-carbonil-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo  
15 (715 mg) en una mezcla de metanol (40 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) se agita en presencia de paladio al 5% sobre carbono pre-reducido (700 mg) y ácido clorhídrico al 10% (2 ml) bajo hidrógeno a 1 atm. y a temperatura ambiente durante 70 minutos. La mezcla de reacción se filtra para  
20 separar el catalizador, se diluye con agua (120 ml) que contiene ácido clorhídrico al 10% (2 ml), se concentra para separar el disolvente orgánico, y se somete a extracción con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora bajo presión  
25 reducida dando 7 beta-(alfa-carboxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (576 mg). Rendimiento: 97,6% (bruto).

#### Ejemplo III-6

11019

30

Una mezcla de 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-

=terc-butoxicarbonilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (74 mg), tiofenol (0,075 ml) y ácido trifluoroacético (0,75 ml) se agita durante 1,5 horas enfriando con hielo.

5 La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de ácido acético y acetato de etilo (1:9). El eluato se tritura con una mezcla de éter y pentano dando ácido 7 beta-(alfa-

10 -p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (30 mg). Rendimiento: 58,9%. P. de fusión: 130-142°C (descomposición).

15 IR:  $\checkmark$   $\begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{máx} \end{array}$  3400, 1787, 1720  $\text{cm}^{-1}$

UV:  $\lambda$   $\begin{array}{l} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{máx} \end{array}$  273 nm ( $\epsilon=7850$ )

#### Ejemplo III-7

20 A una disolución de 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (137 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se le añaden anisol (0,3 ml) y ácido trifluoroacético (0,3 ml) a 0°C y

25 bajo nitrógeno. Después de agitar 1 hora a 0°C, la mezcla se concentra bajo presión reducida, se tritura con éter, y se lava con éter, dando ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (81 mg) en forma de polvo

30 incoloro, que se descompone a 130-142°C. Rendimiento: 59,6%.

IR:  $\nu$   $\overset{\text{KBr}}{\text{máx}}$  3400, 1787, 1720  $\text{cm}^{-1}$

5 UV:  $\lambda$   $\overset{\text{CH}_3\text{OH}}{\text{máx}}$  273 nm ( $\epsilon = 7850$ ).

Ejemplo III-8

A una disolución de 7 beta- $\alpha$ -(2-tienil)- $\alpha$ -  
 -terc-butoxicarbonilacetamido]-3-(1-metiltetrazol-5-il)tio-  
 10 metil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo  
 (49 mg) en cloruro de metileno (1 ml) se le añaden anisol  
 (0,4 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) a 0°C, y la mezcla  
 se agita enfriando con hielo durante 4 horas y a temperatu-  
 ra ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se  
 15 concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica  
 por cromatografía sobre gel de sílice (5 g) que contiene  
 10% de agua, y se eluye con una mezcla de acetato de etilo  
 y ácido acético (9:1). El eluato se tritura en éter, dando  
 ácido 7 beta- $\alpha$ -(2-tienil)- $\alpha$ -carboxiacetamido]-3-  
 20 (1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carbo-  
 xílico (23 mg) en forma de polvo amorfo. P. de fusión:  
 156-160°C (descomposición con formación de espuma). Rendi-  
 miento: 33,5%.

25 IR:  $\nu$   $\overset{\text{KBr}}{\text{máx}}$  3390, 1765, 1670, 1608, 1520  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} -62,0 \pm 3,7^\circ$  (c=0,279,  $\text{NaHCO}_3$  al 1%)

1 CD:  $\lambda(\theta)$  (0,279, NaHCO<sub>3</sub> al 1%), 300(0), 282 (-2600),  
276(0), 259 (+11100), 249(0), 231,5 (-47400),  
210 (-9700).

5 Ejemplo III-9

Una mezcla de 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ -(3-tienil)-alfa-terc-  
-butoxicarbonilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo  
10 (56 mg) anisol (0,35 ml) y ácido trifluoroacético (0,35  
ml) se agita 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se eva-  
pora bajo presión reducida. El residuo se purifica por  
cromatografía sobre gel de sílice (5 g) que contiene 10%  
de agua, se eluye con una mezcla de acetato de etilo y  
15 ácido acético (9:1) y se tritura en una mezcla de n-penta-  
no y éter (2:1), dando ácido 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ -(3-tienil)-alfa-  
-carboxiacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxa-  
destia-3-cefen-4-carboxílico (37 mg) en forma de polvo in-  
coloro. P. de fusión: 155-160°C. Rendimiento: 96,8%.

20 IR:  $\nu$  Nujol  
máx 3400, 1770, 1692, 1610 cm<sup>-1</sup>

Ejemplo III-10

25 A una disolución de 7 beta-(alfa-difenilmetoxi-  
carbonil-alfa-fenilacetamido)-3-(1-terc-butoxicarbonilme-  
tiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxi-  
lato de difenilmetilo (60 mg) en anisol (0,5 ml) se le  
añade ácido trifluoroacético (1 ml) enfriando con hielo y  
30 bajo nitrógeno, y la mezcla se mantiene a 0°C durante la

1 noche. La mezcla de reacción se concentra bajo presión  
 reducida, y el residuo se tritura con acetato de etilo,  
 dando ácido 7 beta-(alfa-carboxi-alfa-fenilacetamido)-3-  
 (1-carboximetiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-ce-  
 5 fem-4-carboxílico bruto (22 mg) en forma de un polvo. Ren-  
 dimiento: 64%.

IR:  $\nu$  <sup>KBr</sup>  
<sub>máx</sub> 1775, 1725  $\text{cm}^{-1}$

10

Ejemplo III-11

A una disolución de 7 beta- $\alpha$ -terc-butoxicar-  
 bonil-alfa-(2-tienil)acetamido-3-(1-terc-butoxicarbonil-  
 metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carbo-  
 15 xilato de difenilmetilo (96 mg) en anisol (0,5 ml) se le  
 añade ácido trifluoroacético (1,5 ml) en atmósfera de ni-  
 trógeno y enfriando con hielo, y la mezcla se deja repo-  
 sar durante la noche enfriando con hielo. La mezcla de  
 reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo  
 20 se tritura con una mezcla de éter y acetato de etilo dan-  
 do ácido 7 beta- $\alpha$ -(2-tienil)-alfa-carboxiacetamido-  
 3-(1-carboximetiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-  
 -cefem-4-carboxílico bruto (30 mg). P. de fusión: se des-  
 compone a partir de 160 °C. Rendimiento: 48%.

25

IR:  $\nu$  <sup>KBr</sup>  
<sub>máx</sub> 1780, 1725  $\text{cm}^{-1}$

30

Ejemplo III-12

A una disolución de 7 beta-(alfa-fenil-alfa-

1 -difenilmetoxicarbonilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (170 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se le  
añade anisol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (0,4 ml)  
5 a 0°C, y la mezcla se agita a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida.  
El residuo se purifica sobre gel de sílice (10 g) que contiene 10% de agua, se eluye con una mezcla de acetato de etilo y ácido acético (9:1), y se tritura con una mezcla  
10 de acetato de etilo y éter dando ácido 7 beta-(alfa-fenil-  
-alfa-carboxiacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (45,8 mg) en forma de polvo incoloro. Rendimiento: 45,1%. P. de fusión: 130-132°C.

15

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  3410, 1772, 1600  $\text{cm}^{-1}$

#### Ejemplo III-13

20

A una disolución de 7 beta-(alfa-difenilmetoxicarbonil-alfa-fenilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (121,2 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le  
añade anisol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (0,4  
25 ml) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se tritura con éter, dando ácido 7 beta-(alfa-carboxi-  
-alfa-fenilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (46,5 mg) en  
30 forma de polvo incoloro. Rendimiento: 59,8%. P. de fusión

1 110-116°C.

UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  275,5 nm ( $\epsilon = 9400$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -19,4 \pm 2,8^\circ$   
( $c=0,211$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

5

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  1780, 1717, 1631  $\text{cm}^{-1}$

10

RMN:  $\delta_{\text{D}_2\text{O}} + \text{NaHCO}_3$  (3,46s + 3,53s)3H, (3,99 s + 4,02s)3H,  
4,0-4,2m2H, 4,48s2H, 4,53s1H, 5,13s1H,  
7,38s5H.

#### Ejemplo III-14

15

A una disolución de 7 beta-(alfa-difenilmetoxi-carbonil-alfa-p-acetoxifenilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tionetil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxilato de difenilmetilo (133,4 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le añade anisol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (0,4 ml) a 0°C. La mezcla se agita durante 45 minutos, se evapora, y se tritura con una mezcla de éter y pentano, y éter dando ácido 7 beta-(alfa-carboxi-alfa-p-acetoxifenilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tionetil-1-oxadestia-3-cefen-4-carboxílico (77 mg) en forma de una espuma incolora. P. de fusión: 110-115°C. Rendimiento: 91,9%.

20

25

UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  275 nm ( $\epsilon = 9300$ ).

30

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -27,5 \pm 2,6^\circ$  ( $c=0,258$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

1

IR:  $\nu$  KBr  
 máx 1782, 1728, 1635  $\text{cm}^{-1}$

5

RMN:  $\delta$   $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$  2,33s3H, (3,47s + 3,53s)3H,  
 (3,99s + 4,02s)3H, aprox. 4,13 s.  
 ampl.2H, 4,46 s. ampl.2H, 5,13s3H,  
 7,12 + 7,47ABq(8Hz)4H.

10

Ejemplo III-15

15

A una disolución de 7 beta-(alfa-difenilmetoxi-carbonil-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (84,6 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le añade anisol (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,3 ml) a 0°C. Después de agitar 45 minutos a 0°C, la mezcla se evapora bajo presión reducida y se tritura con una mezcla de éter y n-pentano, y éter dando ácido 7 beta-(alfa-carboxi-alfa-p-hidroxifenilacetamido)-7

20

alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (46,4 mg) en forma de polvo incoloro. Rendimiento: 89,9%. P. de fusión 117-122°C (descomposición).

25

UV:  $\lambda$   $\text{CH}_3\text{OH}$   
 máx 276 nm ( $\epsilon = 10200$ )

30

$[\alpha]_D^{25}$  -15,3  $\pm$  2,6° (c=0,216,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

1

IR:  $\nu$  <sup>KBr</sup>  
<sub>máx</sub> 1780, 1719, 1632  $\text{cm}^{-1}$

5

RMN:  $\delta$   $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$  (3,45s + 3,53s)3H, (4,00s + 4,02s)3H,  
 (4,08s + 4,13m)2H, (4,45s + 4,48s)2-3H,  
 5,12s1H, 6,87 + 7,28 AB cuert. (8Hz)4H.

Ejemplo III-16

10

A una disolución de 7 beta- $\alpha$ -p-hidroxifenil-  
 - $\alpha$ -(5-indanil)oxicarbonilacetamido-7- $\alpha$ -metoxi-3-  
 -(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-car-  
 boxilato de difenilmetilo (150 mg) en cloruro de metileno  
 (12 ml) se le añade anisol (0,4 ml) y ácido trifluoroacé-  
 tico (0,4 ml) a 0°C en nitrógeno. Después de agitar du-  
 rante 20 minutos a 0°C, la mezcla de reacción se concen-  
 tra bajo presión reducida, se diluye con benceno, y se con-  
 centra. El residuo se tritura con éter dando ácido 7 beta-  
 - $\alpha$ -p-hidroxifenil- $\alpha$ -(5-indanil)oxicarbonilacetami-  
 do-7- $\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxa-  
 destia-3-cefem-4-carboxílico (91 mg) en forma de polvo,  
 que funde a 123-126°C con descomposición. Rendimiento:  
 76,5%.

15

20

25

IR:  $\nu$  <sup>KBr</sup>  
<sub>máx</sub> 3385, 1785, 1727, 1705, 1631, 1613, 1595  $\text{cm}^{-1}$

UV:  $\lambda$  <sup>CH<sub>3</sub>OH</sup>  
<sub>máx</sub> 271,5 ( $\epsilon = 12950$ ), 276,5 ( $\epsilon = 12700$ ) nm.

30

1

$$[\alpha]_D^{22} +1,3 \pm 0,8^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{22} -25,1 \pm 1,2^{\circ},.$$

5

$$[\alpha]_{546}^{22} -5,2 \pm 1,2^{\circ} \quad (c=0,541, \text{CH}_3\text{OH})$$

Ejemplo III-17

10 A una disolución de 7 beta-[alfa-(p-benciloxi-  
fenil)-alfa-benciloxicarbonilacetamido]-7 alfa-metoxi-3-  
-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-car-  
boxilato de difenilmetilo (100 mg) en cloruro de metileno  
15 (2 ml) se le añaden anisol (0,2 ml.) y una disolución de  
cloruro de aluminio (250 mg) en nitrometano (1,2 ml) en-  
friando con hielo. Después de agitar durante 2 horas con  
enfriamiento con hielo y durante 1 hora a temperatura am-  
biente, la mezcla se vierte en una mezcla de acetato de  
20 etilo y metanol (5:1), se lava con ácido clorhídrico 2N y  
disolución salina saturada, se seca sobre sulfato de so-  
dio, y se concentra. El residuo se lava con éter dando  
ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7  
alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-  
-3-cefem-4-carboxílico (35 mg).

25 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  1780, 1719, 1632  $\text{cm}^{-1}$

Ejemplo III-18

30 A una disolución de 7 beta-[alfa-terc-butoxicar-  
bonil-alfa-(3-tienil)acetamido]-7 alfa-metoxi-3-(1-metil-

- 1 tetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato  
de difenilmetilo (144 mg) en anisol (0,3 ml) se le añade  
ácido trifluoroacético (1,7 ml) a 0°C en nitrógeno gaseoso.  
Después de agitar 3 horas, la mezcla se concentra  
5 hasta sequedad bajo presión reducida, se tritura con éter,  
y se lava con acetato de etilo y éter dando ácido 7 beta-  
- $\alpha$ -carboxi- $\alpha$ -(3-tienil)acetamido-7- $\alpha$ -metoxi-3-  
-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-car-  
boxílico (61 mg) en forma de polvo de color amarillo cla-  
10 ro. Rendimiento: 61%. P. de fusión: 118-125°C (con des-  
composición) a partir de acetona.

$$\left[ \frac{\alpha}{\alpha} \right]_D^{25} -12,8 \pm 2,5^{\circ} (c=0,211, \text{CH}_3\text{OH})$$

15 UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  276 nm ( $\epsilon = 10200$ )

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  1730, 1705  $\text{cm}^{-1}$

20 REIN:  $\delta_{\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3}$  4,03s3H, (4,11s + 4,21m)2H,  
(4,51s + 4,53s)2-3H, 5,15s1H,  
7,05-7,25m1H, 7,27-7,52m2H.

Ejemplo III-19

- 25 A una disolución de 7 beta- $\alpha$ -(3-tienil)-  
- $\alpha$ -difenilmetoxicarbonilacetamido-7- $\alpha$ -metoxi-3-(1-  
-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carbo-  
xilato de difenilmetilo (830 mg) en cloruro de metileno  
30 (15 ml) se le añaden anisol (2 ml) y ácido trifluoroacé-

1 tico (2 ml) enfriando con hielo. Después de agitar duran-  
 te 1 hora a la misma temperatura, la mezcla se concentra  
 bajo presión reducida. El residuo se lava con éter dando  
 ácido 7 beta- $\sqrt{\text{alfa-(3-tienil)-alfa-carboxiacetamido}}$ -7 al-  
 5 fa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-  
 -cefem-4-carboxílico (383 mg) en forma de polvo que funde  
 a 110-114°C, identificado por comparación de espectro de  
 IR en disco de KBr y cromatografías de capa delgada con  
 una muestra auténtica.

10

Ejemplo III-20

A una disolución de 7 beta- $\sqrt{\text{alfa-(3-tienil)-alfa-}}$   
 -fenoxicarbonilacetamido-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetra-  
 15 zol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de di-  
 fenilmetilo (100 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le  
 añade anisol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml)  
 enfriando con hielo. Después de agitar durante 1 hora,  
 la mezcla se concentra, y se tritura en éter dando ácido  
 20 7 beta- $\sqrt{\text{alfa-(3-tienil)-alfa-fenoxicarbonilacetamido}}$ -7  
 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-  
 -3-cefem-4-carboxílico (38 mg) en forma de polvo que fun-  
 de a 108-111°C. Rendimiento: 50%.

25 IR:  $\sqrt{\text{CHCl}_3}$   
 $\text{máx}$  3400 hombro, 3325, 1788, 1745, 1705  $\text{cm}^{-1}$

$\sqrt{\text{D}}$   $\text{CHCl}_3$   $^{23}$   
 $-61,3 \pm 2,0^\circ$  (c=0,517,  $\text{CHCl}_3$ )

30

1 Ejemplo III-21

5 A una disolución de 7 beta- $\alpha$ -(3-tienil)- $\alpha$ -  
 fa-(3,4-dimetilfenil)oxicarbonilacetamido-7  $\alpha$ -metoxi-  
 10 -3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-  
 -carboxilato de difenilmetilo (105 mg) en cloruro de me-  
 tileno (2 ml) se le añaden anisol (0,2 ml) y ácido tri-  
 fluoroacético (0,2 ml) con enfriamiento con hielo. Des-  
 pués de agitar durante 1 hora, la mezcla se concentra ba-  
 15 jo presión reducida, se tritura con éter, y se filtra. El  
 sólido se lava con éter y se seca dando ácido 7 beta- $\alpha$ -  
 fa-(3-tienil)- $\alpha$ -(3,4-dimetilfenil)oxicarbonilacetani-  
 do-7  $\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxa-  
 destia-3-cefen-4-carboxílico en forma de polvo (64 mg)  
 que funde a 110-113°C. Rendimiento: 77%.

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3400 hombro, 3325, 1787, 1737, 1704  $\text{cm}^{-1}$

20  $\left[\frac{\alpha}{D}\right]_D^{23} -53,4 \pm 1,9^\circ$  (c=0,504,  $\text{CHCl}_3$ ).

Ejemplo III-22

25 A una disolución de 7 beta- $\alpha$ -(3-tienil)- $\alpha$ -  
 fa-(indan-5-il)oxicarbonilacetamido-7  $\alpha$ -metoxi-3-(1-  
 metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carbo-  
 xilato de difenilmetilo (97 mg) en cloruro de metileno  
 (2 ml) se le añade anisol (0,3 ml) y ácido trifluoroacé-  
 tico (0,3 ml) enfriando con hielo. Después de agitar du-  
 30 rante 1 hora, la mezcla se concentra bajo presión reduci-

1 da, y el residuo se tritura con éter dando ácido 7 beta-  
 -[alfa-(3-tienil)-alfa-(5-indanil)oxicarbonilacetamido]-  
 -7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxades-  
 5 tia-3-cefem-4-carboxílico en forma de polvo (34 mg) que  
 funde a 111-113°C. Rendimiento: 45%.

IR:  $\nu$   $\begin{matrix} | \\ \text{CHCl}_3 \\ \text{máx} \end{matrix}$  3406 hombro, 3335, 1789, 1744, 1704  $\text{cm}^{-1}$

10  $\left[ \frac{\alpha}{D} \right]_D^{23} -57,5 \pm 2,4^\circ$  (c=0,402,  $\text{CHCl}_3$ )

#### Ejemplo III-23

15 A una disolución de 7 beta-[alfa-difenilmetoxi-  
 carbonil-alfa-(2-tienil)acetamido]-7 alfa-metoxi-3-(1-me-  
 tiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxila-  
 to de difenilmetilo (140 mg) en cloruro de metileno, se  
 le añade anisol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (0,4 ml)  
 a 0°C en nitrógeno gaseoso. Después de agitar 1 hora a  
 20 0°C, la mezcla se evapora bajo presión reducida, se tri-  
 tura con éter, y se lava con éter, dando ácido 7 beta-[ál-  
 fa-carboxi-alfa-(2-tienil)acetamido]-7 alfa-metoxi-3-(1-  
 -metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carbo-  
 25 xílico (60 mg) en forma de polvo incoloro. Rendimiento:  
 70%. P. de fusión 104-109°C (con descomposición).

UV:  $\lambda$   $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{máx} \end{matrix}$  275 nm ( $\epsilon = 8800$ )

30  $\left[ \frac{\alpha}{D} \right]_D^{24} -15,0 \pm 1,5^\circ$  (c=0,374,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

1 IR:  $\nu$   $\overset{\text{KBr}}{\text{máx}}$  1785, 1715  $\text{cm}^{-1}$

5 RMN:  $\delta$   $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$  7,00-7,5m3H, 5,15s1H, 4,04s3H,  
(3,54s + 3,48 s)3H.

Ejemplo III-24

10 A una disolución de 7 beta- $\sqrt{\alpha}$ -(5-indanil)oxi-  
carbonil- $\alpha$ -fenilacetamido-7  $\alpha$ -metoxi-3-(1-metilte-  
trazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de  
15 difenilmétilo (116,1 mg) en cloruro de metileno, se le aña-  
de anisol (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml). Des-  
pués de agitar durante 30 minutos a 0°C, la mezcla se eva-  
pora bajo presión reducida, se cromatografía sobre gel de  
sílice (10 g) que contiene 10% de agua, se eluye con ace-  
tato de etilo que contiene 5% de ácido acético, y se cris-  
taliza en una mezcla de éter y pentano dando ácido 7 beta-  
20  $\sqrt{\alpha}$ -(inden-5-il)oxicarbonil- $\alpha$ -fenilacetamido-7  $\alpha$ -  
metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-  
-cefem-4-carboxílico (74,5  $\mu\text{g}$ ) en forma de cristales in-  
coloros. Rendimiento: 81,4%. P. de fusión: 123-125°C (con  
descomposición).

25 IR:  $\nu$   $\overset{\text{KBr}}{\text{máx}}$  1770, 1702  $\text{cm}^{-1}$

30  $[\alpha]_D^{25}$  -8,4  $\pm$  1,4° (c=0,286,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

1 RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,07s2H, 2,85s4H, (3,32s + 3,43s)3H,  
3,79s3H, 4,25s2H, 4,50s2H, 4,69s1H,  
4,97s1H.

5 Ejemplo III-25

A una disolución de 7 beta-(alfa-p-carbamoilo-  
xifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-meto-  
xi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-  
10 -4-carboxilato de difenilmetilo (170,1 mg) en cloruro de  
metileno (2 ml) se le añaden anisol (0,4 ml) y ácido tri-  
fluoroacético (0,4 ml) a 0°C, y la mezcla se agita 45 mi-  
nutos, se evapora hasta sequedad bajo presión reducida, y  
se tritura con éter, dando ácido 7 beta-(alfa-p-carbamoil-  
15 loxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metil-  
tetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico  
(98,2 mg) en forma de polvo incoloro. P. de fusión: 128-  
132°C.

20 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  1784, 1724 (hombro), 1710  $\text{cm}^{-1}$

UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  273 nm ( $\epsilon = 9500$ )

25  $[\alpha]_D^{25} -23,1 \pm 0,7^\circ$  (c=0,900,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

Ejemplo III-26

30 Según un procedimiento similar al del Ejemplo  
III-25, se trata 7 beta-(alfa-p-N-metilcarbamoiloxifenil-

1 -alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-  
 -metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carbo-  
 xilato de difenilmetilo (100 mg) con anisol (0,1 ml) y áci-  
 do trifluoroacético (0,1 ml) en cloruro de metileno (1 ml)  
 5 a 0°C y durante 1 hora dando ácido 7 beta-(alfa-p-N-metil-  
 carbamoiloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-  
 -(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-car-  
 boxílico (52 mg). Rendimiento: 49%. P. de f. 117-125°C.

10 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  3385, 1786, 1725  $\text{cm}^{-1}$

UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  271 nm ( $\epsilon = 9532$ ).

15 Ejemplo III-27

Según un procedimiento similar al del Ejemplo  
 III-25, se trata 7 beta-(alfa-p-ureidocarboniloxifenil-  
 alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-me-  
 20 tiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxila-  
 to de difenilmetilo (213 mg) con anisol (0,4 ml) y ácido  
 trifluoroacético (0,4 ml) en cloruro de metileno (3 ml)  
 durante 1 hora a 0°C dando ácido 7 beta-(alfa-p-ureidocar-  
 boniloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-me-  
 25 tiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxili-  
 co (125 mg), rendimiento de 91%. P. de fusión 137-142°C.

30 IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  3440, 3330, 1780, 1712  $\text{cm}^{-1}$

1 RMN:  $\delta$  (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO (3,25s + 3,41s)3H, (3,90s + 3,93s)3H,  
 4,21 s. ampl.2H, 4,98 s. ampl.2H, 4,85 s.  
 5 ampl.1H, 5,05s1H, 7,20-7,15m2H, 7,13d(8Hz)2H,  
 7,42d(8Hz)2H, (9,15 s. ampl. + 9,27 s.  
 ampl)1H, 10,25s ampl. 1H.

UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  276 nm ( $\epsilon = 9105$ )

10 Ejemplo III-28

A una disolución de 7 beta- $\alpha$ -p-(p-metoxiben-  
 cil)oxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetanido-7 alfa-  
 -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-ce-  
 fem-4-carboxilato de difenilmetilo (170 mg) en cloruro de  
 15 metileno (3,5 ml) se le añade anisol (0,35 ml) y ácido tri-  
 fluoroacético (0,35 ml) a 0°C, y la mezcla se agita 45 mi-  
 nutos a 0°C. Después de evaporar el disolvente, el pro-  
 ducto se tritura con éter, dando ácido 7 beta-(alfa-p-hi-  
 droxifenil-alfa-carboxiacetanio)-7 alfa-metoxi-3-(1-metil-  
 20 tetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico.  
 (91 mg) en forma de polvo incoloro. Rendimiento: casi  
 cuantitativo. P. de fusión: 125-132°C (con descomposic.)

25 Ejemplo III-29

Por un procedimiento similar al del Ejemplo III-  
 28, se trata 7 beta- $\alpha$ -p-(p-metoxibencil)oxifenil-alfa-  
 -p-metoxibenciloxicarbonilacetanido-7 alfa-metoxi-3-(1-  
 -metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefen-4-carbo-  
 30 xilato de difenilmetilo (1,45 g) con anisol (4 ml) y áci-

1 do trifluoroacético (4 ml) en cloruro de metileno (8 ml),  
a 0°C y durante 40 minutos, dando ácido 7 beta-(alfa-p-  
-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-  
-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carbo-  
5 xílico. P. de fusión: 125-132°C (con descomposición). Ren-  
dimiento: cuantitativo.

Ejemplo III-30

10 1) A una disolución de 7 beta- $\int$ alfa-p-(p-metoxi-  
bencil)-oxifenil-alfa-p-metoxibenciloxicarbonil-acetamido $\int$ -  
-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxades-  
tia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (1,20 g) en clo-  
ruro de metileno (24 ml) se le añaden anisol (2,4 ml) y  
15 una disolución de cloruro de aluminio (2,58 g) en nitrome-  
tano (12 ml), a 0°C y bajo nitrógeno. Después de agitar  
durante 15 minutos a 0°C, la mezcla se vierte en disolución  
acuosa fría de bicarbonato de sodio al 5% (100 ml), y se  
filtra para separar el precipitado formado. El producto  
20 de filtración se lava dos veces con cloruro de metileno  
(2 x 100 ml), se acidifica con ácido clorhídrico 2N hasta  
pH 2,60, y se vierte en una columna de polímero HP-20 al-  
tamente poroso (60 ml) vendido por Mitsubishi Chemical In-  
dustries Ltd. La columna se lava con agua (300 ml) y se  
25 eluye con metanol. El eluato se concentra bajo presión  
reducida a temperatura ambiente. El residuo se disuelve  
en metanol, se trata con carbón activo, y se concentra ba-  
jo presión reducida, dando ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxife-  
nil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetra-  
30 zol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (595

mg) en forma de un polvo, que se descompone a 125-132°C.  
Rendimiento: 88,5%.

2) El mismo producto puede prepararse por un método similar al 1) anterior, en el que

5 a) el éter de p-metoxibencilo se sustituye por éter bencílico

b) se sustituye el grupo p-metoxibenciloxicarbonilo por el grupo benciloxicarbonilo, y/o

10 c) el éster de difenilmetilo se sustituye por éster de bencilo.

Ejemplo III-31 (Ar = p-alcanoiloxifenilo)

(1) A una solución de éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-propioniloxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (600 mg) en diclorometano (8 ml) se añaden anisol (1,2 ml) y ácido trifluoroacético (1,2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno con agitación a 0°C, y la mezcla se agita a 0°C durante otros 50 minutos. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se tritura con una mezcla de éter y éter de petróleo para separar el polvo, que se recoge por filtración y se lava con el mismo disolvente dando el ácido 7 beta-(alfa-p-propioniloxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (353 mg = rendimiento del 92,6%) en forma de un polvo incoloro. P. de F. = 111-117°C.

11019 30 (2) A una solución de éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-acetoxifenil-alfa-fenaciloxicarbonilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (888 mg) en diclorometano

no (5 ml) se añaden anisol (1 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) con agitación durante 20 minutos enfriando con hielo, y a continuación se concentra. El residuo se tritura con éter dando el ácido 7 beta-(alfa-p-acetoxifenil-alfa-  
5 -fenaciloxicarbonilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metilte-  
trazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico  
(506 mg = rendimiento del 71%) en forma de polvo.

(3) De forma similar, se llevan a cabo las reac-  
ciones siguientes de la Tabla 1 obteniéndose los compuestos  
10 de la Tabla 2

15

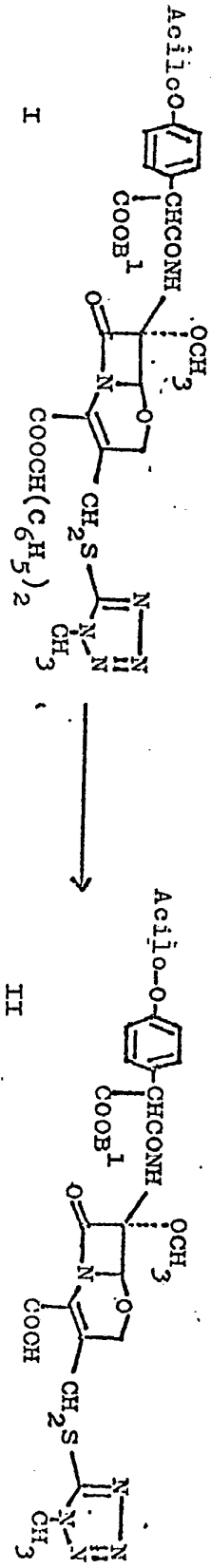
20

25

11019

30

Tabla 1

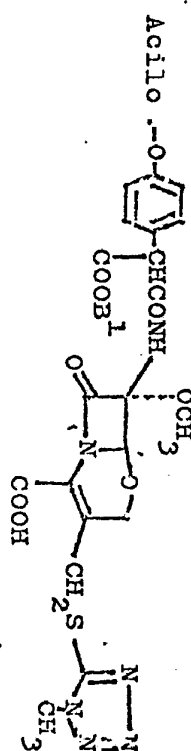


No.	Acilo	B <sup>1</sup>	I (mg)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (ml)	Anisole (ml)	CF <sub>3</sub> COOH (ml)	Tiempo (min)	Producto II (mg)	Rendto (%)
1	H	Ftalidilo	174	2	1	1	20	113	81,3
2	Acetilo	"	140	2	0,5	1	40	97	85,8
3	H	Fenacilo	544	4	1	2	20	391	90,7
4	Acetilo	"	888	5	1	2	20	506	71
5	Acetilo	Indanilo	305	2,5	0,9	6	-20°/15 rt/45	191	82
6	Propionilo	"	171	3	0,6	1	-20°/30 rt/30	106	80
7	Valerilo	"	326	5	1	2	-20°/30 rt/30	224	86
8	Acetilo	Fenilo	624	6	0,6	0,6	40	337	68
9	Propionilo	"	620	6	0,6	0,6	40	344	69,6
10	Butirilo	"	706	10	1	1	40	417	73,8
11	Isobutirilo	"	667	10	1	1	40	404	75,7
12	Valerilo	"	736	10	1	1	40	426	72
13	H	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> -	600	6	3	3	35	300	64,1

Tabla 1 - continuación

No.	Acilo	B <sup>1</sup>	I (mg)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (ml)	Anisole (ml)	CF <sub>3</sub> COOH (ml)	Tempe- ratura (°C)	Tiempo (min)	Prod <sub>u</sub> c <sub>o</sub> n (mg)	TI (mg)	Rend <sub>t</sub> o (%)
14	Acetilo	H	1550	15	3,0	3,0	0	40	855		87,7
15	Propionilo	"	600	8	1,2	1,2	0	50	353		92,6
16	Butirilo	"	820	10	1,6	1,6	0	40	425		81,0
17	Isobutirilo	"	629	6	1,2	1,2	0	45	400		100
18	n-Valerilo	"	578	6	1,0	1,0	0	40	337		90,3
19	Palmitrilo	"	570	8	1,2	1,2	0	50	342		86,4

Tabla 2



No.	Acilo	B <sup>1</sup>	P. de f.	IR NaJol cm <sup>-1</sup> max	NMR: <sup>6</sup> CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> UV: λ CH <sub>3</sub> OH max nm(ε)	(el valor Hz muestra una constante de acoplamiento)
1	H	Ftalidilo	Polvo	1780 1700 (NaJol)	3,33brs3H, 3,97brs3H, 4,30brs2H, 4,5brs2H, 4,97brs1H, 5,07brs1H, 6,7-8.0m.	
2	Acetilo	Ftalidilo	Polvo	1790, 1760sh, 1710.	2,27s3H, 3,33m3H, 3,98brs3H, 4,33brs2H, 4,50brs2H, 5,07m2H, 7,0-7.8m.	
3	H	Fenacilo	Polvo	1790, 1700.	(3,37s+3.47s)3H, 3,97s3H, 4,32s2H, 4,60splt2H, 4,97s1H, 5,07s1H, 5,17s2H, 6,7-8.2m.	
4	Acetilo	Fenacilo	Polvo	1790, 1750, 1700.	2,27s3H, (3,43s+3,53s)3H, 3,97s3H, 4,00brs2H, 4,63ABq, 5,10brs2H, 5,17s2H, 7,0-8.2m.	
5	Acetilo	Indanilo	118- 122 (dec)	3502, 3302, 1780sh, 1764, 1706, 1199, 1135, 698.		
6	Propionilo	Indanilo	105- 108 (dec)	3303, 1779, 1763, 1704, 1138.		
7	Valerilo	Indanilo	93- 96 (dec)	3311, 1782, 1760, 1704, 1139.		

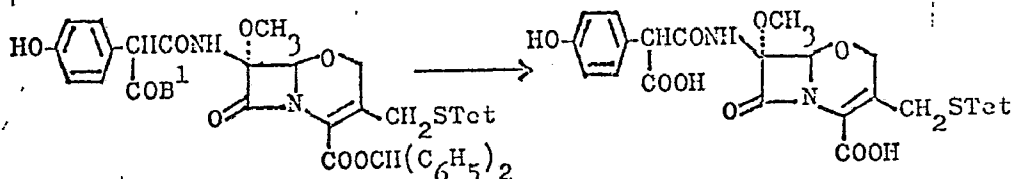
Tabla 2 - continuación

No.	Acilo	R <sup>1</sup>	P. de f.	IR Nujol cm <sup>-1</sup>	NMR: $\delta_{CD_3COCD_3}$ (el valor Hz muestra una $\lambda_{max}$ CH <sub>2</sub> OH nm (ε constante de acoplamiento))
8	Acetilo	Fenilo	120- (dec)	(KBr) 3325, 1785, 1762, 1706, 1633, 1591.	UV: $\lambda_{max}$ CH <sub>2</sub> OH 272 nm (ε=10,000).
9	Propionilo	Fenilo	115-	(KBr) 3330, 1785, 1761, 1706, 1632, 1591.	UV: $\lambda_{max}$ CH <sub>2</sub> OH 272nm (ε=10,150).
10	n-Butirilo	Fenilo	105- (dec)	(KBr) 3325, 1785, 1760, 1706, 1630, 1590.	UV: $\lambda_{max}$ CH <sub>2</sub> OH 271,5 nm (ε=10,550).
11	Isobutirilo	Fenilo	110- (dec)	(KBr) 3321, 1785, 1758, 1706, 1631, 1591.	UV: $\lambda_{max}$ CH <sub>2</sub> OH 271,5 nm (ε=10,500).
12	Valerilo	Fenilo	100- (dec)	(KBr) 3320, 1785, 1757, 1706, 1632, 1591.	UV: $\lambda_{max}$ CH <sub>2</sub> OH 271 nm (ε=10,500).
13	H	Acetoxi- metilo	—	(Nujol) 1780, 1700.	NMR: 2,00s, (3,35s+3,38s) 3H, (4,00s+4,03s) 3H, 4,37brs2H, 4,62ABq, 4,90s1H, 5,10s1H, 5,83s2H, 7,07AzBz (SHz) 1H.

Tabla 2 - continuación

No.	Acilo	B <sup>1</sup>	P. de f.	IR: $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$	UV: $\lambda_{\max}^{\text{CH}_3\text{OH}}$	
					nm	nm( $\epsilon$ )
14	Acetilo	H	Polvº 120- 125°	1786, 1730.	274	9500
15	Propionilo	H	Polvº 111- 117°	1787, 1758, 1727.	275	9500
16	n-Butirilo	H	Polvº 104-	1788, 1753, 1735.	274	9900
17	Isobutirilo	H	Polvº 104- 112°	1788, 1755, 1730.	274	8900
18	n-Valerilo	H	Polvº 99- 108°	1785, 1753, 1725.	274	5150
19	Palmitilo	H	Polvº 110-	1787, 1760, 1730.	274	9600

## Ejemplo III-32 (Ar = p-hidroxifenilo)



5

Tet = 1-metiltetrazol-5-ilo.

(1) A una solución de cloruro de aluminio (727 mg) en anisol (7 ml) se añade éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonylacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (931 mg) y la mezcla se agita a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluye con metiletilcetona, se vierte en agua de hielo, y se acidifica con ácido clorhídrico 6N hasta pH 1,5. Después de saturación con cloruro de sodio, se lava la capa orgánica separada con solución salina saturada y se extrae con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso al 5%. Se trata la solución del extracto con carbono activo (30 mg), se filtra para separar el material sólido, se separa en capas con acetato de etilo, se acidifica con ácido clorhídrico 6N hasta pH 1,2, se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. La solución del extracto se lava con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra dando el ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico en forma de una espuma incolora (400 mg). Rendimiento: 70,5%.

15

20

25

11019

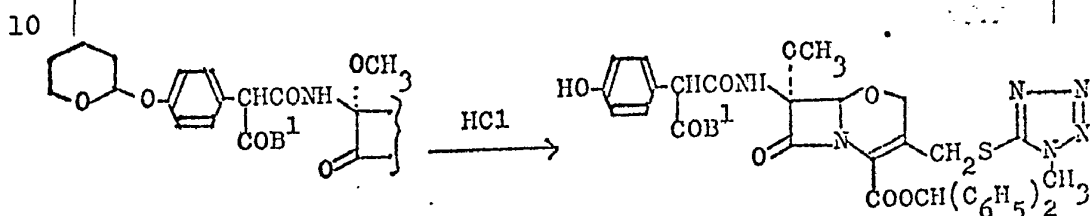
30

(2) De modo similar, al tratamiento del éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-

-p-metoxibenciloxicarbonilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (640 mg) con cloruro de aluminio (504 mg) en anisol (5 ml) durante 1 hora a -20°C proporciona el mismo producto que anteriormente en (1) en forma de una espuma incolora (345 mg). Rendimiento: 87,5%.

Ejemplo III-33 (Ar' = p-tetrahidropiraníloxifenilo)

Separación del grupo éter tetrahidropiranílico



15 (1) A una solución de éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-tetrahidropiraníloxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico (5,65 g) en acetona (50 ml) se añade ácido clorhídrico 6N

20 (1,25 ml) a 0°C bajo nitrógeno, y la mezcla se agita a 0°C bajo nitrógeno, y la mezcla se agita a 0°C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra dando éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(al-

25 fa-p-hidroxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico cristalino (4,37 g).

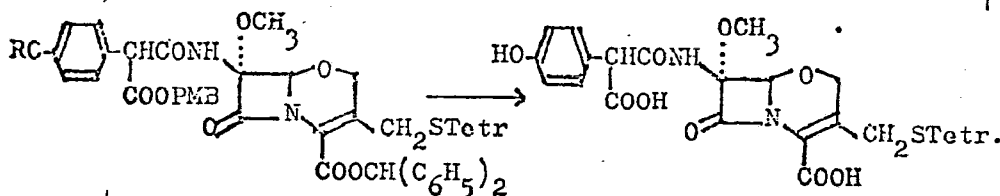
(2) De modo similar, el éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-tetrahidropiraníloxifenil-alfa-p-metoxibenciloxicarbonilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metilte-

trazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico (970 mg) en acetona (10 ml) se hidroliza parcialmente en el grupo éter tetrahidropiránico con ácido clorhídrico 6N (0,25 ml) a 0°C durante 20 minutos dando el éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-p-metoxibenciloxicarbonilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metil-5-tetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico cristalino (820 mg).

10  $\text{COB}^1 = -\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$   
 IR: Nujol max 3295, 1795, 1768, 1730, 1705, 1677  $\text{cm}^{-1}$ .  
 RMN:  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  ppm 3,56s3H, 3,86s3H, 4,28s2H, 4,58s2H, 4,83s1H, 5,10s1H.

15  $\text{COB}^1 = -\text{COOCH}_2- -\text{OCH}_3$   
 IR: Nujol max 3380, 3280, 1780, 1752, 1718, 1690  $\text{cm}^{-1}$ .  
 RMN:  $\text{CD}_3\text{OD}$  ppm 3,37s3H, 3,70s3H, 3,80s3H, 4,13s2H, 4,43s2H, 5,00s1H, 5,03s2H

20 Ejemplo III-34 (Ar' = p-sililoxifenilo)



25

PMB = p-metoxibencilo y Tetr = 1-metiltetrazol-5-ilo.

(1) R = trietilsililo

11019 30 A una solución de éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-trietilsililoxifenil-alfa-p-metoxibencil-

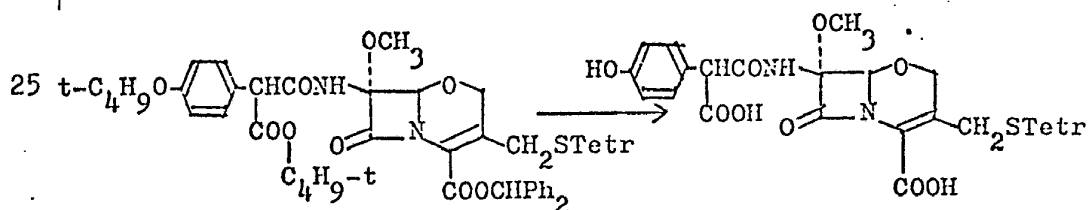
oxicarbonilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (100 mg) en anisol (1 ml) se añade ácido trifluoroacético (1 ml) a 0°C, y la mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de  
 5 reacción se concentra a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se tritura en éter de petróleo dando ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (52,5 mg).

10 Rendimiento: 93%. Identificada con una muestra auténtica.

(2) R = t-butil(dimetil)sililo.

De una forma similar a la (1) anterior, el éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-t-butildimetilsililoxifenil-alfa-p-metoxibenciloxicarbonilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (100 mg), anisol (1 ml), y ácido trifluoroacético (1 ml) se hacen reaccionar a 0°C durante 30 minutos y se tratan como en (1) anterior dando un producto  
 15 idéntico al del párrafo (1) anterior (51,4 mg). Rendimiento: 91%.

Ejemplo III-35



30 A una solución de éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-t-butoxifenil-alfa-t-butoxicarbonilaceta-

mido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (200 mg) en anisol (2 ml) se añade cloruro de aluminio (300 mg) a -20°C y se agita a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (4 ml), se agita durante 15 minutos, y se acidifica con ácido clorhídrico 6N (0,2 ml) en agua (2 ml). La capa orgánica separada se lava con solución salina saturada y se extrae con hidrógeno-carbonato de sodio al 5%. La solución de extracto se acidifica con ácido clorhídrico diluido hasta un pH 1,5 y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra dando ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (98 mg). Rendimiento: 75%.

Idéntico a la muestra auténtica preparada por el método del ejemplo anterior.

#### IV. O-acilación.

##### Ejemplo IV-1

A una disolución de 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (286 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le añade isocianuro de tricloroacetilo (0,5 ml) enfriando al mismo tiempo a -78°C. Después de agitar a -78°C durante 30 minutos y a 0°C durante 1 hora, la mezcla se diluye con benceno (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), se lava con agua, se seca, y se concentra. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (30 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y

acetato de etilo (1:1), dando 7 beta-(alfa-p-carbamoiloxi-  
 fenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-  
 -3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-  
 -carboxilato de difenilmetilo (179,9 mg) en forma de espu-  
 ma incolora. Rendimiento: 59,5%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3530, 3425, 3325, 1790, 1750, 1728, 1700  
 máx hombro  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\int$   $\text{CDCl}_3$  (3,42s + 3,45s)3H, 3,73s3H, 4,22s2H, 4,42s2H,  
 4,80s1H, 5,03s1H, 5,33s2H.

#### Ejemplo IV-2

Por un procedimiento similar al descrito antes  
 en el Ejemplo IV-1, se trata 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-  
 -alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-  
 -metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carbo-  
 xilato de difenilmetilo (100 mg) con isoocianato de metilo  
 (0,2 ml) en tetrahidrofurano (1 ml) en presencia de 1,5-  
 -diazabicyclo[3,5,0]undeceno, a 0°C y durante 4,5 horas,  
 dando 7 beta-(alfa-p-N-metilcarbamoiloxifenil-alfa-difenil-  
 metoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-  
 -5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de dife-  
 nilmetilo (52 mg). Rendimiento: 49%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  3460, 1785, 1725, 1700  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

RMN:  $\int$   $\text{CDCl}_3$  2,87d(5Hz)3H, 3,45 s. ampl.3H, 3,80s3H,  
 4,23 s. ampl.2H, 4,47 s. ampl.2H, 4,77 s.  
 ampl.1H, 5,00s1H, 4,95-5,40mlH, 6,97s2H.

Ejemplo IV-3

Por un procedimiento similar al descrito antes en el Ejemplo IV-1, se trata 7 beta-(alfa-p-carbamoiloxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-  
 5 -3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (175 mg) con isocianuro de tricloroacetilo (0,4 ml) a 0°C en cloruro de metileno (2 ml), y a temperatura ambiente, durante 4 horas, dando un derivado de N<sup>3</sup>-tricloroacetilureidocarboniloxifenilo, que  
 10 se hidroliza con gel de sílice húmedo (10 g) durante 1 hora en cloruro de metileno y a temperatura ambiente, dando 7 beta-(alfa-p-ureidocarboniloxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmeti-  
 15 lo (145 mg). Espuma incolora. Rendimiento: 79%.

IR:  $\nu$   $\text{CHCl}_3$  máx 3500, 1790, 1758, 1725, 1700 hombro  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  3,43s3H, 3,68s3H, 4,21 s. ampl. 2H, 4,43 s. ampl. 2H, 4,83 s. ampl. 1H, 5,03s1H, 5,80-6,70m2H, 6,95s2H, 8,23 s. ampl. 1H, 9,20s. ampl. 1H, 6,95s2H.

Ejemplo IV-4 (Ar = p-alcanoiloxifenilo).

25 (1) A una solución enfriada con hielo de éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-ftalidiloxicarbonilacetamo)-7 alfa-metoxi-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (170 mg) en diclorometano (2 ml) se añaden anhídrido acético (180  $\mu\text{l}$ ) y piridina (90  $\mu\text{l}$ ), con  
 30 11019 30 agitación. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se

vierte en una mezcla de acetato de etilo y agua de hielo, y la capa orgánica separada se lava con ácido clorhídrico diluido, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso, agua y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra dando el éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-acetoxifenil-alfa-ftalidiloxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (144 mg = rendimiento del 80,4 %) en forma de un material amorfo.

(2) A una solución de éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (600 mg) en diclorometano (10 ml) se añaden piridina (280  $\mu$ l) y cloruro de propionilo (304  $\mu$ l) agitando y enfriando con hielo. Después de agitar otros 40 minutos con enfriamiento con hielo, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La solución del extracto separada se lava con ácido clorhídrico 2N, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso al 5% y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1) como disolvente de elución dando éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-propioniloxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico espumoso (600 mg = rendimiento del 94%).

(3) De forma similar, se llevan a cabo las reacciones siguientes de la Tabla 1 obteniéndose los compues-

tos de la Tabla 2.

5

10

15

20

25

30

11019

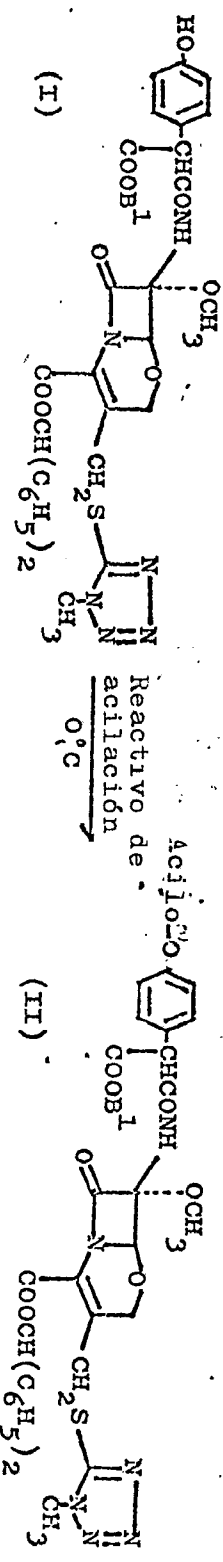




Tabla 1.

No. Acilo	B <sup>1</sup>	I (mg)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (ml)	 (μl)	Reactivo de acilación (μl)	Tiempo de reacción (min)	Disolvente para cromatografía de S10 <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -EtOAc) (ml)	Producto (II) (mg)	Rendimiento (%)
1	Acetilo	5-Indanilo 305	5	73	Acilo-Cl 64	45	2:1	305	93
2	Propionilo	5-Indanilo 204	5	93	Acilo-OH 43 POCl <sub>3</sub> 53	30	2:1	129	58
3	Valerilo	5-Indanilo 316	5	78	Acilo-Cl 111	30	2:1	343	96
4	Acetilo	Ftalidilo 170	2	90	(Acilo) <sub>2</sub> O 180	120	N:1	144	80,4
5	Acetilo	Fenacilo 947	10	500	(Acilo) <sub>2</sub> O 500	120	5:1	888	89
6	Acetilo	Fenilo 660	2	2000	(acilo) <sub>2</sub> O 1000	60	4:1	624	90

\*) EtOAc = acetato de etilo

Tabla 1 continuación

No.	Acilo	B <sup>1</sup>	I (mg)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (ml)	 (μl)	Reactivos de acilación (μl)	Tiempo (min)	Disolvente para la cromato- grafía de SiO <sub>2</sub> (C6H6-EtOAc) Pródugo	Rendimiento (%)
7	Propionilo	Fenilo	633	5	334	Acil-C1 360	40	4:1	620 91
8	n-Butirilo	Fenilo	660	5	348	Acil-C1 451	40	4:1	706 97
9	Isobutirilo	Fenilo	688	2	2000	(Acil) <sub>20</sub> 1000	60	4:1	667 89
10	n-Valerilo	Fenilo	700	5	370	Acil-C1 546	40	4:1	736 94.5
11	Acetilo	Benz- hidrilo	600	2	2000	(Acil) <sub>20</sub> 1000	30	4:1	686 100
12	Propionilo	Benz- hidrilo	600	10	280	Acil-C1 304	40	9:1	600 94
13	n-Butirilo	Benz- hidrilo	853	12	400	Acil-C1 520	30	9:1	820 89
14	Isobutirilo	Benz- hidrilo	600	3	2000	(Acil) <sub>20</sub> 1000	60	"	629 97
15	n-Valerilo	Benz- hidrilo	600	10	280	Acil-C1 415	40	"	578 88
16	Palmitilo	Benz- hidrilo	570	8	300	Acil-C1 1000 (mg)	30	4:1	570 73

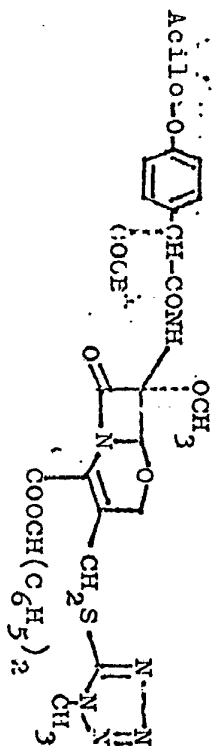


Tabla 2

No.	Acilo	B <sup>1</sup>	P. de f.	IR: $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup>	CHCl <sub>3</sub>	NMR: $\delta$ CDCl <sub>3</sub> (el valor Hz muestra una constante de acoplamiento) ppm
1	Acetilo	Indanilo	amorfo	3335, 1790, 1768, 1738, 1712, 1150.	2,12q(7Hz)2H, 2,27s3H, 2,87t(7Hz)4H, 3,50s3H, 3,77s3H, 4,24brs2H, 4,52brs2H, 4,84brs1H, 5,0:s1H, 6,6-7,8m1.8H.	
2	Propionilo	Indanilo	amorfo	3327, 1790, 1759, 1731, 1147.	1,24t(7Hz)3H, 2,21q(7Hz)2H, 2,58q(7Hz)2H, 2,88t(7Hz)4H, 3,50s3H, 3,75s3H, 4,24brs2H, 4,53brs2H, 4,86brs1H, 5,03s1H, 6,6-8.0m1.8H.	
3	n-Valerilo	Indanilo	amorfo	3328, 1789, 1740, 1713, 1146.	0,6-3.2m1.5H, 3,50s3H, 3,78s3H, 4,24brs2H, 4,53brs2H, 4,85brs1H, 5,03s1H, 6,4-8.0m1.8H.	
4	Acetilo	Ftalidilo	amorfo	1790, 1760sh, 1720.	2,28s3H, 3,43m3H, 3,80s3H, 4,27brs2H, 4,50brs2H, 4,80brs1H, 5,02s1H, 6,8-7.0m.	
5	Acetilo	Fenacilo	amorfo	1790, 1760, 1705.	2,27s3H, 3,57s3H, 3,77s3H, 4,28brs2H, 4,57brs2H, 4,83s1H, 5,03s1H, 5,43s2H.	
6	Acetilo	Fenilo	amorfo	3325, 1782, 1735, 1705, 1627, 1585.	2,27s3H, 3,50s3H, 3,76s3H, 4,23brs2H, 4,52brs2H, 4,87s1H, 5,02s1H.	

Tabla 2 - continuación

No.	Acilo	R <sup>1</sup>	P. de F.	IR: $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup>	NMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}$ (el valor Hz muestra una constante de acoplamiento) ppm
7	Propionilo	Fenilo	amorfo	3340, 1785, 1750, 1715, 1630, 1590.	1,25t(8Hz)3H, 2,62q(8Hz)2H, 3,50s3H, 3,76s3H, 4,25brs2H, 4,55s2H, 4,93s1H, 5,06s1H.
8	n-Butirilo	Fenilo	amorfo	3325, 1785, 1750, 1710, 1625, 1590.	1,03t(6Hz)3H, 1,72m2H, 2,50q(6Hz)2H, 3,50s3H, 3,76s3H, 4,23brs2H, 4,52brs2H, 4,89s1H, 5,04s1H.
9	Isobutirilo	Fenilo	amorfo	3330, 1785, 1740, 1705, 1630, 1588.	1,15d(6Hz)3H, 1,30d(6Hz)3H, 2,70m1H, 3,48s3H, 3,77s3H, 4,22brs2H, 4,52s2H, 4,85s1H, 5,00s1H.
10	Valerilo	Fenilo	amorfo	3330, 1785, 1740, 1705, 1625, 1585.	0,97m3H, 1,60m4H, 2,56m2H, 3,50s3H, 3,78s3H, 4,26brs2H, 4,55s2H, 4,43s1H, 5,02s1H.
11	Acetilo	Benzhidrilo	espuma	—	2,25s3H, 3,40s3H, 3,75s3H, 4,18s2H, 4,42s2H, 4,68s1H, 4,93s1H.
12	Propionilo	Benzhidrilo	espuma	—	1,25t(8Hz)3H, 2,58q(8Hz)2H, 3,43s3H, 3,73s3H, 4,23brs2H, 4,47s2H, 4,77s1H, 5,00s1H.
13	n-Butirilo	Benzhidrilo	espuma	—	1,02t(6Hz)3H, 1,68q(6Hz)2H, 2,52t(6Hz)2H, 3,38s3H, 3,50s3H, 4,18brs2H, 4,43brs2H, 4,78s1H, 5,00s1H.
14	Isobutirilo	Benzhidrilo	espuma	—	1,18d(6Hz)3H, 1,31d(6Hz)3H, 2,70m1H, 3,42s3H, 3,60s3H, (4,16d+4,30d)ABq(13Hz)2H, 4,48s2H, 4,76s1H, 5,01s1H.
15	Valerilo	Benzhidrilo	espuma	—	0,96m3H, 1,61m4H, 2,56m2H, 3,44s3H, 3,75s3H, 4,25brs2H, 4,48s2H, 4,78s3H, 5,01s1H.
16	Palmitilo	Benzhidrilo	espuma	—	0,70-1,00m3H, 1,27brs26H, 1,40-1,64m2H, 3,42s3H/2, 3,44s3H/2, 3,80s3H, 4,26brs2H, 4,48s2H, 4,73s1H, 5,00s1H.

## V. Protección.

Ejemplo V-1

A una suspensión de ácido 7 beta-(alfa-carboxi-  
-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-  
5 -oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (400 mg) en cloruro de  
metileno (20 ml) se le añade difenildiazometano (700 mg),  
y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 mi-  
nutos. El residuo obtenido por concentración bajo presión  
reducida se cromatografía sobre gel de sílice (40 g) que  
10 contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno  
y acetato de etilo (1:1) dando 7 beta-(alfa-difenilmetoxi-  
carbonil-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tio-  
metil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo  
(322 mg). P. de fusión: 107-109°C. Rendimiento: 47,4%  
15 (En otro experimento, se obtuvo un rendimiento de 95% de  
producto).

Ejemplo V-2

A una suspensión de ácido 7 beta-(alfa-carboxi-  
-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-  
20 -oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (50 mg) en una mezcla de  
acetona (30 ml) y metanol (5 ml) se le añade una disolu-  
ción de acetado de sodio (17,6 mg) en metanol (2 ml), y la  
mezcla se agita a temperatura ambiente 1 hora. La mezcla  
de reacción se evapora bajo presión reducida, y el residuo  
25 se lava con acetona, dando 7 beta-(alfa-carboxi-alfa-fenil-  
acetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-  
-cefem-4-carboxilato disódico. (57 mg).

IR:  $\int$   $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{máx} \end{array} \right\} 3425, 1746, 1660 \text{ ampl.}, 1610 \text{ ampl.}, 1410 \text{ cm}^{-1}$

Ejemplo V-3

Los productos de los Ejemplos anteriores que tienen carboxi libre se disuelven en bicarbonato de sodio acuoso para dar las correspondientes sales de sodio, cuya actividad antibacteriana se examina. Estos compuestos son más activos que los correspondientes compuestos que tienen un átomo de azufre en lugar de un átomo de oxígeno en la posición 1 del sistema de anillo. Los que tienen 7 alfa-metoxi son antibióticos más fuertes contra las bacterias gram-negativas resistentes a las cefalosporinas comunes, y también fuertemente activos contra las cepas de Pseudomonas aeruginosa.

Ejemplo V-4

A una disolución de ácido 7 beta-[alfa-(3-tienil)-alfa-carboxiacetamido]-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (2,04 g) en metanol (20 ml) se le añade una disolución de 2-etilhexanoato de sodio en metanol (2 moles/litro, 10 ml.) a temperatura ambiente. Después de agitar 10 minutos, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 ml), se agita 5 minutos, y se filtra para recoger el sólido separado, que se lava con acetato de etilo, y se seca, dando sal disódica de ácido 7 beta-[alfa-(3-tienil)-alfa-carboxiacetamido]-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (1,90 g). Rendimiento: 86,7%. Polvo incoloro. P. de fusión: se descompone a partir de 150°C.

IR: ) KBr 1768, 1680, 1612 cm<sup>-1</sup>  
máx

UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  271 nm ( $\epsilon = 9420$ )

Ejemplo V-5

5 A una disolución de ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxi-  
fenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetra-  
zol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (359  
mg) en metanol (7 ml) se le añade una disolución de 2-etil-  
hexanoato de sodio en metanol (2 moles/litro, 1,73 ml) a  
10 temperatura ambiente. Después de agitar 10 minutos, la mez-  
cla de reacción se diluye con acetato de etilo, se agita 5  
minutos, y se filtra para recoger el sólido separado, que  
se lava con acetato de etilo, y se seca dando sal disódica  
de ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-  
15 -7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-  
-3-cefem-4-carboxílico (342 mg). Rendimiento: 88,8%. Polvo  
incolore. P. de fusión: descomposición a partir de 170°C.

IR:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{Nujol}}$  1768, 1675, 1608  $\text{cm}^{-1}$   
20

UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  273 nm ( $\epsilon = 11100$ )

Ejemplo V-6

25 A una disolución de ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxi-  
fenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetra-  
zol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (836  
mg) en una mezcla de cloruro de metileno (15 ml), acetato  
de etilo (15 ml) y metanol (10 ml) se le añade difenildiazo-  
30 metano (950 mg). Después de agitar 30 minutos a temperatura

ambiente, la mezcla se concentra bajo presión reducida y se lava con n-hexano. El producto se cromatografía sobre gel de sílice (90 g) que contiene 10% de agua, y se eluye con una mezcla de benceno y acetato de etilo (1:1), dando

5 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (1,270 g)

Rendimiento: 95%.

10 IR:  $\bigvee_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3585, 3315, 1790, 1722, 1700 hombro  $\text{cm}^{-1}$ .

#### PROTECCION DEL COOH

Ejemplo V-7 (COB<sup>1</sup> = ftalidiloxicarbonilo).

A una solución de ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (1,0 g) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se añade bromuro de ftalidilo (832 mg) con agitación y enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

15 La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de acetato de etilo e hidrógeno-carbonato de sodio acuoso y se separa la capa orgánica. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo obtenido (1,39 g) se cromatografía sobre

20 gel de sílice (42 g) que contiene agua al 10%, empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (1:1) como disolvente de elución dando un producto en forma de polvo (1,06 g). Este material contenía isómero A (282 mg, fracción menos polar) e isómero B (164 mg, fracción más polar)

25 en el grupo de la cadena lateral. Estos isómeros podían

30

aislarse por cromatografía de capa delgada preparatoria sobre gel de sílice empleando acetato de etilo como disolvente de desarrollo.

5 (isómero A)

RMN:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  (3,20s+3,23s)3H, 3,37s3H, 4,40brs2H, 4,63brs2H, 5,05brs2H, 6,8-8,0m.

IR:  $\nu^{\text{Nujol}}$  máx 1790, 1750sh, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

10

(isómero B)

RMN:  $\delta^{\text{CD}_3\text{COCD}_3}$  3,17brs3H, 4,00s3H, 4,20-4,65m4H, 5,03brs1H, 6,7-8,4m.

15

IR:  $\nu^{\text{Nujol}}$  máx 1790, 1750sh, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

PROTECCION DEL COOH

Ejemplo V-8 ( $\text{COB}^1$  = acetoximetoxicarbonilo).

20

A una solución de ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxifenil-alfa-carboxiacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (550 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añade bromuro de acetoximetilo (0,2 ml) agitando y enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico diluido, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso, agua y solución salina sucesivamente, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida.

30

El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice

(25 g) que contenía 10% de agua, empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (1:1) como disolvente de elución dando éster acetoximetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxi-  
fenil-alfa-acetoximetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-  
5 -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxílico (285 mg) en forma de polvo.

10 RMN:  $\delta^{CD_3COCD_3}$  (2,05s+3,32s+3,47s)3H, (3,97s+3,98s)3H,  
4,33brs2H, 4,62ABq, 4,83brs1H, 5,03s1H,  
4,07s2H, 4,23ABq(7Hz), 7,03A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>4H.

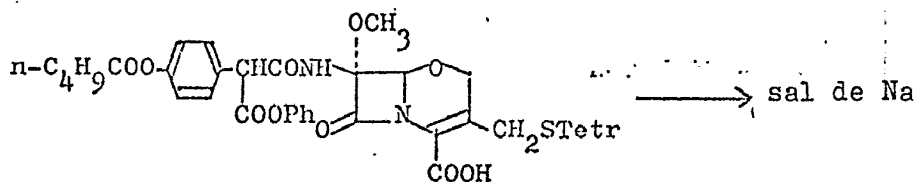
IR:  $\nu^{Nujol}$  1790sh, 1760, 1690  $cm^{-1}$ .  
máx

15 (2) Del líquido de lavado alcalino, se obtiene una pequeña cantidad de éster monoacetoximetílico en la cadena lateral, que se trata con difenildiazometano dando el éster difenilmetílico del ácido 7 beta-(alfa-p-hidroxi-  
fenil-alfa-acetoximetoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-  
-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-  
20 -carboxílico.

25 RMN:  $\delta^{CDCl_3}$  2,00s3H, 3,47s3H, (3,73s+3,77s)3H, 4,17s2H,  
4,47brs2H, 4,53brs1H, 5,00s1H, 5,73s2H,  
6,5-7,0m.

IR:  $\nu^{CHCl_3}$  1790, 1730, 1705sh  $cm^{-1}$ .  
máx

Ejemplo V-9



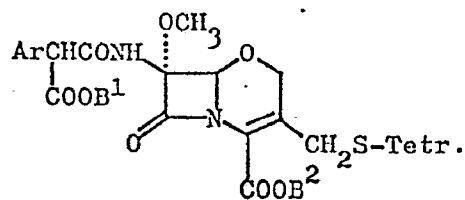
5





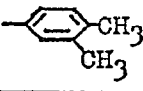

A una solución de ácido 7 beta-(alfa-p-n-valero-  
 xifenil-alfa-fenoxicarbonilacetamido)-7 alfa-metoxi-3-(1-  
 metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxí-  
 lico (2,3 g) en acetato de etilo (5 ml) se añade alfa-etil-  
 10 hexanoato de sodio 2,0 M en isopropanol (3,38 ml), a 0°C,  
 y la mezcla se agita a 0°C durante 10 minutos y se diluye  
 con éter. El precipitado se recoge por filtración y se la-  
 va con éter dando la sal de sodio del ácido 7 beta-(alfa-  
 -p-n-valeroxifenil-alfa-fenoxicarbonilacetamido)-7 alfa-  
 15 -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-oxadestia-3-ce-  
 fem-4-carboxílico (1,72 g). Rendimiento: 73%.







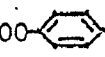
RMN:  $\delta_{CD_3COCD_3}$  0,93m3H, 1,58m4H, 2,55t(7Hz)2H, (3,33s+3,40s)3H,  
 3,80s3H, 4,44brm4H, 4,99s1H, 5,40s1H,  
 20 7,02-7,70m9H.










25








30



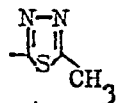
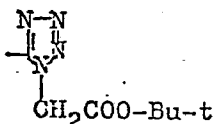


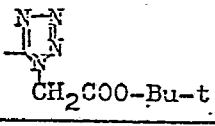
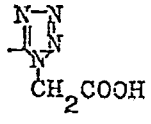




Comp. No.	Ar	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	Ej. No.
1	Ph-	-CHPh <sub>2</sub>	-CHPh <sub>2</sub>	I-2, II-14
2	"		"	II-15
3	"	"	-H	III-24
4	"	-H	"	III-13
5		-CHPh <sub>2</sub>	-CHPh <sub>2</sub>	II-24
6	"	-H	-H	III-23
7		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	II-30
8	"	"	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	II-30
9	"	"	-CH <sub>2</sub> 	II-30
10	"	"	-PMB	II-30
11	"	-Bu-t	-CHPh <sub>2</sub>	II-19
12	"	-Ph	"	II-22
13	"		"	II-23
14	"	-CHPh <sub>2</sub>	"	II-21
15	"		"	II-20
16	"	-Ph	-H	III-20

Comp. No.	Ar	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	Ej. No.
37	AcO- 	-Ph	-CHPh <sub>2</sub>	IV-4
38	"	-CHPh <sub>2</sub>	"	III-16, IV-4
39	"	-CH <sub>2</sub> COPh	"	IV-4
40	"		"	IV-4
41	"	Ftalidilo	"	IV-4
42	"	-Ph	-H	III-31
43	"	-CH <sub>2</sub> COPh	"	III-31
44	"		"	III-31
45	"	Ftalidilo	"	III-31
46	"	-H	"	III-14, III-31
47	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COO- 	-Ph	-CHPh <sub>2</sub>	IV-4
48	"	-CHPh <sub>2</sub>	"	IV-4
49	"		"	IV-4
50	"	-Ph	-H	III-31
51	"		"	III-31
52	"	-H	"	III-31
53	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COO- 	-Ph	-CHPh <sub>2</sub>	IV-4
54	"	-CHPh <sub>2</sub>	"	IV-4
55	"	-Ph	-H	III-31
56	"	-H	"	III-31

Comp. No.	Ar	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	Ej. No.
57	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOO}$ - 	-Ph	-CHPh <sub>2</sub>	IV-4
58	"	-CHPh <sub>2</sub>	"	IV-4
59	"	-Ph	-H	III-31
60	"	-H	"	III-31
61	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COO}$ - 	-Ph	-CHPh <sub>2</sub>	IV-4
62	"	-CHPh <sub>2</sub>	"	IV-4
63	"		"	IV-4
64	"	-Ph	-H	III-31
65	"	"	-Na	V-9
66	"		-H	III-31
67	"	-H	"	III-31
68	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COO}$ - 	-CHPh <sub>2</sub>	-CHPh <sub>2</sub>	IV-4
69	"	-H	-H	III-31
70	$\text{PhCH}_2\text{O}$ - 	-CHPh <sub>2</sub>	-CHPh <sub>2</sub>	I-3
71	"	-CH <sub>2</sub> Ph	"	II-25
72	$\text{PMBO}$ - 	-CHPh <sub>2</sub>	"	II-26
73	"	-PMB	-Bu-t	II-30
74	"	"	-CHPh <sub>2</sub>	II-27
75	"	"	-CH <sub>2</sub> Ph	II-30
76	"	-H	-CHPh <sub>2</sub>	II-28
77	$\text{H}_2\text{NCOO}$ - 	-CHPh <sub>2</sub>	"	IV-1
78	"	-H	-H	III-25
79	$\text{CH}_3\text{NHCOC}$ - 	-CHPh <sub>2</sub>	-CHPh <sub>2</sub>	IV-2
80	"	-H	-H	III-26

Comp. No.	Ar	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	Ej. No.
81	$\text{H}_2\text{NCONHCOO}$ - 	$-\text{CHPh}_2$	$-\text{CHPh}_2$	IV-3
82	"	$-\text{H}$	$-\text{H}$	III-27
83	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Si-O}$ - 	$-\text{PMB}$	$-\text{CHPh}_2$	II-32
84	$\text{t-Bu}$ $(\text{CH}_3)_2$ > $\text{Si-O}$ - 	"	"	II-32
85	 - 	$-\text{CHPh}_2$	"	II-31
86	"	$-\text{PMB}$	"	II-31
87	$(\text{CH}_3)_3\text{C-O}$ - 	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	"	II-34
88	$\text{CCl}_3\text{COO}$ - 	$-\text{CHPh}_2$	"	II-33

Ar	Y	Het	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>
Ph-	H	-Tetr.	-CHPh <sub>2</sub>	-CHPh <sub>2</sub>
"	"	"	-PNB	"
"	"	"		"
"	"	"	-CHPh <sub>2</sub>	-H
"	"	"		"
"	"	"	-H	-CHPh <sub>2</sub>
"	"	"	"	-H
"	"	"	-Na	-Na
"	"		-CHPh <sub>2</sub>	-CHPh <sub>2</sub>
"	"	"	-H	-H
"	"		-CHPh <sub>2</sub>	-CHPh <sub>2</sub>
"	"		-H	-H
	"	-Tetr	-Bu-t	-CHPh <sub>2</sub>
"	"	"	-H	-H
"	"		-Bu-t	-CHPh <sub>2</sub>
"	"		-H	-H
	H	-Tetr.	-Bu-t	-CHPh <sub>2</sub>
"	"	"	-H	-H
HO- 	"	"	-Bu-t	-CHPh <sub>2</sub>
"	"	"	-CHPh <sub>2</sub>	"
"	"	"	-H	-H

REIVINDICACIONES

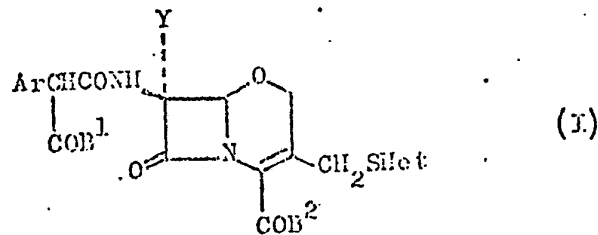
5

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

10

1ª.- Un procedimiento para preparar arilmalona-mido-1-oxadestiacefalosporinas de fórmula

15

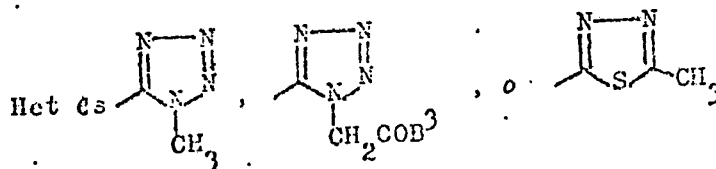


donde Ar es , , , ,

20

(donde Acil es acilo orgánico o inorgánico), COB<sup>1</sup> y COB<sup>2</sup> son individualmente carboxilo,

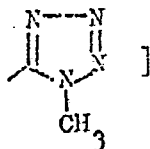
25



(donde COB<sup>3</sup> es carboxilo), e Y es hidrógeno o metoxi, con la condición de que cuando Y es metoxilo, Het es

30

*mle*



5 procedimiento que comprende desproteger un compuesto de  
 la fórmula I en el que COB<sup>1</sup>, COB<sup>2</sup> y/o COB<sup>3</sup> son carboxilo  
 protegido, operando conforme a alguno de los modos siguien  
 10 tes u otros similares: 1) hidrolizando ésteres, amidas y  
 anhídridos altamente reactivos con un ácido o una base; 2)  
 escindiendo los ésteres de 2-haloetilo, bencilo, metilben-  
 cilo, nitrobencilo y diarilmetilo por reducción suave  
 (por ej. con sales de estaño, zinc o cromo divalente en  
 presencia de ácidos, ditionito de sodio; hidrogenación ca-  
 15 talítica con hidrógeno sobre catalizador, por ej. de plati  
 no, paladio o níquel); 3) escindiendo los ésteres de benci  
 lo, metoxibencilo, metilbencilo, dimetoxibencilo, terc-al  
 cohilo, tritilo, diarilmetilo y ciclopropil-metilo por  
 acción de ácidos o por solvolisis (por ej. con ácidos mi-  
 20 nerales tales como ácido clorhídrico, ácidos de Lewis, por  
 ej. cloruro de aluminio, ácidos sulfónicos, por ej. ácido  
 p-toluensulfónico, ácidos carboxílicos fuertemente ácidos,  
 por ej. ácido trifluoroacético, ácido fórmico, si se re-  
 quiere en presencia de un aceptor de cationes, por ej.  
 25 anisol); y 4) escindiendo los ésteres de fenacilo, etinilo,  
 p-hidroxi-3,5-di-terc-butilbencilo por acción de una base  
 (por ej. tiofenóxidos de metal alcalino, base inorgánica,  
 sales básicas).

30 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
 1ª, en el que la reacción de desprotección puede realizar

MCE

se preferiblemente en un disolvente orgánico o acuoso, dentro de un intervalo de temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , durante un tiempo de 10 minutos a 5 horas.

5 3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 2<sup>a</sup>, en el que el disolvente puede elegirse dentro del grupo que comprende agua, alcohol inferior, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano y tetrahydrofurano.

10 4<sup>a</sup>.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, en el que, en los compuestos de partida Ar significa p-hidroxifenilo, Y significa metoxi, Het significa 1-metiltetrazol-5-ilo, COB<sup>1</sup> y COB<sup>2</sup> significan carboxilato de butilo, de bencilo, de p-metoxibencilo o de bencidrilo.

15 5<sup>a</sup>.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en la reacción se emplean cloruro de aluminio y ácido trifluoroacético en una mezcla de diclorometano y anisol (eventualmente se puede añadir nitrometano), utilizándose estos productos a 20 una temperatura de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ , durante 1 minuto a 3 horas.

6<sup>a</sup>.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ARILMALONAMIDO-1-OXADESTIACEFALOSPORINAS.

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

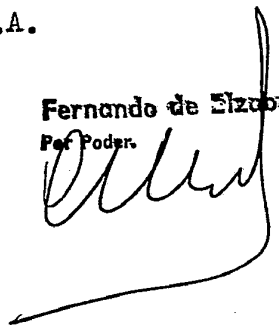
Esta Memoria consta de ciento veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 16. ENE. 1979

P.A.

**Fernando de Elizaburu**  
Por Poder.



10

15

20

25

30

