



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 273**

51 Int. Cl.:  
**C07D 501/00** (2006.01)  
**C07F 9/572** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04002120 .6**  
96 Fecha de presentación : **18.05.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1435357**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2004**

54 Título: **Nuevo proceso de obtención de derivados de vinil-pirrolidinona-cefalosporina.**

30 Prioridad: **24.05.2000 EP 00111164**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.06.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.06.2010**

73 Titular/es: **Basilea Pharmaceutica AG.**  
**Grenzacherstrasse 487**  
**4005 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Hebeisen, Paul;**  
**Hilpert, Hans y**  
**Humm, Roland**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

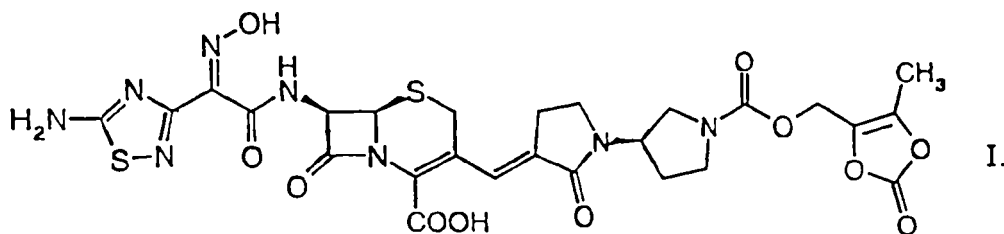
ES 2 340 273 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevo proceso de obtención de derivados de vinil-pirrolidinona-cefalosporina.

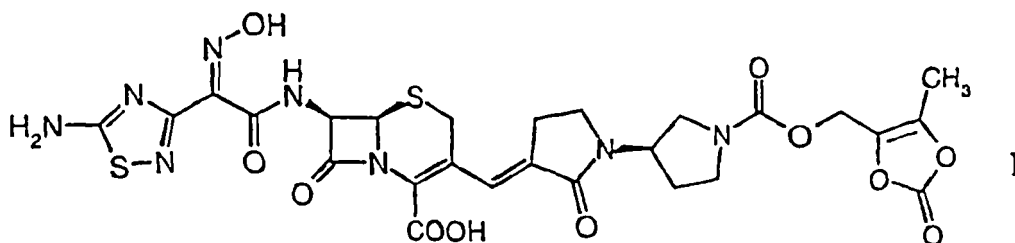
La invención se refiere a un nuevo proceso para la obtención de un derivado de vinil-pirrolidinona-cefalosporina de la fórmula I:



El compuesto de la fórmula I es conocido se ha descrito en WO 99/65920. Es útil para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades infecciosas, en especial de enfermedades infecciosas causadas por patógenos bacterianos, en particular por el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y la *Pseudomonas aeruginosa*. Un proceso para la obtención del compuesto de la fórmula I se ha descrito en WO 99/65920 y consiste en:

- la oxidación de un derivado 3-hidroximetil-cefem para formar el correspondiente derivado 3-formil-cefem;
- la reacción de dicho compuesto con la ilida de compuestos 2-oxo-pirrolidina sustituidos en posición 1 para formar los derivados de 3-vinil-pirrolidona-cefem;
- la desprotección y la reacción con el 5-amino- [1,2,4]tiadiazol-3-il)-tritoloxiiminotioacetato de S-benzotiazol-2-ilo;
- las reacciones de desprotección; y
- la reacción posterior de acilación con el carboxilato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo y de 4-nitrofenilo.

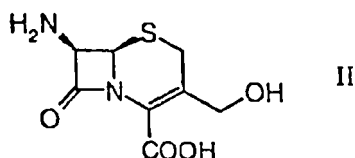
Se ha encontrado que el compuesto de la fórmula I puede obtenerse por un método mejorado mediante el proceso de la presente invención. El nuevo proceso de obtención de un derivado de vinil-pirrolidinona-cefalosporina de la fórmula I



se caracteriza porque consiste en:

Paso 1)

Acilar un compuesto de la fórmula II

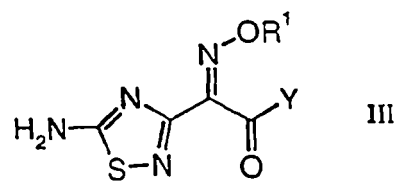


# ES 2 340 273 T3

con un compuesto de la fórmula III

5

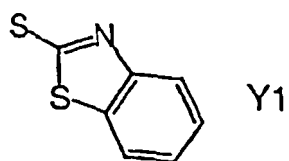
10



en la que R<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo e Y es un grupo activador, por ejemplo un grupo de la fórmula Y1

15

20

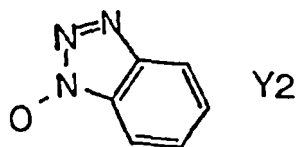


25

o de la fórmula Y2

30

35

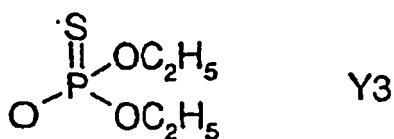


40

o de la fórmula Y3,

45

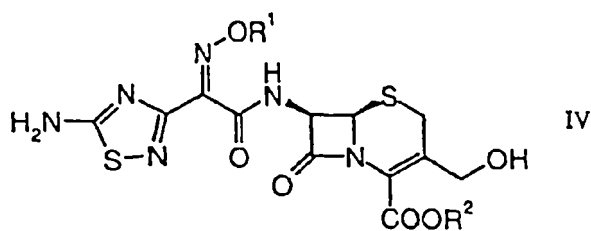
50



en presencia de una base y después proteger el grupo ácido carboxílico para formar el producto de la fórmula IV

55

60



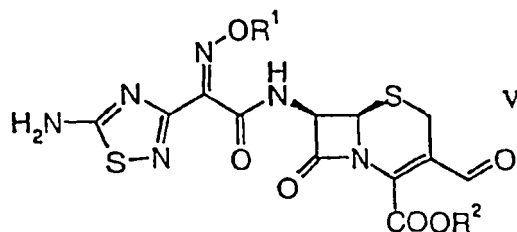
65

en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido antes y R<sup>2</sup> es un grupo protector de ácido carboxílico;

Paso 2)

Oxidar el compuesto de la fórmula IV con un hipohalito inorgánico en presencia del radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo (TEMPO) o con dióxido de manganeso para obtener el correspondiente derivado aldehído de la fórmula V

10



15

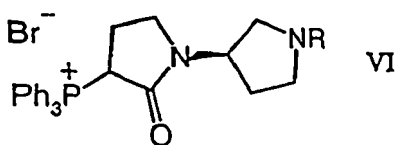
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados definidos anteriormente;

20

Paso 3)

Hacer reaccionar el compuesto de la fórmula V con la ilida de la sal fosfonio de la fórmula VI

25

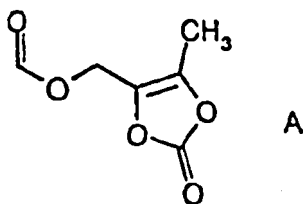


30

35

en la que Ph es fenilo y R es un grupo protector de amino o un grupo de la fórmula A

40

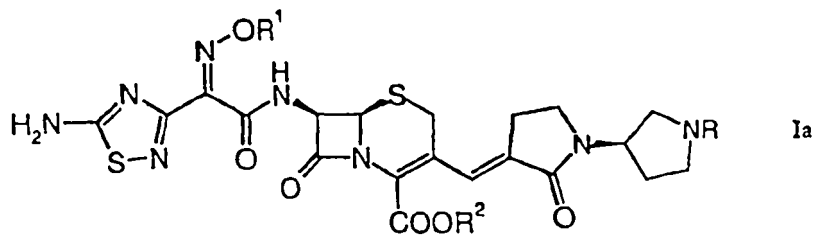


45

50

para formar los derivados de cefalosporina de la fórmula Ia

55



60

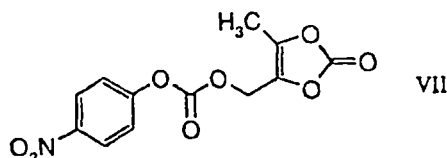
65

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R tienen los significados definidos anteriormente;

## ES 2 340 273 T3

Paso 4)

Si R es un grupo protector de amino, eliminar los grupos protectores R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R y seguidamente hacer reaccionar el compuesto desprotegido con un compuesto de la fórmula VII



y obtener el derivado de vinil-pirrolidinona-cefalosporina de la fórmula I; o

Paso 5)

Si R es un grupo de la fórmula A, eliminar los grupos protectores de hidroxilo y de ácido carboxílico R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en medio ácido para obtener el derivado de vinil-pirrolidinona-cefalosporina de la fórmula I.

Se ha encontrado de modo sorprendente que, debido a la diferente combinación de pasos de proceso según el método de la invención, la obtención del compuesto de la fórmula I se mejora por tener menos pasos y obtener rendimientos más elevados, con lo cual se reducen los costos de producción.

En las fórmulas estructurales aquí presentadas, el enlace en forma de cuña (◄) indica que el sustituyente está situado por encima del plano del papel.

El término “grupo protector de hidroxilo” se emplea aquí para indicar un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo o un grupo arilalquilo. Un grupo preferido para proteger al hidroxilo es un grupo arilalquilo, y es especialmente preferido un grupo trifenilmetilo (tritilo).

El término “grupo activador” se emplea aquí para indicar por ejemplo los ésteres activados, por ejemplo un grupo de la fórmula Y1 (un tioéster de mercaptobenzotiazol) descrito en EP 0849269 o de la fórmula Y2 (ésteres de 1-hidroxibenzotiazol) o anhídridos mixtos similares a los descritos en EP 0812846, por ejemplo el Y3 (dietil-tio-fosforilo) o haluros de ácidos, en particular los cloruros de ácido similares a los descritos en J. Antibiot. 37(5), 557-71, 1984, que aumenta la reactividad del átomo de carbono del grupo oxo del compuesto de la fórmula III. Como resultado de ello, la acilación del compuesto de la fórmula II con un compuesto activado de la fórmula III se realiza con un rendimiento más elevado. Un grupo activador preferido es el grupo tioéster de mercaptobenzotiazol.

El término “base” se emplea aquí (paso 1) para indicar las bases habituales, por ejemplo las aminas terciarias, las bases amidina o las bases guanidina.

El término “amina terciaria” se emplea aquí para indicar un grupo de la fórmula N(alquilo)<sub>3</sub> en el que están unidos al átomo de nitrógeno el mismo grupo alquilo o diferentes grupos alquilo. Son ejemplos de ello la trimetil-amina, trietil-amina, dimetil-etil-amina, metil-dietil-amina, tripropil-amina o tributil-amina.

El término “base amidina” se emplea aquí para indicar amidinas o alquil-amidinas, en las que 1, 2 ó 3 átomos de hidrógeno se han sustituido por el mismo grupo alquilo o por diferentes grupos alquilo, formando eventualmente incluso anillos. Las bases amidina preferidas son el 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,8-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno (DBN).

El término “base guanidina” se emplea aquí para indicar la guanidina o una alquil-guanidina, en la que 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno (de la posición 1, 2 ó 3) se han sustituido por el mismo grupo alquilo o por diferentes grupos alquilo, formando eventualmente incluso anillos. Las bases guanidina preferidas son las bases alquil-guanidina, por ejemplo la 1,1,3,3-tetrametil-guanidina.

El término “alquilo” se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo y similares.

## ES 2 340 273 T3

El término “alcoxi” significa un grupo alquilo definido antes, que está unido a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos son el metoxi, etoxi, propiloxi, butoxi y similares.

5 El término “cicloalquilo” se emplea aquí para indicar un resto carbocíclico saturado de 3-7 eslabones, p.ej. el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término “arilo” se emplea aquí para indicar un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido, que está sustituido en la posición orto, meta o para. Los sustituyentes del grupo fenilo son grupo alquilo  $C_{1-4}$ .

10 El término “ariloxi” significa un grupo arilo definido antes, que está unido a través de un átomo de oxígeno. Son ejemplos el feniloxi y similares.

El término “arilalquilo” se emplea aquí para indicar un grupo hidrocarburo, en el que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se han sustituido por un grupo arilo, por ejemplo el tritilo o benzhidrilo.

15 El término “grupo protector de ácido carboxílico” incluye a los grupos protectores que se emplean habitualmente para reemplazar un protón del grupo carboxilo. Los ejemplos de tales grupos se han descrito en T. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, capítulo 5, John Wiley and Sons, Inc. (1981), pp. 152-192. Los ejemplos conocidos de estos grupos protectores son: el benzhidrilo, tert-butilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, metoximetilo y similares. El benzhidrilo es el grupo protector preferido del ácido carboxílico.

20 El término “grupo protector de amino” se emplea normalmente para reemplazar un protón o los dos protones del grupo amino e indica grupos como los empleados en la química de los péptidos. Los ejemplos de estos grupos se han descrito en T. Green, como los empleados en la química de los péptidos. Los ejemplos de tales grupos se han descrito en T. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, capítulo 5, John Wiley and Sons, Inc. (1981), pp. 152-192, por ejemplo el aliloxicarbonilo (ALLOC), un grupo alcoxicarbonilo como el tert-butoxi-carbonilo (t-BOC) y similares; un grupo alcoxicarbonilo sustituido, por ejemplo el tricloroetoxicarbonilo; un grupo ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, por ejemplo el p-nitrobenciloxicarbonilo o el benciloxicarbonilo; un grupo arilalquilo, como el tritilo (trifenilmetilo) o benzhidrilo; un grupo alcanóilo como el formilo o el acetilo; un grupo halogeno-alcanóilo, como el cloroacetilo, bromoacetilo, yodoacetilo o trifluoroacetilo; o un grupo protector sililo, como el grupo trimetilsililo.

Los grupos preferidos como protectores de amino son el tert-butoxicarbonilo o el aliloxicarbonilo.

35 El término “alcoxicarbonilo” indica restos alcoxi unidos a un grupo carbonilo (C=O). Los ejemplos son el metoxi-carbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, tert-butoxi-carbonilo y similares.

40 El término “ariloxicarbonilo” indica restos ariloxi unidos al grupo carbonilo (C=O). Un ejemplo es el benciloxicarbonilo.

El término “en medio ácido” se emplea aquí para indicar un pH de la mezcla reaccionante comprendido entre 1 y 7, con preferencia entre 2 y 6. Un pH especialmente preferido es el comprendido entre 3 y 6.

45 El término “hipohalitos inorgánicos” se emplea aquí para indicar un compuesto del tipo hipoclorito sódico, hipoclorito potásico, hipoclorito cálcico o hipobromito sódico. Un hipohalito inorgánico especialmente preferido es el hipoclorito sódico.

50 En el 1er paso se trata una solución de un compuesto de la fórmula II (obtención descrita en DE 2128605) en un disolvente apropiado con una base, por ejemplo una amina terciaria, una base amidina o guanidina. La base preferida es una base guanidina alquilada. Una base guanidina especialmente preferida es la 1,1,3,3-tetrametil-guanidina que es un producto comercial. Los disolventes apropiados son los disolventes apróticos polares, por ejemplo el sulfóxido de dimetilo (DMSO), la dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida (DMF), con preferencia la DMF. Se enfría la solución a una temperatura entre -20°C y +50°C, con preferencia a 0°C, y se trata con un compuesto de la fórmula III (obtención descrita para Y1 en EP 0 849 269; Y2: obtención de manera similar a la descrita en US 5,672,711; Y3: obtención de manera similar a la descrita en EP 0 812 846) para obtener el producto acilado. Para proteger el grupo ácido carboxílico se diluye seguidamente la solución con agua, se lava con acetato de etilo y se mezcla la fase acuosa resultante con un hidrocarburo halogenado, por ejemplo el  $CH_2Cl_2$ . Se enfría la solución acuosa a una temperatura entre -5°C y +35°C, con preferencia a 0°C y se hace reaccionar con difenildiazometano (suministrado por Sigma Aldrich) a un pH comprendido entre 1 y 9, con preferencia a un pH comprendido entre 1 y 7, con mayor preferencia a un pH comprendido entre 2 y 5, con preferencia especial a pH 3, para obtener el compuesto ácido carboxílico protegido de la fórmula IV. Después de la extracción se aísla el compuesto de la fórmula IV por precipitación rápida con un hidrocarburo, por ejemplo con pentano o hexano.

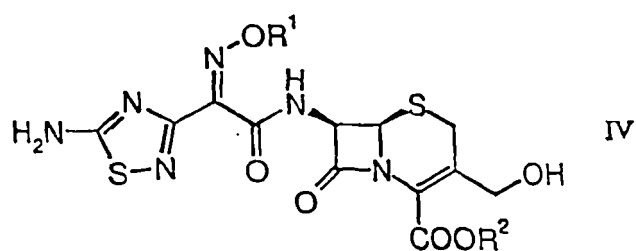
65

# ES 2 340 273 T3

Forma también parte de la presente invención un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula IV

5

10



15

en la que R<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo y R<sup>2</sup> es un grupo protector de ácido carboxílico, dicho proceso se caracteriza por constar de:

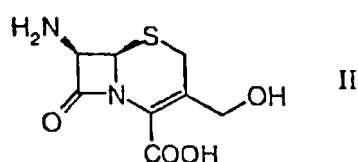
20

Paso 1)

Acilar un compuesto de la fórmula II

25

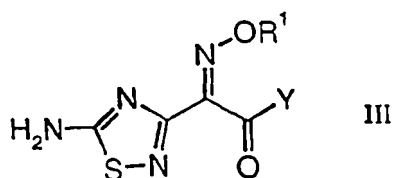
30



35

con un compuesto de la fórmula III

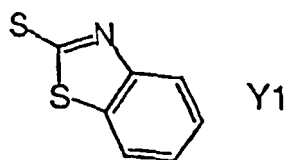
40



45

en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido antes e Y es un grupo activador de la fórmula Y1

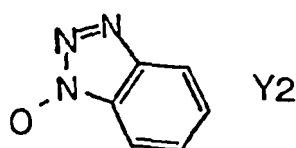
50



55

o de la fórmula Y2

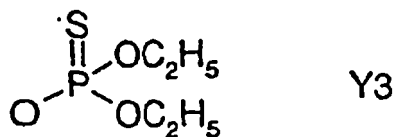
60



65

o de la fórmula Y3,

5



10

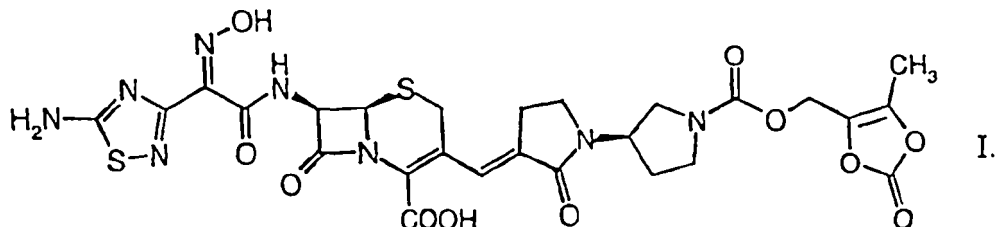
15 IV. en presencia de una base y después proteger el grupo ácido carboxílico para formar el producto de la fórmula

Los compuestos de la fórmula IV son nuevos y por ello son parte de la presente invención.

20

Además, los compuestos de la fórmula IV pueden utilizarse para obtener los derivados de vinil-pirrolidinona-cefalosporina de la fórmula I

25



35

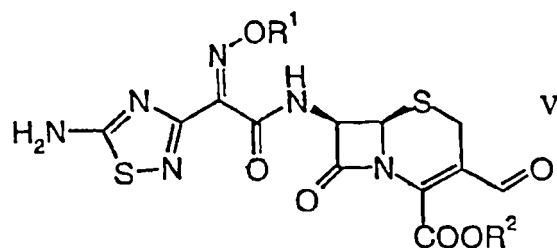
40 En el 2º paso se disuelve el compuesto de la fórmula IV en un disolvente apropiado y se oxida con un exceso molar de 20-100 (referido al compuesto de la fórmula IV) de dióxido de manganeso. Los disolventes apropiados son éteres, por ejemplo el éter de metilo y tert-butilo (TBME) o tetrahidrofurano (THF) o hidrocarburos halogenados como el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, con preferencia una mezcla de dichos disolventes, es especialmente preferida una mezcla de tetrahidrofurano y diclorometano.

45 En una forma preferida de ejecución de la invención (paso 2), el compuesto de la fórmula V puede obtenerse también de la manera siguiente: se trata una solución del compuesto de la fórmula IV en un disolvente apropiado con una sal inorgánica del tipo KBr y una sal inorgánica básica, como el NaHCO<sub>3</sub> en agua, se enfría a una temperatura entre -5°C y +35°C, con preferencia a una temperatura de 0°C, se trata con un radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo (TEMPO) (suministrado por Fluka) y se oxida con un hipohalito inorgánico, por ejemplo con hipoclorito sódico, hipoclorito potásico, hipoclorito cálcico, hipobromito sódico, con preferencia hipoclorito sódico (J. Org. Chemistry, vol. 56, páginas 2416-2421, 1991.). Los disolventes apropiados son los éteres, por ejemplo el éter de metilo y tert-butilo (TBME), los ésteres, por ejemplo el acetato de etilo (AcOEt), los hidrocarburos, por ejemplo el tolueno o los hidrocarburos halogenados, con preferencia el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

50

Es también parte de la presente invención un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula V

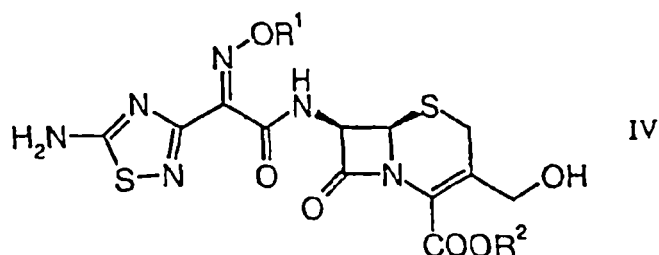
55



65

## ES 2 340 273 T3

en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido antes y R<sup>2</sup> es un grupo protector de ácido carboxílico, dicho proceso se caracteriza porque consiste en oxidar el compuesto de la fórmula IV



20 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados definidos anteriormente, con un hipohalito inorgánico en presencia del radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo (TEMPO) o con dióxido de manganeso para obtener el correspondiente derivado aldehído de la fórmula V.

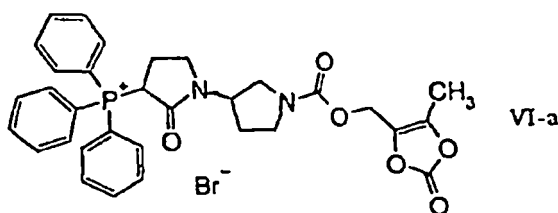
Los compuestos de la fórmula V son nuevos y por ello son parte de la presente invención.

25 Además, los compuestos de la fórmula V pueden utilizarse para la obtención de los derivados de vinil-pirrolidino-*na*-cefalosporina de la fórmula I.

30 En el 3er paso se disuelve la sal de fosfonio de la fórmula VI (obtención, ver más abajo) en un disolvente apropiado y se hace reaccionar con una base fuerte para formar la correspondiente ilida. Las bases apropiadas son la t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OK, LiN(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o la diisopropilamida de litio (LDA), con preferencia la t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OK, que se disuelven en éteres, por ejemplo en THF. Los disolventes apropiados son hidrocarburos, por ejemplo el tolueno, hidrocarburos halogenados, por ejemplo el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, éteres como el THF o cualquier combinación de tolueno, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y THF. Se hace reaccionar la ilida resultante en solución con una solución del compuesto de la fórmula V disuelto en un éter, por ejemplo en THF, para formar los derivados de cefalosporina de la fórmula Ia. La temperatura de reacción se sitúa entre -120°C y +35°C, con preferencia entre -100°C y +30°C, con preferencia especial en una temperatura de -70°C.

35 Los compuestos de la fórmula VI, en la que R es un grupo protector de amino, se obtienen con arreglo a EP-A-0 849 269.

40 A continuación se describe la obtención del compuesto de la fórmula VI (en la que R es un grupo de la fórmula A: compuesto VIa), que se emplea para la obtención de los compuestos de la fórmula Ia (3er paso).



55 El compuesto de la fórmula VI-a se obtiene disolviendo una mezcla mixture de bromuro de (1R,3'R)- y (1S,3'R)- (1'-aliloxicarbonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-il)-trifenil-fosfonio (obtenido con arreglo a EP-A-0 8 4 92 6 9) en un disolvente apropiado y se desprotege por ejemplo con dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio, ácido acético y hidruro de tributil-estaño o por métodos equivalentes ya conocidos de la bibliografía química (p.ej. J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª ed., John Wiley and Sons), para formar el compuesto bipirrolidinilo libre. Los disolventes apropiados son hidrocarburos del tipo tolueno o hidrocarburos halogenados, con preferencia el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se disuelve el compuesto intermedio resultantes en hidrocarburos, por ejemplo en tolueno o hidrocarburos halogenados del tipo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se hace reaccionar con el carbonato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo y de 4-nitrofenilo (obtención descrita en US 5,466,811) para obtener una mezcla de bromuro de (3R,3'R)- y (3S,3'R)-[1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']-bipirrolidinil-3-il]-trifenil-fosfonio (compuesto de la fórmula VI-a).

## ES 2 340 273 T3

El compuesto de la fórmula VI-a es nuevo y por ello es parte de la presente invención.

Además, el compuesto de la fórmula VI-a puede utilizarse para obtener los derivados de vinil-pirrolidinona cefalosporina de la fórmula I.

5

En el 4º paso se desprotege el compuesto de la fórmula Ia (si R es un grupo protector de amino) con un trialquilsilano, con preferencia el trietilsilano, en una cantidad entre 1-5 equivalentes (referidos al compuesto de la fórmula Ia) o con una combinación de anisol en una cantidad entre 1-50 equivalentes (referidos al compuesto de la fórmula Ia), ácido fórmico en una cantidad entre 1-50 equivalentes (referidos al compuesto de la fórmula Ia) y ácido trifluoracético en una cantidad entre 0,1-5 equivalentes (referidos al compuesto de la fórmula Ia) en un disolvente apropiado. Los disolventes apropiados son éteres, por ejemplo el THF o hidrocarburos halogenados, por ejemplo el diclorometano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -30°C y 60°C, con preferencia a una temperatura de reacción de 30°C. Después se hace reaccionar el compuesto desprotegido de la fórmula Ia (si R es hidrógeno) con el carbonato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo y de 4-nitrofenilo (obtención descrita en US 5,466,811) con arreglo al método descrito en WO 99/65920 para obtener el derivado de vinil-pirrolidinona-cefalosporina de la fórmula I.

10

15

I.

En el 5º paso se eliminan los grupos protectores de hidroxilo y de ácido carboxílico del compuesto de la fórmula Ia (si R es un grupo de la fórmula A) en medio ácido para obtener el derivado de vinil-pirrolidinona cefalosporina de la fórmula I. Se disuelve una mezcla del compuesto de la fórmula Ia (si R es un grupo de la fórmula A) y un trialquilsilano, con preferencia el trietilsilano, en una cantidad entre 1-10 equivalentes (referidos al compuesto de la fórmula Ia), con preferencia en una cantidad entre 4-6 equivalentes, en ácido trifluoracético o una mezcla de ácido trifluoracético y un hidrocarburo halogenado, por ejemplo el diclorometano, en una cantidad de ácido trifluoracético entre 50-150 equivalentes (referidos al compuesto de la fórmula Ia), con preferencia en una cantidad entre 85-115 equivalentes. La temperatura de reacción se sitúa entre -5°C y 20°C, la temperatura de reacción es con mayor preferencia de 0°C y se obtiene el compuesto de la fórmula I después de un tiempo de reacción que varía entre 5 y 60 min.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

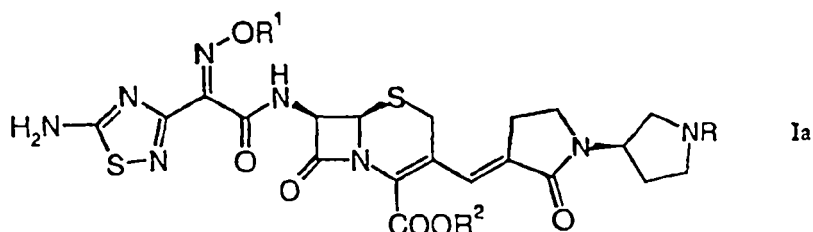
270

275

280

285

290



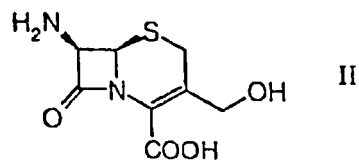
## ES 2 340 273 T3

en la que R<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo, R<sup>2</sup> es un grupo protector de ácido carboxílico y R es un grupo protector de amino, que se caracteriza porque consta de:

5 Paso 1)

Acilar un compuesto de la fórmula II

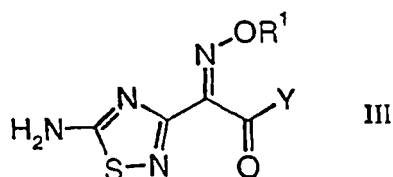
10



20

con un compuesto de la fórmula III

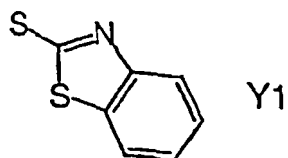
25



35

en la que R<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo e Y es un grupo activador, por ejemplo un grupo de la fórmula Y1

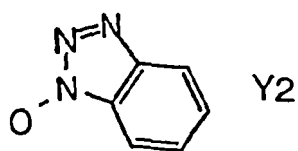
40



50

o de la fórmula Y2

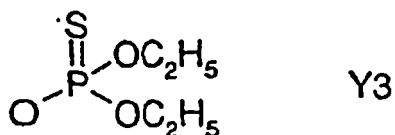
55



65

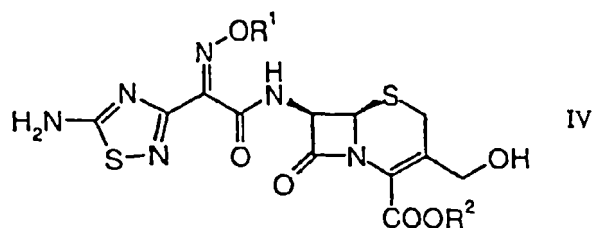
o de la fórmula Y3,

70



ES 2 340 273 T3

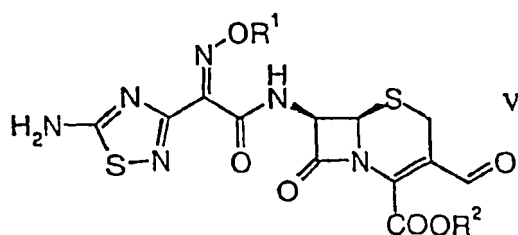
en presencia de una base y después proteger el grupo ácido carboxílico para formar el producto de la fórmula IV



15 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido antes y R<sup>2</sup> es un grupo protector de ácido carboxílico;

Paso 2)

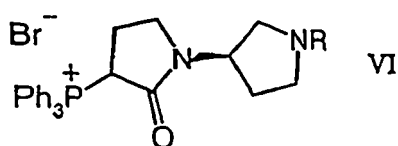
20 Oxidar el compuesto de la fórmula IV con un hipohalito inorgánico en presencia del radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo (TEMPO) o con dióxido de manganeso, para obtener el correspondiente derivado aldehído de la fórmula V



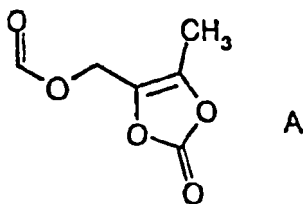
35 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados definidos anteriormente;

Paso 3)

40 Hacer reaccionar el compuesto de la fórmula V con la ilida de la sal fosfonio de la fórmula VI



55 en la que Ph es fenilo y R es un grupo protector de amino o un grupo de la fórmula A



para formar los derivados de cefalosporina de la fórmula Ia.

En una forma preferida de ejecución de la invención, el sustituyente R<sup>1</sup> es trifenilmetilo, R<sup>2</sup> es benzhidrilo, tert-butilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo o metoximetilo, R es tert-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo o un grupo de la

## ES 2 340 273 T3

fórmula A e Y es un grupo Y1. Es especialmente preferido que R<sup>1</sup> sea trifenilmetilo, R<sup>2</sup> sea benzhidrido, R sea tert-butoxicarbonilo o un grupo de la fórmula A e Y sea un grupo Y1.

Los compuestos de la fórmula I obtenido con arreglo a la invención pueden utilizarse para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades infecciosas, en especial de enfermedades infecciosas causadas por patógenos bacterianos, en particular por el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y la *Pseudomonas aeruginosa*.

En los ejemplos siguientes se emplean las abreviaturas que tienen los significados siguientes.

10	EM	espectroscopía de masas
	RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
	IR	espectroscopía infrarroja
15	HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
	DMF	N,N-dimetilformamida
20	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo radical
	t.amb.	temperatura ambiente
25	min	minuto(s)
	h	hora(s)

30 Todas las temperaturas se indican en grados centígrados (°C).

### Ejemplo 1

(Paso 1)

35 *Obtención del 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiimino-acetilamino]-3-hidroxiimino-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de benzhidrido*

Se trata a 15°C una solución de 15,00 g del ácido (6R,7R)-7-amino-3-hidroxiimino-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo-  
40 [4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico (obtención descrita en DE 2128605) en 150 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) con 8,2 ml de 1,1,3,3-tetrametil-guanidina (suministrada por Fluka) y se agita la suspensión hasta conseguir una solución (10 min). Se trata esta solución a 0°C con 38,95 g del (Z)-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-tritiloxiiminotioacetato de 5-benzotiazol-2-ilo y se continúa la agitación a 0°C durante 4 h, pasado este tiempo la HPLC indica que la reacción ha finalizado. Se diluye la solución con 300 ml de agua y se lava la fase acuosa tres veces con 300 ml de acetato  
45 de etilo. Se enfría la fase acuosa a 0°C, se diluye con 350 ml de diclorometano y con 160 ml de una solución 0,5 molar de difenildiazometano (suministrado por Sigma Aldrich) en diclorometano, se ajusta el pH a 3 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se continúa la agitación a 0°C durante 2 h, pasado este tiempo la HPLC indica que la reacción se ha completado. Se separan las fases, se lava la fase orgánica dos veces con 300 ml de salmuera fría, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se diluye el líquido filtrado con 2700 ml de hexano, lo cual provoca la precipitación de una goma.  
50 Se decanta el disolvente y se digiere la goma con 1250 ml de hexano. Se filtra la suspensión y se seca el residuo a 22°C/11 mbares durante 16 h, obteniéndose 47,68 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido, p.f. = 156°C (descomp.). IR (Nujol): 3429 m y 3240 m (OH, NH, NH<sub>2</sub>), 1786 s, 1721 m, 1662 s (C=O). RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,87 (d, J = 8,8, 1H, NH); 8,13 (ancha s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,6 - 7,2 (m, 25H, H-ar.); 6,92 (s, 1H, CH (Ph)<sub>2</sub>); 6,06 (dd, J = 8,8 y 4,8, 1H, H-C (7)); 5,25 (d, J = 4,8, 1H, H-C(6)); 5,15 (t, J = 5,6, 1H, OH); 4,24 (d, J = 5,6, 2H, CH<sub>2</sub>-C(3)); 3,65 y 3,58 (d cada uno, J = 18,4 cada uno, 2H, CH<sub>2</sub>-S(5)).

EM (CI): 809/100 (M+H+).

### Ejemplo 2

60 (Paso 2: oxidación del compuesto de la fórmula IV)

*Obtención del 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiimino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de benzhidrido*

65 2.1 (vía TEMPO, NaOCl): se trata una suspensión de 22,47 g del 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiiminoacetilamino]-3-hidroxiimino-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de benzhidrido en 110

## ES 2 340 273 T3

ml de diclorometano con una solución de 369 mg de KBr y 958 mg de NaHCO<sub>3</sub> en 70 ml de agua, se enfría la mezcla a 0°C y se trata con una solución de 391 mg de TEMPO (suministrado por Fluka o bien obtenido del modo descrito en Synthesis, 1971, p. 190) en 2 ml de diclorometano. Se trata la mezcla con agitación vigorosa con 29 ml de NaOCl en agua (9,93%) durante 2 h y se continúa la agitación durante 2 h, pasado este tiempo la HPLC indica que la reacción ha finalizado. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se lava la fase orgánica con salmuera, se trata con MgSO<sub>4</sub> y carbón y se filtra. Se agita el líquido filtrado con 25 g de gel de sílice durante 10 min, se filtra y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose 16,61 g del 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiimino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de benzhidrido puro según la RMN, en forma de espuma. IR (tal cual): 3432 w (NH<sub>2</sub>, NH), 1800 m, 1783 m, 1670 m (C=O). RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,98 (d, J = 9,2, 1H, NH); 9,51 (s, 1H, CHO); 8,14 (ancha s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,55 - 7,25 (m, 25H, H-ar.); 7,10 (s, 1H, CH(Ph)<sub>2</sub>); 6,30 (dd, J = 9,2 y 5,6, 1H, H-C(7)); 5,41 (D, J = 5,6, 1H, H-C(6)); 3,93 y 3,49 (cada uno d, J = cada uno 18, 2H, H<sub>2</sub>C(4)). EM (CI): 807/100, M+H+).

2.2 (vía MnO<sub>2</sub>): A una solución de 10,00 g (12,36 mmoles) del 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiiminoacetilamino]-3-hidroximetil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo-[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de benzhidrido en 100 ml de tetrahidrofurano y 100 ml de diclorometano se le añaden en 13 porciones a intervalos de 15 min 65 g de dióxido de manganeso (0,75 moles) con agitación. A la suspensión resultante se le añaden 10,0 g de carbón activo y 500 ml de acetato de etilo. Se concentra la mezcla hasta un volumen de 200 ml. A la suspensión resultante se le añaden 100 ml de n-hexano y se purifica la mezcla por cromatografía a través de 500 g de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 1:2 de n-hexano:acetato de etilo. Se recoge las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad con el vacío generado por un aspirador. Se tritura la espuma resultante con 30 ml de éter de metilo y t-butilo, obteniéndose 5,2 g del compuesto epigrafiado en forma de polvo amarillento que tiene características analíticas idénticas al compuesto del ejemplo 2.1.

### Ejemplo 3

(Obtención de la sal de fosfonio de la fórmula VI-a)

Obtención de una mezcla de bromuro de (3R,3'R)- y (3S,3'R)-[1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-il]-trifenil-fosfonio

A una solución de una mezcla (1:1) de bromuro de (1R,3'R)- y (1S,3'R)-(1'-aliloxicarbonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-il)-trifenilfosfonio (10,0 g, 17,25 mmoles) (obtenido con arreglo a EP 1067 131 A1) en 100 ml de diclorometano se le añaden 0,364 g de dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio y 5,00 ml de ácido acético. A la mezcla resultante se le añaden 10,00 ml de hidruro de tributil-estaño y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. Se separan los sólidos por filtración y se vierten las aguas madres sobre 15,01 ml de acetato de etilo. Se recoge el precipitado resultante por filtración, se lava con acetato de etilo y éter de dietilo y se seca hasta peso constante con el vacío del aspirador, obteniéndose 5,58 g de un sólido blanco, que se disuelve en 60 ml de diclorometano. A la solución resultante se le añaden 2,90 g de carbonato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo y de 4-nitrofenilo (10 mmoles) (que puede obtenerse por el método descrito en WO 99/65920) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se vierte la solución sobre 1,00 l de éter de dietilo y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 10 min. Se recoge el sólido por filtración y se disuelve en 60 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo. Se separan las fases, se extrae la fase orgánica con agua y se vuelven a lavar las fases acuosas con acetato de etilo. Se reúnen las fases acuosas, se extraen dos veces con 100 ml de diclorometano. Se reúnen las fases de diclorometano, se secan con sulfato magnésico y se concentran a sequedad. Se tritura el sólido resultante con acetato de etilo, se recoge por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca hasta peso constante, obteniéndose 3,0 g del compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente beige. EM: M<sup>+</sup> = 571,1. IR: 1817 (carbonato cíclico). RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,95-7,7 (m, 15H, 3 x Ph); 5,59 (m, 1H, CO-CH); 4,89 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>); 4,30 (m, 1H, N-CH); 3,5-3,0 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>); (2,18 y 2,14 cada uno s junto con 3H, isómeros CH<sub>3</sub>); 2,7-15 (m 4H, 2 x CH<sub>2</sub>).

### Ejemplo 4

(Paso 3: reacción con la sal de fosfonio de la fórmula VI)

Obtención del 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiimino-acetilamino]-3-[1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenometil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de benzhidrido

4,1: A una solución de 1,22 g (1,875 mmoles) de una mezcla de bromuro de (3R,3'R)- y (3S,3'R)-[1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-il]-trifenil-fosfonio en 6,0 ml de diclorometano y 6,0 ml de tolueno se le añade una solución de 0,195 g (1,732 mmoles) de t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OK en 6,00 ml de tetrahidrofurano a -30°C durante 5 min y se agita la mezcla a esta temperatura durante 45 min. A la solución resultante se le añade durante 5 min una solución de 1,008 g (1,249 mmoles) del 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiimino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de benzhidrido en 3,0 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla a -30°C durante 45 min. Se trata la mezcla con ácido cítrico del 10% y se extrae el producto con acetato de etilo y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 4:1 de acetato de

## ES 2 340 273 T3

etilo:diclorometano y después el acetato de etilo. Se recogen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, obteniéndose 0,6025 g del compuesto epigrafiado en forma de polvo beige. EM (CI):  $M^+ = 1099$ . IR: 1788 (beta-lactama-carbolilo), 1818 (carbonato cíclico). RMN- $H^1$  ( $CDCl_3-d_6$ ): 7,4-7,2 (m, 28H 5 x Ph,  $NH_2$ ,  $CH=C$ ); 6,99 (s, 1H,  $CHPh_2$ ); 6,73 (ancha d, 1H  $J = 8,4$ , NH); 6,09 (dd,  $J = 8,4$ ; 4,8, 1H CH); 5,09 (d,  $J = 8,4$ , 1H CH); 4,95-4,7 (m, 3H, CH,  $CH_2$ ); 3,65-3,00 (m, 8H  $4xCH_2$ ); 2,6 (m, 1H, CH); 2,35 (m, 1H, CH); 2,18 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2,1 (m, 1H CH); 1,95 (m, 1H, CH).

*Obtención del ácido (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiiminoacetilamino]-3-[(E)-(R)-1'-tert-butoxicarbonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilideno-metil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico*

4.2 (escala pequeña): A una solución de 2,45 g del bromuro de (1'-tert-butoxicarbonil-2-oxo-[1,3']-(R)-bipirrolidinil-3-(R,S)-il)-trifenil-fosfonio (obtención con arreglo a EP 1 067 131 A1) en 6 ml de diclorometano y 15 ml de tolueno se le añade a  $-78^\circ C$  una solución de 432 mg de  $t-C_4H_9OK$  en 6 ml de THF durante 10 min y se continúa la agitación a  $-78^\circ C$  durante 10 min. Se trata esta solución a  $-78^\circ C$  con una solución de 3,50 g de 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiimino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de benzhidrido en 6 ml de THF durante 15 min y se continúa la agitación a  $-78^\circ C$  durante 6 h y a  $-50^\circ C$  durante 1 h, pasado este tiempo la HPLC indica que la reacción casi se ha completado. Se trata la mezcla reaccionante con una solución de 0,95 g de ácido cítrico en 9 ml de agua y después con 12 ml de acetato de etilo, se lava la fase orgánica con  $NaHCO_3$  y salmuera, se seca con  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra el líquido filtrado. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con una mezcla 10:1 de acetato de etilo/hexano, obteniéndose 1,82 g del compuesto epigrafiado en forma de espuma. IR (Nujol): 3450 m ( $NH_2$ , NH), 1779 s, 1724 s, 1678 s, 1653 s ( $C=O$ ). RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ ): 9,93 (d,  $J = 8,8$ , 1H, NH); 8,13 (ancha s, 2H,  $NH_2$ ); 7,6-7,3 (m, 26H, H-ar., HC-C(3)); 6,96 (s, 1H, CH ( $Ph_2$ )); 6,15 (dd,  $J = 8,8$  y 4,8, 1H, H-C(7)); 5,33 (d,  $J = 4,8$ , 1H, H-C(6)); 4,59 (m, 1H, CH-N); 3,91, 3,85 (d cada uno,  $J = 18$  cada uno, 2H,  $CH_2-S$  (5)); 3,5-3,3 y 2,9 y 2,7 y 2,0 (m cada uno, 6H y 1H y 1H y 2H, 5 x  $CH_2$ ); 1,41 (s, 9H,  $(CH_3)_3C$ ). EM (CI): 1044/100 (M+H+).

4.2 (escala grande): A una solución de 14,64 g del bromuro de (1'-tert-butoxicarbonil-2-oxo-[1,3']-(R)-bipirrolidinil-3-(R,S)-il)-trifenil-fosfonio (obtención con arreglo a EP 1 067 131 A1) en 30 ml de diclorometano y 75 ml de tolueno se le añade a  $-78^\circ$  una solución de 2,581 g de  $t-C_4H_9OK$  en 30 ml de THF durante 30 min y se continúa la agitación a  $-78^\circ$  durante 30 min. Se trata esta solución a  $-78^\circ$  con una solución de 19,00 g de 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiimino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de benzhidrido en 30 ml de THF durante 20 min y se continúa la agitación a  $-78^\circ$  durante 3 h, pasado este tiempo la HPLC indica que la reacción prácticamente ha finalizado. Se trata la mezcla reaccionante a  $-20^\circ$  con una solución de 16 g de ácido cítrico en 140 ml de agua y se lava la solución acuosa dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con  $NaHCO_3$  y salmuera, se seca con  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se digiere el residuo dos veces con 125 ml de etanol, se filtra la suspensión y se seca el residuo, obteniéndose 18,97 g del producto en bruto en forma de sólido marrón. Se puede seguir purificando el producto por cristalización en diclorometano/éter de metilo y t-butilo o por cromatografía a través de gel de sílice con una mezcla 10:1 de acetato de etilo/hexano. Se observan características IR, RMN y EM idénticas a las del compuesto del ejemplo 4.2 (escala pequeña).

### Ejemplo 5

(Paso 4: reacción de desprotección si R es un grupo protector de amino)

*Obtención del ácido (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-2-hidroxiiminoacetilamino]-8-oxo-3-[(E)-(R)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilideno-metil]-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico*

5.1 (escala pequeña): se trata una suspensión de 149 mg del ácido (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiiminoacetilamino]-3-[(E)-(R)-1'-tert-butoxi-carbonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilideno-metil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico y 0,24 ml de éter de metilo y fenilo en 0,8 ml de ácido fórmico con 0,26 ml de diclorometano que contiene un 2% de ácido trifluoroacético y se calienta la solución a  $30^\circ C$  durante 3 h, pasado este tiempo la HPLC indica que la reacción ha finalizado. Se diluye la mezcla con 3 ml de tolueno y se concentran a sequedad. Se diluye el residuo con 2 ml de metanol y 6 ml de agua, se ajusta el pH a 9 por adición de amoníaco diluido y se lava la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 3 por adición de ácido clorhídrico diluido y se concentra la solución a sequedad. Se digiere el residuo con éter de metilo y t-butilo, se filtra y se seca el residuo, obteniéndose 73 mg del compuesto epigrafiado puro según RMN en forma de sólido amarillo pálido. RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6 + 1$  equivalente de  $CF_3COOH$ , solamente se indican algunas señales seleccionadas): 7,26 (s, 1H, CH-C(3)); 5,88 (d,  $J = 4,8$ , 1H, H-C(7)); 5,18 (d,  $J = 4,8$ , 1H, H-C(6)); 3,88 y 3,86 (d cada uno,  $J = 18$  cada uno, 2H,  $CH_2-S$ (5)); 3,5-2,8 (m, 8H,  $4xCH_2$ ); 2,2-2,0 (m, 2H,  $CH_2$ ).

5.2 (escala grande): se trata a  $-15^\circ C$  una suspensión de 5,785 g del ácido (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiiminoacetilamino]-3-[(E)-(R)-1'-tert-butoxi-carbonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilideno-metil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico y 1,69 ml de trietilsilano en 25 ml de diclorometano con 7,21 ml de ácido trifluoroacético y se calienta la solución a  $30^\circ$  durante 30 min, pasado este tiempo la HPLC indica que la reacción se ha completado. Se concentra la mezcla a sequedad, se digiere el residuo con 60 ml de acetato de etilo, se filtra la suspensión y se seca el residuo, obteniéndose 3,43 g del compuesto epigrafiado en bruto, en forma de sólido marrón, que contiene unos 1,4 equivalentes de acetato de etilo. RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ ): 13,9 (ancha s, 1H,  $COOH$ );

## ES 2 340 273 T3

11,94 (s, 1H, OH); 9,50 (d, J = 8,4, 1H, NHC (7)); 8,96 (ancha s, 2H, NH<sub>2</sub>); 8,07 (ancha s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,26 (ancha s, 1H, CH-C(3)); 5,88 (dd, J = 8,4 y 4,9, 1H, H-C(7)); 5,18 (d, J = 4,9, 1H, H-C(6)); 4,64 (m, 1H); 3,87 (ancha s, 2H H<sub>2</sub>C(4)); 3,9 - 2,7 (m, 8H); 2,2 - 2,0 (m, 2H).

5

### Ejemplo 6

(Paso 5: reacción de desprotección si R es un grupo de la fórmula A)

10 *Obtención del ácido (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-2-hidroxiiminoacetilamino]-3-[(E)-(R)-1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenometil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo-[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico*

15 Se disuelve una mezcla de 40 mg del 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiiminoacetilamino]-3-[1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']-bipirrolidinil-3-ilidenometil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo-[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de benzhidrido y 20 mg de trietilsilano en 0,30 ml de ácido trifluoroacético. Se agita la solución resultante a 0°C durante 15 min. Se evapora el disolvente con el vacío de un aspirador y se tritura el residuo con éter de dietilo. Se recoge el sólido por filtración y se lava con éter de dietilo, obteniéndose 23 mg del compuesto epigrafiado en forma de polvo beige. EM: M-H = 689, 3. RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): 13,8(s, 1H, COOH); 11,9 (s, 1H, OH);  
20 9,45 (d, J = 8,4, 1H, NH); 8,05 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,31(s, 1H, HC=C); 5,86 (dd, J = 8,4; 4,8, 1H CH); 5,17 (d, J = 8,4, 1H CH); 4,61 (m, 1H CH); 3,85 (m, 2H CH<sub>2</sub>); 3,55-3,35 (m, 6H 3 x CH<sub>2</sub>); 3,1 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 2,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una mezcla de bromuro de (3R,3'R)- y (3S,3'R)-[1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-1,3']-bipirrolidinil-3-il]-trifenil-fosfonio.

2. Uso de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1 para la obtención de un derivado de vinil-pirrolidona-cefalosporina de la fórmula I

