

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C-07    A-61
CLASE D        H

PATENTE DE INVENCION

CASE No 32/142/E

360741



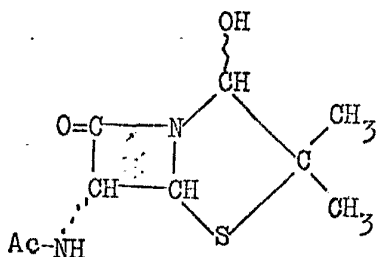
## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
COMPUESTOS HIDROXI TIAZACICLICOS.-

=====  
*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

=====  
La presente invención se refiere a compuestos hi-  
droxi tiazocíclicos, especialmente a los 3,3-dimetil-2-hi-  
droxi-6-N-Ac-amino-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ones  
(configuración del ácido 6-amino-penicilánico) de fórmula



(I)

en la que Ac significa el resto acílico de un ácido orgánico, así como a los O-ésteres de tales compuestos.

5. Un grupo Ac representa, en primer lugar, el resto acílico de un ácido orgánico, especialmente el resto acílico de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático, aralifático, heterocíclico o heterocíclico-alifático, en caso dado sustituido, así como el resto acílico de un semi-derivado del ácido carbónico.

10. El resto alifático de un ácido carboxílico alifático, bajo cuyo concepto también se considera el ácido fórmico, es un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, tal como un resto alquilo, alquenilo o alquinilo, especialmente un resto alquilo inferior o alquenilo inferior, así como también un resto alquinilo inferior, que puede contener,
15. por ejemplo, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono. Tales restos pueden estar mono-, di- o polisustituidos, en caso dado, por grupos funcionales, por ejemplo, por grupos hidroxilo o mercapto libres, eterizados o esterizados, tales como grupos de alcoxi inferior, alquilenoxi inferior, alquilenoxi inferior-dioxi, grupos feniloxi o fenil-alcoxi inferior, en caso dado sustituidos, grupos alquilo inferior-mercapto ó grupos fenilmercapto o fenil-alquilo inferior-mercapto, en caso dado sustituidos, grupos alcoxi inferior-carboniloxi ó grupos alcenoiloxi inferior, así como átomos de halógeno,
- 20.

5 AGO.



5. además, por grupos nitro, grupos amino, en caso dado sustituidos, grupos acilo, tales como los grupos alcenoilo inferior, o grupos carboxi, en caso dado funcionalmente modificados, tales como los grupos carbo-alcóxi inferior, grupos carbencilo, en caso dado N-sustituidos, o grupos ciano.

10. Un resto cicloalifático o cicloalifático-alifático de un ácido carboxílico correspondiente es un resto hidrocarburo cicloalifático o cicloalifático-alifático, en caso dado sustituido, por ejemplo, un grupo cicloalquilo mono-, bi- o policíclico, o un grupo cicloalquenilo o bien un grupo cicloalquilo ó cicloalquenilo-alquilo inferior ó -alquenilo inferior, donde un resto cicloalquilo contiene, por ejemplo, hasta 12, tal como 3-8, preferentemente 3-6 átomos de carbono de anillo, mientras un resto cicloalquenilo contiene, por ejemplo, hasta 12, tal como 3-8, especialmente 5-8, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono de anillo, así como 1 hasta 2 doble enlaces, y la parte alifática de un resto cicloalifático-alifático, por ejemplo, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono. Los restos cicloalifáticos o cicloalifático-alifáticos de arriba pueden estar mono-, di- o polisustituidos, si se desea, por ejemplo, por restos hidrocarburo alifáticos, en caso dado sustituidos, tales como los arriba mencionados, grupos alquilo inferior, en caso dado sustituidos, o, entonces, como los restos hidrocarburo alifáticos de arriba mencionados, por ejemplo, por grupos funcionales.

15.

20.

25.

30. El resto aromático de un ácido carboxílico correspondiente es un resto hidrocarburo aromático, en caso dado sustituido, por ejemplo, un resto hidrocarburo mono-, bi- o policíclico, aromático, especialmente un resto fenilo, así como un resto bifenililo ó naftilo, que en caso dado puede

5 AGO



estar mono-, di- o polisustituido, por ejemplo, como los restos hidrocarburo alifáticos y cicloalifáticos arriba mencionados.

5. El resto aralifático en un ácido carboxílico aralifático es, por ejemplo, un resto hidrocarburo aralifático, en caso dado sustituido, tal como un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, que muestra, por ejemplo, hasta tres restos hidrocarburo aromáticos, mono-, bi- o policíclicos, en caso dado sustituidos, y representa, en primer lugar, un resto
10. fenil-alquiloinferior o fenil-alquenilo inferior, así como un resto fenil-alquinilo inferior, conteniendo tales restos, por ejemplo, 1-3 grupos fenilo y, en caso dado, pueden estar mono-, di- ó polisustituidos en la parte aromático y/o alifático como los restos alifáticos y cicloalifáticos arriba mencionados.
- 15.

- Los restos heterocíclicos en los ácidos carboxílicos heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos son, especialmente, los restos monocíclicos, así como bi- ó policíclicos, aza-, tia-, oxa-, tiazol-, oxazol- o diazol-cíclicos de carácter aromático, que, en caso dado, pueden estar mono-, di- ó polisustituidos, por ejemplo, como los restos cicloalifáticos arriba mencionados. La parte alifática en los restos heterocíclico-alifáticos puede tener, por ejemplo, el significado indicado para los correspondientes restos cicloalifático-alifáticos o aralifáticos.
- 20.
- 25.

- El resto acilo de un semi-derivado del ácido carbónico es preferentemente el resto acilo de un semi-éster correspondiente, donde el resto orgánico esterizador representa un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, aromático o aralifático, en caso dado sustituido, o un resto he-
- 30.



- terocíclico-arilístico, en primer lugar, el resto acílico de un semi-éster de alquilo inferior del ácido carbónico, en caso dado sustituido, preferentemente en la posición  $\alpha$ , así como  $\beta$  (es decir, un resto carbo-alcoxi inferior, en caso dado sustituido en la parte alquilo inferior, preferentemente en la posición  $\alpha$ , así como  $\beta$ ), así como de un semi-éster de alquenilo inferior, cicloalquilo, fenilo o fenil-alquilo inferior del ácido carbónico, en caso dado sustituido en la parte alquenilo inferior, cicloalquilo, fenilo o bien fenil-alquilo inferior (es decir, un resto carbo-alqueniloxi inferior, carbo-cicloalcoxi, carbofeniloxi o carbo-fenil-alcoxi inferior, en caso dado sustituido en la parte alquenilo inferior, cicloalquilo, fenilo o bien fenil-alquilo inferior).
- Los restos acílicos de un semi-éster del ácido carbónico son, además, los correspondientes restos de semi-ésteres de alquilo inferior del ácido carbónico, en los cuales la parte alquilo inferior contiene un grupo heterocíclico de carácter aromático, por ejemplo, uno de los grupos heterocíclicos arriba mencionados, pudiendo, en caso dado, estar sustituido tanto el resto alquilo inferior como también el grupo heterocíclico. Tales restos acílicos son grupos carbo-alcoxi inferior en caso dado sustituidos en la parte alquilo inferior, que en el resto alquilo inferior contienen un grupo heterocíclico de carácter aromático, en caso dado sustituido.
- Un resto alquilo inferior es, por ejemplo, un resto metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo ó terc.butilo, así como un resto n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo ó n-heptilo, mientras un resto alquenilo inferior puede ser, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, isopropenilo, 2- ó 3-metililo o 3-butenilo, y un res-



to alquinilo inferior, por ejemplo, un grupo propargilo o 2-butinilo.

5. Un grupo cicloalquilo es, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, así como un grupo alicíclico, y un grupo cicloalquelqueno, por ejemplo, un grupo 2- ó 3-ciclopentenilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexenilo ó 3-cicloheptenilo, así como 2-ciclopropenilo. Un resto cicloalquil-alquilo inferior ó -alquenilo inferior es, por ejemplo, un grupo ciclopropil-, ciclopentil-,
10. ciclohexil- ó cicloheptilmetilo, -1,1- ó -1,2-etilo, -1,1-, -1,2- ó -1,3-propilo, -vinilo ó -alilo, mientras un grupo cicloalquenal-alquilo inferior ó -alquenilo inferior es, por ejemplo, un grupo 1-, 2- ó 3-ciclopentenil-, 1-, 2- ó 3-ciclohexenil- ó 1-, 2- ó 3-cicloheptenil-metilo, -1,1- ó -1,2-etilo,
15. -1,1- ó -1,2- ó -1,3-propilo, -vinilo ó -alilo.

Un resto naftilo es un resto 1- ó 2-naftilo, mientras un grupo bifenililo representa, por ejemplo, un resto 4-bifenililo.

20. Un resto fenil-alquilo inferior o fenil-alquenilo inferior es, por ejemplo, un resto bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, difenilmetilo, tritilo, 1- ó 2-naftilmetilo, estirilo o cinámico.

25. Restos heterocíclicos son, por ejemplo, restos monocíclicos, monoaza-, monotiaz- ó monooxa-cíclicos de carácter aromático, tales como restos de piridilo, por ejemplo, restos de 2-piridilo, 3-piridilo ó 4-piridilo, restos de tienilo por ejemplo, restos de 2-tienilo, o restos de furilo, por ejemplo, restos de 2-furilo, ó restos monooxocíclicos, bicíclicos, de carácter aromático, tales como restos de quinolinilo, por ejemplo, los restos 2-quinolinilo o 4-quinolinilo, o restos de isoquinolinilo, por ejemplo, los restos 1-isoquinolinilo, o los restos tiaz- u oxa- así como diazocíclicos, m
- 30.

5 AGO.



nocíclicos, de carácter aromático, tales como los restos oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o isotiazolilo, así como los restos pirimidilo. Los restos heterocíclico-alifáticos son los restos alquilo inferior ó alqueno inferior heterocíclicos conteniendo especialmente los restos arriba mencionados.

5.

Bajo grupos hidroxí eterizados se entienden, en primer lugar, los grupos alcoxi inferior, por ejemplo, los grupos metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec.butiloxi, terc.butiloxi, n-pentiloxi ó terc.pentiloxi, así como los grupos alcoxi inferior sustituidos, tales como los grupos halógeno-alcoxi inferior, especialmente

10.

los grupos 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, los grupos 2,2,2-tricloroetoxi ó 2-yodoetoxi, además, los grupos alquenoiloxi inferior, por ejemplo, grupos viniloxi ó aliloxi,

15.

los grupos alquilendioxí inferior, por ejemplo, los grupos metilen- ó etilen-, así como isopropiliden-dioxí, los grupos cicloalcoxi, por ejemplo, los grupos ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o edemantiloxi, los grupos feniloxi, los grupos fenilalcoxi inferior, por ejemplo, los grupos benciloxi ó 1- ó 2-

20.

feniletoxi, o los grupos alcoxi inferior sustituidos por grupos monoaza-, monooxa- o monotia-cíclicos, monocíclicos, de carácter aromático, tales como los grupos piridil-alcoxi inferior, por ejemplo, los grupos 2-piridilmetoxi, los grupos furil-alcoxi inferior, por ejemplo, los grupos furfuriloxi,

25.

ó los grupos tienil-alcoxi inferior, por ejemplo, los grupos 2-teniloxi.

Como grupos mercapto eterizados son de mencionar los grupos alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, los grupos metilmercapto o etilmercapto, los grupos fenilmercapto o fenil-alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, los grupos ben-

30.

5



cilmercepto.

5. Los grupos hidroxil esterificados son, en primer lugar, los átomos de halógeno, por ejemplo, los átomos de fluor, cloro, bromo o yodo, así como los grupos de alcenoiloxi inferior, por ejemplo, los grupos acetiloxi o propioniloxi.

10. Los grupos amino sustituidos son los grupos amino mono- ó disustituidos, en los cuales los sustituyentes representan en primer lugar restos de hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, mono- o bivalentes, en caso dado sustituidos, así como grupos acilo. Tales grupos amino son especialmente los grupos alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino, por ejemplo, los grupos metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino, ó grupos alquilenos inferior-amino, en caso dado interrumpidos por heteroátomos, tales como átomos de oxígeno, azufre o átomos de nitrógeno, en caso dado sustituidos, por ejemplo, por grupos de alquilo inferior, tales como los grupos pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino ó 4-metil-piperazino, así como grupos acilamino, especialmente grupos de alcenoilo inferior-amino, tales como los grupos de acetilamino o propionilamino.

15.

20.

Un resto alcenoilo inferior es, por ejemplo, un grupo acetilo o propionilo.

25.

Un resto carbo-alcoxi inferior es, por ejemplo, un grupo carbometoxi, carboetoxi, carbo-n-propiloxi, carbo-isopropiloxi, carbo-terc.butiloxi ó carbo-terc.pentiloxi.

30.

Grupos carbamoilo, en caso dado N-sustituidos, son, por ejemplo, los grupos N-alquilo inferior- ó N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, tales como los grupos N-metil-, N-etil-, N,N-dimetil- ó N,N-dietil-carbamoilo.



5. Un resto carbo-alquienilo inferior es, por ejemplo, el grupo carbo-viniloxi, mientras los grupos carbo-cicloalcoxi y carbo-fenil-alcoxi inferior, en los cuales el resto cicloalquilo o bien fenil-alquilo inferior tienen el significado arriba indicado, representan, por ejemplo, los grupos carbo- $\alpha$ -mentiloxi, carbo-benciloxi ó carbo-difenil-metoxi, así como carbo-( $\alpha$ -4-bifenilil- $\alpha$ -metil-etoxi). Los grupos carbo-alcoxi inferior, en los cuales el resto alquilo inferior contiene, por ejemplo, un grupo monoxe-, monoxe- ó monotia-

10. cíclico, monocíclico, son, por ejemplo, los grupos carbo-furil-alcoxi inferior, tales como carbo-furfuriloxi ó carbo-tienil-alcoxi inferior, por ejemplo, los grupos carbo-2-tieniloxi.

15. Los O-ésteres de los compuestos de fórmula I son aquellos con ácidos sulfónicos orgánicos, especialmente con ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos, en los cuales los restos alifáticos y aromáticos tienen el significado arriba indicado, tales como los ácidos de alcano inferior, por ejemplo, los ácidos metano- o etanosulfónicos, o los ácidos aril-

20. sulfónicos, por ejemplo, los ácidos benceno- o toluenosulfónico, además, con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como con ácidos carboxílicos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos ó heterocíclico-alifáticos, que contienen los restos orgánicos

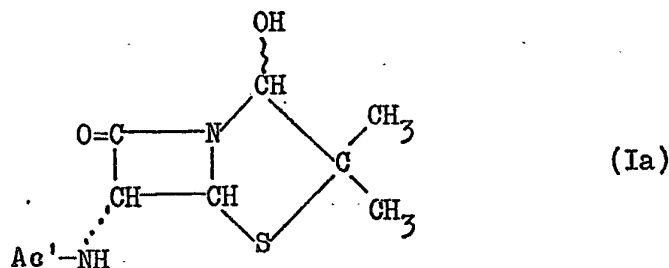
25. arriba mencionados, tales como los ácidos alcano inferiores-carboxílicos, que en caso dado pueden estar sustituidos, por ejemplo, por átomos de halógeno, tales como el ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético ó ácido cloroacético, los ácidos cicloalcanocarboxílicos, tales como el ácido ciclopentano- o ciclohexanocarboxílico, los

30.



- los ácidos cicloalquil-alceno inferior-carboxílicos, tales como el ácido ciclohexilacético, los ácidos carboxílicos aromáticos y araliféticos, que en caso dado pueden estar sustituidos en el anillo aromático, por ejemplo, por grupos de alquilo inferior o alcoxi inferior, átomos de halógeno, grupos nitró, carboxi, carbo-alcoxi inferior, carbomilo o ciano, por ejemplo, el ácido benzoico, el ácido naftóico, el ácido fenilacético, el ácido fenilpropiónico o el ácido cinámico, ó ácidos carboxílicos que contienen restos heterocíclicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, los ácidos piridin-, furén- ó tiofencarboxílicos, el ácido 2-piridil- ó 2-tiofenacético, así como el ácido 3-(2-furil)-propiónico.

- Los compuestos de la presente invención se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros o como isómeros puros. Especialmente valiosos son los compuestos de fórmula



- (configuración del ácido 6-aminopenicilénico), donde Ac' represente un resto acílico que se presenta en los derivados N-acílicos farmacológicamente activos del ácido 6-aminopenicilénico o del ácido 7-amino-cefaloesporénico, tal como, por ejemplo, el resto de fórmula  $Y-(C_mH_{2m})-CO$ , donde m significa un número entero de 0 hasta 4, preferentemente 1, y un átomo de carbono del resto alquilénico, preferentemente sin ramificar, de fórmula  $-(C_mH_{2m})-$  puede estar sustituido, en caso dado, por un grupo amino, en caso dado sustituido, un grupo hidroxilo o mercapto libre, eterizado o esterizado, ó un grupo car-



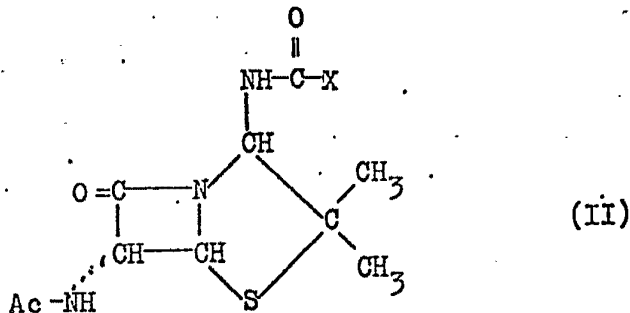
- boxilo libre o funcionalmente modificado, por ejemplo, por uno de los grupos de esta clase arriba mencionados, y donde Y signifique un resto hidrocarburo aromático o cicloalifático, en caso dado, sustituido en el núcleo, por ejemplo, por los
5. sustituyentes indicados para el resto alquileno de arriba, así como por grupos sulfuro o nitro, o un resto heterocíclico, este último preferentemente de carácter aromático, o un grupo hidroxilo o mercapto eterizado por un resto hidrocarburo aromático o cicloalifático, o un resto heterocíclico, éste último preferentemente de carácter aromático y, por ejemplo, un grupo
10. 2,6-dimetoxibenzoilo, tetrahidronaftoilo, 2-metoxinaftoilo, 2-etoxinaftoilo, fenilacetilo, feniloxiacetilo, feniltioacetilo, bromofeniltioacetilo, 2-feniloxipropionilo,  $\alpha$ -feniloxifenilacetilo,  $\alpha$ -metoxifenilacetilo,  $\alpha$ -metoxi-3,4-diclorofenilacetilo,  $\alpha$ -ciano-fenilacetilo, fenilglicilo (en caso dado, con grupo amino protegido), benciloxicarbonilo, benciltioacetilo, benciltiopropionilo, hexahidro-benciloxicarbonilo, ciclopentanilo,  $\alpha$ -amino-ciclopentanilo ó  $\alpha$ -amino-ciclohexanilo (en caso dado con grupo amino protegido), 2-tienilacetilo,  $\alpha$ -ciano-2-tienilacetilo,  $\alpha$ -amino-2-tienilacetilo
15. (en caso dado con grupo amino protegido), 3-tienilacetilo, 2-furilacetilo, 2-fenil-5-metil-isoxazolil-carbonilo ó 2-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazolil-carbonilo, ó un resto de fórmula  $C_nH_{2n+1}CO-$  ó  $C_nH_{2n-1}CO-$ , donde n represente un número
20. entero hasta 7, y la cadena puede ser recta o ramificada y, en caso dado, interrumpida por un átomo de oxígeno o de azufre y/o sustituido, por ejemplo, por átomos de halógeno, grupos trifluorometilo, grupos carboxilo libres o funcionalmente modificados, tales como los grupos ciano, grupos amino o nitro
25. libres o sustituidos, y, por ejemplo, significar un grupo pro-
- 30.

5 AGO



- pionilo, butirilo, hexanoilo, octanoilo, butiltioacetilo, acrililo, crotonilo, o-pentenoilo, aliltioacetilo, cloroacetilo, 3-cloropropionilo, 3-bromopropionilo, aminoacetilo, 2-carboxi-propionilo, cianacetilo o 2-cian-3-dimetil-acrililo, o representar un resto de fórmula Z-NH-CO-, donde Z significa un resto hidrocarburo aromático o alifático, en caso dado sustituido, especialmente un resto alquilo inferior sustituido por grupos alcoxi inferior y/o átomos de halógeno, y especialmente significa un resto arilacetilo monocíclico ó ariloxiacetilo,
5. o un resto de alcanilo inferior o alquenoilo inferior, por ejemplo, el resto fenilacetilo, 4-hidroxi-fenilacetilo, feniloxiacetilo, hexanoilo, heptanoilo o 2-hexanoilo, o entonces un resto acilo fácilmente dissociable, especialmente el resto acilo de un semi-éster del ácido carbónico, tal como un resto carbo-alcoxi inferior, por ejemplo, el resto carbo-terc.butoxi ó carbo-terc.pentiloxi, un resto carbo-cicloalcoxi, por ejemplo el resto carbo-adamantiloxi, un resto carbo-fenilalcoxi inferior, por ejemplo, el resto carbo-difenilmetoxi, así como el resto carbo-( $\alpha$ -4-bifenilil- $\alpha$ -metil-etoxi), ó un resto carbo-furilalcoxi inferior, por ejemplo, el resto carbo-furfuriloxi.
- 10.
- 15.
- 20.

Los nuevos compuestos se obtienen, en forma sorprendente, si en un compuesto de fórmula



(configuración del ácido 6-amino-penicilánico), donde X signi-

5 AGO



5. fice un grupo hidroxilo o mercapto sustituido, disociable bajo condiciones neutras o débilmente ácidas, el grupo X se disocia bajo condiciones neutras o débilmente ácidas, en presencia de agua y, si se desea, en un compuesto obtenido, el grupo hidroxilo libre en la posición 2 se oculta, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido con una agrupación ocultamina que lleve grupos funcionales protegidos, estos grupos se liberan, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.
10. Los grupos hidroxilo o mercapto X sustituidos, disociables bajo condiciones neutras o débilmente ácidas, formen junto con la agrupación carbonilo grupos carboxilo protegidos, fácilmente disociables bajo tales condiciones, tal y como se conocen de la química de los aminoácidos, péptidos y de la química de los ácidos 6-aminopenicilínicos y ácidos 7-aminocefalosporínicos.
15. Preferentemente represente el grupo X el resto de fórmula  $-O-R_0$ , donde  $R_0$  significa un resto 2-halógeno-álquilo inferior. Este puede contener uno, dos o varios átomos de halógeno, es decir, átomos de cloro, bromo o yodo, conteniendo los restos 2-cloro- y 2-bromo-álquilo inferior varios, preferentemente 3 átomos de cloro o bien de bromo, mientras un resto 2-yodo-álquilo inferior también puede llevar un solo átomo de yodo. El resto  $R_0$  representa especialmente un resto 2-policloro-álquilo inferior, tal como el resto 2-policloroetilo, en primer lugar el resto 2,2,2-tricloroetilo, así como el resto 2,2,2-tricloro-1-metil-etilo, pero puede significar también por ejemplo, un resto 2-polibromo-álquilo inferior, tal como el resto 2,2,2-tribromoetilo, o un resto 2-yodo-álquilo inferior, por ejemplo, el resto 2-yodoetilo.
- 20.
- 25.
- 30.

5 AGO.



La disociación del grupo X depende de la clase de este grupo y se realiza en forma en si conocida, efectuándose la reacción en presencia de como mínimo un Mol, normalmente de un exceso de agua.

5. Así se puede disociar el grupo preferente de fórmula  $-O-R_0$  mediante tratamiento con un agente de reducción químico en presencia de agua. Aquí se trabaja bajo condiciones benignas, en la mayoría de los casos a temperatura ambiente o hasta bajo refrigeración.
10. Agentes de reducción químicos son, especialmente, los metales reductores, así como los compuestos metálicos reductores, por ejemplo, las aleaciones y amalgamas de metales, así como las sales metálicas fuertemente reductoras. Son especialmente adecuados el cinc, las aleaciones de cinc, por ejemplo, el cinc cúprico, o la amalgama de cinc, además el magnesio, que preferentemente se emplean en presencia de agentes cededores de hidrógeno que, junto con los metales, las aleaciones de metales y amalgamas, sean capaces de producir hidrógeno nascente, el cinc, por ejemplo, ventajosamente en presencia de ácidos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, los ácidos alceno inferior-carboxílicos, en primer lugar el ácido acético, bajo adición de agua, así como de alcoholes acuosos, tales como alcenoles inferiores, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, que en caso dado se pueden emplear junto con un ácido carboxílico orgánico, y las amalgamas de metal alcalino, tales como las amalgamas de sodio o de potasio, o la amalgama de aluminio en presencia de disolventes húmedos, tales como éter o alcenoles inferiores. Sales metálicas fuertemente reductoras son, en primer lugar, los
15. compuestos del cromo-II, por ejemplo, el cloruro del cromo-II
- 20.
- 25.
- 30.



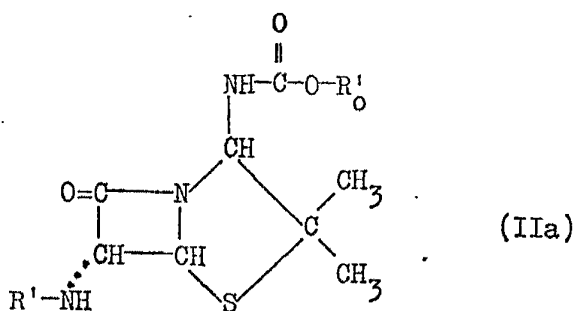
- o el acetato de cromo-II, que preferentemente se emplean en presencia de medios acuosos, conteniendo disolventes miscibles con agua, orgánicos, tales como alcoholes inferiores, ácidos alceno inferior-carboxílicos o éteres, por ejemplo, metanol, etanol, ácido acético, tetrahidrofureno, dioxano, etilenglicoldimetiléter ó dietilenglicol-dimetiléter.
- 5.
- Si se desea, se puede acilar en un compuesto obtenibles según el presente procedimiento, el grupo hidroxil en la posición 2, en forma en si conocida. Para esta finalidad se emplean los agentes de acilación usuales, tales como ácidos o sus derivados capaces de reacción, aquellos, por ejemplo, en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como de un carbodiimide, por ejemplo, carbodiimide dicitclohexílico, y éstos, si es necesario, en presencia de agentes básicos, tal como una base terciaria orgánica, por ejemplo, trietilamina o piridina. Derivados capaces de reacción de ácidos son los anhídridos, inclusive los anhídridos internos, tales como los cetenos, o los isotiocianatos, o los mixtos; especialmente con ésteres del ácido halofórmico, por ejemplo, el cloroformiato de etilo, además los haluros, en primer lugar los cloruros, o los ésteres capaces de reacción, tales como los ésteres con alcoholes que contienen agrupaciones atráedoras de electrones, o fenoles, así como con compuestos N-hidroxil, por ejemplo, clorometanol, p-nitrofenol o N-hidroxisuccinimide.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- La reacción de acilación se puede realizar en presencia o bajo ausencia de disolventes o mezclas de disolventes, si es necesario, bajo refrigeración o calentamiento, en un recipiente cerrado bajo presión y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.



1959

Los productos de partida empleados según el presente procedimiento, de fórmula II, donde Ac también puede significar hidrógeno, son nuevos y representan un ulterior objeto de la presente invención; se refiere esto, en primer lugar, a los compuestos de fórmula II, donde X significa el grupo de fórmula  $-O-R_0$  y, en especial, a los compuestos de fórmula

5.

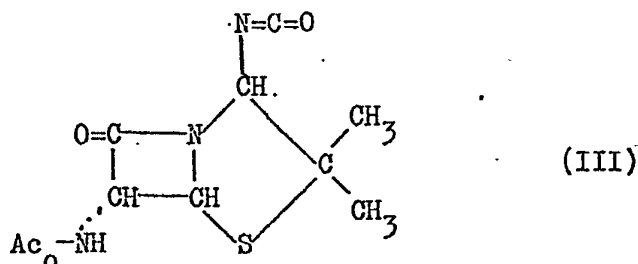


(configuración del ácido 6-aminopenicilánico), donde R' significa hidrógeno o el resto Ac, y  $R_0$  signifique un resto 2-polibromoetilo, así como 2-polibromoetilo o 2-yodoetilo y, en primer lugar, el resto 2,2,2-tricloroetilo.

10.

Estos productos de partida se pueden obtener partiendo preferentemente de los compuestos de 2-isocianato-3,3-dimetil-6-N-Ac<sub>0</sub>-amino-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]hepten-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico) de fórmula

15.



donde Ac<sub>0</sub> tiene el significado de un resto acilo Ac, en el cual los grupos funcionales libres, en caso de existir, estén protegidos, en primer lugar, tratándose un compuesto de fórmula III con un 2 halogeno alcohol inferior de fórmula



- fórmula III con un 2-halógeno-alcohol inferior de fórmula  $R_0-OH$  y, si se desea, en un compuesto obtenido con un grupo 2-monocloro- ó 2-monobromo-alquilo inferior,  $R_0$  se transforma en un grupo 2-yodo-alquilo inferior  $R_0$ , y/o, si se desea, en un compuesto obtenido con un resto acilo  $Ac_0$  que muestra grupos funcionales protegidos, tales grupos se transforman en grupos funcionales libres, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido se disocia un grupo acilamino y, si se desea, el grupo amino libre se acila, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.
5. En el producto intermedio de arriba son los grupos funcionales libres en el resto acilo  $Ac_0$ , que durante la reacción se han de proteger, por ejemplo, en forma en si conocida en primer lugar los grupos libres de hidroxilo, mercapto y amino, así como los grupos carboxi. Estos últimos se pueden proteger, por ejemplo, por transformación en un éster, por ejemplo, fácilmente dissociable bajo condiciones ácidas, tal como un resto metilo polisustituido por restos hidrocarburo, alifáticos o aromáticos, en caso dado sustituidos, tal como el éster de terc.butilo, ó en un éster fácilmente dissociable por reducción, tal como un éster de 2-halógeno-alquilo inferior; especialmente en éster de 2,2,2-tricloroetilo, aquellos, por ejemplo, por transformación en un derivado acílico fácilmente dissociable, tal como un derivado de carbo-alcoxi inferior, dissociable bajo condiciones ácidas, en el cual el resto alquilo inferior en la posición  $\alpha$  esté preferentemente ramificado o, por ejemplo, sustituido por restos hidrocarburo aromáticos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, el derivado de carbo-terc.butiloxi, o un derivado de carbo-2-halógeno-alcoxi inferior, fácilmente dissociable por reducción, tal como el deriva-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



do de cerbo-2,2,2-tricloroetoxi.

5. La reacción con el 2-halógeno-alcenol inferior adecuado, especialmente un 2-halógenoetanol, por ejemplo, con 2,2,2-tricloroetanol, se efectúa, en caso dado, en un disolvente inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo halogenado, tal como tetraclorocarbono, cloroformo o cloruro metilénico, o en un disolvente aromático, tal como benceno, tolueno, clorobenceno, preferentemente bajo calentamiento.

10. Aquí se puede partir de precursores de compuestos de fórmula III, formar estos bajo las condiciones de reacción y obtener así, directamente, los productos de partida deseados. Empleando, por ejemplo, un ézida del ácido 3,3-dimetil-6-N-Ac<sub>0</sub>-amino-7-oxo-4-tia-1-aza-2-biciclo[3,2,0]hepten-carboxílico (configuración del ácido 6-aminopenicilínico) correspondiente, que se puede obtener, por ejemplo, por transformación

15. de un ácido 3,3-dimetil-6-N-Ac<sub>0</sub>-amino-7-oxo-4-tia-1-aza-2-biciclo[3,2,0]hepten-carboxílico (configuración del ácido 6-amino-penicilínico), por ejemplo, de un 6-N-Ac<sub>0</sub>-amino-penicilínico, o de una sal adecuada, especialmente de una sal amónica o

20. del mismo, en un anhídrido mixto (por ejemplo, por tratamiento con haloformiato de alquilo inferior, tal como cloroformiato de etilo, en presencia de un agente básico, tal como trietilamina) y tratamiento de uno de éstos con un ézida de metal, tal como ézida de sodio, o un ézida amónico, por ejemplo

25. ézida benciltrimetilamónica, entonces se descompone un ézida de estos, bajo desarrollo de nitrógeno en presencia o ausencia del 2-halógeno-alcenol inferior, bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, al calentar, en el deseado compuesto isocianato de fórmula III, que generalmente no necesita ser aislado y, en presencia del 2-halógeno-alcenol inferior, se

30.



puede transformarse directamente en el producto de partida deseado.

5. En un compuesto obtenible según el presente procedimiento se puede sustituir en un grupo 2-monocloro- o 2-monobromo-alquilo inferior el átomo de cloro o bien de bromo, por ejemplo, mediante tratamiento con una sal de yodo adecuada, tal como un yoduro de metal alcalino, tal como yoduro potásico, en un disolvente adecuado, tal como acetona.

10. En un producto de partida obtenible según el presente procedimiento se puede disociar un resto acilo, en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con un medio de halogenación adecuada, tal como pentacloruro de fósforo, reacción del cloruro imídico con un alcohol, tal como el alcohol inferior, y disociación del iminoéster, preferentemente bajo condiciones ácidas. El resto acilo de un semiéster adecuado del ácido carbónico, tal como de un resto carbo-alcoxi inferior disociable bajo condiciones ácidas, por ejemplo, el resto carbo-terc.butiloxi así como el resto carbo-terc-pentiloxi, carbo-*o*-mentiloxi o carbo-difenilmetoxi, se puede disociar, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

15. En forma similar se pueden transformar en un compuesto obtenido los grupos funcionales protegidos en un resto acilo en los correspondientes grupos libres.

25. En un producto de partida obtenible en la forma arriba indicada, con grupo amino libre, se puede acilar éste según métodos en sí conocidos, tales como, por ejemplo, un grupo hidroxilo libre en la forma arriba descrita, es decir, mediante tratamiento con un ácido carboxílico libre o funcionalmente modificado, capaz de reacción, por ejemplo, con un cloruro o anhídrido de ácido, en caso dado en presencia de un

30.

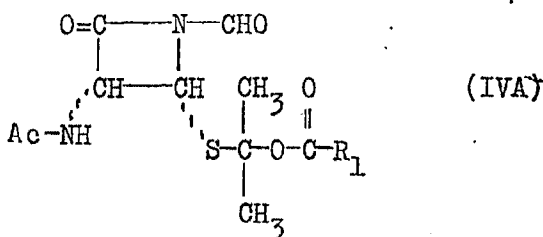


agente de condensación.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse como productos de partida para la obtención de otros compuestos utilizables, bien como productos farmacológicamente activos o bien como productos intermedios.

5.

Se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de compuestos de 1-formil-2α-(2-R<sub>1</sub>-carboniloxi-2-propilmercapto)-3α-(N-Ac-amino)azetidina-4-ona de fórmula



donde R<sub>1</sub> represente un resto orgánico.

10.

Un resto orgánico R<sub>1</sub> es, por ejemplo, un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, tal como uno de los restos de esta clase arriba mencionados, en primer lugar, un resto hidrocarburo alifático o aromático, en caso dado sustituido, tal como uno de los restos correspondientes arriba mencionados, especialmente un resto alquilo inferior, tal como

15.

el resto metilo, o un resto hidrocarburo monocíclico aromático, especialmente un resto fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, como arriba indicado.

20.

Los compuestos de la clase de arriba se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros o de isómeros puros.

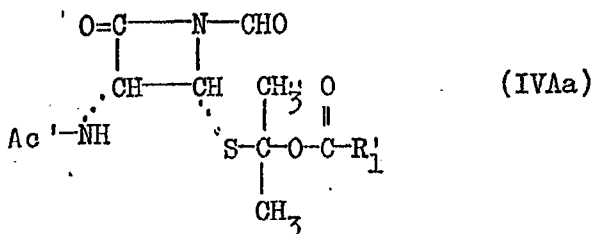
Los compuestos muestran valiosas propiedades farmacológicas; en especial son eficaces en diluciones de hasta un 0,01 % contra las bacterias gram-positivas, tales como Staphylococcus aureus, y, por lo tanto, se pueden emplear como sustancias activas antibacteriales. Sirven también como productos

25.



intermedios para la preparación de varios compuestos, por ejemplo, de eficacia farmacológica.

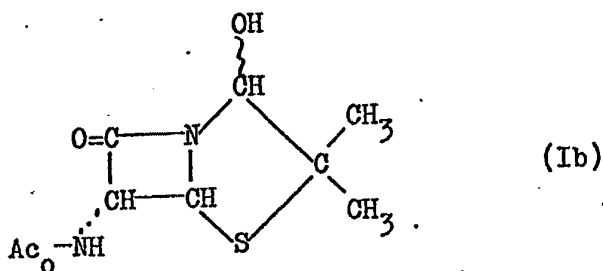
Especialmente valiosos son los compuestos de fórmula



5. donde R'<sub>1</sub> significa un resto alquilo inferior, especialmente el resto metilo, así como un resto fenilo, en caso dado sustituido por grupos de alquilo inferior o alcoxi inferior, o átomos de halógeno.

Los compuestos de arriba se obtienen, si un compuesto de 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-N-Ac<sub>0</sub>-amino-4-tia-1-oxabicyclo [3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-aminopenicilínico) de fórmula

10.



15. se trata con un agente de oxidación cededor de un grupo aciloxi de fórmula -O-C(=O)-R<sub>1</sub> y, si se desea, en un compuesto obtenido con un resto Ac<sub>0</sub>, que muestra grupos funcionales protegidos, tales grupos se liberan y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

Agentes de oxidación cededores de grupos aciloxi de fórmula -O-C(=O)-R<sub>1</sub> son, preferentemente, los carboxilatos



- de metal pesado oxidantes, preferentemente los carboxilatos de plomo-IV, tales como los alcenoatos de plomo-IV, especialmente los alcenoatos inferiores de plomo-IV y, en primer lugar, el tetracetato de plomo, además, el tetrapropionato de plomo o el tetrastearato de plomo, así como los tetrabenzoatos de plomo, en caso dado sustituidos, por ejemplo, el tetrabenzoato de plomo o el tetr-3-bromobenzoato de plomo, además los carboxilatos de talio-III, por ejemplo, el acetato de talio-III, o los carboxilatos de mercurio-II, tales como el acetato de mercurio-II. Si se desea, se pueden formar estos agentes de oxidación in situ, por ejemplo, por reacción de dióxido de plomo u óxido de mercurio-II con un ácido carboxílico orgánico, tal como el ácido acético. Se emplee, como mínimo, la cantidad equivalente del agente de oxidación; normalmente se emplee un exceso.
- 5.
- 10.
- 15.

- Ventajosamente se emplean los carboxilatos de metal pesado de arriba, especialmente los correspondientes de plomo-IV, en presencia de una fuente de luz, trabajándose preferentemente con luz ultravioleta, así como de ondas largas, tales como luz visible, en caso dado bajo adición de sensibilizadores adecuados. Aquí tiene la luz ultravioleta preferentemente un margen de longitud de onda principal superior a 280 m $\mu$ , en primer lugar de aproximadamente 300 m $\mu$  hasta aproximadamente 350 m $\mu$ ; ésta se puede lograr, por ejemplo, mediante filtración adecuada de la luz ultravioleta a través de un filtro correspondiente, por ejemplo, un filtro de cristal, o mediante soluciones adecuadas, tales como soluciones salinas, u otros líquidos absorbentes de luz de ondas más cortas, tales como benceno o tolueno. La luz ultravioleta se produce preferentemente mediante una lámpara de vapor de
- 20.
- 25.
- 30.

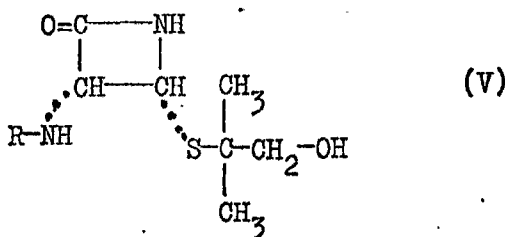


mercurio de alta presión.

5. La reacción de arriba se puede realizar, por ejemplo, tratando un producto de partida de fórmula Ib con la correspondiente cantidad del agente de oxidación cededor de un grupo aciloxi de fórmula  $-O-C(=O)-R_1$ , generalmente en presencia de un diluyente adecuado, tal como benceno, acetonitrilo o ácido acético, si es necesario, bajo refrigeración o calentamiento y/o en una atmósfera de gas inerte bajo iluminación con luz ultravioleta.

10. En un compuesto obtenido se pueden liberar, en forma en sí conocida, los grupos funcionales protegidos, por ejemplo, como indicado.

15. Además se pueden emplear los compuestos según la presente invención de fórmula I asimismo para la obtención de compuestos de  $2\alpha$ -(2-hidroxi-metil-2-propilmercapto)- $3\alpha$ -N-R-amino-azetidín-2-ona de fórmula



donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo Ac, así como los O-ésteres de tales compuestos.

20. Los O-ésteres de los compuestos de fórmula V son, en primer lugar, aquellos con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como los arriba mencionados ácidos carboxílicos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos, en caso dado sustituidos, así como con semiderivados del ácido carbónico, además, también aquellos con ácidos sulfónicos or-

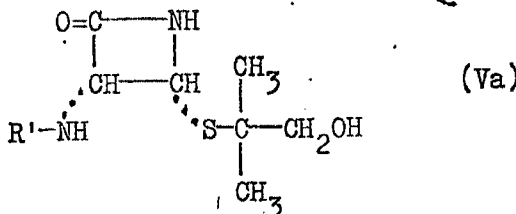
25.



génicos, así como con ácidos inorgánicos, tales como los hidrácidos halogenados, por ejemplo, el ácido clorhídrico o bromhídrico.

5. Los compuestos de la clase de arriba, en los cuales el resto R representa el resto acílico Ac, donde los grupos funcionales libres, en caso de existir en el resto Ac, están preferentemente protegidos, representan valiosos productos intermedios.

10. Especialmente valiosos como productos intermedios son los compuestos de fórmula



15. donde R' significa un átomo de hidrógeno o un resto acilo Ac", donde Ac" tiene el mismo significado como Ac' y además puede significar un resto carbo-alcóxi inferior, conteniendo en la parte alquilo inferior, especialmente en la posición β átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de cloro, tal como el resto carbo-2,2,2-tricloroetoxi, y los O-ésteres del mismo con ácidos alceno inferior-carboxílicos.

20. Los compuestos de fórmula V de arriba se pueden obtener si un compuesto de 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-N-Ac-amino-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona de fórmula I se trata con un agente de reducción hidruro, inerte con relación a las agrupaciones amida y, si se desea, en un compuesto obtenido se esterifica el grupo hidroxilo, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido se disocia una agrupación acilamino y, si se desea, el grupo amino liberado se acila, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido con un resto acilo, que muestre grupos

25.

5 AGO. 1969

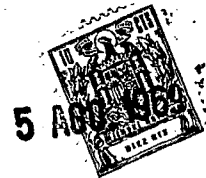


funcionales protegidos, estos grupos se liberan, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se disocia en los distintos isómeros.

5. Agentes de reducción de hidruro, no reductores de una agrupación amida son, en primer lugar, los hidruros boreados, tales como, por ejemplo, diborano y, especialmente, los borohidruros de metal alcalino o alcalino-térreo, ante todo el borohidruro sódico. Asimismo se pueden emplear hidruros de aluminio orgánicos complejos, tales como el hidruro de metal alcalino-tri-alcoxi inferior-aluminio, por ejemplo, el hidruro de litio-tri-terc.butiloxi-aluminio.

10. Estos agentes de reducción se emplean preferentemente en presencia de disolventes adecuados o mezclas de los mismos, borohidruros de metal alcalino, por ejemplo, en presencia de disolventes que lleven agrupaciones hidroxilo o éter, tales como alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol o etanol, así como isopropanol, además tetrahidrofurano o dietilenglicol-dimetiléter, si es necesario, bajo refrigeración o calentamiento.

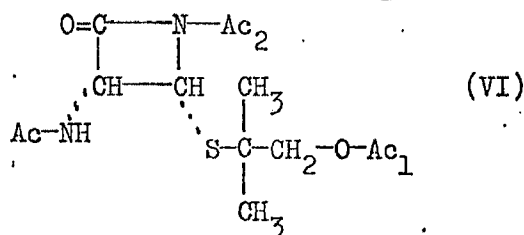
15. En un compuesto así obtenido se puede, en forma en sí conocida, por ejemplo, según los procedimientos arriba descritos, esterificar el grupo hidroxilo libre y/o disociar un grupo acilamino y, si se desea, volver a acilar; los grupos funcionales protegidos se pueden liberar, por ejemplo, como antes indicado. La transformación del grupo hidroxilo libre en un grupo hidroxilo esterificado por un ácido inorgánico, especialmente el hidrácido halogenado, se puede realizar en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con los agentes de halogenización usuales, tales como haluros del azu



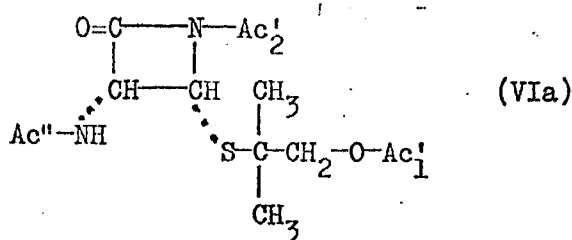
fre y del fósforo, por ejemplo, cloruro tionílico y oxiclорuro de fósforo.

Como se ha mencionado se emplean los compuestos de fórmula V como productos intermedios. Estos se pueden transformar, entre otros, en compuestos de fórmula

5.



en la que cada uno de los grupos  $\text{Ac}_1$  y  $\text{Ac}_2$  significa el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, especialmente en compuestos de fórmula



donde cada uno de los restos  $\text{Ac}'_1$  y  $\text{Ac}'_2$  significa un resto alcenoilo inferior. Estos compuestos son eficaces contra las bacterias gram-positivas, especialmente contra Staphylococcus aureus, y se pueden emplear en forma correspondiente como compuestos de efecto antibacteriel.

10.

Estos se obtienen si los compuestos de fórmula V, en la que R significa un resto acilo Ac, en el que los grupos funcionales libres, en caso dado existentes, pueden estar protegidos, o los O-ésteres de los mismos, se acilan con ácidos carboxílicos a temperatura más elevada. Como agente de acilación se emplean ácidos carboxílicos, en primer lugar, sin embargo, sus derivados funcionales, capaces de reacción,

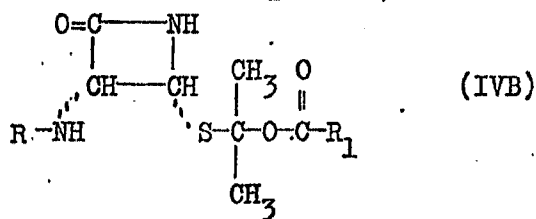
15.

20.



- tales como los arriba descritos, especialmente los anhídridos o haluros, tales como los cloruros, y se trabaje preferentemente a temperaturas de unos 40°C hasta unos 150°C, especialmente en un intervalo de temperaturas desde unos 60°C hasta unos 120°C y, si es necesario, en presencia de un agente de condensación adecuado para fines de acilización, un ácido carboxílico libre, por ejemplo, en presencia de un carbo-diimide, tal como dicitclohexilcarbodiimide, y un derivado funcional, cepez de reacción, de un ácido carboxílico orgánico, en presencia de una base orgánica, especialmente terciaria, tal como piridina.

- Además, los compuestos de fórmula V, donde R significa el resto acilo Ac<sub>0</sub>, y sus O-ésteres, especialmente aquellos con ácidos carboxílicos orgánicos, así como los derivados del ácido carbónico, se pueden transformar, mediante tratamiento con agentes de oxidación, cededores de un grupo aciloxi de fórmula -O-C(=O)-R<sub>1</sub>, y, si se desea, después de liberar los grupos funcionales, en caso dado protegidos, en el resto acilo Ac<sub>0</sub> y/o disociación de la agrupación acilamino y, en caso dado, acilación del grupo amino, en los compuestos de fórmula

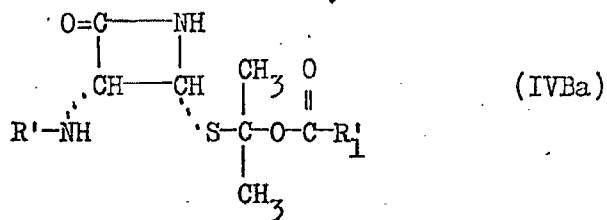


- Los compuestos de este tipo son, como aquellos de fórmula IVA, en dilución hasta un 0,01 %, eficaces contra las bacterias gram-positivas, tales como Staphylococcus aureus, y se pueden emplear en forma correspondiente como sustancias acti-



vas antibacteriales. Son, además, adecuados como productos intermedios para la preparación de valiosos compuestos, por ejemplo farmacológicos, o como productos intermedios.

5. Especialmente valiosos, en primer lugar como productos intermedios, son los compuestos de fórmula



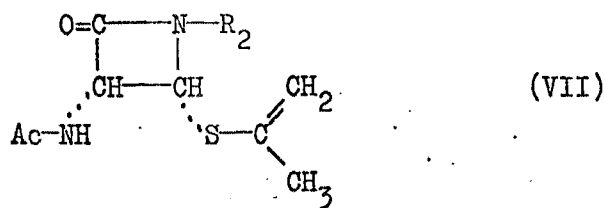
donde R' y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados.

10. En la preparación de los compuestos de fórmula IVB, partiendo de aquellos de fórmula V, se emplea como agente de oxidación cededor de grupos aciloxi, en primer lugar, los carboxilatos de metal pesado oxidantes arriba mencionados, especialmente los alcenoatos de plomo-IV y, preferentemente, el tetraacetato de plomo, empleando, como ya indicado, como mínimo una cantidad equivalente, generalmente un exceso del agente de oxidación y trabajando ventajosamente en presencia

15. de una fuente de luz, en primer lugar de luz ultravioleta, y de un disolvente o diluyente adecuado.

Los compuestos de fórmula IVA y IVB representan, como ya se ha indicado, unos compuestos que son adecuados para la preparación de compuestos farmacológicamente activos o como productos intermedios, especialmente de los compuestos de

20. 1-R<sub>2</sub>-2α-isopropenilmercapto-3α-Ac-amino-azetidín-4-ona de fórmula





donde R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo formilo.

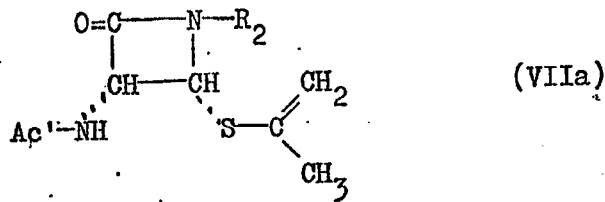
Los compuestos de la clase de arriba se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros o de isómeros puros.

5.

Los compuestos de fórmula VII muestran valiosas propiedades farmacológicas; en especial son, en diluciones hasta un 0,01 %, eficaces contra bacterias gram-positivas, tales como Staphylococcus aureus, y, por lo tanto, se pueden emplear como sustancias activas antibacteriales. Sirven, en primer lugar, como productos intermedios para la preparación de valiosos compuestos, por ejemplo, de eficacia farmacológica.

10.

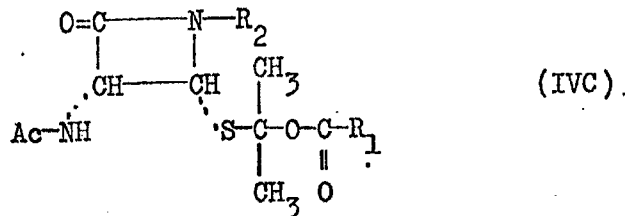
Especialmente valiosos son los compuestos de fórmula



donde Ac' tiene el significado arriba indicado.

15.

Los compuestos de fórmula VII se pueden obtener, si los compuestos de fórmula



se descomponen térmicamente, y, si se desea, en un compuesto obtenido se disocia un grupo formilo R<sub>2</sub>, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido con un resto acilo que lleve grupos funcionales protegidos, estos grupos se liberan, y/o, si se de-



señ, una mezcla de isómeros se descompone en los distintos isómeros.

5. La descomposición térmica del producto de partida se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente inerte o en una mezcla de disolventes, especialmente de un hidrocarburo adecuado, tal como un hidrocarburo alifático o aromático, por ejemplo, éter de petróleo de alto punto de ebullición, benceno, tolueno, xileno, a temperaturas de unos 50°C hasta unos 150°C, preferentemente de unos 70°C hasta unos 120°C.
10. Aquí se puede trabajar, si se desea, en una atmósfera de gas inerte, tal como de nitrógeno.

15. En un compuesto de fórmula VII, así obtenible, en el cual  $R_2$  signifique un resto formilo, se puede sustituir éste por hidrólisis, alcoholisis, amonólisis o aminólisis, así como por tratamiento con un agente de descarbonilización propiamente dicho, por hidrógeno. La hidrólisis se puede realizar, por ejemplo, mediante tratamiento con una base inorgánica adecuada, tal como un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido o carbonato sódico, potásico, cálcico o de bario, así como un hidrogenocarbonato de metal alcalino, por ejemplo, bicarbonato sódico o potásico, en medio acuoso. La alcoholisis con alcoholes, tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, metanol o etanol, así como mercaptanos, se efectúa preferentemente en presencia
20. de alcoholatos o tiolatos correspondientes, tales como alcanolatos inferior de metal alcalino, por ejemplo, metilato o etilato de sodio, así como acilatos debilmente básicos, tales como alcanostatos inferiores de metal alcalino, por ejemplo, acetato de sodio.
- 25.



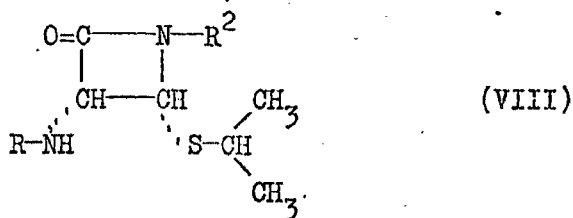
- La aminólisis con amoniaco, así como con hidróxidos amónicos cuaternarios, por ejemplo, hidróxido benciltrimetilamónico o hidróxido tetrabutilamónico, conduce asimismo a la eliminación de un grupo formilo  $R_2$ . Al emplear amoniaco se trabaja, por ejemplo, en un sistema de dos fases; se aplica aquí el amoniaco, que se emplea preferentemente en forma de una solución acuosa, en débil concentración en la fase orgánica y produce la disociación del grupo formilo. La aminólisis se puede realizar con aminas, especialmente aminas primarias o secundarias, en primer lugar, aminas alifáticas o aromáticas, por ejemplo, etilamina, dietilamina, pirrolidina o anilina.
- 5.
- 10.

- Agentes de descarbonilización, propiamente dicho, son, por ejemplo, los compuestos de metal de transición complejos, que junto con el monóxido de carbono son capaces de formar un complejo estable, tales como los tris-fosfil-rodio-haluros trisustituídos, por ejemplo, el cloruro de tris-(trifenil)-fosfin-rodio. Se emplean preferentemente en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, benceno, o en una mezcla de disolventes, trabajándose, si se desea, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.
- 15.
- 20.

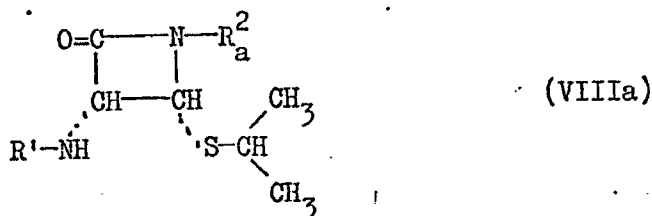
- La eliminación del grupo formilo, que se efectúa, por ejemplo al emplear un agente de descarbonilización, preferentemente a temperatura más elevada, se puede realizar también directamente en el producto de partida de fórmula IV/ bajo estas condiciones se presenta la descomposición térmica bajo formación del resto isopropenilo y el grupo formilo se sustituye simultáneamente por hidrógeno.
- 25.



Los compuestos, que se pueden obtener empleando los de la fórmula VII como producto de partida, son, por ejemplo, aquellos de fórmula



especialmente de fórmula



5. donde  $\text{R}^2$  significa un átomo de hidrógeno ó el resto acilo  $\text{Ac}_2$  de un ácido carboxílico orgánico, especialmente uno de los ácidos carboxílicos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos arriba mencionados, en caso
10. dado sustituidos, así como el resto acilo de un semi-derivado del ácido carbónico, y  $\text{R}_a^2$  significa un átomo de hidrógeno o el resto acilo  $\text{Ac}'_2$  de un ácido alcano inferior-carboxílico, inclusive el ácido fórmico.

15. Los compuestos de la clase de arriba, especialmente aquellos en los cuales  $\text{R}$  y  $\text{R}^2$ , o bien  $\text{R}'$  y  $\text{R}_a^2$  significan grupos acilo, tienen varias propiedades farmacológicas; especialmente son, en concentraciones hasta un 0,01 %, eficaces contra las bacterias gram-positivas, tales como Staphylococcus aureus, y, por esta razón, se pueden emplear en forma

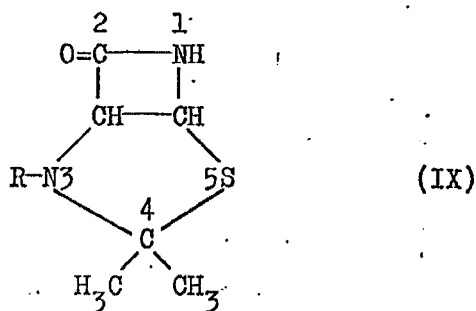


correspondiente. Sirven asimismo como productos intermedios, tal como para la preparación de valiosos compuestos, por ejemplo, de eficacia farmacológica.

- Se pueden obtener si, en los compuestos de fórmula VII, se satura el grupo isopropenílico y, si se desea, en un compuesto obtenido se disocia el grupo formilo, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido se ocila el átomo de nitrógeno de la agrupación lactams, que lleve el hidrógeno, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido se disocia una agrupación ocilamino y, si se desea, el grupo amino liberado se ocila, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido con un resto que muestre grupos funcionales protegidos, éstos grupos se liberan, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros se separa en los distintos isómeros,
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- Le reducción del resto isopropenílico en el producto de partida de fórmula VII se efectúa preferentemente mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, conteniendo, por ejemplo, paladio o platino, si es necesario, bajo presión más elevada y/o bajo calentamiento.
- Un grupo formilo  $R_2$  se puede sustituir por hidrógeno, según el método arriba descrito, mientras en un compuesto obtenible según el presente procedimiento, si se desea, una agrupación ocilamino adecuada se disocia como indicado y, si se desea, se puede ocilar un grupo amino libre así formado; los grupos funcionales protegidos se pueden liberar, por ejemplo, como arriba mencionado.
- Los compuestos de fórmula VII, en primer lugar aquellos en los cuales Ac represente un resto ocilo  $Ac^O$  fácilmente disociable, especialmente bajo condiciones ácidas, tal co-



- mo un resto acílico adecuado de un semi-éster del ácido carbónico, por ejemplo, un resto carbo-alcoxi inferior, en caso dado sustituido en la parte alquilo inferior, preferentemente en su posición α, así como un resto carbo-alquilenoxi inferior, carbocicloalcoxi, carbo-feniloxi ó carbofenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido en la parte alqueno inferior, cicloalquilo, fenilo o bien fenilalquilo inferior, o un resto carbo-alcoxi inferior que muestre en la parte alquilo inferior, preferentemente en la posición α, un grupo heterocíclico de carácter aromático y R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, se pueden transformar, además, en los compuestos de fórmula
- 5.
- 10.



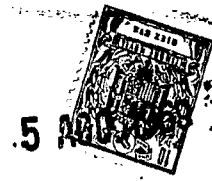
- especialmente en aquellos en los cuales R tiene el significado de R'; los compuestos de este tipo son conocidos, por ejemplo como valiosos productos intermedios en la preparación sintética de compuestos del ácido 7-acilamino-cefaloesporínico; véanse, por ejemplo, las patentes austríacas 263.768 y 264.537.
- 15.

- Estos se obtienen si los compuestos de fórmula VII, donde Ac significa preferentemente uno de los restos Ac<sup>0</sup> fácilmente disociables, arriba mencionados, y R<sub>2</sub> significa un hidrógeno, se trata con un ácido oxigenado fuerte y, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula IX con un átomo de ni-
- 20.



trógeno sin sustituir en la posición 3, éste se oculta.

- El cierre de anillo se puede lograr mediante tratamiento con un ácido oxigenado fuerte, inorgánico u orgánico, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos, especialmente un ácido alcano inferior-carboxílico fuerte, preferentemente sustituido por átomos de halógeno, tal como un ácido  $\alpha$ -halógeno-acético ó  $\alpha$ -halógeno-propiónico, donde halógeno significa preferentemente fluor, así como cloro, en primer lugar, el ácido trifluoroacético, trabajándose en presencia o bajo ausencia de un disolvente inerte, tal como dioxano, o de una mezcla de disolventes, y, si es necesario, bajo refrigeración, por ejemplo, a temperaturas de unos  $-30^{\circ}$  hasta unos  $+10^{\circ}$  y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.
5. La acilación de un átomo de nitrógeno sin sustituir en un compuesto obtenible según el presente procedimiento, se puede realizar, por ejemplo, como arriba descrito, si se desea, por etapas.
10. Las mezclas de isómeros, obtenibles según el procedimiento de arriba, se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en si conocidos, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía de adsorción (cromatografía de columnas o de capa delgada) u otros procedimientos de separación conocidos. Los racematos obtenidos con grupos formadores de sal, en los que con respecto a la disociación de racematos se pueden introducir en la forma usual pesajeramente sustituyentes adecuados, se pueden separar en los antipodas en la forma usual, por ejemplo, mediante formación de una mezcla de sales diastereoisómeros con agentes formadores de sal ópticamente activos, separación de la mezcla en
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



las sales diastereoisómeras y transformación de las sales separadas en los compuestos libres, o por cristalización fraccionada en disolventes ópticamente activos.

- Los procedimientos de arriba comprenden también
5. aquellas formas de ejecución según las cuales los compuestos que se obtienen como productos intermedios se emplean como sustancias de partida y las restantes etapas de reacción se realizan con éstas, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además, los productos de partida se pueden emplear en forma de derivados, por ejemplo, de sales, o formar
10. durante la reacción.

La invención comprende asimismo los nuevos productos intermedios, así como los procedimientos para su preparación.

15. Preferentemente se empleen aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes.

- Los compuestos de la presente invención, con efectos farmacológicos, se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en mezcla, junto con un material excipiente farmacéutico, sólido o líquido, y que sea adecuado para la administración enteral o parenteral. Sustancias excipiente adecuadas, que son inertes con
20. relación a las sustancias activas, son, por ejemplo, el agua, la gelatina, los sacáridos, tales como la lactosa, glucosa o sucrosa, las féculas, tales como la fécula de maíz, de trigo o de morante, el ácido esteárico o las sales del mismo, tales como el estearato de magnesio o de calcio, el talco,
25. las grasas y aceites vegetales, el ácido algínico, los
- 30.

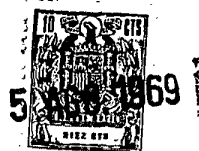
5 AGO. 1941



alcoholes bencílicos, los glicoles y otras sustancias excipientes conocidas. Los preparados se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios, o en forma líquida, por ejemplo, como soluciones, suspensiones o emulsiones.

Pueden estar esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes de conservación, de estabilización, de hmedtación o de emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, pueden contener otras sustancias de aplicación farmacológica. Los preparados farmacéuticos, que asimismo estén comprendidos por la presente invención, se pueden preparar en forma en si conocida.

La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.



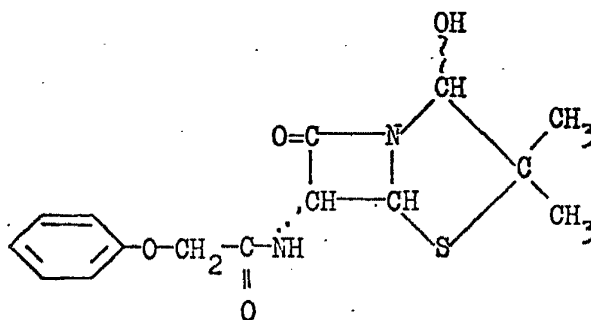
Ejemplo 1

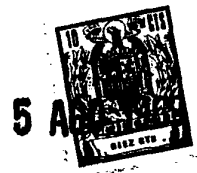
5. Una solución de 3 g de 2-(N-carbo-2,2,2-tricloroetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-feniloxi-acetil-amino)-4-tis-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona cristalina en 65 cc de ácido acético acuoso al 90 % y 30 cc de dimetilformamida se mezcla, en el plazo de 20 minutos, bajo enfriamiento, con hielo, con 32,6 g de polvo de cinc y se agita durante 20 minutos. El exceso en cinc se separa por filtración y el residuo de filtración se lava con benceno; el filtrado se diluye con 450 cc de benceno, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y agua, se seca y se evapora bajo presión reducida. El residuo se limpia en una columna de 45 g de gel de sílice lavado con ácido. Se eluye con 100 cc de benceno y 400 cc de una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo y se obtienen productos espesores. Con 100 cc de una mezcla 4:1 de benceno y acetato de etilo se extrae por lavado el material de partida y con otros 500 cc de la mezcla 4:1 de benceno y acetato de etilo, y con 200 cc de una mezcla 2:1 de benceno y acetato de etilo se obtiene el 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tis-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico) de fórmula

10.

15.

20.





que cristalice espontáneamente como hidrato y, después de triturar con éter saturado de agua, funde sin exactitud en la zona entre 62-85°.

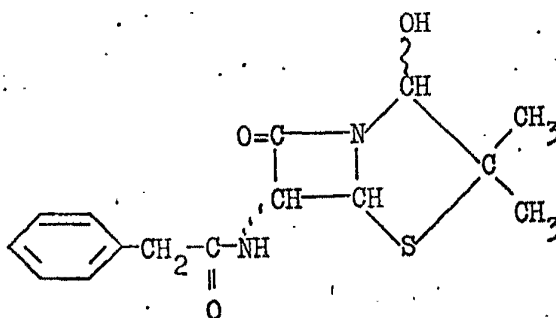
5. Si se emplea producto de partida cromatografiado, pero no cristalino, y se reduce en ácido acético diluido sin adición de dimetilformamida, se obtiene el producto puro que funde a 62-70°; cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf : 0,35 en mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 2,93  $\mu$ , 3,09  $\mu$ , 3,65  $\mu$ , 5,96  $\mu$ , 6,29  $\mu$ , 6,65  $\mu$ , 6,75  $\mu$ , 8,57  $\mu$ , 9,27  $\mu$ , 10,00  $\mu$  y 11,95  $\mu$ .

### Ejemplo 2

15. Una solución de 2,49 g de 2-(N-carbo-2,2,2-tricloroetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo [3,2,0]hepten-7-ona en 50 cc de dimetilformamida, 25 cc de ácido acético y 5 cc de agua, se prepara a temperatura ambiente, después se enfría a 0° y, bajo agitación, se mezcla en el plazo de 10 minutos, en porciones, con un total de 25 g de polvo de cinc. Se agite durante 20 minutos a 0°, después se pesa la mezcla por filtración a 500 cc de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y el residuo de filtración se lava con 25 cc de ácido acético. El filtrado se extrae 3 veces, cada una con 300 cc de benceno; los extractos orgánicos se lavan con agua, solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y agua, se reúnen, se seca y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 45 g de gel de sílice lavado con agua. Se extraen fracciones
- 20.
- 25.



- de cada vez 100 cc, lavando con 300 cc de benceno, 300 cc de una mezcla 9:1, 500 cc de una mezcla 4:1, 600 cc de una mezcla 2:1 y 200 cc de una mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo y 100 cc de acetato de etilo. Las fracciones 8 y 9 contienen producto de partida cristalino, mientras el 2-
5. hidroxil-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico) de fórmula



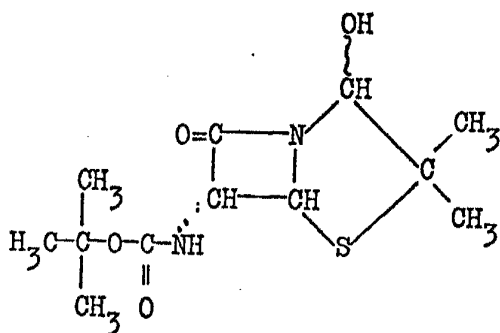
- se obtiene de las fracciones 11-15 como aceite incoloro;
10. espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico):  
Bandas características en 2,90  $\mu$ , 3,05  $\mu$ , 5,64  $\mu$ , 5,99  $\mu$ , 6,70  $\mu$  y 9,28  $\mu$ .

Ejemplo 3

- Una solución de 0,5 g de 2-(N-carbo-2,2,2-tricloroetoxi-
15. amino)-3,3-dimetil-6-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración de ácido 6-amino-penicilánico) en 5 cc de terc.-butanol, se diluye con 4 cc de ácido acético y 1 cc de agua. Después de enfriar en un baño de hielo se agregan, bajo agitación, en el plazo
20. de 15 minutos y en pequeñas porciones, 5 g de polvo de cinc. Se agite durante otros 30 minutos a 0° y después se pase



- por filtración a 70 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico. El residuo se lava con cloruro metilénico y la fase acuosa del filtrado se extrae con el mismo disolvente. Los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora bajo presión reducida. El producto en bruto, así obtenido, se puede limpiar mediante cromatografía en 10 g de gel de sílice lavado con ácido, lavando primeramente con una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo y después con la misma mezcla de disolventes y una mezcla 4:1 de benceno y acetato de etilo se eluye la
5. 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico) de fórmula
- 10.

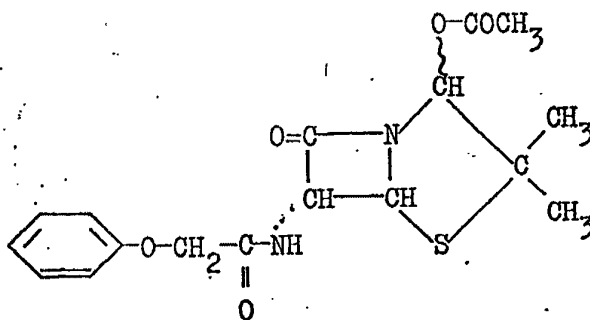


- como aceite incoloro. Este cristaliza en una mezcla de éter y pentano, p.f. 106-110° (sinterización a partir de 100°);  $[\alpha]_D^{20} = \pm 115^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,858 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf = 0,53 en mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 2,91  $\mu$ , 3,04  $\mu$ , 5,64  $\mu$ , 5,84  $\mu$ , 6,68  $\mu$ , 7,33  $\mu$  y 8,60  $\mu$ .
- 15.
- 20.

Ejemplo 4



5. Una solución de 0,14 g de 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona en 2 cc de benceno seco se mezcla con 1 cc de anhídrido acético y 0,2 cc de piridina y se calienta durante 2 horas a 50°. Después se evapora bajo presión reducida y el residuo se limpia por cromatografía en un 1 g de gel de sílice lavado con ácido. Se eluye con 10 cc de benceno y 40 cc de una mezcla 19:1 de benceno y acetato de etilo y se obtiene así la 2-acetiloxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-aminopenicilánico) pura, de fórmula
- 10.



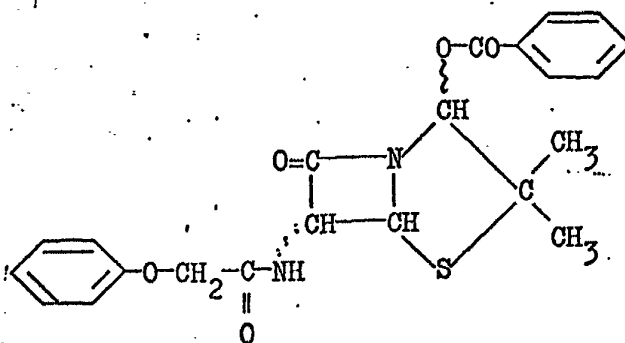
15. que, después de cristalizar en una mezcla de éter y pentano y recristalizar en éter, funde a 129-131°;  $[\alpha]_D^{20} = +85^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,135 en cloroformo); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,05  $\mu$ , 5,61  $\mu$ , 5,74  $\mu$ , 5,94  $\mu$ , 6,28  $\mu$ , 6,64  $\mu$ , 6,72  $\mu$ , 8,32  $\mu$  y 9,62  $\mu$ .

Ejemplo 5

20. Una solución de 0,132 g de 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona en



- 2 cc de benceno se mezcla con 0,75 cc de una solución de 10 cc de 1 cc de cloruro benzóico en benceno y con 0,1 cc de piridina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, después se diluye con benceno y se lava con ácido clorhídrico 0,5-N, solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y agua. Las soluciones de lavado acuosas se lavan con benceno; las soluciones bencénicas reunidas se secan y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 2,5 g de gel de sílice lavado con ácido, extrayéndose por lavado con 60 cc de benceno las impurezas volátiles y eluyendo con 15 cc de una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo la 2-benzoiloxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico) de fórmula
- 10.



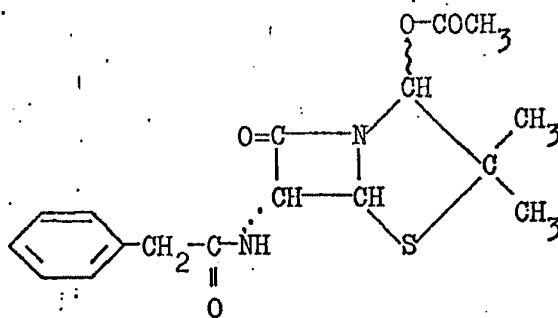
15. que se obtiene como producto amorfo débilmente amarillento; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,05/u, 5,60/u, 5,80/u, 5,92/u, 6,26/u, 6,62/u, 6,70/u, 8,28/u, 8,50/u, 9,20/u, 9,36/u y 10,20/u.

20. Ejemplo 6

5 AGR 1952



5. Una solución de 0.14 g de 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona en 2 cc de benceno anhídrido se mezcla con 1 cc de anhídrido acético y 0,2 cc de piridina y la mezcla se calienta durante 2 horas a 50°, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se filtra a través de una columna de 10 g de gel de sílice lavado con ácido; con 30 cc de una mezcla 19:1 de benceno y acetato de etilo y 10 cc de una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo, se eluye la 2-acetiloxi-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico) amorfo de fórmula
- 10.



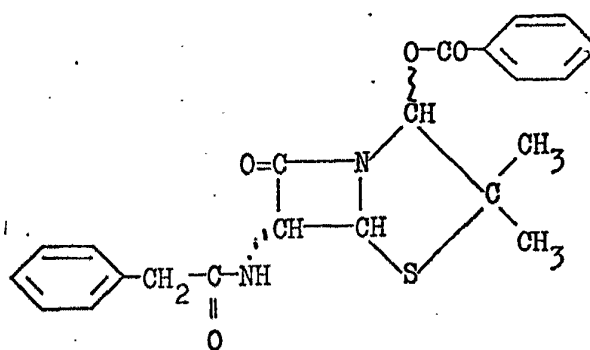
- espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico):  
Bandas características en 3,06/μ, 5,62/μ, 5,76/μ, 5,98/μ,  
6,70/μ, 7,35/μ, 8,28/μ y 9,60/μ; el producto contiene aproximadamente un 10 % del compuesto epímero en la posición 2.
- 15.

Ejemplo 7

- Una solución de 0,123 g de 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona en 2 cc de benceno anhídrido se mezcla con 0,1 cc de piridina y con 0,75 cc de una solución de 10 cc de 1 cc de cloruro
- 20.



- benzoílico en benceno y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye con benceno, la solución se lava con ácido clorhídrico 0,5-N, una solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y agua y los líquidos de lavado acuosos se extraen con benceno. Las soluciones orgánicas se reúnen, se secan y se concentran bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 2,5 g de gel de sílice lavado con ácido. La 2-benzoyloxi-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tis-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico)-de fórmula
- 10.



- se obtiene por lavado con una mezcla 19:1 y una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo como aceite amarillo; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,03/u, 5,60/u, 5,80/u, 5,97/u, 6,65/u, 9,18/u, 9,34/u, 9,72/u y 10,15/u.
- 15.

Los productos de partida empleados en los ejemplos anteriores se pueden obtener como sigue:

#### Ejemplo 8

- Una solución de 2,625 g de penicilina-V en 30 cc de tetrahidrofureno se mezcla, bajo agitación y enfriando a  $-10^{\circ}$ ,
- 20.



5 AGO. 1959

con 5,31 cc de una solución de 10 cc de 2 cc de trietilamina en tetrahidrofurano. Después se agregan lentamente 3,6 cc de una solución de 10 cc de 2 cc de cloroformiato de etilo en tetrahidrofurano, a  $-10^{\circ}$  y terminada la adición se agita durante 90 minutos a  $-10^{\circ}$  hasta  $-5^{\circ}$ .

5

La mezcla de reacción se trata con una solución de 0,51 g de azida sódica en 5,1 cc de agua, se agita durante 30 minutos a  $0^{\circ}$  hasta  $-5^{\circ}$  y se diluye con 150 cc de agua de hielo. Se extrae 3 veces con cloruro metilénico; los extractos orgánicos se lavan con agua, se seca y  $25^{\circ}$  se evapora bajo presión reducida. Se obtiene así el azida de la penicilina-V amorfa como aceite debilmente amarillento; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,04/ $\mu$ , 4,70/ $\mu$ , 5,61/ $\mu$ , 5,82/ $\mu$  (escalón), 5,93/ $\mu$ , 6,26/ $\mu$ , 6,71/ $\mu$ , 8,50/ $\mu$  y 9,40/ $\mu$ .

10.

15.

Una solución de 2,468 g del azida de la penicilina-V en 30 cc de benceno se calienta durante 30 minutos a  $70^{\circ}$ . La 2-isocianato-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilénico) pura se puede obtener evaporando la solución bajo presión reducida; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,03/ $\mu$ , 4,46/ $\mu$ , 5,59/ $\mu$ , 5,93/ $\mu$ , 6,26/ $\mu$ , 6,62/ $\mu$ , 6,70/ $\mu$ , 7,53/ $\mu$ , 8,28/ $\mu$ , 8,53/ $\mu$ , 9,24/ $\mu$  y 9,40/ $\mu$ .

20.

25.

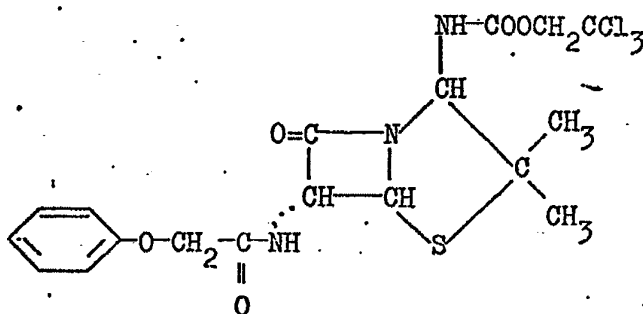
La solución de arriba de la 2-isocianato-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona se mezcla con 3,4 cc de una solución de 10 cc de 2 cc de 2,2,2-tricloroetanol en benceno y la mezcla de reacción se mantiene durante 95 minutos a  $70^{\circ}$ . El disolvente se retira bajo presión reducida y el residuo se

30.



5 AGO. 1959

- limpie en 40 cc de gel de sílice (columna), lavado con ácido. Con 300 cc de benceno y 300 cc de una mezcla 19:1 de benceno y acetato de etilo se retiran por lavado los productos secundarios y la 2-(N-carbo-2,2,2-tricloroetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico) pura, de fórmula

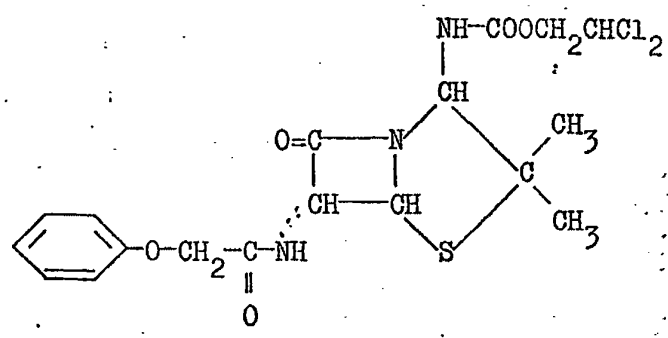


- se eluye con 960 cc de una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo. El producto funde, después de recristalizar en una mezcla de éter y pentano, a 169-171° (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$  (c = 1,015 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf = 0,5 en mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,05  $\mu$ , 5,62  $\mu$ , 5,77  $\mu$ , 5,93  $\mu$ , 6,27  $\mu$ , 6,62  $\mu$ , 6,70  $\mu$ , 8,30  $\mu$ , 9,23  $\mu$  y 9,50  $\mu$ .

- En lugar de la 2-(N-carbo-2,2,2-tricloroetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona arriba mencionada se puede emplear, como producto intermedio, también la correspondiente 2-(N-carbo-2,2-dicloroetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico) de fórmula



5 AGO. 1969



- que, después de recrystalizar en cloruro metilénico y éter, funde a 145 - 147°;  $[\alpha]_D^{20} = +89^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,963 en cloroformo); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,03  $\mu$ , 5,60  $\mu$ , 5,78  $\mu$ , 5,93  $\mu$ , 6,27  $\mu$ , 6,60  $\mu$ , 6,72  $\mu$ , 8,28  $\mu$  y 9,51  $\mu$ .
- 5.

Ejemplo 9

- 15 cc de un intercambiador de iones del tipo ácido sulfónico (forma H<sup>+</sup>) se transformen, mediante tratamiento con una solución de 5 cc de trietilamina en 100 cc de agua, en la forma de sal trietilamónica, la columna se lava neutro con 300 cc de agua y se trata con una solución de 2 g de la sal sódica de la penicilina-G en 10 cc de agua y a continuación se eluye con agua. Se toman 45 cc y la solución se liofiliza a una presión de 0,01 mm Hg. La sal trietilamónica en bruto de la penicilina-G así obtenida se disuelve en cloruro metilénico, la solución se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora.
- 10.
- 15.

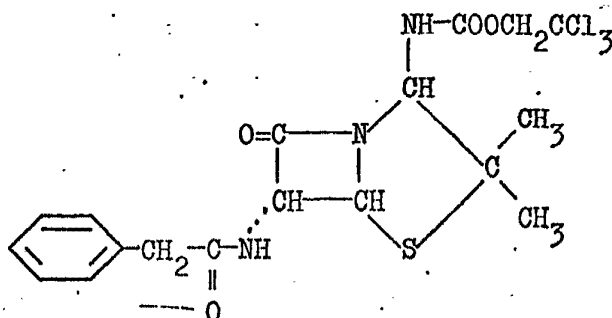
Una solución de la sal trietilamónica de la penicilina-G así obtenida en una mezcla de 40 cc de cloruro metilénico y 40 cc de tetrahidrofurano se enfría a -10° y

20.



5 AGO. 1969

- lentamente se mezcla bajo agitación con 2,9 cc de una solución de 10 cc de 2 cc de cloroformato de etilo en tetrahidrofureno. Se agita durante 90 minutos a  $-5^{\circ}$  hasta  $0^{\circ}$ , se mezcla entonces con una solución de 0,395 g de azida sódica en 4 cc de agua y la mezcla se agita durante 30 minutos a  $-5^{\circ}$  hasta  $0^{\circ}$ . Se diluye con 100 cc de agua de hielo y se extrae tres veces, cada una con 75 cc de cloruro metilénico; los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan y se evaporan a temperatura ambiente bajo presión reducida. Se obtiene así la azida de la penicilina-G amorfo, espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) Bandas características en  $3,05/\mu$ ,  $4,71/\mu$ ,  $5,62/\mu$ ,  $5,80/\mu$ ,  $5,94/\mu$ ,  $6,69/\mu$  y  $8,50/\mu$ .
- Una solución de 1,72 g del azida de la penicilina-G en 30 cc de benceno se mezcla con 1,5 cc de 2,2,2-tricloroetanol y se agita durante 25 horas a  $70^{\circ}$ . Durante los primeros 15 minutos se observa un desarrollo regular de nitrógeno y después de algunas horas se separa el producto de la solución. Se diluye bajo agitación con 60 cc de hexano se enfría y se filtra después de 15 minutos. El residuo de filtración se lava con una mezcla 2:1 de benceno y hexano y con éter frío. Se obtiene así la 2-(N-carbo-2,2,2-tricloroetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilénico) pura de fórmula





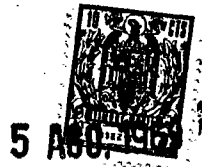
5 AGO. 1969

que funde a  $223-223,5^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +172^{\circ}$  ( $c = 1,018$  en etanol); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en  $3,04/\mu$ ,  $5,61/\mu$ ,  $5,77/\mu$ ,  $6,57/\mu$ ,  $6,70/\mu$ ,  $8,30/\mu$ ,  $9,17/\mu$ ,  $9,62/\mu$  y  $11,85/\mu$ .

5. El producto se puede obtener también si 0,03 g del azida de la penicilina-G se calientan en 2 cc de benceno durante 20 minutos a  $70^{\circ}$  y mediante evaporación de la mezcla de reacción, bajo presión reducida, se obtiene la
10. 2-isocianato-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en  $3,06/\mu$ ,  $4,48/\mu$ ,  $5,62/\mu$ ,  $5,96/\mu$  y  $6,70/\mu$ ; y éste se transforma según el procedimiento indicado en el ejemplo 8 mediante reacción
15. con 2,2,2-tricloroetanol en la 2-(N-carbo-2,2,2-tricloroetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico) deseada.

Ejemplo 10

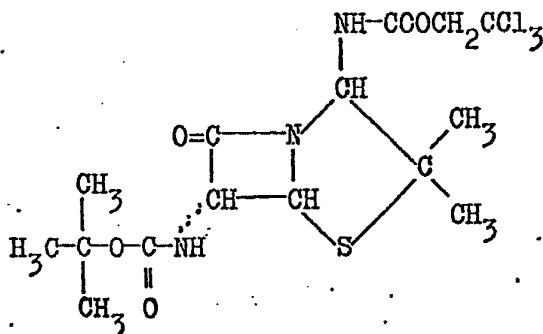
20. Una suspensión de 0,5 g de ácido 6-amino-penicilánico en bruto en 4 cc de cloroformo (recien destilado sobre pentóxido de fósforo) se trata con 1 cc de hexametildisilazano de fórmula  $[(CH_3)_3Si]_2NH$  y 1 cc de cloroformo secado sobre pentóxido de fósforo; la mezcla de reacción se hierve durante
25. 2 1/2 horas bajo exclusión de la humedad del aire, al reflujo, después se enfría a  $0^{\circ}$  y, después de agregar 1,7 cc de una solución de 10 cc de 2 cc de trietilamina en cloroformo, se trata con 0,385 g de fluorformiato de terc.



- butilo destilado. La mezcla se mantiene durante 30 minutos a 0°, después durante 90 minutos a temperatura ambiente y se diluye con con cloruro metilénico frío. La solución orgánica se lava con ácido cítrico acuoso al 10 %, frío, y agua, relevándose los líquidos de lavado con cloruro metilénico frío. Los extractos orgánicos reunidos se extraen dos veces con una solución acuosa diluida de bicarbonato sódico e inmediatamente después de la separación se acidifica en presencia de cloruro metilénico y a 0° con ácido cítrico. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora. Se obtiene así el ácido 6-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-penicilánico amorfo, puro; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,04  $\mu$ , 5,63  $\mu$ , 5,82  $\mu$ , 6,67  $\mu$ , 7,32  $\mu$  y 8,60  $\mu$ , que se sigue elaborando inmediatamente sin ulterior limpieza.
- El ácido 6-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-penicilánico obtenido se disuelve en 10 cc de cloruro metilénico y se trata con 0,43 cc de una solución de 10 cc de 2 cc de trietilamina en cloruro metilénico. Al evaporar se obtiene como residuo amorfo la sal trietilamónica del ácido 6-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-penicilánico; espectro infrarrojo(en cloruro metilénico): Bandas características en 3,05  $\mu$ , 5,67  $\mu$ , 5,85  $\mu$ , 6,17  $\mu$ , 6,67  $\mu$ , 7,32  $\mu$  y 8,53  $\mu$ .
- Una solución de 0,226 g de la sal trietilamónica del ácido 6-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-penicilánico en 5 cc de tetrahidrofurano se mezcla a -10° con 0,26 cc de una solución de 10 cc de 2 cc de cloroformato de etilo en tetrahidrofurano. Después de agitar durante 90 minutos a -5° hasta -10° se trata con una solución de 0,04 g de azida de sodio en 0,4 cc de agua. La mezcla se agita du-



- rente otros 30 minutos a  $-5^{\circ}$  hasta  $0^{\circ}$ , después se diluye con 20 cc de agua de hielo y se extrae con cloruro metilénico. El extracto orgánico se seca y, a una temperatura inferior a  $25^{\circ}$ , se evapora bajo presión reducida; se obtiene así, como residuo, el óxido del ácido 6-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-penicilínico en bruto; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en  $3,03/\mu$ ,  $4,70/\mu$ ,  $5,62/\mu$ ,  $5,83/\mu$ ,  $6,16/\mu$ ,  $7,32/\mu$ ,  $8,60/\mu$  y  $9,40/\mu$ .
10. El producto en bruto arriba obtenido se disuelve en 5 cc de benceno, se agita durante 5 minutos a  $70^{\circ}$  y se evapora una pequeña parte del disolvente; según el espectro infrarrojo (en cloruro metilénico: Bandas características en  $3,03/\mu$ ,  $4,48/\mu$ ,  $5,61/\mu$ ,  $5,83/\mu$ ,  $6,67/\mu$ ,  $7,31/\mu$ ,  $7,55/\mu$  y  $8,62/\mu$ ) se ha completado la transposición a la 2-isocianato-3,3-dimetil-6-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hepten-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico). La solución bencénica caliente se mezcla con 0,2 cc de 2,2,2-tricloroetanol; la mezcla de reacción se agita durante otros 90 minutos a  $70^{\circ}$  y entonces se evapora bajo presión reducida. Se obtiene así, como producto cristalino, la 2-(N-carbo-2,2,2-tricloroetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hepten-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico) de fórmula
- 25.



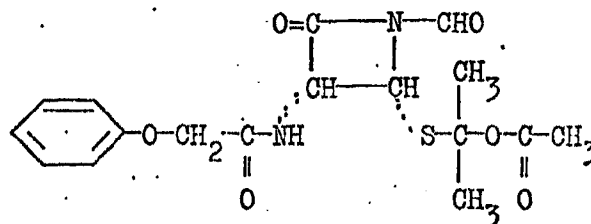


que, después de recristalizar en una mezcla de éter y pentano funde a 165-167°; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,04/u, 5,63, 5,81/u, 5,84/u, 6,69/u, 7,34/u, 8,65/u, 9,16/u y 9,59/u.

- 5. Los compuestos que se obtienen según la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, como producto de partida, como sigue:

Ejemplo 11

- 10. Una solución de 0,065 g de 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico) en 5 cc de benceno se trata con 0,15 g de tetracetato de plomo, conteniendo 10 % de ácido acético, y la solución amarilla se ilumina con una lámpara de vapor de mercurio, de alta presión (80 vatios), en un envoltorio de cristal Pyrex refrigerado con agua. Después de 10 minutos desaparece el color amarillo y se forma un precipitado parcialmente coposo y blanco, parcialmente gomoso y amarillo. Se diluye con benceno, se lava con agua, solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y agua, y se evapora bajo presión reducida.
- 15. Se obtiene así la 1-formil-2α-(2-acetiloxi-2-propil-mercapto)-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona de fórmula
- 20.





como producto debilmente amarillento, gomoso; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,05/u, 5,56/u, 5,78/u, 5,90/u, 6,27/u, 6,62/u, 6,71/u, 7,33/u, 7,67/u, 8,92/u, 9,24/u y 9,82/u.

5.

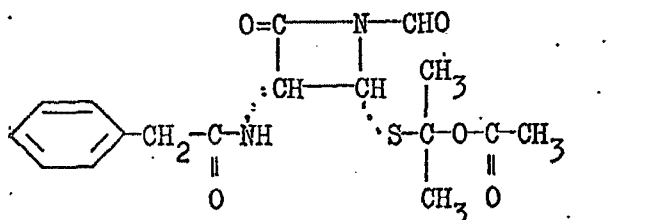
Ejemplo 12

10.

15.

20.

Una solución de 0,1 g de 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico) en 10 cc de benceno, se trata con 0,24 g de tetraacetato de plomo, conteniendo 10 % de ácido acético y la mezcla amarilla se ilumina a 10<sup>0</sup>, bajo agitación, con una lámpara de vapor de mercurio, de alta presión, (80 vatios), en un envoltente de cristal Pyrex refrigerado con agua. Después de 20 minutos no se puede determinar ningún compuesto de plomo tetraivalente más y la mezcla de reacción es incolora, habiéndose sedimentado en las paredes del recipiente un precipitado amarillento. Se diluye con benceno, se lava con agua y solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y se evapora bajo presión reducida a una temperatura inferior a 25-30<sup>0</sup>. Se obtiene así la 1-formil-2α-(2-acetiloxi-2-propil-mercapto)-3α-(N-fenilacetil-amino)-azetidín-4-ona amorfa, de fórmula







que se presenta como un producto amorfo y que se sigue elaborando sin limpiar; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,04/ $\mu$ , 5,56, 5,88/ $\mu$ , 6,70/ $\mu$ , 7,33/ $\mu$  y 8,70/ $\mu$ .

5.

Ejemplo 14

10.

Una solución de 0,5 g del hidrato de la 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico) en 125 cc de benceno anhidro se trata con 1,15 g de tetraacetato de plomo (conteniendo un 10 % de ácido ascórbico) y la mezcla se ilumina, a unos 15° con una lámpara de vapor de mercurio de alta presión (80 vatios) en un envoltente de cristal Pyrex refrigerado con agua, conduciéndose a través una corriente lenta de nitrógeno libre de oxígeno.

15.

Después de 1 1/4 horas se vuelve incolora la solución inicialmente amarilla; la solución sobre papel de almidón con yoduro potásico es negativa. La mezcla de reacción se separa por filtración, el filtrado se diluye con benceno y con agua, solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora bajo presión reducida. El residuo contiene la 1-formil-2 $\alpha$ -(2-acetiloxi-2-propil-mercapto)-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona que se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

20.

25.

Ejemplo 15

Una solución de 1 g del hidrato de la 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]-



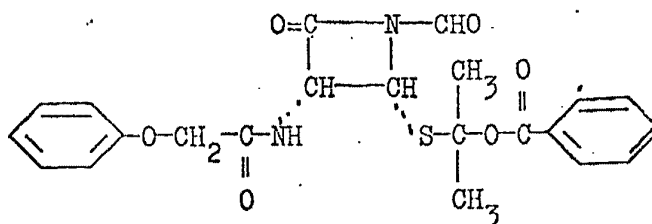
- hepten-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilénico) en 125 cc de benceno anhidro, se trata con 0,3 cc de piridina y 2,6 g de tetraacetato de plomo, secado bajo presión reducida; la mezcla se ilumina a unos 15<sup>0</sup>, con una lámpara de vapor de mercurio de alta presión (80 vatios), en un envoltorio de cristal de Pyrex refrigerado con agua, conduciéndose a través una corriente lenta de nitrógeno lavado con "Pyrrogallol". Después de 3 horas es el ensayo sobre papel de almidón de yoduro potásico solo débilmente positivo.
10. La mezcla se separa por filtración y se lava, cada vez, con 100 cc de una solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora bajo presión reducida; el producto en bruto contiene la 1-formil-2α-(2-acetiloxi-2-propil-mercapto)-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidina-4-ona que se sigue elaborando sin ulterior limpieza.
- 15.

#### Ejemplo 16

- Una solución de 0,5 g del hidrato de la 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]-hepten-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilénico) y 2,1 g de tetrabenzostato de plomo en 160 cc de benceno anhidro, a través de la cual se conduce una corriente de nitrógeno libre de oxígeno, se ilumina, a 15<sup>0</sup>, con una lámpara de vapor de mercurio de alta presión (Hænau Q 18; 70 vatios), en un envoltorio de cristal de Pyrex refrigerado con agua.
20. La solución, originalmente amarillo oscuro, se vuelve incolora después de aproximadamente 1 1/2 horas; se forman solamente pequeñas cantidades de un precipitado coposo, que se separa por filtración. El filtrado se lava con agua, solución acuosa
- 25.



diluido de bicarbonato sódico y nuevamente con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida. El residuo, que contiene la 1-formil-2 $\alpha$ -(2-benzoiloxi-2-propil-mercapto)-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-one de fórmula

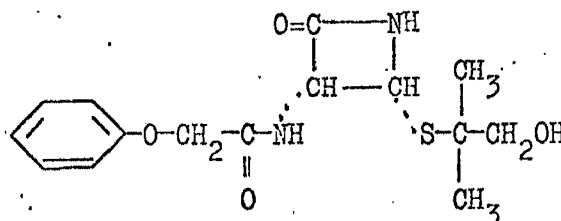


5. se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

Ejemplo 17

- Una solución 0,18 g de hidrato de la 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]heptán-7-one (configuración del ácido 6-amino-penicilínico) en 5 cc de tetrahidrofurano se mezcla, a 0°, con 0,3 cc de una solución de 0,38 g de borohidruro sódico en 5 cc de agua. La mezcla se agita durante 20 minutos a 0°, después se ajusta, mediante edición de 12 gotas de ácido acético, a un pH de aproximadamente 4 y se diluye con 50 cc de cloruro metilénico.
10. La solución orgánica se lava dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, los líquidos de lavado acuoso se vuelven a lavar con cloruro metilénico y las soluciones orgánicas reunidas se secan y se evaporan bajo presión reducida. El residuo cristalino se recristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y éter, con lo que se obtiene la 2 $\alpha$ -(2-hidroximetil-2-propil-mercapto)-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-
15. se sigue elaborando sin ulterior limpieza.
20. se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

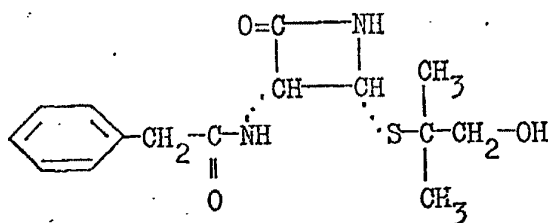
amino)-azetidín-4-ona de fórmula



5. que, después de repetida recristalización, se obtiene en agujas del p.f. 156-157°;  $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,708 en cloroformo); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,03  $\mu$ , 5,65  $\mu$ , 5,94  $\mu$ , 6,26  $\mu$ , 6,58  $\mu$ , 6,70  $\mu$ , 8,15  $\mu$ , 8,27  $\mu$  y 9,43  $\mu$ .

Ejemplo 18

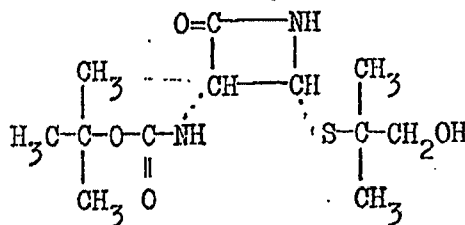
10. Una solución de 0,3 g de 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico) en 8 cc de tetrahidrofurano se trata, a 0°, con 0,5 cc de una solución de 0,38 g de borohidruro sódico en 5 cc de agua. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a 0°, después se acidifica con 20 gotas de ácido acético y se diluye con 50 cc
15. de cloruro metilénico. La solución orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se, después de cristalizar en benceno, la 2 $\alpha$ -(2-hidroximetil-2-propil-mercapto)-3 $\alpha$ -(N-fenilacetil-amino)-azetidín-4-ona de fórmula



que funde a 120-133<sup>o</sup>; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,05/ $\mu$ , 3,15/ $\mu$ , 5,65/ $\mu$ , 6,00/ $\mu$ , 6,65/ $\mu$ , 7,45/ $\mu$  y 9,45/ $\mu$ .

Ejemplo 19

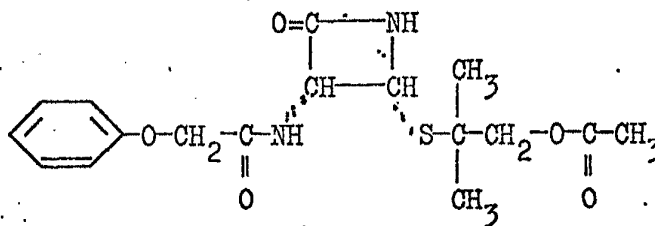
5. Una solución de 0,08 g de 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-carboterc.-butiloxi-amino)-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-one (configuración del ácido 6-amino-penicilínico) en 5 cc de tetrahidrofurano se mezcla, a 0<sup>o</sup>, con 0,13 cc de una solución de 0,38 g de borohidruro sódico en 5 cc de agua. La
10. mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente, después se acidifica con 5 gotas de ácido acético y se diluye con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de sal común, se seca y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía
15. en 0,5 g de gel de sílice lavado con ácido, con lo que se extraen por lavado, cada vez con 5 cc de benceno, así como mezclas 9:1 y 4:1 de benceno y acetato de etilo, los productos secundarios apolares y eluyendo con 10 cc de una mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo y 5 cc de acetato de etilo
20. la 2 $\alpha$ -(2-hidroximetil-2-propilmercapto)-3 $\alpha$ -(N-carboterc.-butiloxi-amino)-ezetidin-4-one amorfo de fórmula



espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico):  
 Bandas características en 3,03/u, 5,63/u, 5,83/u, 6,63/u,  
 7,31/u, 8,60/u y 9,43/u.

Ejemplo 20

5. Una solución de 0,05 g de 2α-(2-hidroximetil-2-propil-mercapto)-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná en una mezcla de 0,5 cc de anhídrido acético y 0,1 cc de piridina, se deja reposar durante 1 1/2 horas a temperatura ambiente. Las partes evaporables se separan entonces por destilación bajo vacío de la bomba de aceite; después de agregar algunos cc de tolueno, se vuelve a destilar. La 2α-(2-acetiloximetil-2-propil-mercapto)-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná, obtenida como residuo cristalino, de fórmula
- 10.



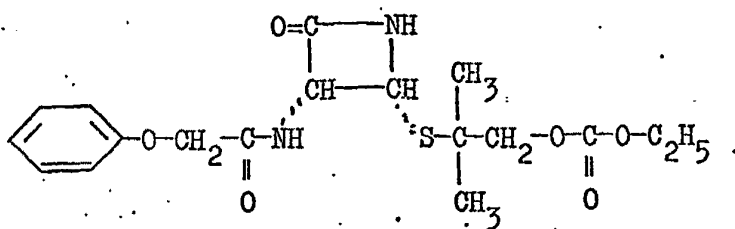
se recristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y éter,



p.f. 122°;  $[\alpha]_D^{20} = -38^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 0,988 en cloroformo);  
espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico):  
Bandas características en 3,05/ $\mu$ , 5,64/ $\mu$ , 5,77/ $\mu$ , 5,93/ $\mu$ ,  
6,26/ $\mu$ , 6,58/ $\mu$ , 6,71/ $\mu$ , 7,27/ $\mu$  y 8,15/ $\mu$ .

5. Ejemplo 21

10. Una solución de 0,056 g de 2 $\alpha$ -(2-hidroximetil-2-propil-  
mercepto)-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidina-4-ona en  
1 cc de tetrahidrofureno se trata con 0,2 cc de una solu-  
ción de 2 cc de cloroformato de etilo, diluido a un volu-  
men de 10 cc con tetrahidrofureno, y 0,1 cc de piridina,  
agitando a temperatura ambiente. Se forma inmediatamente un  
precipitado gomoso que solidifica en el transcurso de la  
reacción. Después de 4 horas se diluye con cloruro metilénico  
15. se lava con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida.  
Se obtiene así la 2 $\alpha$ -(2-etoxicarboniloximetil-2-propilmer-  
cepto)-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidina-4-ona de  
fórmula

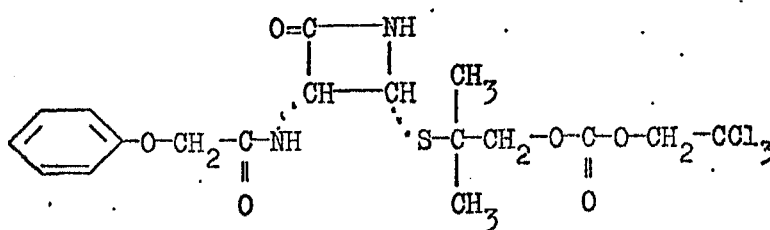


20. que después de recristalizar en una mezcla de cloruro meti-  
lénico y éter, funde a 103-105°;  $[\alpha]_D^{20} = +11^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c =  
1.133 en cloroformo); espectro de absorción infrarrojo (en  
cloruro metilénico): Bandas características en 3,05/ $\mu$ ,  
5,63/ $\mu$ , 5,75/ $\mu$ , 5,94/ $\mu$ , 6,27/ $\mu$ , 6,60/ $\mu$ , 6,72/ $\mu$ , 8,18/ $\mu$  y  
9,88/ $\mu$ .



Ejemplo 22

5. Una solución de 0,4 g de 2α-(2-hidroximetil-2-propilmercapto  
3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona y 0,52 g de  
cloruro 2,2,2-tricloroetoxi-carbonílico en 6 cc de tetra-  
hidrofureno sódico, se mezcla bajo agitación y a 0°, lenta-  
mente con una solución de 0,6 cc de piridina y 4 cc de tetra-  
hidrofureno seco. Terminada la adición se agita durante 3  
horas, después se diluye con 100 cc de cloruro metilénico;  
la solución orgánica se lava con agua, se seca y se evapora.  
10. El residuo se cromatografía en 40 g de gel de sílice lavado  
con ácido. Con benceno, así como mezclas de 9:1 y 4:1 de  
benceno y acetato de etilo, se extraen por lavado los produc-  
tos secundarios, principalmente el bis-2,2,2-tricloroetil-  
carbonato. La 2α-[2-(2,2,2-tricloroetoxi-carboniloximetil)-  
2-propilmercapto]-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-  
ona de fórmula



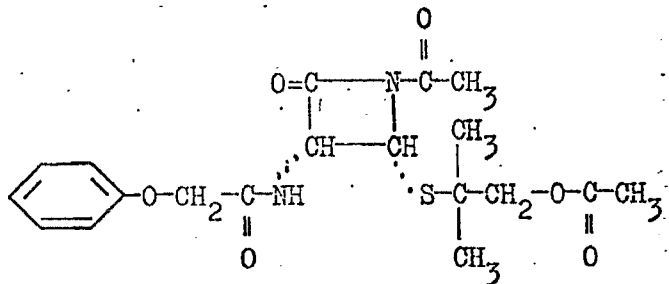
20. se eluye con una mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo y  
se recristaliza en una mezcla de éter y pentano, p.f. 93-  
95°;  $[\alpha]_D^{20} = -6^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 1.17 en cloroformo); espectro  
de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas  
características en 3,03/μ, 5,63/μ, 5,68/μ, 5,92/μ, 6,26/μ,  
6,69/μ, 6,70/μ, 7,25/μ y 8,08/μ.



Ejemplo 23

5. Una solución de 0,02 g de 2α-(2-hidroximetil-2-propil-mercapto)-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona en una mezcla de 0,2 cc de anhídrido acético y 0,05 cc de piridina se calienta durante 5 1/2 horas, a 70°, bajo condiciones anhidro. Los disolventes se evaporan a una presión de 1 mm Hg el residuo se disuelve en tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar bajo presión reducida. Se obtiene la 1-acetil-2α-(2-acetiloximetil-2-propil-mercapto)-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona de fórmula

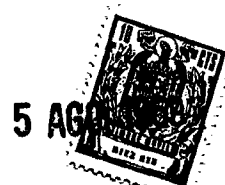
10.



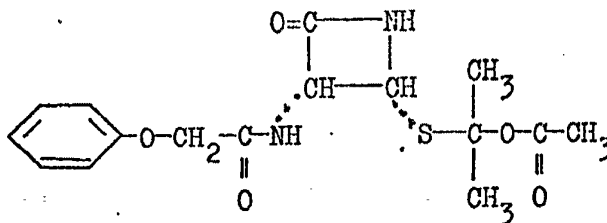
15. como residuo amorfo incoloro; Rf = 0,55 (placas de gel de sílice; acetato de etilo); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,05 μ, 5,58 μ, 5,77 μ, 5,84 μ, 5,92 μ, 6,27 μ, 6,62 μ, 6,72 μ y 7,29 μ.

Ejemplo 24

20. Una suspensión de 0,08 g de 2α-(2-hidroximetil-2-propil-mercapto)-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona en 25cc de benceno anhidro se trata con 0,3 g de tetraacetato de plomo que contiene un 10 % de ácido acético y bajo agitación



- se ilumina, a unos 10°, con una lámpara de vapor de mercurio de alta presión (80 vatios) en un envoltorio de cristal de Pyrex refrigerado con agua. Después de 45 minutos ya no se puede observar con el papel de almidón yoduro potásico ningún compuesto de plomo tetravalente. El precipitado que se presenta en la pared del recipiente durante la reacción se rasca de vez en cuando. Se agrega 1 g "Poliestireno-base de Hünig" (obtenido por calentamiento de una mezcla de 100 g de clorometilpoliestireno [J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)], 500 cc de benceno, 200 cc de metanol y 100 cc de diisopropilamina a 150° bajo agitación, filtrado, lavado con 1000 cc de metanol, 1000 cc de una mezcla 3:1 de dioxano y trietilamina, 1000 cc de metanol, 1000 cc de dioxano y 1000 cc de metanol y secado durante 16 horas a 100°/100 mm Hg el producto neutraliza 1,55 miliequivalentes de ácido clorhídrico por 1 g en una mezcla de 2:1 de dioxano y agua) a la mezcla, se agita durante 5 minutos, se filtra y el filtrado se evapora a unos 30-40° bajo presión reducida. El residuo contiene la 2α-(2-acetiloxi-2-propilmercapto)-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidina-4-ona de fórmula
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



que se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

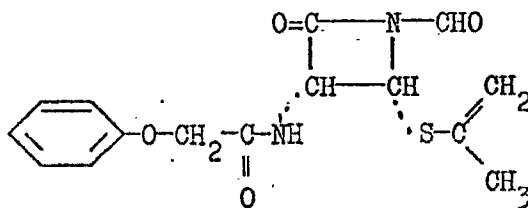
La 2α-(2-hidroximetil-2-propilmercapto)-3α-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-azetidina-4-ona se puede trans-



formar en forma similar, mediante tratamiento con tetraacetato de plomo, en la 2α-(2-acetiloxi-2-propilmercapto)-3α-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-azetidín-4-oná.

Ejemplo 25

5. Una mezcla de 0,12 g de 1-formil-2α-(2-acetiloxi-2-propilmercapto)-3α-(N-feniloxi-acetil-amino)-azetidín-4-oná en 12 cc de benceno anhídrido, se calienta durante 6 1/2 horas a 80° y después se evapora bajo presión reducida. Como producto oleaginoso, debilmente amarillento, se obtiene la 1-formil-2α-isopropenilmercapto-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná de fórmula
- 10.



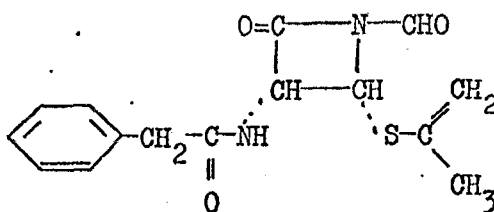
15. que se puede limpiar mediante cromatografía en gel de sílice lavado con ácido y eluyendo con una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo. El producto amorfo muestra en el espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) las siguientes bandas características: 3,05/μ, 5,56/μ, 5,88/μ, 6,28/μ, 6,72/μ y 7,68/μ.

Ejemplo 26

Una mezcla de 0,075 g de 1-formil-2α-(2-acetiloxi-2-propil-



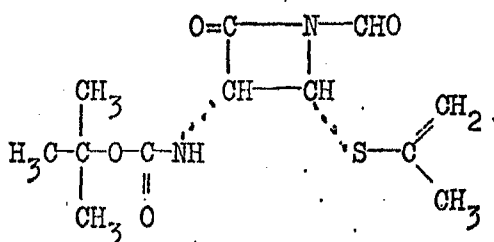
- mercepto)-3 $\alpha$ -(N-fenilacetil-amino)-azetidín-4-one y 7,5 cc de benceno anhidro, se hierve durante 6 1/2 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida. Se obtiene así la 1-formil-2 $\alpha$ -isopropenilmercepto-3 $\alpha$ -(N-fenilacetil-amino)-azetidín-4-one amorfa de fórmula
- 5.



que en el espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) muestra bandas características en 3,05  $\mu$ , 5,56  $\mu$ , 5,90  $\mu$ , 6,70  $\mu$  y 7,70  $\mu$ .

Ejemplo 27

10. El producto en bruto, obtenible según el procedimiento del ejemplo 13, conteniendo la 1-formil-2 $\alpha$ -(2-acetiloxi-2-propil-mercepto)-3 $\alpha$ -(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-azetidín-4-one, se disuelve en 15 cc de tolueno y se calienta durante 17 horas en una atmósfera de nitrógeno a 90°. Se evapora
15. bajo presión reducida y se obtiene así la 1-formil-2 $\alpha$ -isopropenilmercepto-3 $\alpha$ -(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-azetidín-4-one de fórmula





5 MAR 1969

como producto amorfo, que en el espectro infrarrojo (en cloruro metilénico) muestra las siguientes bandas características: 3,03  $\mu$ , 5,55  $\mu$ , 5,85  $\mu$ , 6,69  $\mu$  y 7,32  $\mu$ .

Ejemplo 28

5. Una solución de la 1-formil-2 $\alpha$ -(2-acetiloxi-2-propil-mercapto)-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná, obtenible según el procedimiento del ejemplo 14, se disuelve en 50 cc de benceno anhidro; la solución se mantiene durante 17 horas a 80° y nuevamente se evapora hasta sequedad. El residuo contiene además de una pequeña cantidad de 1-formil-2 $\alpha$ -(2-acetiloxi-2-propil-mercapto)-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná principalmente la 1-formil-2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná; el producto en bruto se sigue agitando sin ulterior limpieza.
- 10.
- 15.

Ejemplo 29

- La 1-formil-2 $\alpha$ -(2-acetiloxi-2-propil-mercapto)-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná, obtenible según el procedimiento del ejemplo 15, se disuelve en 50 cc de tolueno y se mantiene durante 16 horas, a 90° bajo una atmósfera de nitrógeno, después se evapora bajo presión reducida. El residuo contiene la 1-formil-2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná, que se sigue elaborando sin ulterior limpieza.
- 20.



Ejemplo 30

5. Una solución de 0,741 g del residuo obtenible según el procedimiento del ejemplo 16, conteniendo la 1-formil-2α-(2-benzoiloxi-2-propilmercapto)-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-onα en 25 cc de tolueno se calienta durante 16 horas a 90°, después se enfría y se diluye con benceno. La solución orgánica se lava con solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora bajo presión reducida. La 1-formil-2α-isopropenilmercapto-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-onα, obtenida como residuo, se sigue elaborando sin limpiar.

10.

Ejemplo 31

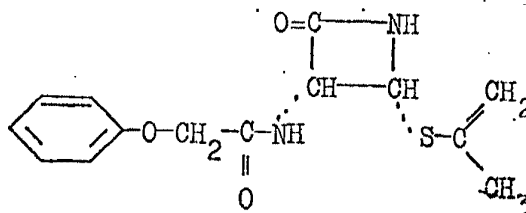
15. Una solución de 0,051 g de 1-formil-2α-(2-acetiloxi-2-propilmercapto)-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-onα en 3 cc de benceno anhidro se trata con 0,13 g de cloruro de rodio tris-trifenilfosfínico y se hierve durante 3 horas bajo reflujo. La solución, inicialmente roja, se decolora a marrón formándose una pequeña cantidad de un precipitado. Después de enfriar se separa éste por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 5 g de gel de sílice, lavado con ácido, extrayéndose fracciones de cada vez 5 cc. Se eluye con 10 cc de benceno, 30 cc de una mezcla 9:1, 25 cc de una mezcla 4:1 y 10 cc de una mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo, después con 25 cc de acetato de etilo. Las fracciones 2-6 dan un complejo de rodio con una fuerte absorción de CO a 5,18 μ en el espectro de absorción infrarrojo. De las frac-

20.

25.

5 JUN 1969

5. ciones 10-12 se puede aislar una pequeña cantidad de la 1-formil-2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná, mientras de las fracciones 15-17 se obtiene la 2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná de fórmula



10. como producto amorfo. El producto se puede obtener en forma cristalina, si la solución de elución se filtra a través de 0,5 g de gel de sílice lavado con ácido y se eluye con una mezcla 1:1 de benceno en acetato de etilo, p.f. 156-158 $^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -70^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 0,665 en cloroformo); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,07/ $\mu$ , 5,65/ $\mu$ , 5,96/ $\mu$ , 6,29/ $\mu$ , 6,59/ $\mu$ , 6,74/ $\mu$ , 8,19/ $\mu$ , 9,25/ $\mu$  y 9,92/ $\mu$ .

15. Ejemplo 32

20. Una solución de 0,35 g de la 1-formil-2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-oná, obtenible según el procedimiento del ejemplo 28, en 7,5 cc de tetrahidrofurano se enfría a -15 $^{\circ}$ , se diluye con 7,5 cc de metanol y gota a gota se trata, en el plazo de 1 hora, con 1 cc de una solución acuosa 0,1-N de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a -15 $^{\circ}$ , después



1969

- se diluye con 100 cc de cloruro metilénico y se lava con agua; la solución acuosa se vuelve a lavar con cloruro metilénico. Las soluciones orgánicas reunidas se secan y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en benceno; la 2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-on $\alpha$ , así obtenida, funde, después de recristalizar en una mezcla de cloruro metilénico y éter, a 157-158 $^{\circ}$ . El residuo de las lejías madre se cromatografía en 5 g de gel de sílice, lavado con ácido; los productos secundarios apolares se retiran por lavado con 20 cc de benceno, 60 cc de una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo y 50 cc de una mezcla 4:1 de benceno y acetato de etilo, y con 50 cc de la misma mezcla se separa una cantidad ulterior de la 2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-on $\alpha$ ; con acetato de etilo se eluyen las sustancias fuertemente polares.

### Ejemplo 33

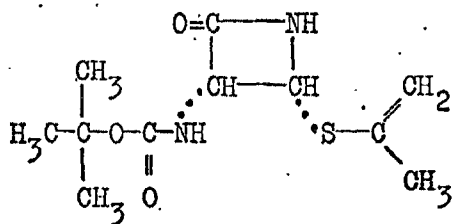
- El producto en bruto, obtenible según el procedimiento del ejemplo 29, conteniendo la 1-formil-2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-on $\alpha$  se disuelve en 45 cc de cloruro metilénico, se trata con 45 cc de agua y 0,9 cc de amoniaco acuoso concentrado y se agita fuertemente durante 5 horas a temperatura ambiente. La fase acuosa se lava dos veces, cada una con 50 cc de cloruro metilénico y las soluciones orgánicas reunidas se secan y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y éter y da la 2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-on $\alpha$



pure, p.f. 157-160°. La lejía madre semicristalina se cromatografía en gel de sílice lavado con ácido y de posteriores cantidades del producto deseado.

Ejemplo 34

5. La 1-formil-2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-azetidín-4-ona en bruto, obtenible según el procedimiento del ejemplo 27, se disuelve en 10 cc de cloruro metilénico, la solución se diluye con 10 cc de agua y se trata con 10 gotas de amoníaco acuoso concentrado. La
10. mezcla de reacción se agita fuertemente a temperatura ambiente durante 4 horas y después se separa en las dos capas; la fase acuosa se lava con cloruro metilénico y las soluciones orgánicas se reúnen, se secan y se evaporan. El residuo se cromatografía en 15 g de gel de sílice lavado con
15. ácido eluyendo con cloroformo. Se eluyen primeramente pocos productos secundarios polares, después se obtiene la 2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-azetidín-4-ona deseada de fórmula



20. que, después de cristalizar en éter, funde a 141° y después de sublimar (128-132°/0,001 mm Hg) a 142-144°;  $[\alpha]_D = -26^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,883 en cloroformo); espectro de absorción ultra-



5 ABO. 1966

violeta (en etanol):  $\lambda_{\text{mox}} = 223 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 4840$ ); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en  $3,03 \mu$ ,  $5,63 \mu$ ,  $5,84 \mu$ ,  $6,22 \mu$ ,  $6,67 \mu$ ,  $7,32 \mu$ ,  $7,57 \mu$ ,  $8,64 \mu$ ,  $9,45 \mu$  y  $11,65 \mu$ .

5. Ejemplo 35

Una solución de 0,56 g de la 1-formil-2 $\alpha$ -isopropenil-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona en bruto, obtenible según el procedimiento del ejemplo 30, en 20 cc de cloruro metilénico se mezcla con 20 cc de agua y 0,45 cc de solución

10. acuosa concentrada de amoníaco y la mezcla se agita fuertemente a temperatura ambiente durante 4 horas. Las dos capas se separan; la fase acuosa se lava con cloruro metilénico y las soluciones orgánicas reunidas se secan y evaporan. El

15. residuo cristalino se disuelve en cloroformo y se filtra a través de 4 g de gel de sílice lavado con ácido, obteniéndose primeramente una fracción amarilla apolar y después de lavar ulteriormente con cloroformo la 2 $\alpha$ -isopropenil-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona cristali-

20. na, pura, del p.f. 157-158 $^{\circ}$ . La fracción amarilla se cromatografía en 10 g de gel de sílice lavado con ácido, lavándose con cloroformo; después de impurezas apolares se pueden obtener ulteriores cantidades del producto deseado.

Ejemplo 36

25. La mitad del producto en bruto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 24, conteniendo la 2 $\alpha$ -(2-acetiloxi-2-propil-mercapto)-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-

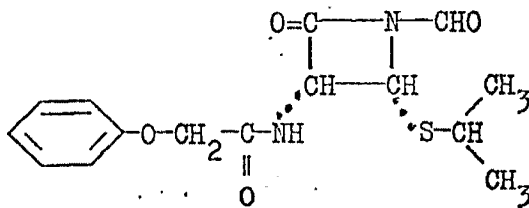


5. ones, se disuelven en 5 cc de dioxano anhidro y la solución se mantiene durante 17 horas a 100°, después se evapora bajo presión reducida. El producto en bruto se cromatografía en 1 g de gel de sílice lavado con ácido. Con 10 cc de benceno y 20 cc de una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo se extraen por lavado los productos secundarios apolares y con 30 cc de una mezcla 4:1 de benceno y acetato de etilo se obtiene la 2α-isopropenilmercapto-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona cristalina, p.f. 156-158°.

10. En forma similar se obtiene, al calentar, 2α-(2-acetiloxi-2-propilmercapto)-3α-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-azetidín-4-ona la 2α-isopropenilmercapto-3α-(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-azetidín-4-ona.

15. Ejemplo 37

Una mezcla de 0,1 g de 1-formil-2α-isopropenilmercapto-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona en 5 cc de acetato de etilo se hidrogena durante 1 hora en presencia de 0,2 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 10 %, después se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se limpia mediante cromatografía en 5 g de gel de sílice lavado con ácido y la 1-formil-2α-isopropenilmercapto-3α-(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-ona de fórmula



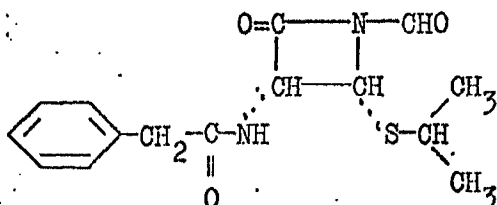
25.

5 AGO. 1968

se eluye con una mezcla 4:1 de benceno y acetato de etilo. 30 % del producto así obtenido son producto de partida; el espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) muestra bandas características en 3,04/u, 5,56/u, 5,89/u, 6,26/u, 6,63/u, 6,72/u y 7,67/u.

Ejemplo 38

Una mezcla de 0,5 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 10 % en 5 cc de acetato de etilo se hidrogena previamente a 25° recibiendo 14,3 cc de hidrógeno. Después se agregan 0,063 g de 1-formil-2α-isopropenilmercapto-3α-(N-fenilacetil-amino)-azetidín-4-oná en 2 cc de acetato de etilo y la mezcla se sigue hidrogenando durante 2 1/2 horas a 30°. Después de filtrar y evaporar el disolvente se cromatografía el residuo en 5 g de gel de sílice lavado con ácido. Se eluyen con 10 cc de benceno y 10 cc de una mezcla 4:1 de benceno y acetato de etilo los productos secundarios y con otros 15 cc de la misma mezcla se obtiene la 1-formil-2α-isopropenilmercapto-3α-(N-fenilacetil-amino)-azetidín-4-oná de fórmula



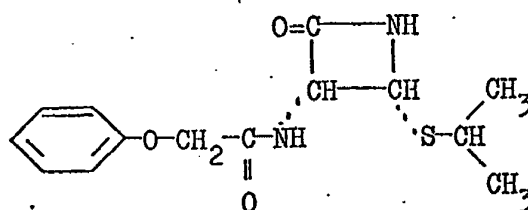
20. como aceite incoloro, que en el espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) muestra bandas características en 3,04/u, 5,56/u, 5,92/u, 6,18/u, 7,24/u y 7,68/u.



Ejemplo 39

5. Una solución de 0,08 g de 2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-4-onæ en 10 cc de acetato de etilo se agita durante 45 minutos en presencia de 0,1 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 10 % en una atmósfera de hidrógeno; la recepción de hidrógeno termina después de unos 25 minutos. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo cristalino se recristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y éter; la 2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-feniloxiacetil-amino)-azetidín-7-onæ, así obtenible, de fórmula

10.



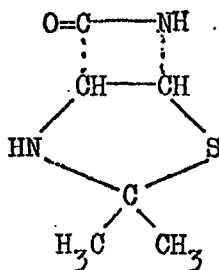
15. funde a 128-130° y 143° (punto de fusión doble); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,05/ $\mu$ , 5,63/ $\mu$ , 5,93/ $\mu$ , 6,26/ $\mu$ , 6,58/ $\mu$ , 6,70/ $\mu$ , 8,15/ $\mu$ , 9,21/ $\mu$  y 9,41/ $\mu$ .

Ejemplo 40

20. Una solución de 0,05 g de 2 $\alpha$ -isopropenilmercapto-3 $\alpha$ -(N-carbo-terc.-butiloxi-amino)-azetidín-4-onæ en 0,5 cc de ácido trifluoroacético frío, se mantiene durante 15 minutos a 0°; la solución se colorea debilmente amarilla y después



5. se diluye con una solución de 1 g de acetato sódico cristalino en 2 cc de agua. Se extrae tres veces, cada una con 10 cc de cloruro metilénico; los extractos orgánicos reunidos se secan y se evaporan bajo presión reducida; el ácido acético se retira a 0,001 mm Hg. Se obtiene así como aceite incoloro la 4,4-dimetil-azetidino[3,2-d]tiazolidin-2-ona de fórmula



10. que cristaliza al agregar benceno y, después de recristalizar en benceno, funde a 115-117°;  $[\alpha]_D^{20} = +8^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,845 en cloroformo); cromatografía de capa delgada (gel de sílice; sistema: mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo):  $R_f = 0,13$ ; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 2,95  $\mu$ , 5,68  $\mu$  (bromuro potásico) y 5,78  $\mu$ .

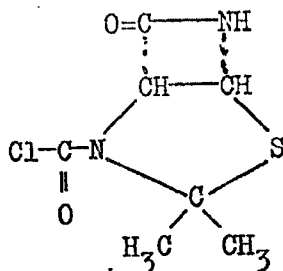
15. Ejemplo 41

20. Una solución de 0,15 g de 4,4-dimetil-azetidino[3,2-d]tiazolidin-2-ona en 10 cc de tetrahidrofurano seco (recién filtrado a través de una columna con óxido de aluminio, actividad I) se enfría a 0°. A través de la solución fría se conduce fosgeno, durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agita durante otros 30 minutos y bajo exclusión



de la humedad del aire; el precipitado que se presente inicialmente se disuelve de nuevo. Entonces se evapora y el residuo se cromatografía en 3 g de gel de sílice lavado con ácido. La 3-clorocarbonil-4,4-dimetil-azetidino/3,2-d/7-tiazolidin-2-one deseada de fórmula

5.



se eluye con benceno y una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo y cristaliza espontáneamente. Se recristaliza en una mezcla de benceno y hexano y funde a 178-180° (transformación a 140-160°); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,04 μ, 5,62 μ, 5,74 μ, 7,48 μ, 8,28 μ y 11,84 μ.

10.

Una solución de 0,1 g de 3-clorocarbonil-4,4-

15.

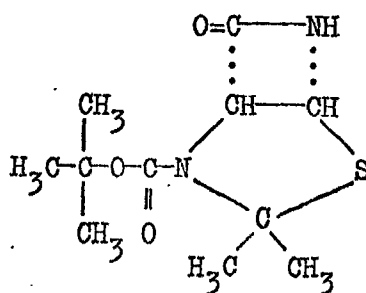
dimetil-azetidino/3,2-d/7-tiazolidin-2-one en 10 cc de terc.-butanol se mezcla con 0,2 g de carbonato de calcio y se calienta durante 2 1/2 días a 90° de temperatura del baño y bajo agitación en un recipiente cerrado. Después de enfriar se filtra la mezcla, el residuo se lava con benceno y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en benceno; la solución orgánica se lava con agua,

20.

se seca y se vuelve a evaporar. El residuo se disuelve nuevamente en benceno y se cromatografía en 1 g de gel de sílice lavado con ácido. Con mezclas 9:1 y 4:1 de benceno y acetato de etilo se eluye la 3-carbo-terc.-butiloxi-4,4-



dimetil-azetidino[3,2-d]tiazolidin-2-ona de fórmula



y se recristaliza en una mezcla de éter y pentano, p.f. 117-120° (preparado analítico: 120,5°);  $[\alpha]_D^{20} = -274^\circ$

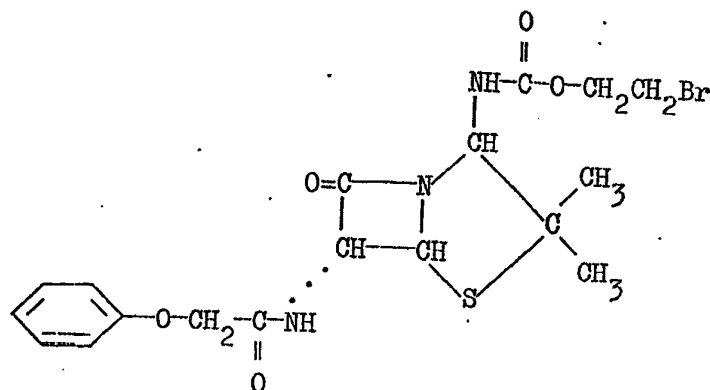
5. (c = 0,522 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice; sistema: Mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo):  $R_f = 0,15$ ; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): Bandas características en 2,95  $\mu$ , 5,62  $\mu$ , 5,90  $\mu$ , 7,25  $\mu$ , 7,35  $\mu$ , 7,75  $\mu$ , 8,65  $\mu$ , 9,36  $\mu$ , 10,60  $\mu$ , 11,65  $\mu$  y 12,30  $\mu$ .

#### Ejemplo 42

- Una solución de 1,04 g de 2-(N-carbo-2-yodo-etoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tiazabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona en 6 cc de tetrahidrofurano se mezcla con 60 cc de ácido acético acuoso al 90 %, se enfría a 0° y se trata con 8 g de polvo de cinc. La mezcla de reacción se coloca durante 15 minutos a 0° en un baño de ultrasonido y después se filtra a través de un preparado de tierra de diatomeos (Celita) y se lava ulteriormente con 100 cc de cloruro metilénico. Los filtrados reunidos se evaporan bajo presión reducida y el residuo se recoge en 100 cc de



- cloruro metilénico y unos 70 cc de solución 0,5-m de hidrogenofosfato dipotásico saturada con cloruro sódico. La fase acuosa se extrae dos veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico. Los extractos orgánicos se lavan cada vez
5. con 50 cc de solución 0,5-m de hidrogenofosfato dipotásico saturada con cloruro sódico y una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora bajo presión reducida. El residuo se liofiliza en benceno; se obtiene la 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona incolora (configuración del ácido 6-amino-penicilánico), que como hidrato, después de triturar con éter saturado con agua, funde inexactamente en la zona de 62 - 85°; el producto anhidro funde a 62 - 70°.
- 10.
15. El producto de partida se prepara de la manera siguiente:
- Una mezcla de 16 g de penicilina-V-azida en 160 cc de benceno absoluto se mezcla con 3,3 cc de 2-bromoetanol recién destilado y se calienta durante 40 minutos a
20. 60-65°, después se enfría en el plazo de una hora a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se cromatografía en 390 g de gel de sílice. Con mezclas 19:1 y 9:1 de cloruro metilénico y acetato de etilo se eluye la 2-[N-carbo-2-bromoetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona de fórmula
- 25.

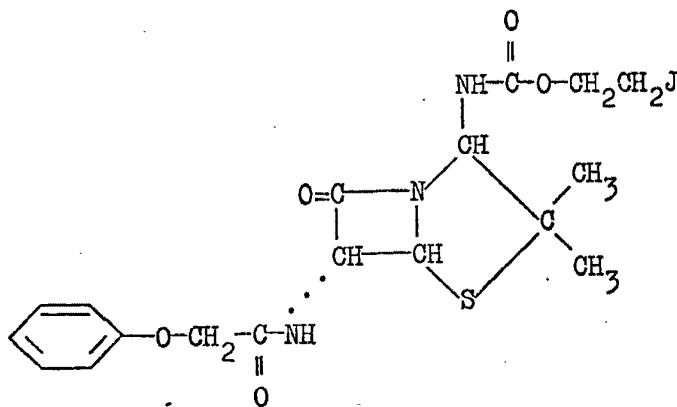


- y se cristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y ciclohexano, p.f. 128,5 - 129° (corregido);  $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,933 en cloroformo); cromatografía de capa delgada (gel de sílice): Rf = 0,41 (sistema tolueno/acetona 3:1), Rf = 0,70 (sistema tolueno/acetona 1:1) y Rf = 0,52 (sistema tolueno/acetato de etilo 1:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol):  $\lambda_{\max}$  262 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 940), 268 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 1260) y 275 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 1060), y  $\lambda_{\min}$  246 - 247 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 445), 264 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 930) y 270 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 810); espectro de absorción infrarrojo (en aceite mineral): bandas características en 2,98  $\mu$ , 5,62  $\mu$ , 5,82  $\mu$ , 5,93  $\mu$ , 6,24  $\mu$ , 6,48  $\mu$ , 6,64  $\mu$ , 6,90  $\mu$ , 7,61  $\mu$ , 8,00  $\mu$ , 8,10  $\mu$ , 8,28  $\mu$ , 8,49  $\mu$ , 11,80  $\mu$ , 13,28  $\mu$ , 14,59  $\mu$  y 15,04  $\mu$ .

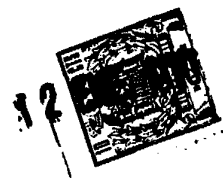
- Se recubren 7,56 g de 2-(N-carbo-2-bromoetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabiciclo[3,2,0]heptan-7-ona con una solución de 9,6 g de yoduro sódico en 48 cc de acetona absoluta y la solución clara se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas a 35°; ya después de 5 minutos comienza a separarse un precipitado blanco de grano fino. Terminada la reacción se eva-



- para la acetona bajo presión reducida y el residuo se agita con 70 cc de agua y 350 cc de acetato de etilo. La solución orgánica se lava tres veces con agua; las fases acuosas se lavan ulteriormente, cada vez con 70 cc de acetato de etilo y las soluciones orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra por evaporación bajo presión reducida. La solución concentrada se calienta junto con 70 cc de cloruro metilénico y después se mezcla con unos 400 cc de ciclohexano. Después de enfriar a temperatura ambiente se separa por filtración el precipitado (agujas largas incoloras), se lava con una mezcla 1:4 de éter y ciclohexano y se seca bajo presión reducida. Se obtiene así la 2-(N-carbo-2-yodoetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona de fórmula
- 15.



que después de cristalizar en una mezcla de cloruro metilénico y ciclohexano funde a 154-155°;  $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,031 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de



- silice):  $R_f = 0,35$  (sistema tolueno/éter 1:1),  $R_f = 0,65$  (sistema tolueno/acetona 4:1),  $R_f = 0,81$  (sistema tolueno/acetona 1:1) y  $R_f = 0,66$  (sistema tolueno/acetato de etilo 1:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol):  $\lambda_{\max} 260 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 1440$ ),  $267 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 1690$ ) y  $274 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 1350$ ) y  $\lambda_{\min} 242 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 970$ ),  $263 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 1380$ ) y  $271 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 1100$ ); espectro de absorción infrarrojo: bandas características en  $2,90 \mu$ ,  $5,57 \mu$ ,  $5,77 \mu$ ,  $5,89 \mu$ ,  $6,24 \mu$  (escalón),  $6,61 \mu$ ,  $6,64 \mu$  (escalón),  $6,67 \mu$ ,  $8,17 \mu$ ,  $8,27 \mu$ ,  $8,47 \mu$ ,  $9,27 \mu$  y  $9,42 \mu$  (en cloruro metilénico) y en  $2,95 \mu$  (escalón),  $2,98 \mu$ ,  $5,67 \mu$ ,  $5,78 \mu$ ,  $5,92 \mu$ ,  $6,24 \mu$ ,  $6,51 \mu$ ,  $6,62 \mu$  y  $6,68 \mu$  (en aceite mineral).

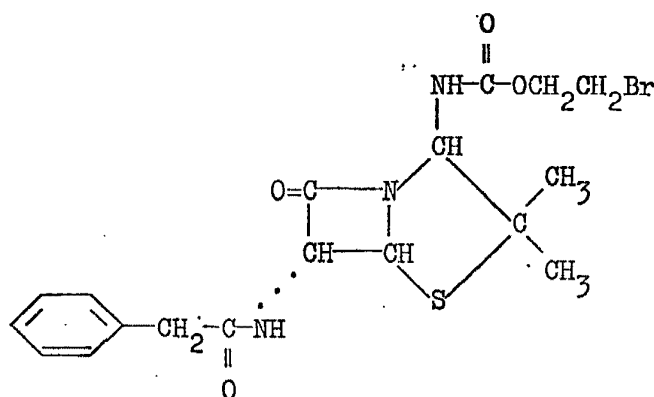
- En forma análoga se puede obtener, al tratar
15. 2-(N-carbo-2-yodoetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona con polvo de cinc en presencia de ácido acético acuoso al 90 %, la 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico); aceite incoloro; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico): bandas características en  $2,90 \mu$ ,  $3,05 \mu$ ,  $5,64 \mu$ ,  $5,99 \mu$ ,  $6,70 \mu$  y  $9,28 \mu$ .

20. La 2-(N-carbo-2-yodoetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-ona empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:
- 25.

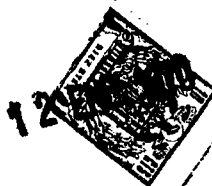
La solución amarilla de 2-isocianato-3,3-dimetil-



5. 6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico) en brupo (23 g) obtenida por calentamiento de penicilina-G-azida, en 230 cc de benceno se mezcla con 4,9 cc de 2-bromo-etanol y 0,1 cc de óxido de estaño tributílico y se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente, después se evapora, El residuo se recoge en cloruro metilénico y se cromatografía en 350 g de gel de sílice (columna). Se eluye la 2-(N-carbo-2-bromoetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico) de fórmula
- 10.



15. con una mezcla 9:1 de cloruro metilénico y acetato de etilo. El producto funde, después de recrystalizar en una mezcla de cloruro metilénico y ciclohexano ó acetona y ciclohexano, a 149 - 150°;  $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,008 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice): Rf = 0,51 (sistema tolueno/acetato de etilo 1:1), Rf = 0,32 (sistema tolueno/acetona 4:1) y Rf = 0,71 (sistema tolueno/

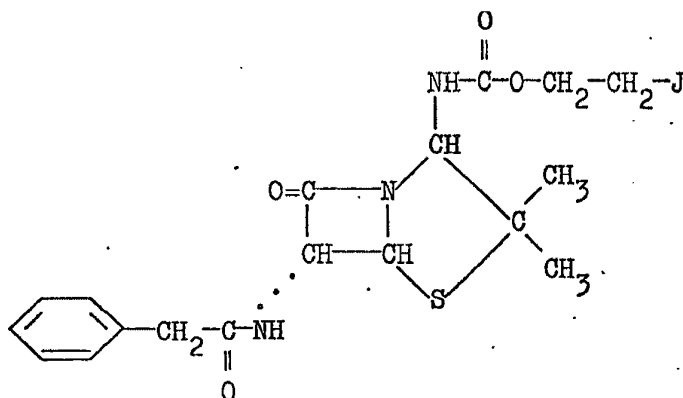


acetona 1:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol):  
 $\lambda_{\text{max}}$  252 m $\mu$  ( $\xi = 300$ ), 258 m $\mu$  ( $\xi = 270$ ) y 265 m $\mu$  ( $\xi = 180$ ); espectro de absorción infrarrojo: bandas característi-  
cas en 2,91  $\mu$ , 5,58  $\mu$ , 5,77  $\mu$ , 5,94  $\mu$ , 6,62  $\mu$  (escalón),  
5. 6,66  $\mu$ , 8,21  $\mu$ , 8,30  $\mu$ , 8,48  $\mu$ , 9,32  $\mu$  y 9,64  $\mu$  (en cloruro  
metilénico) y en 2,93  $\mu$ , 2,95  $\mu$ , 3,01  $\mu$ , 5,62  $\mu$ , 5,79  $\mu$ ,  
5,82  $\mu$  (escalón), 5,91  $\mu$ , 5,98  $\mu$ , 6,53  $\mu$ , 6,57  $\mu$ , 6,68  $\mu$   
y 7,36  $\mu$  (en aceite mineral).

Se recubren 5,265 g de 2-(N-carbo-2-bromoetoxi-ami-  
10. no)-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,  
2,0]heptan-7-ona con una solución de 6,9 g de yoduro sódico  
co en 34,5 cc de acetona purificada y se deja reposar du-  
rante 16 horas a 30°; ya después de pocos minutos comienza  
a separarse un precipitado denso de bromuro sódico. Termina-  
15. da la reacción se evapora el disolvente bajo presión redu-  
cida y el residuo se recoge en 30 cc de agua y 70 cc de ace-  
tato de etilo. La fase orgánica amarillo dorado se agita  
después de agregar algunas gotas de solución acuosa 0,1-N  
de tiofosfato sódico; la fase acuosa se separa y se lava  
20. dos veces, cada una con 50 cc de acetato de etilo. Las solu-  
ciones orgánicas reunidas se lavan dos veces, cada una con  
20 cc de agua y se seca sobre sulfato de magnesio y se con-  
centra por evaporación a un volumen de 20 - 30 cc. Se dilu-  
ye con 50 cc de cloruro metilénico y se mezcla con 200 cc  
25. de ciclohexano caliente, se enfría a temperatura ambiente  
y después se deja reposar durante una hora a 4°. Las agu-  
jas incoloras se separan por filtración y se lavan con una



mezcla 4:1 de ciclohexano y éter. Se obtiene la 2-(N-carbo-2-yodoetoxi-amino)-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico de fórmula



5. que después de recrystalizar en acetato de metilo y ciclohexano funde a 153 - 154°;  $[\alpha]_D^{20} = +89 \pm 1^\circ$  (c = 1,011 en cloroformo); cromatograma de capa delgada (gel de sílice):  $R_f = 0,56$  (sistema tolueno/acetato de etilo 1:1);  $R_f = 0,35$  (sistema tolueno/acetona 4:1) y  $R_f = 0,74$  (sistema tolueno/acetona 1:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol):  $\lambda_{max}$  252 m $\mu$  ( $\epsilon = 815$ ), 258 m $\mu$  ( $\epsilon = 775$ ), 264 m $\mu$  ( $\epsilon = 600$ ) y 335 m $\mu$  ( $\epsilon = 45$ ); espectro de absorción infrarrojo: bandas características en 2,90  $\mu$ , 5,58  $\mu$ , 5,76  $\mu$ , 5,93  $\mu$ , 6,65  $\mu$ , 6,85  $\mu$ , 8,18  $\mu$ , 8,34  $\mu$ , 8,47  $\mu$  y 9,37  $\mu$  (en cloruro metilénico) y en 2,97  $\mu$  (escalón), 3,03  $\mu$ , 5,62  $\mu$ , 5,87  $\mu$ , 6,58  $\mu$ , 6,59  $\mu$ , 6,67  $\mu$ , 7,65  $\mu$ , 8,01  $\mu$ , 9,67  $\mu$  y 13,92  $\mu$  (en aceite mineral).

12 ENE. 1970

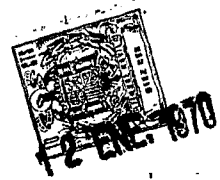


NOTA

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones en detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

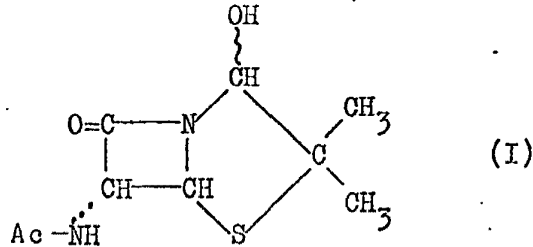
10. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha y número siguientes: 23 de julio de 1968, nº 10998/68 y 11 de diciembre de 1968, nº 18508/68; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor.

15. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre:  
Procedimiento para la preparación de compuestos hidroxitiacíclicos; caracterizándose por lo siguiente:

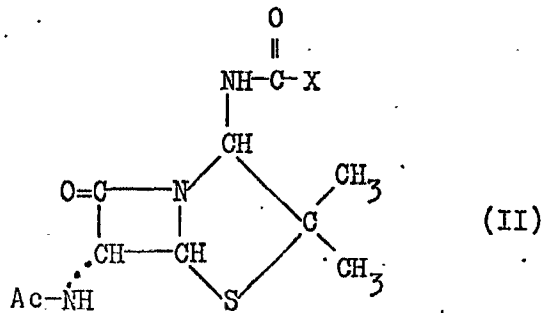


miento para la preparación de compuestos hidroxí tiazacíclicos; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos hidroxí tiazacíclicos, de fórmula



5. (configuración del ácido 6-amino-penicilénico), donde Ac represente el resto acilo de un ácido orgánico, así como los O-ésteres de tales compuestos, caracterizado, porque un compuesto de fórmula



10. donde X signifique un grupo hidroxí o mercapto sustituido, disociable bajo condiciones neutras o debilmente ácidas, el grupo X se disocia bajo condiciones neutras o debilmente ácidas en presencia de agua y, si se desea, en un compuesto obtenido, el grupo hidroxí libre en la posición 2 se acila, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido con un grupo acil-amino, que muestra grupos funcionales protegidos, tales grupos se liberan, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separe en los distintos isómeros.
- 15.



2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida en los que X significa un grupo de fórmula  $-O-R_0$ , donde  $R_0$  representa un resto 2-halógeno-álquilo inferior, en el cual el halógeno tiene un peso atómico superior a 19, y el producto de partida se trata con un agente de reducción químico en presencia de agua.
- 5.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida en los que X significa un grupo de fórmula  $-O-R_0$ , donde  $R_0$  representa un resto 2-halógeno-álquilo inferior, en el cual el halógeno tiene un peso atómico superior a 19, y el producto de partida se trata con un agente de reducción químico en presencia de agua.
- 10.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de productos de partida en los cuales  $Ac$  represente el resto  $Ac_0$ , que tiene el significado de un resto acilo, donde los grupos funcionales libres, en caso de existir en el resto acilo, estén protegidos.
- 15.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se emplean productos de partida donde X significa un grupo de fórmula  $-O-R_0$ , donde  $R_0$  representa un resto 2-halógeno-álquilo inferior, en el cual el halógeno tiene un peso atómico superior a 19, y el producto de partida se trata con un agente de reducción químico en presencia de agua.
- 20.
- 25.

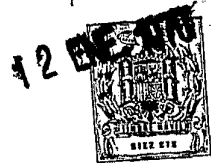


6. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplean productos de partida donde  $R_0$  representa un resto 2-polichloro-álquilo inferior, tal como el resto 2-polichloroetilo, 2-polibromo-álquilo inferior, por ejemplo, el resto 2-polibromoetilo ó 2-yodo-álquilo inferior.
- 5.
7. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplean productos de partida donde  $R_0$  representa un resto 2-polichloro-álquilo inferior, por ejemplo, el resto 2-polichloroetilo, ó 2-yodo-álquilo inferior.
- 10.
8. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque se emplean productos de partida donde el resto  $R_0$  representa un resto 2-polichloro-álquilo inferior, por ejemplo, el resto 2-polichloroetilo, o el resto 2-yodo-álquilo inferior.
- 15.
9. Procedimiento según la reivindicación 2 ó 6, caracterizado porque se emplean productos de partida donde el resto  $R_0$  representa el resto 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloro-1-metil-etilo ó 2,2,2-tribromoetilo.
- 10.
20. Procedimiento según la reivindicación 3 ó 7, caracterizado porque se emplean productos de partida donde  $R_0$  representa el resto 2,2,2-tricloroetilo.
11. Procedimiento según las reivindicaciones 4, 5 y 8, caracterizado porque se emplean productos de partida donde  $R_0$  representa el resto 2,2,2-tricloroetilo.



12 ENERO 1917

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 6 y 9, caracterizado porque como agente de reducción se emplean metales o compuestos de metales reductores.
5. 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 7 y 10, caracterizado porque como agente de reducción se emplean metales, aleaciones de metal o amalgamas de metal, que junto con agentes cededores de hidrógeno forman hidrógeno nascente.
10. 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8 y 11, caracterizado porque como agente de reducción se emplean metales, aleaciones de metal o amalgamas de metal, que junto con agentes cededores de hidrógeno forman hidrógeno nascente.
15. 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 6, 9 y 12, caracterizado porque como agente de reducción se emplea cinc, aleaciones de cinc, amalgama de cinc o magnesio.
16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque se emplea cinc, aleaciones de cinc, amalgama de cinc en presencia de ácidos o de alcoholes.
20. 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 7, 10 y 13, caracterizado porque como agente de reducción se emplea cinc, aleaciones de cinc o amalgama de cinc en presencia de ácidos o alcoholes.



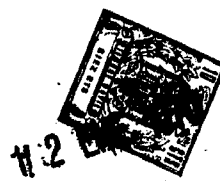
18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8, 11 y 14, caracterizado porque como agente de reducción se emplea cinc, aleaciones de cinc o amalgama de cinc en presencia de ácidos o alcoholes.
5. 19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 6, 9, 12, 15 y 16, caracterizado porque como agente de reducción se emplea cinc y ácido acético bajo adición de agua.
20. 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 7, 10, 13 y 17, caracterizado porque como agente de reducción se emplea cinc y ácido acético bajo adición de agua.
21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8, 11, 14 y 18, caracterizado porque como agente de reducción se emplea cinc y ácido acético bajo adición de agua.
15. 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 6, 9 y 12, caracterizado porque como agente de reducción se emplean amalgama de metal alcalino o amalgama de aluminio en presencia de disolventes húmedos.
20. 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 7, 10 y 13, caracterizado porque como agente de reducción se emplean amalgama de metal alcalino o amalgama de aluminio en presencia de disolventes húmedos.
25. 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8, 11 y 14, caracterizado porque como agente de reducción se emplea amalgama de metal alcalino o amalgama de aluminio en presencia de disolventes húmedos.



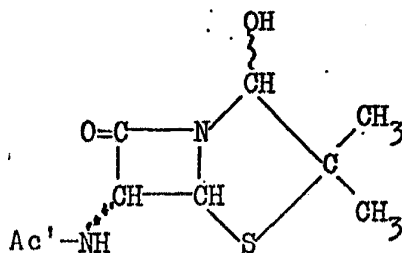
25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 6, 9 y 12, caracterizado porque como agente de reducción se emplean compuestos del cromo-II en presencia de medios acu-  
sosos.
5. 26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 7 y 10, caracterizado porque como agente de reducción se emplean compuestos del cromo-II en presencia de medios acu-  
sosos.
10. 27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8 y 11, caracterizado porque como agente de reducción se emplean compuestos del cromo-II en presencia de medios acu-  
sosos.
15. 28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 6, 9, 12, 15, 16, 19, 22 y 25, caracterizado porque se trabaja en presencia de, como mínimo, 1 Mol de agua.
20. 29. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 6, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 25 y 28, caracterizado porque en un compuesto obtenido el grupo hidroxil en la posición 2 se escila mediante tratamiento con agentes de escilación, tales como ácidos o sus derivados capaces de reacción.
25. 30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 7, 10, 13, 17, 20, 23 y 26, caracterizado porque en un compuesto obtenido el grupo hidroxil en la posición 2 se escila mediante tratamiento con agentes de escilación, tales como ácidos o sus derivados capaces de reacción.



5. 31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8, 11, 14, 18, 21, 24 y 27, caracterizado porque en un compuesto obtenido el grupo hidroxilo en la posición 2 se acila mediante tratamiento con agentes de acilación, tales como ácidos o sus derivados capaces de reacción.
10. 32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 6, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 25, 28 y 29, caracterizado porque los compuestos, que se obtienen como productos intermedios, se emplean como sustancias de partida y las restantes etapas del procedimiento se realicen con éstos.
15. 33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 7, 10, 13, 17, 20, 23, 26 y 30, caracterizado porque los compuestos, que se obtienen como productos intermedios, se emplean como sustancias de partida y las restantes etapas del procedimiento se realicen con éstos.
20. 34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8, 11, 14, 18, 21, 24, 27 y 31, caracterizado porque los compuestos, que se obtienen como productos intermedios, se emplean como sustancias de partida y las restantes etapas del procedimiento se realicen con estos.
35. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 6, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 25, 28, 29 y 32, caracterizado porque los productos de partida se emplean en forma de derivados o se forman durante la reacción.



36. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 7, 10, 13, 17, 20, 23, 26, 30 y 33, caracterizado porque los productos de partida se emplean en forma de derivados o se forman durante la reacción.
5. 37. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8, 11, 14, 18, 21, 24, 27, 31 y 34, caracterizado porque los productos de partida se emplean en forma de derivados o se forman durante la reacción.
10. 38. Procedimiento según una de las reivindicaciones 3, 7, 10, 13, 17, 20, 23, 26, 33 y 36, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula



(Ia)

- (configuración del ácido 6-amino-penicilánico), donde Ac' signifique un resto acilo que se presenta en los derivados N-acílicos, farmacológicamente eficaces, del ácido 6-amino-penicilánico o del ácido 7-amino-cefaloesporánico, o un resto acilo fácilmente dissociable de un semiéster del ácido carbónico.
- 15.
39. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 6, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 25, 28, 32 y 35, caracterizado porque se preparan los compuestos indicados en la reivindicación 38.
- 20.



40. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8, 11, 14, 18, 24, 27, 34 y 37, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula Ia según la reivindicación 38, donde Ac' significa un grupo carbo-oxi inferior o un resto acilo que se presenta en <sup>un</sup> derivado N-acílico, farmacológicamente eficaz, del ácido 6-amino-penicilínico o del ácido 7-amino-cefaloesporínico.
- 5.
41. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 6, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 25, 28, 32 y 35, caracterizado porque se prepara la 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-feniloxiacetil-amino)-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilínico).
- 10.
42. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8, 11, 14, 18, 24, 27, 34 y 37, caracterizado porque se prepara el compuesto de la reivindicación 41.
- 15.
43. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 6, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 25, 28, 32 y 35, caracterizado porque se prepara la 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-fenilacetil-amino)-4-tio-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 5-amino-penicilínico).
- 20.
44. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8, 11, 14, 18, 24, 27, 34 y 37, caracterizado porque se prepara el compuesto de la reivindicación 43.
45. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1,



2, 6, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 25, 28, 32 y 35, caracterizado porque se prepara la 2-hidroxi-3,3-dimetil-6-(N-carbo-terc. butiloxi-amino)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (configuración del ácido 6-amino-penicilánico).

5. 46. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 5, 8, 11, 14, 18, 24, 27, 34 y 37, caracterizado porque se prepara el compuesto de la reivindicación 45.

10. 47.- Procedimiento para la preparación de compuestos hidroxil tiazacíclicos; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 97 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 ENE. 1970

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

GOMEZ ACEBO Y MODEI  
por F. Hernández Ruiz