

38 1471

28 S



SECCION PRINCIPAL
CLASIFICACION AG
CLASE C
SUBCLASE A

1er CERTIFICADO DE ADICION

Ref: Case No 32/1+2/E/2/1+2.

Memoria Descriptiva

sobre:

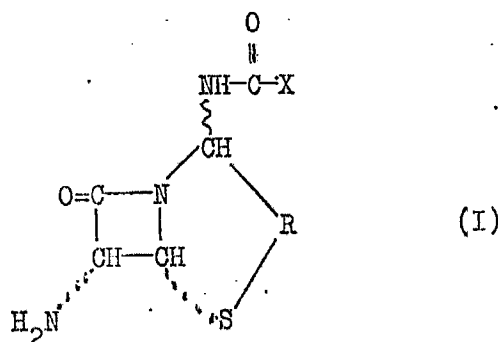
Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 369.741, presentada el 22 de julio de 1969, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HIDROXI TIAZACICLICOS.

----- 38 1471

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

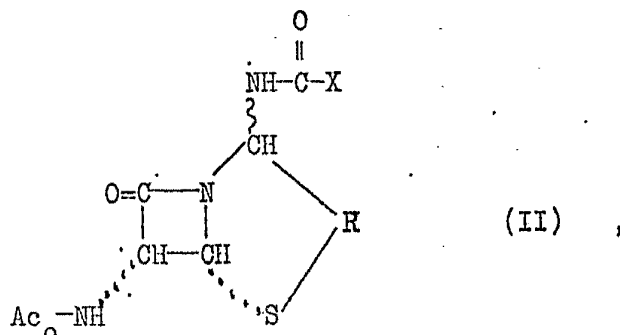
=====

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos amino de la fórmula



- donde X representa un grupo hidroxilo o mercapto eterificado, y R un grupo metileno que puede contener grupos metilo sustituidos en caso dado, o significa un grupo 1,2-etenilo que contiene un grupo metilo, sustituido en caso dado, en el átomo de carbono que está unido exclusivamente con átomos de carbono en el anillo azufre-nitrógeno.
- 5.

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener sorpresivamente, si, un compuesto de la fórmula



10. donde Ac_o representa el resto de acilo de un ácido carboxílico orgánico, se trata con medios que forman imidohaluros, se transforma el imidohaluro formado en el correspondiente iminoéter y se disocia éste, u si se desea, se transmuta un compuesto obtenido en otro compuesto de



la fórmula I, y/o si se desea, se separa una mezcla de isómeros obtenida en los isómeros individuales.

5. No era de prever, que en el procedimiento de la presente invención, solo se disocia uno de los dos grupos $-C(=O)-NH-$ carbamoilo existentes en el material de partida, concretamente, el de la agrupación Ac_0-NH , mientras que el otro, de la agrupación $X-C(=O)-NH$, permanece intacto.

10. Según el procedimiento, los medios que forman imidohaluro, en los cuales hay halógeno ligado a un átomo central electrófilo, son sobre todo haluros de ácidos, como bromuros de ácidos o cloruros de ácidos. Son estos en primer lugar haluros de ácidos de ácidos orgánicos, sobre todo de ácidos que contienen fósforo, como oxihaluros de fósforo, trihaluros de fósforo y especialmente pentahaluros de fósforo, por ejemplo, oxicloruro de fósforo, 15. tricloruro de fósforo, y en primer lugar, pentacloruro de fósforo, además, tricloruro de pirocatequil-fósforo, así como haluros de ácidos, especialmente cloruros de ácidos, de ácidos que contienen azufre o de ácidos carboxílicos, como cloruro de tionilo, fosgeno o cloruro de oxalilo. 20.

25. La transformación del material de partida de la fórmula II con un medio de los mencionados que forman imidohaluro, se efectúa preferentemente en presencia de una base apropiada, especialmente orgánica, en primer lugar, una amina terciaria, por ejemplo, una monoamina o diamina alifática terciaria, como una trialquilamina inferior, por ejemplo, trimetildisopropilamina, trietil- 30. diisopropilamina o etildisopropilamina, además, una N,N,



5. N',N'-tetraalquil-inferior-alquilendiamina inferior, por ejemplo, N,N,N',N'-tetrametil-1,5-pentilendiamina o N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexilendiamina, una monoamina o diamina monocíclica o bicíclica, como una sustituida-N, por ejemplo alquilen-alquilenamina, azaalquilen-alquilen amina o oxaalquilenamina, alcoholadas-N inferior, por ejemplo, N-metilpiperidina o N-metilmorfolina, además, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-pirrol(1,2-a)pirimidina (diazabicyclononas; DBN), o una amina terciaria aromática, como
10. una dialquilanilina inferior, por ejemplo, N,N-dimetilani lina, o en primer lugar, una base heterocíclica terciaria, monocíclica o bicíclica, como quinolina o isoquinolina, especialmente piridina. Aquí se pueden emplear cantida- des equimolares del medio que forma imidohaluro y de la
15. base; pero esta última puede existir también en exceso o en defecto, por ejemplo, en exceso de aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 1 vez de la cantidad, o hasta 10 veces aproximadamente, especialmente 3-5 veces.

20. La reacción del material de partida con el medio que forma imidhaluro, se realiza preferentemente bajo re- frigeración, por ejemplo a temperaturas de aproximadamen- te +10°C hasta aproximadamente -50°C, pero pudiéndose tra- bajar también a temperaturas más altas, o sea por ejemplo hasta 75°C, en el caso de que la estabilidad del material

25. de partida y los productos permitan una temperatura más elevada.

30. El producto imidohaluro, que por lo común se ela- bora ulteriormente sin aislamiento, se transforma a imino éter, según el procedimiento, con alcohol, preferentemen- te en presencia de las bases mencionadas arriba. Alcoholes



- son, por ejemplo, alcoholes alifáticos así como aralifáticos, en primer lugar, alcanoles inferiores sustituidos en caso dado, como halogenados, por ejemplo clorados, o que muestran grupos hidroxil adicionales, por ejemplo, etanol, n-propanol, isopropanol o n-butanol, especialmente metanol, además, 2,2,2-tricloro-etanol, así como fenil-alcanoles inferiores sustituidos en caso dado, como alcohol bencílico. Normalmente se emplea un excedente del alcohol de hasta por ejemplo 100 veces, y se trabaja preferentemente bajo refrigeración, por ejemplo, a temperaturas de aproximadamente 10°C hasta aproximadamente -50°C.

- El producto iminoéter se puede someter a disociación, ventajosamente, sin aislamiento. La disociación del iminoéter a la correspondiente combinación amino de la fórmula I, se puede lograr mediante tratamiento con una combinación hidroxil apropiada. Aquí se emplea preferentemente agua o una mezcla acuosa de un disolvente orgánico, como de un alcohol, especialmente de un alcanol inferior, por ejemplo, metanol. Se trabaja normalmente en un medio ácido, por ejemplo, con un valor pH de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5, que si es necesario puede regularse mediante adición de un medio básico, como un hidroxilo de metal alcalino acuoso, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, o un ácido, por ejemplo, un ácido mineral o un ácido orgánico, como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, hexafluorhídrico, trifluoracético o p-toluolsulfónico.

- El proceso de tres etapas descrito arriba se realiza ventajosamente sin aislamiento de los productos intermedios de imidohaluro e iminoéter, normalmente en pre

381471

- 6 -



5. presencia de un disolvente orgánico, que se comporta como inerte en relación a los participantes de la reacción, como un hidrocarburo, halogenado en caso dado, por ejemplo cloruro de metileno, y/o en una atmósfera de gas inerte, como una atmósfera de nitrógeno.

10. Dentro del marco definido, las combinaciones obtenidas pueden transformarse unas en otras. Así por ejemplo, en una combinación obtenida, con un átomo de cloro o de bromo ligado en el resto X, como en un resto 2-bromoetoxi, éste se puede sustituir por un átomo de yodo, por ejemplo mediante tratamiento con una sal de yodo apropiada, como una sal metálica alcalina, por ejemplo yoduro potásico, en un disolvente apropiado, como acetona.

15. Las mezclas de isómeros obtenibles según los procesos de arriba, pueden separarse en los isómeros individuales, según métodos en si conocidos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, cromatografía de absorción (cromatografía en columna o en película delgada) u otros procedimientos de separación apropiados. Los racematos obtenidos, con grupos o combinaciones que forman sales, en los que pueden introducirse transitóriamente, en forma conocida, sustituyentes apropiados en atención a una disociación de racematos, se dejan separar en los antípodas del modo usual, por ejemplo, mediante formación de una mezcla de sales diestereoisómeras con medios óptico-activos que forman sales, separación de la mezcla en las sales diestereoisómeras y transformación de las sales separadas, en las combinaciones libres, o mediante cristalización fraccionada en disolventes óptico-activos.

20.

25.

30.



1970

5. El proceso de arriba abarca también aquellas formas de ejecución, según las cuales se emplean como materias de partida, combinaciones aparecidas como productos intermedios y se realizan con éstas los restantes pasos del proceso, o se interrumpe el proceso en una etapa cualquiera; además pueden emplearse, o formarse durante la reacción, materias de partida en forma de derivados, por ejemplo de sales.

10. Preferentemente se emplean tales materias de partida, y se eligen las condiciones de reacción de tal manera, que se llega a combinaciones especialmente preferidas.

15. En las materias de partida de la fórmula II y en los productos obtenibles de ellas según la invención, el resto X está en primer lugar para un grupo hidroxil eterificado mediante un resto orgánico, pero puede significar también un grupo mercapto correspondientemente eterificado, donde el resto orgánico representa un resto alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático, aralifático, heterocíclico o heterocíclico-alifático.

20. Los grupos metilo sustituidos en caso dado en el resto R muestra como sustituyentes, en primer lugar, grupos funcionales, que están preferentemente alterados funcionalmente, especialmente grupos hidroxil alterados funcionalmente, así como grupos mercapto o carboxi alterados funcionalmente. Aquí, un resto R metilo contiene preferentemente dos grupos metilo, de los cuales uno puede estar substituido mediante un grupo funcional, especialmente un grupo hidroxil esterificado. En el resto 1,2-etilnileno R, el resto metilo, que contiene en caso dado por ejemplo un grupo hidroxil o mercapto esterificado o eteri-

25.

30.



- ficado, o un grupo carboxilo alterado funcionalmente, sustituye a aquel átomo de carbono del grupo 1,2-eteno-
leno R que está unido exclusivamente con otros átomos
de carbono del anillo azufre nitrógeno, o sea que no
está unido con el átomo de azufre.
5. Un grupo hidroxilo ó mercapto esterificado en un sus-
tituyente de metilo del grupo R es, en primer lugar, un
grupo mercapto ó hidroxilo esterificado mediante un resto
alifático ó aralifático. Un grupo hidroxilo esterificado
es por ejemplo un grupo hidroxilo acilado, donde el resto
de acilo puede ser el resto de un ácido carboxílico or-
gánico, como un ácido carboxílico alifático, cicloalifá-
tico, cicloalifático-alifático, aromático, aralifático,
heterocíclico, ó heterocíclico-alifático, ó el resto de
un semi-derivado de ácido carbónico. Un grupo hidroxilo
esterificado es además un átomo de halógeno, por ejemplo
átomo de cloro ó átomo de bromo. Un grupo carboxilo al-
terado funcionalmente es por ejemplo un grupo carboxilo
esterificado, también un grupo ciano.
10. El resto de acilo Ac de un ácido carboxílico or-
gánico en el material de partida de la fórmula II repre-
senta el resto de acilo de un ácido carboxílico alifáti-
co, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático,
aralifático, heterocíclico ó heterocíclico-alifático.
15. Preferentemente, los grupos funcionales existentes en ca-
so dado en las materias de partida, por ejemplo en el
resto de acilo Ac, usualmente grupos hidroxilo, mercapto y
amino, están protegidos mediante restos fácilmente disco-
ciables, por ejemplo hidrolíticamente, por reducción ó
mediante tratamiento con ácido, por ejemplo restos de
- 20.
- 25.
- 30.



- acilo ó semiderivados de ácido carbónico, como semiésteres de ácido carbónico, por ejemplo restos de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, butiloxicarbonilo ó benzhidriloxicarbonilo, ó grupos tritilo, y grupos carboxilo en forma de agrupaciones de éster fácilmente dissociables especialmente por reducción ó mediante tratamiento con ácido,
5. como grupos 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, butiloxicarbonilo terciario ó benzhidriloxicarbonilo. Los grupos funcionales libres, apropiados, como grupos libres carboxilo ó amino, pueden estar también protegidos transitóriamente de forma conocida, mediante grupos orgánicos sili-
10. lo, como trimetilsililo ó grupos equivalentes, como grupos stannilo.

- Un resto alifático, también aquel de un ácido carboxílico alifático, es un resto de hidrocarburo alifático en caso dado sustituido, como un resto alquilo, alqueno ó alquinilo, especialmente un alquilo inferior ó alqueno inferior, así como también un resto alquinilo inferior que puede contener por ejemplo hasta 7, preferentemente hasta cuatro átomos de carbono. Tales restos
15. pueden estar en caso dado monosustituídos, disustituídos ó polisustituídos mediante grupos funcionales, por ejemplo mediante grupos hidroxilo ó mercapto eterificados ó esterificados en caso dado, como grupos alcoxi inferior,
20. alquenoiloxi inferior, o alquilandioxi inferior, grupos feniloxi ó fenil-alcoxi inferior sustituídos en caso dado, grupos alquilmercapto inferior ó grupos fenilmercapto ó fenilalquilmercapto inferior, en caso dado sustituídos, grupos alcoxicarboniloxi inferior ó alcanoiloxi inferior,
25. así como átomos de halógeno, además mediante gru-
30.



pos nitro grupos amino sustituidos en caso dado, grupos azido, grupos acilo, como alcancillo inferior, ó grupos carboxi en caso dado alterados funcionalmente, como carbo-alcoxi inferior ó ciano.

5. Un resto cicloalifático ó cicloalifático-alifático, también aquel de un correspondiente ácido carboxílico, es un resto de hidrocarburo cicloalifático ó cicloalifático-alifático, sustituido en caso dado, por ejemplo, un grupo cicloalquilo ó cicloalquenilo monocíclico, bicíclico ó policíclico, ó bien grupos cicloalquil-alquilo inferior ó cicloalquenil-alquilo inferior ó alqueni-
10. lo inferior, donde un resto cicloalquilo contiene por ejemplo hasta 12, como 3-8, preferentemente 3-6 átomos de carbono de anillo, mientras que un resto cicloalquenilo contiene por ejemplo hasta 12, como 3-8, especialmente
15. 5-8, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono del anillo, mostrando de uno a dos enlaces dobles, y la parte alifática de un resto cicloalifático-alifático, puede contener por ejemplo hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos
20. de carbono. Los restos cicloalifáticos ó cicloalifáticos-alifáticos de arriba pueden estar, si se desea, monosustituidos, disustituidos ó polisustituidos por ejemplo mediante restos de hidrocarburo alifático sustituido en caso dado, como los grupos alquilo inferior sustituidos en caso dado mencionados arriba, ó, mediante grupos
25. funcionales como los restos de hidrocarburo alifático mencionados arriba.

30. Un resto aromático, también aquel de un correspondiente ácido carboxílico, es un resto de hidrocarburo aromático sustituido en caso dado, por ejemplo un resto



de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico ó policíclico, especialmente un resto fenilo, así como bifenilo ó naftilo, que en caso dado puede estar monosustituido, disustituido ó polisustituido, por ejemplo como los

5. restos de hidrocarburo alifático y cicloalifático mencionados arriba.

Un resto aralifático, también aquel en un ácido carboxílico aralifático, es por ejemplo un resto de hidrocarburo aralifático sustituido en caso dado, como un

10. resto de hidrocarburo sustituido en caso dado alifático, que muestra por ejemplo hasta tres restos de hidrocarburo aromáticos en caso dado sustituido, monocíclico, bicíclico ó policíclico, y representa en primer lugar, un resto fenil-alquilo inferior ó fenil-alquenilo inferior, así

15. como fenilo-alquinilo inferior, conteniendo tales restos por ejemplo 1-3 grupos fenilo, y en caso dado, pueden estar monosustituídos, disustituídos ó polisustituídos en la parte aromática y/o alifática, por ejemplo, como los restos alifáticos y cicloalifáticos mencionados arriba.

Los restos heterocíclicos, también aquellos en restos heterocíclico-alifáticos, como en ácidos carboxílicos heterocíclicos ó heterocíclico alifáticos, son especialmente restos monocíclicos, así como bicíclicos ó policíclicos, monoazacíclicos, monotiazacíclicos, mono-

20. oxacíclicos, tiazacíclicos, oxazacíclicos, diazacíclicos, triazacíclicos ó tetrazacíclicos de carácter aromático, que en caso dado, pueden estar monosustituídos, disustituídos ó polisustituídos, por ejemplo como los restos

25. cicloalifáticos mencionados arriba. La parte alifática en restos heterocíclicos-alifáticos, pueden tener por

30.



ejemplo el significado dado para los restos correspondientes en grupos cicloalifáticos-alifáticos ó aralifáticos.

- El resto acilo de un semiderivado de ácido carbónico es preferentemente el resto acilo de un correspondiente semiéster, donde el resto orgánico esterificante representa el resto de hidrocarburo alifático, cicloalifático, aromático ó aralifático en caso dado sustituido, ó un resto heterocíclico-alifático, en primer lugar, el resto acilo de un semiéster de alquilo inferior del ácido carbónico, sustituido en caso dado, preferentemente en posición α así como β (o sea un resto alcóxicarbonilo inferior sustituido en caso dado en la parte alquilo inferior, preferentemente en posición α así como β), así como un semiéster de alqueno inferior, cicloalquilo, fenilo ó fenilo-alquilo inferior del ácido carbónico, sustituido en caso dado, en la parte alqueno inferior, cicloalquilo, fenilo ó bien fenil-alquilo inferior (ó sea un resto alqueniloxicarbonilo inferior-, cicloalcoxicarbonilo-, feniloxicarbonilo- ó fenil-alcóxicarbonilo inferior sustituido en caso dado en la parte alqueno inferior-, cicloalquilo-, fenilo- ó bien fenilo-alquilo inferior). Restos acilo de un semiéster de ácido carbónico son además los restos correspondientes de semiésteres alquilo inferior del ácido carbónico, en los cuales la parte alquilo inferior contiene un grupo heterocíclico, por ejemplo uno de los grupos heterocíclicos mencionados arriba, pudiendo estar sustituidos en caso dado, tanto el resto de alquilo inferior como el grupo heterocíclico. Tales restos acilo son grupos alcóxicarbonilo
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



inferior sustituidos en caso dado en la parte alquilo inferior, los cuales en el resto alquilo inferior contiene un grupo heterocíclico de carácter aromático sustituido en caso dado.

5. El resto acilo de un semiderivado de ácido carbónico puede ser también el resto acilo de una semiamida de ácido carbónico, donde el átomo de nitrógeno puede estar en caso dado monosustituido ó disustituido mediante restos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos ó aralifáticos, especialmente grupos alquilo inferior.
- 10.

Un resto alquilo inferior es por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario ó terciario, así como n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo ó n-ectilo, mientras que un resto alqueno inferior puede ser por ejemplo un grupo vinilo, alilo, isopropenilo, 2- ó 3-metileno ó 3-butenilo, y un resto alquino inferior puede ser por ejemplo un grupo propargilo ó 2-butenilo.

15.

20. Un grupo cicloalquilo es por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ó cicloheptilo, así como adamantilo, y un grupo cicloalqueno es por ejemplo un grupo 2- ó 3-ciclopentilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexenilo ó 3-cicloheptenilo, así como 2-ciclopropenilo. Un grupo cicloalquilo-alquilo inferior ó alqueno inferior es por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo ó cicloheptilo, -1,1- ó -1,2-etilo, -1,1-, -1,2- ó -1,3-propilo, vinilo ó alilo, mientras que un grupo cicloalqueno-alquilo inferior ó alqueno inferior representa por ejemplo un grupo 1-,
- 25.
- 30.



2- ó 3-ciclopentilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexenilo ó 1-, 2- ó 3-cicloheptenilo-metilo, -1,1- ó -1,2-etilo, -1,1-, -1,2- ó -1,3-propilo, vinilo ó alilo.

5. Un resto naftilo es un 1- ó 2-naftilo, mientras que un grupo bifenilo representa por ejemplo a un resto 4-bifenilo.

10. Un resto fenilo-alquilo inferior ó fenilo-alqueno inferior es por ejemplo un resto bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, difenilmetilo, tritilo, 1- ó 2-naftilmetilo, estirilo, ó cinamilo.

15. Los restos heterocíclicos son por ejemplo restos monocíclicos, moncazacíclicos monotiacíclicos ó monooxocíclicos de carácter aromático, como restos piridilo, por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo, ó 4-piridilo, restos tienilo, por ejemplo restos 2-tienilo ó restos furilo, por ejemplo 2-furilo ó restos bicíclicos moncazacíclicos de carácter aromático, como restos quinolinilo, por ejemplo 2-quinolinilo, ó 4-quinolinilo, ó restos isoquinolinilo, por ejemplo 1-isoquinolinilo ó restos monocíclicos, 20. tiazacíclicos ó oxazacíclicos, como diazacíclicos de carácter aromático, como restos oxazolilo, isozazolilo, tiazolilo, ó isotiazolilo, así como restos pirimidilo, además restos tricíclicos ó tetrazacíclicos, preferentemente de carácter aromático, como restos tetrazocilo, por 25. ejemplo 1-tetrazocilo. Los restos heterocíclico-alifáticos son restos alquilo inferior ó alqueno inferior que contienen restos heterocíclicos, especialmente los restos mencionados arriba.

30. Por grupos hidroxí eterificados se entienden en primera línea por ejemplo grupos metoxi, etoxi, n-propio-



- loxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, butiloxi secundario, butiloxi terciario, n-benciloxi ó benciloxi terciario, así como grupos alcoxi inferior sustituidos, como haloalcoxi inferior, especialmente 2-haloalcoxi inferior, por ejemplo 2,2,2-tricloroetoxi ó 2-yodoetoxi,
5. además, grupos alqueniloxi inferior, por ejemplo viniloxi ó aliloxi, grupos alquilendioxo inferior, por ejemplo, grupos metileno ó etileno, así como grupos isopropilidendioxo, cicloalcoxi, por ejemplo ciclopentiloxi, ciclohexiloxi ó adamantiloxi, grupos pentiloxi, fenil-alcoxi inferior, por ejemplo benciloxi ó 1- ó 2-feniletoxi, ó grupos alcoxi inferior sustituidos mediante grupos monocíclicos, monocazacíclicos, monooxacíclicos ó monotiacíclicos de carácter aromático, como grupos piridilo-alcoxi inferior,
10. por ejemplo 2-piridilo-metoxi, furilo-alcoxi inferior por ejemplo, furfuriloxi, ó tienilo-alcoxi inferior, por ejemplo 2-teniloxi.
- 15.

- Como grupos mercapto esterificados son de mencionar los grupos alquilo-mercapto inferior, por ejemplo metilomercapto ó etilomercapto, grupos fenilomercaptos ó fenilomercapto inferior, por ejemplo bencilomercapto.
- 20.

- Los grupos hidroxilo esterificados son en primer lugar átomos de halógeno, por ejemplo átomos de flúoro, de cloro, de bromo ó de yodo, así como grupos alcanoiloxi inferior, por ejemplo acetiloxi ó propioniloxi.
- 25.

- Los grupos amino-sustituidos son grupos amino-monosustituidos, especialmente disustituidos, en los cuales los sustituyentes representan en primera línea restos de hidrocarburo en caso dado sustituido, monovalente ó bivalente alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático-
- 30.

381471

- 16 -



5. co, aromático ó aralifático, así como grupos acilo. Tales grupos amino son especialmente grupos alquilamino inferior ó dialquilo-amino inferior, por ejemplo metilamino, etilamino, dimetilamino ó dietilamino, ó grupos alquilenamino inferior interrumpidos mediante heteroátomos, como átomos de oxígeno, de azufre, ó átomos de nitrógeno sustituidos en caso dado por ejemplo mediante grupos alquilo inferior, como grupos pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino ó 4-metilo-piperazino, así como grupos acilamino, especialmente alcancilamino inferior, como acetilamino ó propionilamino, además grupos taloilamino.
10. -

15. Un resto alcancilo inferior es por ejemplo un grupo acetilo ó propionilo. Un resto alcoxi-carbonilo inferior es por ejemplo un grupo metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, n-propiloxi-carbonilo, isopropiloxi-carbonilo, butiloxi-carbonilo terciario ó pentiloxi-carbonilo terciario.

20. Los grupos carbamoilo sustituidos-N, en caso dado son por ejemplo grupos N-alquilo inferior ó N,N-dialquilo-carbamoilo inferior, como N-metilo, N-etilo, N,N-dimetilo ó N,N-dietilo-carbamoilo.

25. Un resto alquenoiloxicarbonilo es por ejemplo el grupo viniloxicarbonilo, mientras que los grupos cicloalcoxicarbonilo- y fenilo-alcoxicarbonilo inferior, en los cuales el resto cicloalquilo ó bien fenilo-alquilo inferior tiene el significado mencionado arriba, representan por ejemplo grupos adamantiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo ó difenilometoxicarbonilo, así como -4-bifenililo-metilo-etoxicarbonilo. Los grupos alcoxicar-
- 30.



SEP. 1970

- bonilo inferior, en los cuales el resto alquilo inferior contiene un grupo por ejemplo monocíclico, monoazacíclico, monooxacíclico ó monotiacíclico, son por ejemplo grupos furilo-alcoxicarbonilo inferior, como furfuriloxycarbonilo ó dienilo-alcoxicarbonilo inferior, por ejemplo, 2-teniloxicarbonilo.
- 5.

- El resto X representa en primer lugar un grupo hidroxil eterificado, además un grupo mercapto correspondiente eterificado, que junto con la agrupación carbonilo forma un grupo carboxilo ó diocarboxilo fácilmente dissociable bajo condiciones neutrales ó debilmente ácidas.
- 10.

- El grupo X en el material de partida de la fórmula II y en el producto de la fórmula I representa por ejemplo el resto de la fórmula $-O-R_0^a$, que junto con la agrupación carbonilo representa un grupo carboxilo esterificado fácilmente dissociable bajo condiciones neutrales ó debilmente ácidas, al tratarle con medios de reducción químicos, como zinc, sales de cromo-II. En este grupo R_0^a significa un resto 2-haloalquilo inferior, cuyo halógeno tiene un peso atómico de mas de 19. El resto puede contener 1, 2 ó más átomos de halógeno, en primer lugar átomos de cloro, de bromo ó de yodo, conteniendo especialmente el resto 2-cloro-alquilo inferior, pero también el resto 2-bromo-alquilo inferior, normalmente más, pero preferentemente 3 átomos de cloro ó bien de bromo, mientras que un resto 2-yodo-alquilo inferior contiene en primer lugar solo un átomo de yodo. El resto R_0^a representa especialmente un resto 2-policloro-alquilo inferior, como 2-policloroetilo, en primer lugar, el resto 2,2,2-tri
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. cloroetilo, así como el resto 2,2,2-tricloro-1-metilo-
-etilo, pero puede significar también por ejemplo un
resto 2-monobromo ó 2-polibromo-alquilo inferior, como
2-bromo ó 2,2,2-tribromoetilo, ó un resto 2-yodo-alqui-
lo inferior, por ejemplo, el resto 2-yodoetilo,

10. Otro grupo X, que junto con la agrupación carbo-
nilo representa un grupo carboxilo esterificado fácilmen-
te dissociable bajo condiciones neutras ó débilmente áci-
das, al tratarle con medios químicos de reducción, como
zinc ó sales de cromo-II, es el grupo $O-R^b$, donde R^b sig-
nifica un grupo arilo-carbonilmetilo. En este, el resto
arilo es un resto de hidrocarburo aromático, sustituido
en caso dado, biccíclico ó policíclico, especialmente mo-
nocíclico, por ejemplo un grupo naftilo y en primer lu-
15. gar un grupo fenilo, sustituido en caso dado, Sustitu-
yentes de tales grupos son por ejemplo restos de hidro-
carburo en caso dado sustituidos, como restos de alqui-
lo inferior, por ejemplo de metilo, etilo ó isopropilo,
además restos de trifluormetilo, fenilo ó feniloalquilo
20. inferior, por ejemplo bencilo ó feniletilo, ó grupos
funcionales como grupos carboxilo alterados funcionálmen-
te ó libres, por ejemplo grupos carboxi, bajoalcoxi-car-
bonilo, como metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, además
carbamoilo ó ciano, grupos alterados funcionálmente en
25. caso dado, como grupos hidróxi ó mercapto esterificados,
por ejemplo átomos de halógeno, ó grupos hidróxi ó mer-
capto esterificados, como grupos bajoalcoxi, por ejemplo
metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, ó
butiloxi-terciario, y y/o grupos amino en caso dado sus-
30. tituidos, como dialquilo inferior, por ejemplo dimetilami



no ó dietilamino, ó dialcanoilo-amino inferior, por ejemplo acetilamino.

5. La parte metilo de un resto R_O^b arilcarbonil-metilo, está preferentemente insustituída, pero puede mostrar como substituyentes, en caso dado un resto orgánico, por ejemplo un resto de hidrocarburo alifático sustituido en caso dado, como un grupo bajoalquilo, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo ó butilo terciario, ó un resto cicloalifático aromático ó aralifático, como un grupo grilo, por ejemplo un grupo fenilo sustituido en caso dado, así como un grupo cicloalquilo sustituido en caso dado, por ejemplo un grupo ciclohexilo, ó un grupo fenilo-alquilo inferior sustituido en caso dado, por ejemplo un grupo bencilo.
- 10.

15. Un resto arilcarbonilmetilo R_O^b es preferentemente el resto fenacilo insustituido, pero puede representar también uno sustituido en la parte aromática, como un resto fenacilo sustituido mediante grupos alquilo inferior, por ejemplo grupos metilo, alcoxi inferior, por ejemplo metoxi, ó átomos de halógeno, por ejemplo átomos de fluor, de cloro ó de bromo.
- 20.

25. El grupo X puede representar también el resto de la fórmula $-O-R_O^c$, que junto con la agrupación carbonilo representa un grupo carboxilo esterificado fácilmente dissociable bajo condiciones neutras ó débilmente ácidas, al irradiarle especialmente con luz ultravioleta. En este grupo R_O^c significa un grupo arilometilo, donde arilo está para un resto arilo bicíclico ó policíclico, pero especialmente para uno monocíclico, preferentemente sustituido. Un resto arilo tal es en primer lugar un grupo fe-
- 30.

381471

- 20 -



- nilo sustituido en caso dado, pero puede también ser un grupo naftilo, como 1- ó 2-naftilo. Sustituyentes de estos grupos son por ejemplo restos de hidrocarburos sustituido en caso dado, como restos alquilo inferior, fenilo ó fenilo-alquilo inferior, que como sustituyentes pueden contener en caso dado grupos funcionales, como los de abajo, ó en primer lugar grupos funcionales, como grupos carboxilo libres ó funcionales alterados, por ejemplo grupos carboxi, alcoxi-carbonilo inferior, como metoxi-carbonilo ó etoxycarbonilo, carbamoilo ó ciano, ó grupos amino sustituidos en caso dado, como grupos dialquilo-amino inferior ó grupos acilo como bajoalcanoilo, por ejemplo grupos acetilo, pero especialmente grupos alterados funcionales en caso dado, como grupos hidroxilo ó mercapto esterificados, como grupos aciloxim por ejemplo alcanoiloxi inferior, como grupos acetiloxi, ó átomos de halógeno, por ejemplo átomos de fluor, de cloro ó de bromo, en primer lugar, grupos hidroxilo esterificados, así como grupos mercapto, como grupos alcoxi inferior, por ejemplo grupos metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi o butiloxi terciario, además grupos alquilomercapto, por ejemplo, grupos metilmercapto o etilmercapto (que en el resto fenilo están, en primer lugar, en posición 3,4 y/ó 5), y/o sobre todo, grupos nitro (que en el resto fenilo están, en primer lugar, en posición 2).

La parte metilo de un resto arilometilo R_0^c está insustituída, preferentemente, pero puede estar sustituida en caso dado, por ejemplo, como la parte metilo del grupo arilcarbonilmetilo R_0^b mencionada arriba, preferentemente mediante un resto de hidrocarburo sustituido en



28 SEP 1970

caso dado.

5. Un resto R_0^c es preferentemente un resto α -fenilo -alquilo inferior o un resto benzhidrilo, como un resto 1-feniletilo o benzhidrilo, substituido en caso dado mediante grupos alcoxi inferior o metoxi en posición 3,4 y/o 5, y/o mediante grupos nitro preferentemente en posición 2, en primer lugar, un resto bencilo, especialmente el resto 3 ó 4-metoxibencilo, 3,5-dimetoxibencilo, 2-nitrobencilo ó 4,5-dimetoxi-2-nitro-bencilo,

10. Un grupo X puede representar también el resto de la fórmula $-O-R_0^d$, que junto con la agrupación carbonilo forma un grupo carboxilo esterificado, fácilmente dissociable bajo condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido fórmico, acético o trifluoracético. Un resto R_0^d semejante es, en primer lugar, un grupo metilo el cual está monosubstituido mediante un grupo arilo carbocíclico que muestra substituyentes que donan electrones, o mediante un grupo heterocíclico de carácter aromático, que muestra átomos de oxígeno o átomos de azufre como miembros del anillo, o significa luego, el miembro del anillo que representa la posición α para el átomo de oxígeno del anillo o el átomo de azufre del anillo en un resto oxao tiacicloalifático.

15. Un grupo arilo carbocíclico que en el resto arilo contiene substituyentes que entregan electrones en un resto arilo bicíclico o policíclico, especialmente monocíclico, por ejemplo, un resto naftilo y, en primer lugar, un resto fenilo. Los substituyentes que entregan electrones, que se encuentran preferentemente en posición p- y/o o- del resto arilo, son por ejemplo, grupos libres o, por

20. Un grupo arilo carbocíclico que en el resto arilo contiene substituyentes que entregan electrones en un resto arilo bicíclico o policíclico, especialmente monocíclico, por ejemplo, un resto naftilo y, en primer lugar, un resto fenilo. Los substituyentes que entregan electrones, que se encuentran preferentemente en posición p- y/o o- del resto arilo, son por ejemplo, grupos libres o, por

25. Un grupo arilo carbocíclico que en el resto arilo contiene substituyentes que entregan electrones en un resto arilo bicíclico o policíclico, especialmente monocíclico, por ejemplo, un resto naftilo y, en primer lugar, un resto fenilo. Los substituyentes que entregan electrones, que se encuentran preferentemente en posición p- y/o o- del resto arilo, son por ejemplo, grupos libres o, por

30. Un grupo arilo carbocíclico que en el resto arilo contiene substituyentes que entregan electrones en un resto arilo bicíclico o policíclico, especialmente monocíclico, por ejemplo, un resto naftilo y, en primer lugar, un resto fenilo. Los substituyentes que entregan electrones, que se encuentran preferentemente en posición p- y/o o- del resto arilo, son por ejemplo, grupos libres o, por

381471

- 22 -

26



- ferentemente, alterados funcionales, como grupos hidroxí esterificados o, en primer lugar, eterificados, como grupos bajoalcoxi, por ejemplo, grupos metoxi, etoxi o isopropiloxi, así como correspondientes grupos mercapto libres o alterados funcionales, además, restos de hidrocarburo alifáticos, cicloalifático, aromático o aralifático, substituidos en caso dado, especialmente grupos bajoalquilo, por ejemplo, grupos metilo o butilo terciario, o arilo, por ejemplo, grupos fenilo.
- 5.
10. Un grupo heterocíclico de carácter aromático que como miembros del anillo contiene átomos de oxígeno o átomos de azufre puede ser bicíclico o policíclico, pero es, en primer lugar, monocíclico, y representa sobre todo un resto furilo, por ejemplo, un resto 2-furilo o un resto tienilo, por ejemplo, 2-tienilo.
15. Un resto oxa- o tiacicloalifático enlazado en α -posición es, en primer lugar, un grupo 2-oxa- ó 2-tiacicloalquilo así como 2-oxa- ó 2-tiacicloalquenilo, en el cual el grupo metilo R_O^d representa el miembro del anillo adyacente al átomo de oxígeno o al átomo de azufre, y que contiene preferentemente 4-6 átomos de carbono, en primer lugar, un resto 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropiranilo ó 2,3-dihidro-2-piranilo, o un correspondiente análogo de azufre.
20. Restos R_O^d preferidos son grupos 4-metoxi ó 3,4-dimetoxibencilo, además, 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropiranilo ó 2,3-dihidro-2-piranilo.
25. El resto R en el material de partida de la fórmula II y en producto de la fórmula I está, en primer lugar, para los grupos isopropilideno, pero puede represen-
- 30.



- tar también los grupos metileno o un grupo 3-hidroxi este-
rificado, especialmente grupos 3-aciloxi-2,2-propilide-
no, además, el grupo 2-metilo-1,2-etileno, o un grupo al-
terado funcional, como grupos eterificados o esterifica-
dos 2-hidroximetilo o 2-mercaptometilo, por ejemplo, 2-aci-
loximetilo ó 2-halogenmetilo-1,2-etenilo, además; un gru-
po alterado funcional 2-carboximetilo, como 2-cianmetilo-
-1,2-etenileno, donde, en una agrupación 1,2-eterileno,
sólamente el átomo de carbono que está unido exclusiva-
mente con átomos de carbono en el anillo azufre-nitróge-
no, lleva el, en caso dado substituido, resto metilo. En
los grupos aziloxi mencionados arriba, el resto arilo es
uno de los ácidos carboxílicos orgánicos mencionados arri-
ba, en primer lugar, un resto bajoalcanoilo, por ejemplo,
un resto acetilo, así como el resto acilo de un semiéster
o semiamida de ácido carbónico. Un grupo hidroxi o mer-
capto eterificado que substituye en caso dado el resto
metilo es un grupo de este tipo eterificado preferéntemen-
te mediante restos alifáticos o aralifáticos, preferente-
mente un grupo bajoalcoxi- o bajoalquilo-mercapto, mien-
tras que un grupo halogenmetilo-1,2-etenileno es el áto-
mo de halógeno, por ejemplo, un átomo de bromo.

- Un resto acilo Ac_o en el material de partida de
la fórmula II es especialmente un resto acilo de un ácido
carboxílico orgánico que se dá en un derivado N-acilo de
una combinación 6-amino-penam-3-ácido carboxílico ó 7-ami-
no-cefem-4-ácido carboxílico, como por ejemplo, el resto
de la fórmula $Y-(C_mH_{2m})-C(=O)-$, donde m está para un nú-
mero entero de 0 a 4, preferéntemente 1, y un átomo de
carbono del, preferéntemente no derivado, resto alquilono

381471

- 24 -

28



- de la fórmula $-(C_nH_{2n})-$, puede estar substituido mediante un grupo amino substituido, en caso dado, un grupo alterado funcional en caso dado, como un grupo hidroxilo o mercapto eterificados o esterificados, o un grupo carboxilo libre o alterado funcional, por ejemplo, mediante
5. uno de los grupos de este tipo mencionados arriba, y donde Y está para un resto de hidrocarburo aromático o cicloalifático, o un resto heterocíclico, este último preferentemente de carácter aromático, substituido en el núcleo por ejemplo, mediante los substituyentes dados para
10. el resto de alquileo de arriba, así como mediante grupos sulfo o grupos nitro substituidos en caso dado, o está para un grupo hidroxilo o mercapto eterificado mediante un resto de hidrocarburo aromático o cicloalifático, o
15. un resto heterocíclico, este último preferentemente de carácter aromático, y significa por ejemplo, un grupo fenilo-acetilo, feniloxiacetilo, feniltioacetilo, bromofenilo-tioacetilo, 2-feniloxipropionilo, α -feniloxifenilacetilo, α -metoxifenilacetilo, α -metoxi-3,4-diclorfenilacetilo, α -cianfenilacetilo, fenilglicilo, (en
20. caso dado con grupo amino protegido), benciltioacetilo, benciltiopropionilo, ciclopentanoilo, 2-tienilacetilo, α -cian-2-tienilacetilo, α -amino-2-tienilacetilo (en caso dado con grupo amino protegido), 3-tienilacetilo
25. ó 2-furilacetilo ó un resto de la fórmula $C_nH_{2n+1}-C(=O)-$ ó $C_nH_{2n-1}-C(=O)-$, donde n está para un número entero desde 1 hasta 20, preferentemente hasta 7, y la cadena puede ser recta o bifurcada, y en caso dado interrumpida por un átomo de oxígeno



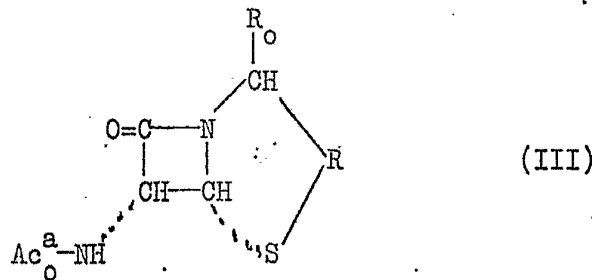
- no o de azufre, y/o substituida mediante átomos de halógeno, grupos trifluormetilo, grupos carboxilo libres o alterados funcionales, como grupos ciano, grupos amino libres o substituídos, así como grupos nitro o azido, y
5. significa por ejemplo, un grupo propionilo, butirilo, hexanoilo, octanoilo, butiltioacetilo, acrililo, crotonilo, 2-pentenoilo, aliltioacetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, 3-cloropropionilo, 3-bromopropionilo, aminocetilo (en caso dado con grupo amino protegido), 2-carboxipropionilo, cianacetilo, 2-ciano-3-dimetilo-acrililo, 5-amino-5-carboxi-valeroilo (en caso dado con grupos amino y carboxi protegidos) o azidoacetilo.
- 10.

- El resto Ac_0 en un material de partida de la fórmula II está, en primer lugar, para el resto acilo contenido en combinaciones 6-N-acilamino-ácido penicilánico ó
15. 7-N-acilamino-ácido cefalosporánico que se dan de forma natural o se preparan biosintéticamente, o sea, para un resto arilacetilo, ariloxiacetilo, bajoalcanoilo o bajoalquenoilo, substituido en caso dado, en primer lugar, el
20. resto fenilacetilo, o feniloxiacetilo, así como el resto 4-hidroxi-fenilacetilo (en caso dado con grupo hidroxi protegido), hexanoilo, octanoilo, 3-hexenoilo, 5-amino-5-carboxi-pentanoilo (en caso dado con grupos amino e hidroxi protegidos), n-butiltioacetilo o aliltioacetilo.

25. Las materias de partida, utilizables según proceso, de la fórmula II se pueden preparar, por ejemplo, si una combinación de la fórmula



1970



- donde Ac_o representa el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, estando protegidos en caso dado los grupos funcionales libres como los grupos amino y carboxilo, preferentemente uno de los restos acilo mencionados arriba contenidos en combinaciones 6-N-acilamino-ácido penicilánico ó 7-N-acilamino-ácido cefalosporánico que se dan de forma natural, y R_o está para un grupo carboxilo $-C(=O)$ (combinación IIIa), o una sal de ella, se transforma en la correspondiente combinación de azidas de ácidos con la fórmula III, donde R_o representa el resto azidocarbonilo $-C(=O)-N_3$ (combinación IIIb), se transmuta ésta, por eliminación del nitrógeno, a la correspondiente combinación asocianato con la fórmula III, donde R_o significa el grupo isocianato $-N=C=O$ (combinación IIIc), y se trata simultanea o posteriormente con una combinación de la fórmula $H-X(IV)$, y si se desea, se transforma una combinación obtenida en otra de la fórmula II, y/o si se desea, se separa una mezcla de isómeros, obtenida, en los isómeros individuales.
5.
10.
15.
20.
- La transmutación de una combinación de ácidos IIIa, o de una sal apropiada, especialmente de una sal amónica, en la correspondiente azida de ácido IIIb, puede efectuarse por ejemplo mediante transformación en un anhídrido



- mezclado (por ejemplo mediante tratamiento con halógeno-ácido fórmico-bajoalquiléster, como éster etílico de ácido clorofórmico, en presencia de un medio básico, como trietilamina) y tratamiento de un anhídrido tal con
5. una alcalimetalazida, como sodioazida, o una amonioazida, por ejemplo benciltrimetilamonioazida. La combinación de azida de ácido IIIb así obtenida, se puede transmutar en ausencia o presencia de una combinación de alcohol o de mercaptan de la fórmula IV, bajo condiciones de reacción, por ejemplo, al calentarla, en la combinación isocianato IIIc deseada, que normalmente no necesita ser aislada, y que se puede transformar directamente en el material de partida deseado en presencia de una combinación de la fórmula IV.
- 10.

15. La reacción con una combinación de la fórmula IV, especialmente con un alcohol de la fórmula R_O^a-OH , R_O^b-OH , R_O^c-OH o bien R_O^d-OH , como con un 2-halogenetanol R_O^a-OH , por ejemplo con 2,2,2-tricloro- ó 2-bromoetanol, un aril-carbonilmetanol R_O^b-OH , por ejemplo fenaciclalcohol, o un arilmetanol R_O^c-OH ó R_O^d-OH , por ejemplo, 4,5-dimetoxi-2-nitro-bencilalcohol o 4-metoxibencilalcohol, se realiza,
20. en caso dado, en un disolvente inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo halogenado, como tetraclorocarbono, cloroformo o metilencloruro, o en un disolvente aromático, como benzol, toluol o clorobenzol, preferentemente bajo calentamiento.
- 25.

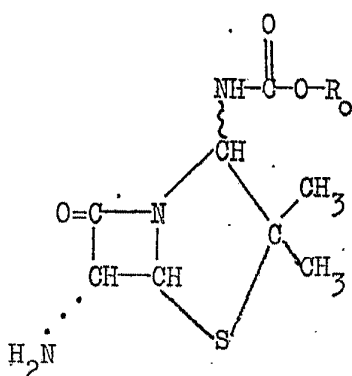
En un material de partida, los substituyentes, por ejemplo como los dados arriba, pueden transformarse unos en otros; los grupos funcionales protegidos en el resto Ac_O^a pueden liberarse si se desea del modo usual, por ejem



plo por hidrólisis, por reducción o mediante tratamiento con ácido.

La presente invención concierne también a las nuevas combinaciones amino de la fórmula I, especialmente las combinaciones penam de la fórmula

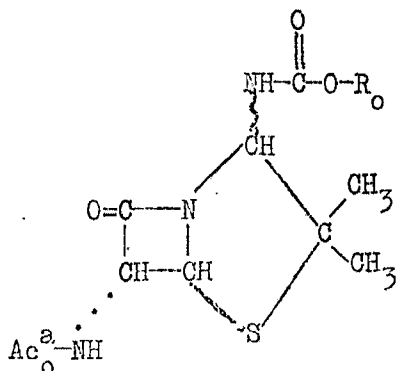
5.



(IA)

donde R_0 representa el grupo R_0^a , especialmente un resto 2-halogenetilo-, como el 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-tribromoetilo o 2-yodoetilo, el grupo R_0^b , representa especialmente al resto fenacilo, el grupo R_0^c representa especialmente un resto 2-nitrobencilo, como el resto 4,5-dimetoxi-2-nitro-bencilo, o el grupo R_0^d representa especialmente un resto bajoalcoxibencilo, como el resto 4-metoxibencilo, obteniéndose estas combinaciones preferentemente de combinaciones penam de la fórmula

10.



(IIA)



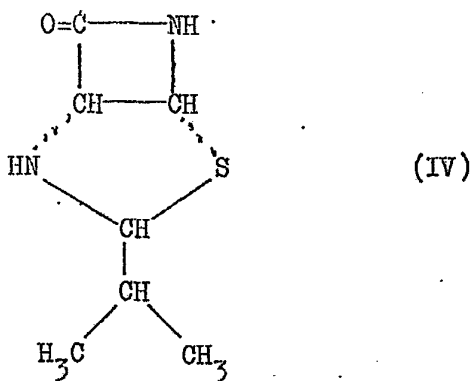
donde Ac^a representa un resto acilo que contiene el derivado N-acilo del ácido 6-amino-penicilánico que se da de forma natural o se prepara biosintéticamente, especialmente el resto fenilacetilo o feniloxiacetilo.

5. Las nuevas combinaciones de la presente invención representan valiosas materias de partida que encuentran utilización en la preparación de combinaciones de efectos farmacológicos. Se prestan en primer lugar para la preparación de combinaciones que contienen el anillo β -lactama que muestra un resto tio en posición-2 y un grupo amino en posición-3, o sea, combinaciones en las que el anillo azufre-nitrógeno, de 5 o bien 6 miembros, está desdoblado.

10. Así por ejemplo se pueden transformar combinaciones de la fórmula I, donde R representa un grupo isopropilideno y X un grupo de la fórmula $-O-R^a$ (combinaciones Ia) ó $-O-R^b$ (combinaciones Ib), mediante tratamiento con un medio químico de reducción, combinaciones de la fórmula I, donde R significa un grupo isopropilideno y X un grupo de la fórmula $-O-R^c$ (combinaciones Ic), mediante radiación, o combinaciones de la fórmula I donde R significa un grupo isopropilideno y X un grupo de la fórmula $-O-R^d$ (combinaciones Id), mediante tratamiento con un ácido apropiado y reducción del 4,4-dimetilo-5-tia-2,7-diazabicyclo[4.2.0]oct-2-en-8-ons formado en caso dado en la reacción de desdoblamiento de arriba, como producto intermedio, por ejemplo, mediante tratamiento con un medio químico de reducción, realizándose las reacciones de desdoblamiento de arriba en presencia de agua o tratándose con agua posteriormente, en el 3-isopropilo-4-tia-2,6-diazabi
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



ciclo(3.2.0.)heptano-7-on de la fórmula

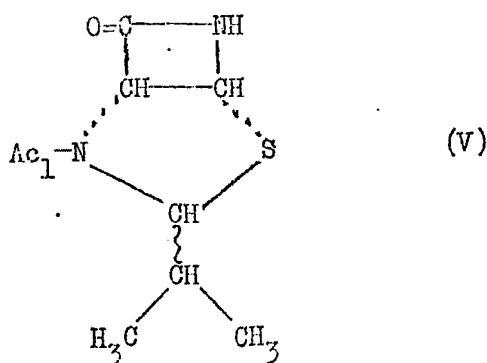


que representa por su parte un valioso material de partida.

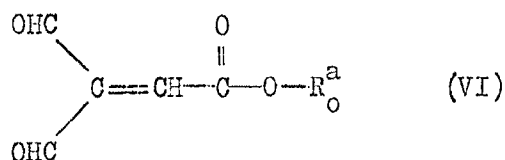
Asi por ejemplo en la combinación de la fórmula

5. IV se puede introducir un resto acilo Ac_1 fácilmente dissociable, preferentemente bajo condiciones ácidas, como un resto acilo apropiado de un semiéster de ácido carbónico, por ejemplo, un resto bajoalcoxicarbonilo bifurcado o sustituido, en caso dado, en la parte bajoalquilo,
10. preferentemente en su α -posición, asi como un resto bajoalqueniloxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, feniloxicarbonilo o fenilbajoalcoxicarbonilo; sustituido, en caso dado, en su parte bajoalqueno, cicloalquilo, fenilo o bien fenilo-bajoalquilo, o un resto bajoalcoxicarbonilo que en la parte bajoalquilo, preferentemente en α -posición, muestra un grupo heterocíclico de carácter aromático, preferentemente, el resto butiloxicarbonilo terciario.
- 15.

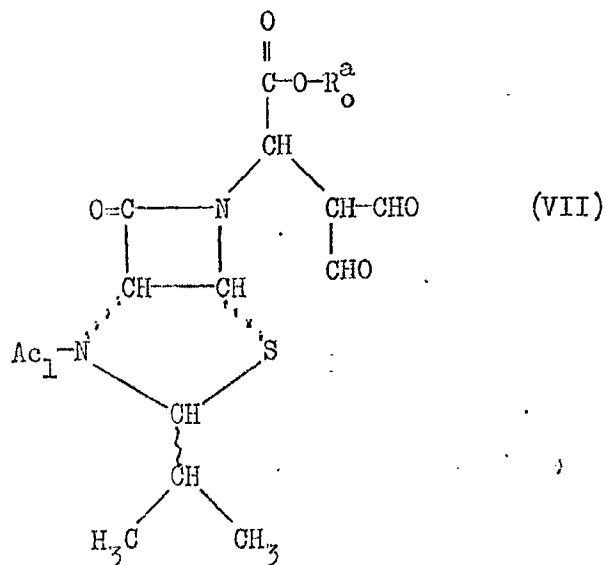
20. Un 3-isopropilo-2- Ac_1 -4-tia-2,6-diazabicyclo(3.2.0.)heptano-7-on, asi obtenible, de la fórmula



se puede reducir, usualmente en presencia de un medio de condensación, con un apropiado 3,3-diformil-acrilácido- R^a -éster de la fórmula

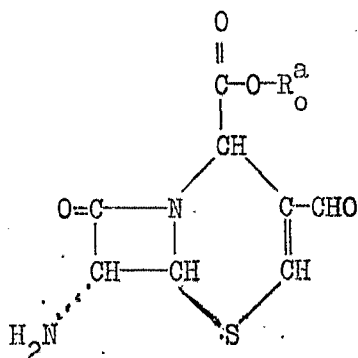


5. donde R^a tiene el significado dado arriba y está en primer lugar, para el resto 2,2,2-tricloroetilo, o con un tautómero, y el 2-(3-isopropilo-7-oxo-2-Ac₁-2,6-diaza-4-tia-6-biciclo[3.2.0]heptilo)-3,3-diformilo-ácido propiónico- R^a -éster obtenido, de la fórmula





se puede transmutar mediante tratamiento con un medio ácido en un 7-amino-3-formilo-ceph(2)em-4-ácido carboxílico-R^a-éster de la fórmula



(VIII)

5. éste se puede transformar, por ejemplo según el método descrito en la patente austriaca Nº 264 537, en 7-amino-ácido cefalosporánico y sus derivados N-acilo.

10. En la sucesión de reacción de arriba, la agrupación de la fórmula $-C(=O)-O-R^a$ o de la fórmula $-C(=O)-O-R^b$ en una correspondiente combinación de la fórmula I, donde R está para el resto de isopropilideno, se puede disociar mediante tratamiento con un medio químico de reducción, usualmente en presencia de por lo menos un mol, normalmente de un exceso de agua. Aquí se trabaja bajo condiciones suaves, por lo general a temperatura ambiente e incluso bajo refrigeración.

15. Medios químicos de reducción son especialmente metales reductores, así como combinaciones metálicas reductoras, por ejemplo, aleaciones metálicas o amalgamas, así como sales metálicas fuertemente reductoras. Especialmente apropiadas son cinc, aleaciones de cinc, como por ejemplo cinc-cobre o amalgama de cinc, además, magnesio, que se emplean en presencia de medios que desprenden hidrógeno, que juntos con los metales, aleaciones metálicas

20.



- y amalgamas tienen tendencia a producir hidrógeno naciente, el cinc por ejemplo en presencia de ácidos, ventajosamente, como ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo ácidos bajoalcanocarboxílicos, en primer lugar, ácido acético, preferentemente con adición de agua, así como en presencia de alcoholes, especialmente alcoholes acuosos, como bajoalcanoles, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, que en caso dado pueden emplearse también juntos con un ácido carboxílico orgánico, y las amalgamas alcalimetálicas, como amalgamas de sodio o potasio, en presencia de disolventes húmedos, como éteres o bajoalcanoles.
- 5.
- 10.

- Sales metálicas fuertemente reductoras son por ejemplo, en primer lugar, combinaciones cromo-II, por ejemplo cromo-II-cloruro o cromo-II-acetato, que se emplean preferentemente en presencia de disolventes orgánicos, mezclables con agua, que contienen medios acuosos, como bajoalcanoles, ácidos carboxílicos, como ácidos carboxílicos bajoalcanos, o derivados, como amidas bajoalquilizadas, en caso dado substituídas, de ellas, éter, por ejemplo metanol, etanol, ácido acético, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxan, étilenclícol-dimetiléster ó dietilenclícol-dimetiléter.
- 15.
- 20.

- En una combinación correspondiente de la fórmula I, donde R representa el resto isopropilideno y X representa un grupo de la fórmula $-O-R_0^C$, se puede disociar la agrupación de la fórmula $-S(=O)-O-R_0^C$, mediante radiación, preferentemente con luz ultravioleta. Aquí se emplea luz de onda larga ó de onda corta según el tipo del sustituyente R_0^C . Así se puede disociar grupos de la fórmula
- 25.

381471

- 34 -



- $-O-R_0^C$, en los cuales R_0^C representa un resto arilmetilo, especialmente un resto bencilo, por ejemplo el 4,5-dimetoxi-2-nitro-bencilo, sustituido mediante nitro en la
5. posición 2 del resto arilo, y que presenta en caso dado otros sustituyentes, como grupos bajoalcoxi, por ejemplo grupos metoxi, mediante radiación con luz ultravioleta con una longitud de onda de más de 290 milimicras, aquellos en los cuales R_0^C representa un resto arilometilo, por ejemplo resto bencilo, sustituido en caso dado en
10. posición 3,4 y/o 5, por ejemplo mediante grupos bajoalcoxi y/o grupos nitros, mediante radiación con luz ultravioleta con una longitud de onda de menos de 290 milimicras. En el primer caso se trabaja con una lámpara de vapor de mercurio de alta presión empleándose como filtro
15. preferentemente cristal Pyrex; por ejemplo con una longitud de onda principal de 315 milimicras, en el último caso se trabaja con una lámpara de vapor de mercurio de baja presión por ejemplo con una longitud de onda principal de aproximadamente 254 milimicras.
20. La reacción de radiación se efectúa en presencia de un disolvente apropiado polar ó apolar ó de una mezcla; disolventes son por ejemplo hidrocarburos en caso dado halogenados, como bajoalcanos clorados en caso dado, por ejemplo metilencloruro, ó bencoles clorados en caso
25. dado, por ejemplo benzol así como alcoholes, como bajoalcanol, por ejemplo metanol ó cetona, como bajoalcanona, por ejemplo acetona y contienen preferentemente por ejemplo hasta un 5 % de agua. Aquí se trabaja preferentemente a temperatura ambiente, si fuese necesario bajo refrigeración, usualmente en una atmósfera de gas inerte, por
- 30.



ejemplo una atmósfera de nitrógeno. Si fuese necesario, el reacondicionamiento del producto obtenido se efectúa en presencia de agua.

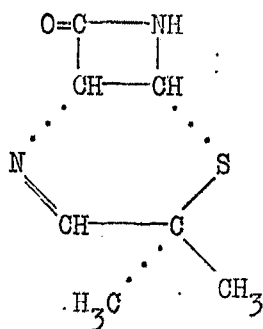
- En una combinación de la fórmula I, donde R representa el grupo isopropilideno y X representa el grupo de la fórmula $-O-R^D$, se puede disociar la agrupación de la fórmula $-C(=O)-O-R^D$, mediante tratamiento con un medio ácido, especialmente con un ácido, como un ácido bajoalcanocarboxílico sustituido en caso dado, que contiene preferentemente al átomo de halógeno como acético ó ácido trifluoroacético, además con ácido fórmico, o con un ácido sulfónico orgánico apropiado, por ejemplo p-toluol sulfónico. Usualmente se emplea aquí como diluyente un excedente de un reactivo ácido líquido bajo las condiciones de reacción, y se trabaja en presencia de por lo menos una cantidad equivalente de agua, así como a temperatura ambiente ó bajo refrigeración, por ejemplo a aproximadamente -20° hasta aproximadamente $+10^{\circ}$.

- Aquí, si por ejemplo en combinaciones Ia se disocia la agrupación de la fórmula $-C(=O)-O-R^A$, donde R^A en primer lugar está para el resto 2,2,2-tricloroetilo ó el resto 2-yodoetilo, ó si en combinaciones Ib se disocia la agrupación de la fórmula $-C(=O)-O-R^B$ donde R^B en primer lugar significa el resto fenacilo, especialmente bajo condiciones controladas, por ejemplo al tratar una combinación Ia ó Ib, donde R^A está para el resto 2,2,2-tricloroetilo ó bien R^B está para el resto fenacilo, con una combinación cromo-II, por ejemplo cromo-II-cloruro ó una combinación Ia donde R^A está para el resto 2-yodoetilo, con cinc en presencia de aproximadamente al 90 % ácido acético



28 SEP 1977

- acuoso, ó en combinaciones Ic se disocia la agrupación $-C(=O)-O-R_O^C$, donde R_O^C está en primer lugar para el resto 2 nitrobencilo ó el resto 3,4-dimetoxi-2-nitrobencilo, especialmente mediante tratamiento con luz ultravioleta,
5. sin reducción posterior, ó si en combinaciones Id se disocia la agrupación $-C(=O)-O-R_O^D$, donde R_O^D está en primer lugar para el resto 4-metoxibencilo, especialmente al tratarle con ácido trifluoracético ó fórmico, se puede formar el 4,4-dimetilo-5-tia-2,7-diazamiciclo[4.2.0]oct-2-en-8-on de la fórmula
- 10.



(IVA)

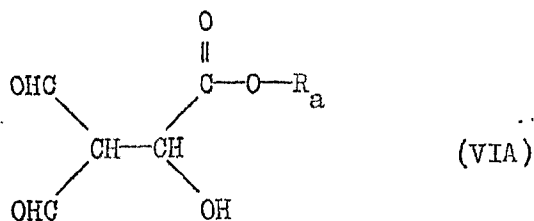
- que por su parte puede transformarse mediante reducción, por ejemplo al tratarla con un medio químico de reducción, como cinc en presencia de un ácido, por ejemplo ácido acético al 90 %, en el 3-isopropilo-4-tia-2,6-diazamiciclo[3.2.0]heptan-7-on de la fórmula IV.
- 15.

- La introducción de un grupo acilo Ac_1 fácilmente disociable en el 3-isopropilo-4-tia-2,6-diazamiciclo[3.2.0]heptano-7-on de la fórmula IV, puede efectuarse de forma en si conocida, Aquí se emplean los medios de acilación usuales, preferentemente derivados reaccionables del ácido carbónico, si es necesario, en presencia de un medio de condensación apropiado, como un medio básico, por ejemplo una base terciaria orgánica, como trietilamina ó
- 20.



- piridina. Derivados reaccionables de ácidos son anhídri-
dos, incluso anhídridos mezclados, además haluros, en pri-
mer lugar fluoruro ó cloruro. La acilación se puede efec-
tuar también por etapas, por ejemplo si una combinación
5. de la fórmula IV se trata con un haluro de ácido carbóni-
co, especialmente fosgén, y si un 2-halogencarbonilo, co-
mo 2-clorocarbonilo-3-isopropilo-4-tia-2,6-diazamociclo
[3.2.0.]heptano-7-on, obtenido se transforma por reduc-
ción con un alcohol, por ejemplo con un bajoalcohol en ca-
so dado derivado ó sustituido como butanol terciario.

10. La reacción de una combinación de la fórmula V, con
un diformilacrilácido- R_A -éster de la fórmula VI se realiza
de forma en si conocida, mediante calentamiento de la mez-
cla de reacción a temperaturas en las cuales se evite consi-
derablemente una descomposición de la olefina de la fórmu-
15. la VI, que se puede aplicar también en forma hidratada, ó
sea, como 3,3-diformilo-ácido láctico- R_A -éster de la fór-
mula



20. y que pierde agua bajo condiciones de reacción, o sea, a
aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 120°C, usual-
mente en presencia de un disolvente preferentemente de
alto punto de ebullición, como un hidrocarburo alifático
ó aromático, en caso dado halogenado, por ejemplo n-octa-
no ó xylol, ó de un éter apropiado, como 1,2-dimetoxieta-



no, y/o en una atmósfera de gas inerte, como una atmósfera de nitrógeno y/o bajo presión elevada.

- Medios ácidos que originan la abertura del anillo de 5 miembros y la abertura al anillo azufre-nitrógeno de 6 miembros en combinaciones de la fórmula VII, son,
5. en primer lugar, ácidos inorgánicos ó fuértemente orgánicos que contienen oxígeno, así como Lewis apróticos del tipo bortrifluoruro, y sus complejos. Ácidos inorgánicos que contienen oxígeno son por ejemplo ácido sulfúrico,
10. ácido fosfórico ó ácido perclórico, mientras que ácidos fuértemente orgánicos que contienen oxígeno son ácidos carbóxicos orgánicos, como ácidos bajoalcanocarbóxicos sustituidos, por ejemplo ácidos halogen-bajoalcanocarbóxicos, y sobre todo ácidos trifluoroacético, ó ácido sulfónico fuértemente orgánico, como ácido p-toluolsulfónico.
15. Ácidos Lewis apróticos del tipo bortrifluoruro, son por ejemplo el bortrifluoruro mismo, así como sus complejos, por ejemplo con éter, ó sea, bortrifluoruro etearato, ó con ácido fluorhídrico, ó sea, ácido fluorborhídrico,
20. así como tetrafloruro de estaño. Se pueden emplear también mezclas apropiadas de ácidos.

- La reacción de escisión y de cierre del anillo se efectúa en ausencia ó en presencia de disolventes apropiados (donde ciertos medios ácidos, como ácido trifluoroacético, pueden servir al mismo tiempo como disolventes),
25. bajo refrigeración a temperatura ambiente ó bajo calentamiento, si es necesario, en una atmósfera de nitrógeno y/o en un recipiente cerrado.

Aquí, el grupo acilo Ac_1 fácilmente dissociable bajo condiciones ácidas, por ejemplo un resto butiloxicarbo



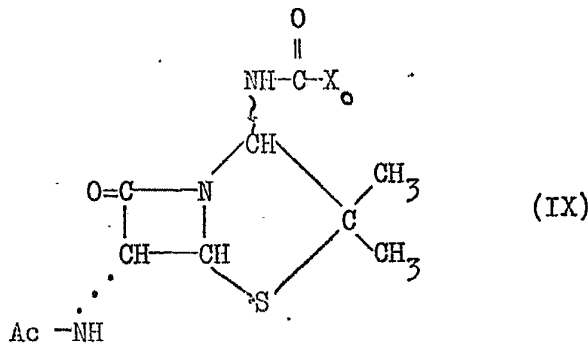
nilo terciario, se puede disociar al mismo tiempo bajo las condiciones de reacción.

5. Las combinaciones de la fórmula I se pueden transmutar, como sigue, en otras combinaciones que se pueden emplear ó bien por su parte como materias de partida ó con motivo de sus efectos farmacológicos.

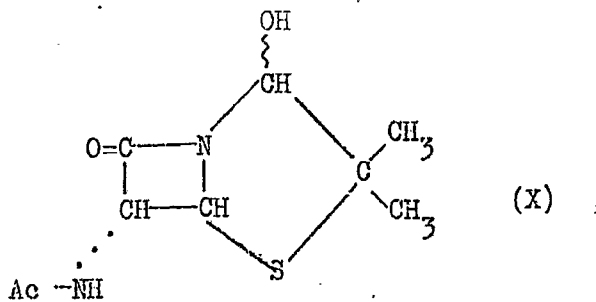
10. Si en el grupo amino libre de combinaciones de la fórmula I, en primer lugar de aquellas que se pueden obtener de la fórmula II, en las cuales R representa el resto isopropilideno, se introduce según procedimientos de acilación conocidos un resto acilo Ac, diferente del resto acilo Ac₀ disociado, que contiene grupos funcionales preferentemente protegidos, como grupos hidroxilo, mercapto, amino y/o carboxilo, por ejemplo, un resto acilo Ac₁ fácilmente disociable, especialmente bajo condiciones ácidas, ó se introduce un resto acilo Ac₂ que muestra grupos funcionales en caso dado protegidos, que se da en combinaciones altamente eficaces 6-N-acilamino-penicilánácido- ó 7-N-acilamino-cefalosporánicoácido, como por ejemplo el resto fenilglicilo, en el cual el grupo amino está protegido en caso dado, por ejemplo mediante un grupo acilobutiloxi fácilmente disociable, como el grupo carbo-2,2,2-tricloroetoxi, ó el grupo carbobutiloxi-terciario, y las combinaciones así obtenidas 6-N-acilo-amino-2,2-dimetilo-3-N-[X₀-C(=O)]-amino-penam de la fórmula
- 15.
- 20.
- 25.

381471

- 40 -



5. donde Ac representa un resto Ac_1 ó Ac_2 estable bajo condiciones de reacción, y el grupo X representa uno tal de la fórmula $-O-R_0^A$, ó $-O-R_0^B$, se tratan bajo acción simultánea ó posterior de agua, con un medio químico de reducción, ó si se irradian con luz ultravioleta, bajo tratamiento simultáneo o posterior con agua las combinaciones obtenidas de la fórmula IX, donde Ac representa un resto Ac_1 ó Ac_2 estable bajo irradiación y el grupo X_0 representa un tal de la fórmula $-O-R_0^C$ se obtiene las combinaciones 6-N-acilamino-3-hidroxi-2,2-dimetilo-penam de la fórmula
- 10.





SEP. 1970

en las cuales, si se desea, se pueden esterificar los grupos hidroxilo libres, y/o se pueden liberar los grupos funcionales protegidos y/o si se desea, se pueden separar las mezclas de isómeros obtenidas en los isómeros individuales.

5.

La acilación de una combinación de la fórmula I se efectúa de forma en sí conocida. Aquí se emplean los medios de acilación usuales, como un ácido ó sus derivados reaccionables, aquel por ejemplo en presencia de un medio de condensación apropiado, como una carbodimida, por ejemplo dicitloexilcarbodimida, y éste, si fuese necesario, en presencia de un medio básico, como una base terciaria orgánica, por ejemplo trietilamina ó piridina. Derivados reaccionables de ácidos son anhídridos, incluso mezclados, especialmente anhídridos

10.

15.

preparables con ésteres de ácidos halogenfórmico, por ejemplo éster etílico de ácido clorofórmico, además haluros, en primer lugar fluoruros ó cloruros, ó éster reaccionable, como éster de ácidos con alcoholes ó fenoles que contienen agrupaciones que atraen electrones así como con combinación N-hidroxi, por ejemplo cianmetanol, p-nitrofenol ó N-hidroxisucinamida. La acilación se puede efectuar también por etapas como se menciona arriba.

20.

25.

El tratamiento de una combinación de la fórmula IX, donde el grupo X_0 representa a aquel de la fórmula $-O-R_0^A$ ó $-O-R_0^B$, con un medio químico de reducción ó la radiación de una combinación de la fórmula IX donde el grupo X_0 representa aquel grupo de la fórmula



$-O-R^C$ con luz ultravioleta, se puede realizar por ejemplo según el procedimiento descrito arriba.

Si se desea, en una combinación obtenida se puede acilar el grupo hidroxil en posición -2, de forma en sí conocida, por ejemplo como se describe arriba.

5.

En combinaciones obtenidas se pueden liberar los grupos funcionales protegidos de forma en sí conocida. Así, un resto acilo apropiado, como un resto bajoalcóxicarbonilo fácilmente disociable bajo condiciones ácidas, por ejemplo el resto butiloxycarbonilo terciario, así como el resto pentiloxycarbonilo terciario, adamantiloxycarbonilo ó difenilmetoxycarbonilo, ó un resto 2-halógeno-bajoalcóxicarbonilo disociable reductivamente, por ejemplo el resto 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, se pueden disociar, aquel por ejemplo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, y éste por ejemplo mediante tratamiento con medios químicos de reducción, especialmente con cinz en presencia de ácido acético acuoso.

10.

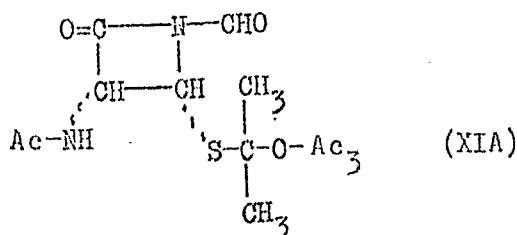
15.

20.

Las combinaciones de la fórmula X se pueden emplear comomateriales de partida para la preparación de otras combinaciones utilizables, ó bien como activas farmacológicamente, ó bien como productos intermedios.

25.

Así, éstas pueden trasmutarse por ejemplo en combinaciones 1-formilo-2-(2-aciloxi-2 propilmercapto) 3-N-acilamino-azetidina-4-on de la fórmula:





Donde Ac_3 representa el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, especialmente un resto bajoalcancilo, por ejemplo un resto acetilo.

5. Las combinaciones de la fórmula XIA, especialmente aquellas en las cuales Ac representa un resto acilo Ac_2 , muestran valiosas propiedades farmacológicas, son especialmente eficaces, por ejemplo en diluciones de 0,01 %, contra bacterias gram-positivas, como *stafilococcus aureus*, y pueden emplearse por lo tanto como materias efectivas antibacteriales.
10. Las combinaciones de la fórmula XIA donde Ac representa especialmente un resto acilo Ac_1 , pero también un resto acilo Ac_2 , pueden servir también como productos intermedios para la preparación de valiosas combinaciones eficaces farmacológicamente por ejemplo.
- 15.

- Las combinaciones de la fórmula XIA se obtienen, si una combinación de la fórmula X donde los grupos funcionales libres existentes en el resto acilo en caso dado están protegidos, por ejemplo mediante transmutación funcional, se trata con un medio de oxidación que proporciona un grupo aciloxi de la fórmula $-O-Ac_3$, y si se desea, en una combinación obtenida con un resto Ac que muestra grupos funcionales protegidos, se liberan tales grupos y/o si se desea se separa una mezcla de isómeros obtenida en los isómeros individuales.
- 20.
- 25.

- Medios de oxidación que proporcionan grupos aciloxi de la fórmula $-O-Ac_3$ son preferentemente carboxilatos de metal pesado oxidantes, preferentemente carboxilatos plomo-IV, como alcanocatos plomo-IV, es-
- 30.



5. pecialmente bajoalconoatos y en primer lugar tetrace-
tato de plomo, además tetrapropionato de plomo ó te-
traestearato de plomo, así como tetrabenzoato de plo-
mo sustituido en caso dado por ejemplo tetrabenzoato
de plomo ó tetra-3-bromobenzoato de plomo, además car-
boxilatos talium-III, por ejemplo talium-III-acetato,
ó mercurio-II-carboxilato, como mercurio-II-acetato,
Si se desea, puede formarse éstos medios de oxida-
ción in situ, por ejemplo mediante relación de bióxi-
do de plomo ó mercurio-II óxido, con un ácido carbo-
xílico orgánico, como ácido acético. Se emplea por lo
10. menos la cantidad equivalente del medio de oxidación;
normalmente se utiliza un ascendente.

15. Los carboxilatos de metal pesado de arriba,
especialmente las combinaciones correspondientes plo-
mo-IV, se emplean en presencia de una fuente de luz,
trabajándose ventajosamente con luz visible, ultravio-
leta, así como de onda larga, en caso dado con adic-
ción de sensibilizadores apropiados. Aquí la luz ul-
travioleta tiene preferentemente un campo de long.
20. de onda principal de sobre 280 milimicras, en primer
lugar, de aproximadamente 300 milimicras hasta apro-
ximadamente 350 milimicras; ésto se puede lograr por
ejemplo mediante un apropiado filtrado de la luz ul-
travioleta a través de un filtro correspondiente,
25. por ejemplo un filtro de cristal, ó a través de so-
luciones apropiado, como soluciones de sal ó otro
fluido absorbente de luz de onda corta, como benzol
ó toluol. La luz ultravioleta se produce preferente-
mente por medio de una lámpara de vapor de mercurio



de alta presión.

La reacción de arriba se puede realizar por ejemplo de forma que se trate una materia de partida de la fórmula X con la cantidad necesaria del medio de oxidación que proporciona un grupo aciloxi de la fórmula -O-Ac₃, usualmente en presencia de un diluyente apropiado, como benzol ó acetonitrilo ó ácido acético, si fuese necesario, bajo refrigeración ó bajo calentamiento y/o en una atmósfera de gas inerte, bajo irradiación con luz ultravioleta.

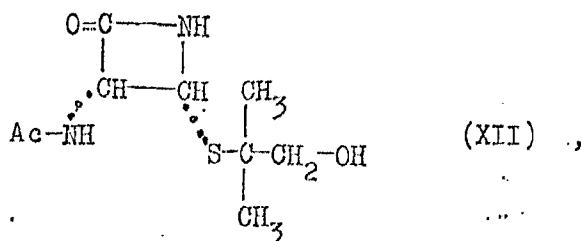
5.

En una combinación obtenida se pueden liberar grupos funcionales protegidos por ejemplo como los dados arriba, de forma en si conocida.

10.

Además, las combinaciones de la fórmula X se pueden emplear asimismo para la preparación de combinaciones 2x-(2-hidroxi-metilo-2-propilmercapto)-3x-N-acilamino-azetidina-4-on de la fórmula:

15.



así como O-ésteres de tales combinaciones con ácidos carboxílicos orgánicos, así como semiderivados del ácido carbónico.

20.

Las combinaciones de éste tipo en las cuales Ac representa especialmente el resto acilo Ac₁ ó también



el resto acilo Ac_2 , son productos intermedios valiosos.

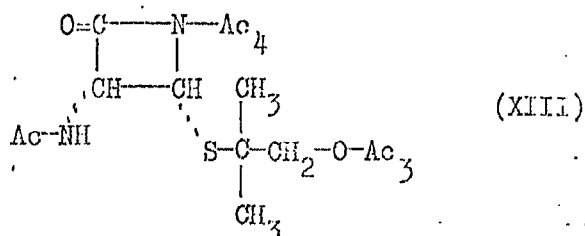
5. Se pueden obtener, si se trata una combinación de la fórmula X con un medio de reducción hidruro y verter en relación agrupaciones amido, y, si se desea, se esterifica el grupo hidroxí en una combinación obtenida, y/o, si se desea en una combinación obtenida con un resto acilo que muestra grupos funciones protegidos, se liberan éstos grupos, y/o si se desea, se separa una mezcla de isómeros obtenida en los isómeros individuales.

10. Medios de reducción hidruro que no reducen a una acupación amida son, en primer lugar, hidrvros que contienen boro, como por ejemplo diboran y especialmente hidroduros alcalimetálicos ó terreo alcalimetálicos, sobre todo boridruro sódico. Se pueden emplear asimismo, hidruros de aluminio orgánicos complejos, como alcalimetal-tri-bajoalcoxi-aluminio hidruro, por ejemplo litio-tri-terciario-butiloxi-aluminio-hidruro.

15. Estos medios de reducción se emplean preferentemente en presencia de disolventes apropiados o de mezcla de ellos, los borhidruros alcalimetálicos por ejemplo en presencia de disolventes que muestran agrupaciones hidroxí ó etéreas como bajoalcanoles, por ejemplo metanol o etanol, así como isopropanol, además tetrahidrofurano ó dietilinglicol-dimetileter, si es necesario, bajo refrigeración ó calentamiento. En una combinación así
20. obtenida se puede por ejemplo esterificar el grupo hidroxí libre según el procedimiento descrito arriba; los grupos funcionales protegidos se pueden liberar de forma en sí conocida, por ejemplo como se indica arriba.
- 25.



Como ya se menciona, las combinaciones de la fórmula XII, encuentran utilización como productos intermedios. Así, entre otras cosas, se pueden transformar en combinaciones de la fórmula



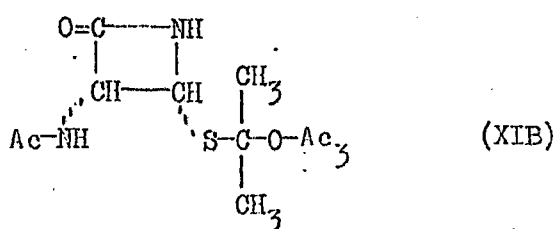
5. donde Ac está especialmente para un resto acilo Ac_2 y cada uno de los grupos Ac_3 y Ac_4 significa el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico. Estas combinaciones son efectivas especialmente contra bacterias gram-positivas, especialmente contra *stafilococcus aureus* y pueden emplearse correspondientemente como combinaciones efectivas antibacteriales.
- 10.

15. Se obtienen, si en combinaciones de la fórmula XII donde grupos funcionales libres existentes en caso dado en un resto acilo Ac pueden estar protegidos ó combinaciones O-Ac_3 de ella, se acilan bajo temperatura elevada. Como medio de acilación se emplean ácidos carboxílicos orgánicos, sin embargo en primer lugar sus derivados funcionales reaccionables, como los descritos arriba, especialmente anhídridos ó halogenuros, como cloruro, y se trabaja preferentemente
20. a temperaturas aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 150°C , especialmente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 60°C hasta aproximadamente



120°C, y si es necesario en presencia de un medio de condensación apropiado para fines de acilación, un grupo carboxilo libre por ejemplo en presencia de una carbodimida, como dicitcloexilcarbodimida y un derivado funcional reaccionable de un ácido carboxílico orgánico en presencia de una base orgánica, especialmente terciaria, como piridina.

Además, las combinaciones de la fórmula XII donde están protegidos transitoriamente los grupos funcionales libres existentes en caso dado en un resto acilo Ac, que está especialmente para un resto ácido Ac₁ ó Ac₂ y su oéster con ácido carboxílico orgánico así como semiderivados del ácido carbónico, se pueden mediante tratamiento con medios de oxidación que proporcionan un grupo aciloxi de la fórmula -O-Ac₃, y, si se desea después de la liberación de grupos funcionales protegidos en caso dado en el resto Ac, transformar en combinaciones de la fórmula:



Las combinaciones de éste tipo, donde Ac está en primer lugar, para un resto ácido Ac₂ son como las mismas de la fórmula XIA por ejemplo, en diluciones de 0,01 %, activas contra bacterias gram-positivas,

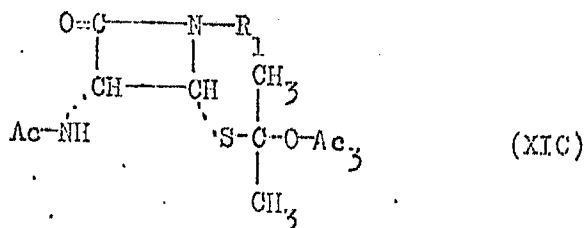
38 1471



donde R_1 representa un átomo de hidrógeno ó un grupo formilo.

5. Las combinaciones de la fórmula XIV muestran valiosas propiedades farmacológicas, así especialmente aquellas en las que Ac está para un resto acilo Ac_2 son, por ejemplo en diluciones de hasta 0,01%, efectivas contra bacterias gram-positivas, como stafilococcus aureus, y pueden emplearse por tanto como materias activas antibacteriales. Sirven en primer lugar, como productos intermedios para la preparación de combinaciones valiosas, por ejemplo efectivas farmacológicamente siendo especialmente valiosas aquellas de la fórmula XIV en las que Ac representa un resto acilo Ac_1 .

10. Las combinaciones de la fórmula XIV pueden obtenerse, si se descomponen termicamente combinaciones de la fórmula



20. donde R_1 significa hidrógeno ó un grupo formilo, y, si se desea, se disocia un grupo formilo R_1 en una combinación obtenida y/o, si se desea, en una combinación obtenida con un resto acilo que muestran grupos funcionales protegidos, se liberan estos grupos y/o, si se desea, se descompone una mezcla de isómeros obtenida



en los isómeros individuales.

5. La disgregación térmica del material de partida, se realiza preferentemente en presencia de un disolvente inerte ó una mezcla de disolventes, especialmente de un hidrocarburo apropiado como un hidrocarburo alifático ó aromático, por ejemplo etroleter de alto punto de ebullición, benzol, toluol ó silol, a temperaturas de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 150°C preferentemente desde aproximadamente 70°C, hasta aproximadamente 120°C, Aquí se puede trabajar si se desea, 10. en una atmósfera de gas inerte, como atmósfera de nitrógeno.

15. En una combinación así obtenida, de la fórmula XIV, en la cual R₁ está para el resto formilo, éste se puede sustituir por hidrógeno mediante hidrólisis, alcoholisis, aminolisis ó amonolisis, así como mediante tratamiento con un medio de carbonilización. La hidrólisis se puede realizar por ejemplo mediante tratamiento con una base inorgánica apropiada, como un hidróxido 20. ó carbonato alcalimetálico o ferreocalcalimetálico, por ejemplo hidróxido o carbonato sódico, potásico, cálcico ó bórico, así como un hidrogenocarbonato alcalimetálico, por ejemplo hidrogenocarbonato sódico opotásico, en medios acuosos. La alcoholisis con alcoholes, como bajo- 25. alcanoles, por ejemplo metanol ó etanol, así como mercaptanos, se efectua preferentemente en presencia de alcoholatos correspondientes ó triolatos, como bajoalcanolatos alcalimetálicos, por ejemplo metilato sódico ó etilato sódico, así como acilatos básicos débiles como bajo- 30. alcanolatos alcalimetálicos, por ejemplo acetato sódico.



- La amonolisis con amoniaco así como con hidróxidos amónicos cuaternarios, por ejemplo hidróxido benciltrimetilamónico ó hidróxido tetrabutilamónico, conduce asimismo a la retirada de un grupo formilo R_1 . Al emplear amoniaco, se trabaja por ejemplo
5. en un sistema de dos fases; aquí el amoniaco, que se aplica preferentemente en forma de una solución acuosa, llega en concentración débil a la fase orgánica, y origina la disociación del grupo formilo. La amonolisis se puede realizar con aminas, especialmente
10. primarias ó secundarias, en primer lugar, aminas alifáticas ó aromáticas, por ejemplo etilamina, dietilamina, pirrolidina ó anilina.

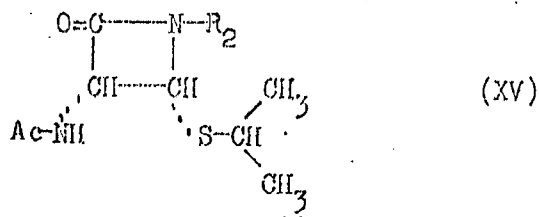
- Medios de decarbonilización propiamente dichos son por ejemplo combinaciones complejas de metal de paso, que juntas con el monóxido de carbono, tienen
15. tendencia a formar un complejo estable, como tris-fosfin-rodioaluro, por ejemplo tris-(trifenil-fosfil)-rodiodicloruro. Se emplean preferentemente en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo benzol, ó en una mezcla de disolventes, trabajándose si se desea, en una
20. atmósfera de gas inerte, por ejemplo atmósfera de nitrógeno.

- La separación del grupo formilo, que se efectúa por ejemplo al emplear un medio de decarbonilización preferentemente a temperatura elevada, se puede
25. realizar también directamente en el material de partida de la fórmula XIA; bajo éstas condiciones, la disgregación térmica aparece bajo formación del resto isopropenilo, y el grupo formilo se sustituye simultáneamente



neamente por hidrógeno

Las combinaciones que se preparan mediante el empleo de las de las fórmula XIV son por ejemplo las de la fórmula



5. donde R_2 representa un átomo de hidrógeno ó el resto acilo Ac_4 de un ácido carboxílico orgánico, así como el resto acilo de un semiderivado de ácido carbónico.

10. Las combinaciones del tipo de arriba. especialmente aquellas en las cuales R_2 está para un grupo acilo Ac_4 , y donde Ac significa un resto acilo Ac_2 muestran valiosas propiedades farmacológicas. en diluciones de hasta 0,01 % son especialmente eficaces contra bacterias gram-positvas, como stafilococcus aureus y pueden por lo tanto emplearse correspondientemente.

15. Se pueden obtener, si en combinaciones de la fórmula XIV se satura el grupo isopropenilo y si se desea en una combinación obtenida se disocia un grupo formilo R_1 , y/o si se desea en una combinación obtenida se acila el átomo de nitrógeno de la agrupación lactan que lleva hidrógeno y/o si se desea en una combinación obtenida con un resto acilo que muestra grupos funcionales protegidos, se liberan estos grupos, y/o si se desea,
- 20

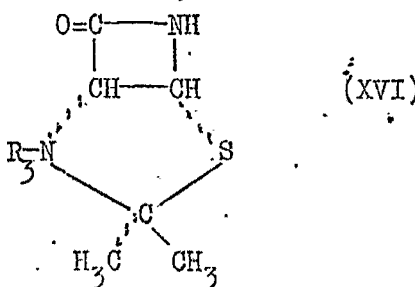


se separa una mezcla obtenida de isómeros en los isómeros individuales.

5. La reducción del resto isopropenilo del material de partida en la fórmula XIV se efectúa preferentemente mediante tratamiento con hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador que contiene metal noble, por ejemplo paladio ó platino, si es necesario, bajo presión elevada y/o bajo calentamiento.

10. Un grupo formilo R_1 se puede sustituir por hidrógeno y éste en caso dado por un resto acilo, por ejemplo según el método descrito arriba, mientras que en una combinación obtenida se pueden liberar, si se desea, grupos funcionales protegidos, de forma en sí conocida, por ejemplo como se indica arriba.

15. Las combinaciones de la fórmula XIV, en las cuales Ac representa un resto acilo Ac_1 , fácilmente dissociable, especialmente bajo condiciones ácidas, y R_2 significa un átomo de hidrógeno, pueden transmutarse en combinaciones de la fórmula :



20. donde R_3 representa un átomo de hidrógeno ó un grupo acilo Ac_1 ; las combinaciones de éste tipo son conocidas, como



productos intermedios valiosos en la preparación sintética de combinaciones 7-acilamino-cefalosporan ácido; véase por ejemplo la patente austriaca número: 263.768 y 264.537.

5. Se obtienen, si se tratan combinaciones de la fórmula XIV, donde Ac representa uno de los restos mencionados arriba Ac_1 fácilmente dissociables, especialmente el resto terciario butiloxicarbonilo, y R_1 está para un átomo de hidrógeno con un ácido que contiene oxígeno fuerte, y, si se desea, en una combinación obtenida de la fórmula XVI con un átomo de nitrógeno insustituído en posición 3, se acila éste.

10. El cierre del anillo se puede originar mediante tratamiento con un ácido fuerte inorgánico u orgánico, con contenido de oxígeno, como ácidos carbóxicos orgánicos ó ácidos sulfónicos, especialmente un ácido bajoalcanocarboxilo fuerte, sustituido en caso dado mediante eterorrestos, preferentemente mediante átomos de halógeno, como un ácido χ -halógeno-acético ó χ -halógeno-propiónico, donde halógeno significa preferentemente fluoro así como cloro, en primer lugar, ácido trifluoroacético, trabajándose en ausencia ó presencia de un disolvente inerte, como dioxan, ó de una mezcla de diluyentes, y, si se desea, bajo refrigeración, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente de -30° hasta de aproximadamente $+10^{\circ}$, y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo atmósfera de nitrógeno.

15. La acilación de un átomo de nitrógeno del anillo insustituído en una combinación obtenible s/ el procedimiento de la fórmula XVI, se puede realizar por

20.
25.
30.



ejemplo como se describe arriba, si se desea por etapas.

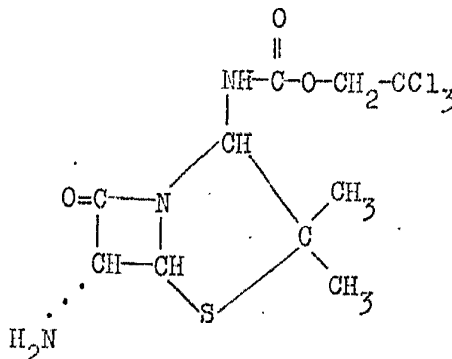
La invención se describe en los ejemplos a continuación. Las temperaturas están dadas en grados centígrados.

EJEMPLO I

5. Una disolución de 11 g de 2,2-dimetilo-6-(N-fenilo-acetilo-amino)-3-(N-2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo-amino)-penam en una mezcla de 240 ml de metilencloruro exento de agua y 25,6 ml de piridina, se adiciona, bajo una atmósfera de nitrógeno, a -10° , con 166 ml de una disolución al 10% de fosforpentacloruro en metilencloruro y se agita a continuación durante 30 min, a 0° .
10. Luego se agregan 120 ml de metanol absoluto bajo fuerte refrigeración (-10°) y se sigue agitando durante dos horas. Se adiciona con 80 ml de agua, se ajusta el valpr
15. pH (medido en pruebas diluidas con agua) a 3,3 con aproximadamente 9 ml de una solución acuosa 2-n de hidróxido sódico, y se deja reaccionar durante 1 hora a 0° y luego durante otra hora a 20° . Se vierte luego bajo
20. agitación sobre 500 ml de una solución-tampón acuosa 1-m de hidrogenfosfato dipotásico y se ajusta el valor pH de 6,5 a 7,0 mediante adición de una solución acuosa al 50% de fosfato tripotásico. Se separa la fase acuosa y se lava dos veces, cada una con 200 ml de metilencloruro;
25. las tres soluciones orgánicas se lavan, cada una dos veces, con agua, se limpian, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. El residuo cristalino se absorbe en 40 ml de una mezcla 1:1 de benzol y hexano se refrigera la mezcla durante 15 min. a 0° y
30. se filtra la precipitación. Así se obtiene la 6-amino,2,2-



dimetilo-3-(N-2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo-amino)-penam de la fórmula



- que funde a 179-180°; espectro de absorción infrarroja: bandas características en metilencloruro a 2,90 μ, 5,72 μ, 6,62 μ, 7,17 μ, 7,27 μ, 8,32 μ, 8,46 μ, 8,82 μ, 9,25 μ, y 9,62 μ, y en aceite mineral a 2,95 μ, 3,01 μ, 3,11 μ, 5,64 μ, 5,80 μ, 6,35 μ, 7,60 μ, 7,87 μ, 8,00 μ, 8,27 μ, 8,64 μ, 9,16 μ, y 9,17 μ; Cromatograma de película fina (gel sílico) Rf= 0,17 en el sistema toluol-acetona (8:2) y Rf = 0,43 en el sistema toluol acetona (6:4) (coloración amarilla característica con ninhidrinacolídina; grupo amino libre).

El material de partida puede prepararse como sigue:

15. Una suspensión de 30 g de sal potásica del 2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam-3-ácido carboxílico en una mezcla de 150 ml de dimetilformamida exenta de agua y 12 ml de piridina, se adiciona, bajo una atmósfera de nitrógeno, a -15°, con 9 ml de tricloroacetilcloruro y se agita durante 15 min. a -15°. La clara solución amarilla se adiciona con 6,5 g de sodioazida sólida y se agita de nuevo durante 15 min. a -15°, luego



- se vierte bajo agitación sobre una mezcla de 400 ml de toluol y 400 ml de agua de hielo. Se separan las fases; la solución acuosa se extrae en frío dos veces con 250 ml de toluol cada vez. Las tres soluciones orgánicas se lavan dos veces con 250 ml de agua de hielo cada vez, se limpian, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. El residuo contiene la 2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam-3-azida de ácido orgánico; espectro de absorción infrarroja (en metilcloruro): bandas características 3,02 μ , 4,69 μ , 5,60 μ , 5,93 μ , 6,70 y 8,54 μ ; cromatograma de película fina (gel silico): Rf = 0,49 en el sistema toluol-acetona (8:2), y Rf = 0,69 en el sistema toluol-acetona (6:4) que contiene todavía disolventes y al sacarla ulteriormente pasa a ser 3-isocianato-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetiloamino)-penam.
5. 24,3 g de la 2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam-3-azida de ácido orgánico, obtenida como residuo de evaporación, se secan a 20° durante 24 horas bajo alto vacío. Así se obtiene la 3-isocianato-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam como espuma de color marrón claro; espectro de absorción infrarroja (en metilcloruro): bandas características a 3,00 μ , 4,44 μ , 5,59 μ , 6,69 μ , 7,98 μ , y 8,35 μ ; cromatograma de película fina (gel silico): Rf = 0,23 en el sistema toluol-acetona (8:2), Rf = 0,52 en el sistema toluol-acetona (6:4) El 3-isocianato-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam se obtiene asimismo al calentar a 70° durante media hora bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



benzólica de la 2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam-3-azida de ácido orgánico.

5. Una disolución de 19,3 g de 3-isocianato-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam en 200 ml de benzol, se adiciona con 14,1 ml de 2,2,2-tricloroetanol y se pone en marcha la reacción exoterra por la adición de 0,9 ml de trietilamina; aquí se mantiene la temperatura por refrigeración a 20°. Se deja 1 hora a 20° y 1 hora a 0°, se filtra la precipitación y se lava con 50 ml de una mezcla fría 1:1 de benzol y hexan, y con hexan (a temperatura ambiente). La 2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-3-(N-2,2,2-tricloroetoxycarbonilo-amino)-penam, así obtenida, funde a 200-202° (corr); cromatograma de película fina (gel silico); Rf = 0,35 en el sistema toluol-acetona (8:2) y Rf = 0,66 en el sistema toluol-acetona (6:4).
- 10.
- 15.

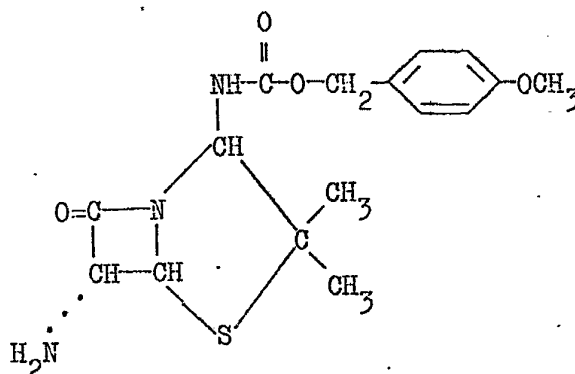
EJEMPLO 2

20. Una disolución de 3,0 g de 3-(N-4-metoxibenciloxi-carbonilo-amino)-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam en una mezcla de 65 ml de metilencloruro exento de agua y 7,1 ml de piridina, se adiciona, bajo una atmosfera de nitrógeno, a -10°, con 46 ml de una disolución al 10% de fosforpentacloruro en metilencloruro, y se agita a continuación durante 30 min a 0°. Luego se agregan, bajo fuerte refrigeración (-10°), 33 ml de metanol absoluto y se sigue agitando durante 2 horas. Se adiciona con 22 ml de agua, se ajusta el valor pH (medido en pruebas diluidas con agua) a 3,3 con aprox 2 ml de una solución acuosa 2-n de hidróxido potásico, y se deja reaccionar
- 25.

- 60 -
381471



5. durante media hora a 0° y durante una hora a 20°. Se vierte luego, bajo agitación, sobre una solución tampón 1-m acuosa se hidrogenofosfato dipotásico y se ajusta el valor pH a 70 mediante adición de 10,7 ml de una solución acuosa al 50% de fosfato tripotásico. Se separa la fase acuosa y se lava tres veces, con 140 ml de metilencloruro cada vez; las cuatro soluciones orgánicas se lavan cada una dos veces con 200 ml de agua, se limpian, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. El residuo amorfo se digiere con hexano; la parte no soluble en hexano contiene el 6-amino-3-(N-4-metoxibenciloxicarbonilo-amino)-2,2-dimetilo-penam de la fórmula
- 10.



15. que en el cromatograma de película fina muestra, en el sistema toluolacetona (8:2) un valor r_f de 0,13, y en el sistema toluol-acetona (6:4) un valor R_f de 0,32; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro) bandas características a 3,00 μ , 5,62 μ , 5,81 μ , 6,21 μ , 6,70 μ , 8,54 μ , y 9,65 μ .
20. El material de partida se puede obtener como sigue:

Una disolución de 4,61 g de 3-isocianato-2,2-



5. dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam bruto en 50 ml de benzol, se adiciona con 3,73 g de 4-metoxi-bencilalcohol y 0,2 ml de trietilamina y se deja durante 3 horas, luego se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 250 g de gel sílico; las fracciones eluidas con una mezcla 9:1 de toluol y acetona, contienen el 3-(N-4-metoxi-benciloxi-carbonilo-amino)-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetil-amino) amorfo, que en el cromatograma de película fina (gel sílico)muestra, en el sistema toluol-acetona (8:2) un valor Rf de 0,27, y en el sistema toluol-acetona (6:4) y un valor Rf de 0,59; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): banda característica a 2,88 μ , 5,56 μ , 5,76 μ , 5,91 μ , 6,16 μ , 6,64 μ , 8,48 μ , y 9,67 μ .

15.

EJEMPLO 3

- Una disolución de 5,03 de 3-(N-yodoetiloxicarbonilamino)-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam en 105 ml de metilencloruro absoluto y 11 ml de piridina absoluta, se refrigera a aprox -10° bajo una atmosfera de nitrógeno y se adiciona con 93 ml de una disolución al 8% de fosforpentacloruro en metilencloruro absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 30 min. a 0° , luego se refrigera de nuevo a -10° y se trata con 50 ml de etanol absoluto. Después de 104 min. a 0° , se diluye la mezcla de reacción con 36 ml de agua, se ajusta de 2,1 a 3,3 el valor pH de la solución bifásica, mediante adición de aprox. 12 ml de una solución 2-n acuosa de hidróxido sódico, y se sigue agitando durante 30 min a 0° y luego durante 45 min, a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción sobre 120 ml de una solución 1-molar acuo-

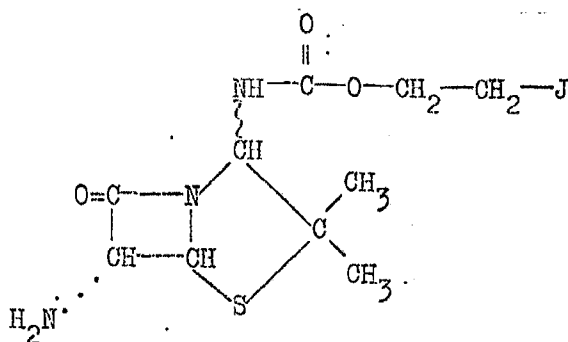
20.

25.



- sa de fosfato dipotásico, y se ajusta el valor pH a 7,0 mediante adición de solución acuosa al 50% de fosfato tripotásico. Se separa la fase orgánica y se lava al 50% de fosfato tripotásico. Se separa la fase orgánica y se lava dos veces, cada una con 40 ml de una solución acuosa, saturada de cloruro sódico. Las coluciones acuosas se retroextraen dos veces con 100 ml de metilencloruro cada vez y se secan las soluciones orgánicas limpias sobre sulfato de magnesio exento de agua, se eváporan bajo presión reducida y condiciones favorables (bajas temperaturas), y se secan el residuo brevemente bajo presión reducida.

- El residuo amorfo de coloración melosa se cromatografía en 100 g de gel sílico (columna), lavándose los productos inpolares con metilencloruro y metilencloruro conteniendo 3% de éster metílico de ácido acético. El 6-amino-3-(N-2-yodoetiloxycarbonilo-amino)-2,2-dimetilo-penam.



- se eluye con metilencloruro que contiene 5-20% de éster metílico de ácido acético, y una vez repetida la cromatografía funde a 131-134°; $[\alpha]_D^{20} = + 86^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,974 en cloroformo) = cromatografía de película fina: Rf = 0,18 (sistema 1:1 mezcla de toluol-éster etil-

381471



lico de ácido acético) Rf = 0,30 (sistema 4:1mezcla de toluol-acetona).

5. espectro de absorción infrarroja: bandas características en metilencloruro a 2,90 μ , 5,60 μ , 5,77 μ , 6,18 μ , 6,64 μ , 6,85 μ , 8,17 μ , 8,34 μ , 8,47 μ , 9,25 μ , 9,37 μ , 9,66 μ , en aceite mineral a 2,98 μ , 5,71 μ , 5,79 μ , 6,50 μ , 7,61 μ , 8,04 μ , 8,39 μ , 9,18 μ , 9,27 μ , 10,65 μ , y 11,54 μ .

El material de partida puede prepararse como sigue:

10. La solución amarilla de 23 g, bruta, 3-isocianato-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam, obtenida por calentamiento de la 2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam-3-azida de ácido orgánico, en 230 ml de benzol, se adiciona con 4,9 ml de 2-bromoetanol y 0,1 ml de bis-tri-n-butiloxido de estaño y se deja durante dos horas a temperatura ambiente, luego se evapora. El residuo se absorbe en metilencloruro y se cromatografía en 350 g de gel silico (columna). Se diluye el 3-(N-2-brometiloxycarbonilo-amino)-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam con una mezcla 9:1 de metilencloruro y éster etílico de ácido acético. El producto funde, después de la recrystalización de una mezcla de metilencloruro y ciclohexano o acetona y ciclohexano a 149-150°; $[\alpha]_D^{20} = + 99^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,008 en cloroformo);
15. cromatograma de película fina (gel sílico); Rf = 0,51 (sistema toluol/éster etílico de ácido acético 1:1) y Rf = 0,71 (sistema toluol/acetona (1:1); espectro de absorción ultravioleta (en etanol): $\lambda_{max} 252 m\mu$ ($\epsilon = 300$),
- 20.
- 25.

381471



- 258 $m\mu$ ($\tilde{\nu}=270$) y 265 $m\mu$ ($\tilde{\nu}=180$);
espectro de absorción infrarroja: bandas características
a 2,91 μ , 5,58 μ , 5,77 μ , 5,94 μ , 6,62 μ (través), 6,64 μ ,
8,12 μ , 8,30 μ , 8,48 μ , 9,32 μ y 9,64 (en metilencloruro)
5. y a 2,93 μ , 2,95 μ , 3,01 μ , 5,62 μ , 5,79 μ , 5,82, (través)
5,91 μ , 5,98 μ , 6,53 μ , 6,57 μ , 6,68 μ y 7,36 μ (aceite mine-
ral).

- Se vierten 5,265 g de 3-(N-2-brometiloxi-carboniloa-
mino)-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam. con una
solución de 6,9 g de yoduro sódico en 34,5 ml de acetona
10. limpia y se deja durante 16 horas a 30°; después de pocos
minutos comienza a resultar una densa precipitación de bro-
muro sódico. Una vez terminada la reacción se evapora el
disolvente bajo presión reducida y se absorbe el residuo
en 30 ml de agua y 70 ml de éster etílico de ácido acéti-
co. La fase orgánica amarillo-oro se agita después de la
15. adición de algunas gotas de solución 0,1-n acuosa de tio-
sulfato sódico; se separa la fase acuosa y se lava dos ve-
ces, cada una con 50 ml de éster etílico de ácido acéti-
co. Las soluciones orgánicas limpias se lavan dos veces,
cada una con 20 ml de agua, se secan sobre sulfato de
20. magnesio y se reduce la cantidad a un volumen de 20-30
ml. Se diluye con 50 ml de metilencloruro y se adicio-
na con 200 ml de ciclohexano caliente, se refrigera a
temperatura ambiente y se deja durante 1 hora a 4°. Se
filtra las agujas incoloras y se lavan con una mezcla 4:1
de ciclohexano y éter. Se obtiene el 3-(N-2-yodoetiloxi-
25. carbonilo-amino)-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-
penam, que después de la cristalización de éster metílico
de ácido acético y ciclohexano funde a 153-154°; $[\alpha]_D^{20} =$



- 5. +89° \pm 1° (c = 1,011 en cloroformo);
 cromatograma de película fina (gel sílico): Ref = 0,56
 (sistema toluol/éster etílico de ácido acético 1:1),
 Rf = 0,35 (sistema toluol/acetona 4:1); y Rf = 0,74 (sistema toluol/acetona 1:1);
 espectro de absorción ultravioleta (en etanol): λ_{max} 252 m μ (ϵ = 815), 258 m μ (ϵ = 775), 264 m μ (ϵ = 600); y 335 m μ (ϵ = 45);
 espectro de absorción infrarroja, bandas características
- 10. a 2,90 μ , 5,58 μ , 5,76 μ , 5,93 μ , 6,65 μ , 6,85 μ , 8,18 μ , 8,34 μ , 8,47 y 9,37 (en metilencloruro) y a 2,97 μ (través), 3,03 μ , 5,62 μ , 5,87 μ , 5,58 μ , 6,59 μ , 6,67 μ , 7,65 μ , 8,01 μ , 9,67 μ y 13,92 μ (en aceite mineral).

EJEMPLO 4

- 19. Una disolución de 4,97 g de 2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilamino)-3-(N-2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo-amino)-penam en 100 ml de metilencloruro absoluto y 11 ml de piridina absoluta, se refrigera a -10° bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se adiciona con 91
- 20. ml de una solución al 8% de fosforpentacloruro en metilencloruro absoluto. Se agita la mezcla de reacción durante 30 min, a 0°, se refrigera de nuevo a -20° y se hacen fluir 50 ml de metanol absoluto. Se deja la solución amarillo-claro durante 2 horas a 0° y se diluye
- 25. luego con 36 ml de agua. El vapor pH se ajusta de 1,9 a 3,3 mediante adición de aprox. 14 ml de una solución 2-n acuosa de hidróxido sódico; se agita durante 30 min a 0° y durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregan, bajo buena agitación, 120 ml de una solución 1-n
- 30. lar de hidrogenfosfato dipotásico, saturada con cloruro



sódico, y se ajusta el pH a 7,0 mediante adición de solución 10-n acuosa de hidróxido sódico.

5. Se separa la fase orgánica y se lava dos veces , cada una con 40 ml de una solución acuosa, saturada de cloruro sódico. Se reextraen los extractos acuosos dos veces, cada una con 100 ml de metilencloruro, y se secan los extractos orgánicos sobre sulfato magnésico, y se tratan con una pequeña cantidad de un preparado de carbón activo.
10. Para retirar la piridina se seca en alto vacío el producto aceitoso bruto. El residuo se diluye con una pequeña cantidad de éter dietílico y se adiciona lentamente la mezcla con ciclohexano, comenzando a desprenderse cristales debilmente amarillentos, que se filtran después de dejarlos durante una hora a 0°, se lavan y secan con una mezcla de éter dietílico y ciclohexano. Así se obtiene el 6-amino-2,2-dimetilo-3-(N-2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo-amino)-penam. Se pueden obtener productos adicionales mediante cromatografía de las lejías madre en gel sílico (adición de 3% de agua). El material puro cromatográfico (gel sílico; sistema toluol/acetona.1:1) se eluye con una mezcla 9:1 de metilencloruro y éster etílico de ácido acético y se extrae, en forma de agujitas brillantes incoloras, de una mezcla de éster metílico de ácido acético, metilencloruro y ciclohexano; F. 179-180° (incorr). Mediante otra recristalización de la misma mezcla disolvente se obtiene material puro analíticamente con F. 181-182° (incorr).
- 20.
- 25.

El material de partida puede prepararse como sigue:



5. Una disolución de 2,625 g de penicilina-V en 30 ml de tetrahidrofurano, se adiciona, bajo agitación y refrigeración a -10° , con 5,31 ml de una solución 10 ml de 2 ml de trietilamina en tetrahidrofurano, luego se agregan lentamente 3,6 ml de una solución 10 ml de 3 ml de éster etílico de ácido clorofórmico en tetrahidrofurano, a 10° , y una vez concluida la adición se agita durante 90 min, a -10° hasta -5° .

10. La mezcla de reacción se trata con una solución de 0,51 g de sodioazida en 5,1 ml de agua, se agita durante 30 min a 0° hasta -5° , y se diluye con 150 ml de agua de hielo. Se extrae tres veces con metilencloruro; los extractos orgánicos se lavan con agua se secan y se evaporan a 25° bajo presión reducida. Así se obtiene la penicilina-V-azida amorfa, como aceite ligeramente amarillento; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a $3,04\mu$, $4,70\mu$, $5,61\mu$, $5,82\mu$ (través, $5,93\mu$, $6,26\mu$, $6,71\mu$, $5,80\mu$, y $9,40\mu$.

20. Una disolución de 2,468 g de la penicilina-V-azida en 30 ml de benzol, se calienta durante 30 min, a 70° Mediante evaporación bajo presión reducida de la solución, puede obtenerse el 3-isocianato-2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-penam puro; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a $3,03\mu$, $4,64\mu$, $5,59\mu$, $5,93\mu$, $6,26\mu$, $6,62\mu$, $6,70\mu$, $7,53\mu$, $8,28\mu$, $8,53\mu$, $9,24\mu$, y $9,40\mu$.

25. La solución de arriba de 3-isocianato-2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)penam, se adiciona con 3,4 ml de una solución 10 ml de 2 ml 2,2,2-tricloroa



- tanol en benzol y se mantiene la mezcla de reacción durante 95 min, a 70°. Se retira el disolvente bajo presión reducida y se limpia el residuo en 40 ml de gel silico (columna) lavado de ácido. Se lava con 300 ml de benzol y 300 ml de una mezcla 19:1 de subproductos de benzol y éster etílico de ácido acético y se eluye el 2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-(amino)-3-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-penam puro con 960 ml de una mezcla 9:1 de benzol y éster etílico de ácido acético. Después de la recrystalización de una mezcla de éter y pentano, el producto funde a 169-171° (disgregación): $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$ - (c = 1,015 en cloroformo); cromatograma de película fina (gel silico); Rf = 0,5 en la mezcla 1:1 de benzol y éster etílico de ácido acético;
5. espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,05 μ , 5,62 μ , 5,77 μ , 5,93 μ , 6,27 μ , 6,62 μ , 6,70 μ , 8,30 μ , 9,23 μ y 9,50 μ .
- 10.
- 15.

EJEMPLO 5

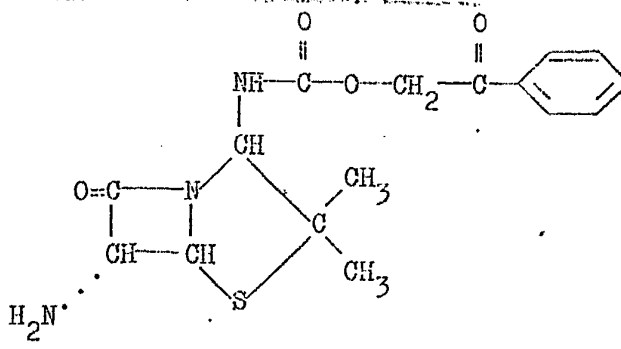
- Una disolución de 1,15 g de 2,2-dimetilo-3-(N-fenaciloxicarbonilo-amino)-6-(N-fenilacetilo-amino)penam en 50 ml de metilencloruro, se adiciona con 2,75 ml de piridina y, a -30° y bajo una atmósfera de nitrógeno, con 18,25 ml de una solución al 10% de fosforpen-tecloruro en metilencloruro. Se agita durante 30 min. a -10°, se refrigera luego a -70° y se agregan 7 ml de metanol. Se agita durante una hora a -40° y se adiciona la mezcla de reacción a -20° con 7 ml de agua. Se ajusta el valor pH a 3,3 mediante adición de una solución 2-n acuosa de hidróxido sódico, se agita durante
- 20.
- 25.



2 horas a 0° y se vierte la mezcla bajo agitación en 100 ml. de una solución 1-m. de hidrogenfosfato dipotásico.

5. Se extrae tres veces con metilencoloruro y se lavan los extractos organicos limpiados, dos veces con una solución acuosa, saturada, de cloruro sódico, se secan sobre sulfato cálcico y se evaporan. El residuo se cromatografía en 65 g de gel sílico y se eluye el 6-amino-2,2-dimetilo-3-(N-fenaciloxicarbonil-amino)-penam de la fórmula

10.



15. con una mezcla 1:1 de toluol y acetona. El producto muestra en el cromatograma de película fina (gel sílico) un valor de Ref de 0,28 (sistema toluol/acetona 6:4) y de 0,04 (sistema toluol/acetona 8:2) con manchas de color amarillo-sucio al revelar con ninhidrina/colidina.

El material de partida se puede preparar como sigue:

20. Una disolución de 17,3 de 3-isocianato-2,2-dimetilo-6-(N-fenilacetilo-amino)-penam en 150 ml de benzol absoluto, se adiciona con 6,5 g de fenacilalcohol.



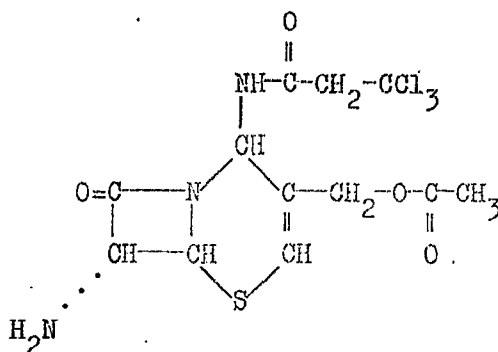
Se deja la solución de color amarillo-oro durante 16 horas a temperatura ambiente; en el espectro infrarrojo (solución al 4% aprox. en metilencloruro) no se puede detectar ya ninguna banda isocianato a $4,4 \mu$.

5. La solución de reacción se evapora hasta el secado, bajo presión reducida, y el residuo se cromatografía en una columna de 800 g de gel sílico. Se lavan pequeñas cantidades de fenaciloalcohol (F. 85-86°) no reaccionado con metilencloruro, con contenido de 3% de éster etílico de ácido acético, mientras que el 2,2-dimetilo-3-(N-fenaciloxicarbonilo-amino)-6-(N-fenilacetilo-amino) -penam se eluye con metilencloruro, con contenido de 5-10% de éster etílico de ácido acético. Las fracciones cromatográficas unitarias se limpian y se cristalizan de una mezcla de acetona y ciclohexano. El producto
10. cristalino incoloro funde a $175-178^{\circ}$ (incorr); después de una doble cristalización de una mezcla de éster metílico de ácido acético y ciclohexano, funde el producto
15. de análisis a $182-183^{\circ}$ (incorr); cromatograma de película fina (placas-gel sílico; revelado con vapor de yodo): Ref = 0,59 (sistema toluol/éster etílico de ácido acético 1:1), Ref = 0,82 (sistema toluol/acetona 1:1) y Rf = 0,42 (sistema toluol/acetona 3:1); $[\alpha]_D^{20} = + 87^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,985 en cloroformo); espectro infrarrojo: bandas características a $2,92 \mu, 5,59 \mu, 5,76 \mu, 5,87 \mu, 5,94 \mu, 6,31 \mu, 6,62 \mu$ (través), $6,67 \mu, 8,22 \mu, 8,48 \mu, 9,22 \mu, 10,20 \mu$, y $10,44 \mu$ (en metilencloruro) y a $2,96 \mu, 3,02 \mu, 5,59 \mu, 5,86 \mu, 6,02 \mu, 6,25 \mu, 6,45 \mu, 6,58 \mu, 7,98 \mu, 8,15 \mu, 8,28 \mu, 9,15 \mu, 9,15 \mu, 9,24 \mu, 9,32 \mu, 10,18 \mu, 11,47 \mu, 13,94$ y $14,56 \mu$ (en aceite mineral).
- 20.
- 25.



5.

De modo análogo se puede obtener, mediante tratamiento sucesivo del 3-acetiloximetilo-7-(N-2-tienilacetilo-amino)-4-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-ceph(2)ems con fosforpentacloruro en presencia de piridina, metanol y agua, el 3-acetiloximetilo-7-amino-4-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-ceph(2)em de la fórmula



El material de partida puede prepararse por ejemplo como sigue:

10.

Una suspensión de 4,2 g de sal sódica del 3-acetiloximetilo-7-(N-2-tienilacetilo-amino)-ceph(3)em-4-ácido orgánico en 30 ml de dimetilformamida, se adiciona, a -30° y bajo una atmósfera de nitrógeno, con 1,2 ml de tricloroacetilcloruro y se agita durante 30 min. a -30°.

15.

A la misma temperatura, se agregan 0,85 g de sodicazida y se agita la mezcla durante otros 45 min. a -30°, luego se vierte sobre una mezcla fría de toluol y una solución acuosa, saturada, de cloruro sódico. Se separan ambas fases; la solución acuosa se relava con toluol, y las

20.

soluciones orgánicas limpiadas se lavan con solución acuosa



5. sa (40%), fría, de hidrogenofosfato dipotásico, se secan sobre sulfato cálcico exento de agua y se reducen, bajo presión reducida, a un volumen de aproximadamente 80 ml, luego se calientan durante 30 min. a 80° bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de refrigerar la solución a 20° se adiciona con 1,25 ml de 2,2,2-tricloroetanol, así como con 0,1 ml de trietilamina. Después de una permanencia de 2 horas a 22° se adiciona la mezcla de reacción con 260 ml de hexano y después de 15 min. se filtra la precipitación. El residuo de filtrado se cromatografía en 60 g de gel sílico (columna), y se eluye, en una mezcla 9:1 de acetona y toluol, el 3-acetiloximetilo-7-(N-2-tienilacetilamino)-2-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-ceph(2)em amorfo, que en el cromatograma de película fina (gel sílico) muestra, en el sistema toluol/acetona 6:4, un valor Rf de 0,62; espectro ultravioleta (en acetonitrilo): $\lambda_{max} = 229 \mu$ ($\epsilon = 16400$), espectro infrarrojo (en metilencloruro): bandas características a 2,90 μ , 5,58 μ , 5,72 μ , 5,92 μ , 6,64 μ , 7,23 μ , 8,18 μ , 9,05 μ , 9,26 μ , 9,62 μ , 9,75 μ , 11,73 μ y 10,20 μ .
- 10.
- 15.
- 20.

Las combinaciones obtenibles según procedimiento pueden emplearse por ejemplo como sigue:

EJEMPLO 6

25. Se absorben 0,05 g de 6-amino-2,2-dimetilo-3--(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-penam y 0,1 polvo de cinc en 2 ml de una mezcla 1:1 de acetona y agua y se vibra durante 1 hora a 20° con 45 khz (ultrasonido), después de la adición de 0,2 ml de ácido acético glacial. Se diluye con 50 ml de agua y se extrae por agitación

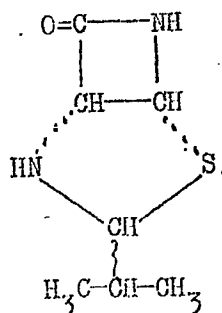
381471



SEP. 1970

con 50 ml de éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo contiene el 3-isopropil-4-tia-2,6-diazabicyclo(3,2,0)heptano-7-on de la fórmula

5.



que en el cromatograma de película fina (gel sílico) muestra, en el sistema toluol/acetona 8:2, un valor Rf de 0,17, y en el sistema toluol/acetona 6:4, un valor Rf de 0,38; T. 151-155° después de cristalizar de una mezcla de metilencloruro y hexano; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 2,98 μ, 3,32 μ, 3,40 μ, 5,65 μ, 7,07 μ, 8,90 μ, 10,51 μ y 11,17 μ.

10.

La reacción de arriba puede realizarse así mismo si en lugar de ácido acético glacial se emplean 0,2 g de cloruro amónico o 0,2 g de piridina-hidrocloreto.

15.

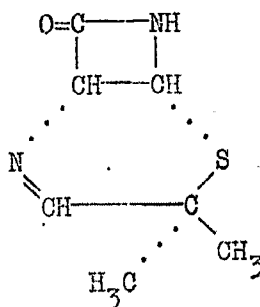
EJEMPLO 7

Una disolución de 5 g de 6-amino-2,2-dimetil-3-(N-2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo-amino)-penam en 100 ml de dimetilformamida, se agregan a 65 ml de una solución 1,7-molar acuosa de cromo-II-cloruro, enfrían

20.



5. dose ésta a 0° y trabajando en una atmósfera de nitrógeno. Una vez atenuada la reacción exoterma, se agita la mezcla de reacción durante 30 min, bajo una atmósfera de nitrógeno a 22°, y a continuación se lleva el valor pH a 7,5 mediante adición de solución acuosa al 50% de fosfato tripotásico. Se evapora bajo una presión de 0,1 mm Hg y se digiere el residuo con metilencloruro. El residuo insoluble se separa, la solución se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cristaliza de una mezcla de tetrahidrofurano y éter dietílico y proporciona el 4,4-dimetilo-5-tia-2,7-diazabicyclo(4,2,0)oct-2-en-8-on de la fórmula
- 10.



15. que funde a 152-153° (corr.); cromatograma de película final (gel sílico): Rf = 0,09 (sistema toluol/acetona 8:2) y Rf = 0,25 (sistema toluol/acetona 6:4); espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,01 μ, 3,49 μ, 5,63 μ, 6,07 μ, 7,33 μ, 7,48 μ, 8,52 μ, 9,37 μ y 10,39 μ.

EJEMPLO 8

20. Se absorben 0,051 g de 4,4-dimetilo-5-tia-2,7-diazabicyclo(4,2,0)oct-2-en-8-on y 0,1 g de polvo de

381471



SEP. 1970

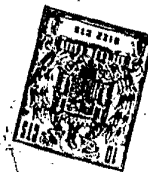
- cinc en una mezcla de 0,5 ml de agua, 1 ml de acetona y 0,2 ml de ácido acético glacial, y se agita a 22° durante 1 hora. Después de filtrar, se distribuye la solución entre 20 ml de éster etílico de ácido acético y 10 ml de solución acuosa 1-m. de hidrogenofosfato dipotásico; la fase acuosa se extrae con 20 ml de éster etílico de ácido acético. Las soluciones orgánicas limpiadas se lavan con 10 ml de solución acuosa 1-m. de hidrogenofosfato dipotásico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan; así se obtiene el 3-isopropilo-4-tia-2,6-diazabicyclo(3;2,0)heptano-7-on, que concuerda con el cromatograma de película fina (gel sílico): sistema toluol/acetona 6:4 y 8:2) y que después de recrystalizar de una mezcla de metilencloruro y hexano, funde a 151-155°; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 2,94 μ , 3,32 μ , 3,40 μ , 5,65 μ , 7,07 μ , 8,90 μ , 10,51 μ y 11,17 μ .

EJEMPLO 9

- Una mezcla de 0,05 g de 6-amino-3-(N-4-metoxibenciloxicarbonilo-amino)-2,2-dimetilo-penam y 1 ml de ácido trifluoroacético, se deja durante 5 min. a temperatura ambiente y luego se evapora a 0,1 mm Hg. Se absorbe el residuo en una mezcla de piridina y toluol y se evapora de nuevo. El residuo contiene el 4,4-dimetil-5-tia-2,7-diazabicyclo(4,2,0)oct-2-en-8-on, que en el cromatograma de película fina muestra un valor Rf de 0,08 (sistema toluol/acetona 8:2) y Rf de 0,22 (sistema toluol/acetona 6:4); F. 152-153° después de cristalizar de una mezcla de tetrahidrofurano y éter dietílico.

Si en lugar de 1 ml de ácido trifluoroacético se

381471



emplea 1 ml de ácido fórmico, y se deja estar la mezcla durante 30 min., se obtiene asimismo el 4,4-dimetilo-5-tia-2,7-diaza(4,2,0)oct-2-en-8-on.

5. Una mezcla de 4,4-dimetilo-5-tia-2,7-diazabicyclo(4,2,0)oct-2-en-8-on y polvo de cinc en acetona y agua, se trata con ácido acético según el procedimiento descrito en el ejemplo 8. Así se obtiene el 3-isopropilo-4-tia-2,6-diazabicyclo(3,2,0)heptano-7-on, que después de recristalizar de una mezcla de metilencloruro y hexano, funde a 151-155°.

EJEMPLO 10

15. Una disolución de 0,26 g de 6-amino-3-(N-2-yodoetiloxicarbonilo-amino)-2,2-dimetilo-peran en 5 ml de tetrahidrofurano, se diluye con 15 ml de ácido acético acuoso al 90%, se refrigera a 0° y se adiciona, bajo agitación intensiva, con 2 g de polvo de cinc. Continúa agitándose la mezcla de reacción durante 10 min. a 0°, y luego se filtra a través de un filtro con un suplemento de un preparado de tierra de diatomea. El residuo filtrado se suspende en tetrahidrofurano, se filtra de nuevo y se lava bien posteriormente con metilencloruro. Los filtrados limpiados se evaporan bajo presión reducida y a baja temperatura y se lleva el residuo varias veces con toluol bajo alto vacío hasta el secado para retirar el ácido acético, luego se absorbe en 80 ml de metilencloruro y de una solución acuosa, saturada, de cloruro sódico y se agita bien. Se separa la fase orgánica y se lava con 40 ml de una solución 0,5-molar, saturada con cloruro sódico, acuosa de hidrogenofosfato dipotásico, y 30 ml de una solu-

20.

25.

30.

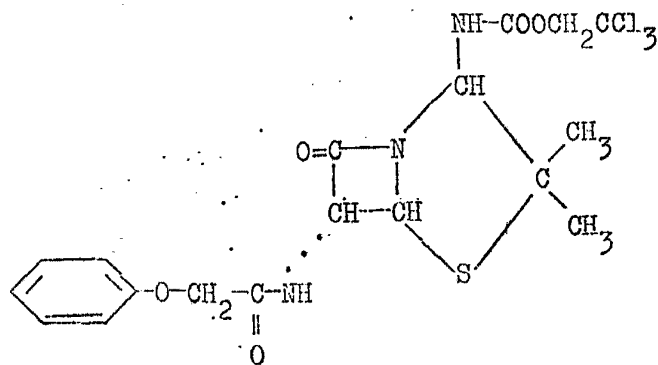


- ción acuosa, saturada, de cloruro sódico. Las soluciones acuosas se relavan dos veces con 70 ml de metilencloruro cada vez; las soluciones orgánicas limpiadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida. 0,085 g del residuo, en metilencloruro, se cromatografían en 5 g de gel sílico (con contenido de 7% de agua, columna). El 3-isopropil-4-tio-2,6-diazabicyclo(3,2,0)heptano-7-on, de F. 151-155° después de la recristalización de una mezcla de metilencloruro y hexano, se eluye con metilencloruro que contiene del 10% al 20% aproximadamente de éster metílico de ácido acético. El 4,4-dimetilo-5-tio-2,7-diazabicyclo-(4,2,0)oct-2-en-8-on, de F. 152-153° después de la cristalización de una mezcla de tetrahidrofurano y éster etílico de ácido acético, formado asimismo, se lava con metilencloruro que contiene aproximadamente 50% de éster metílico de ácido acético.
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 11 **38 1471**



- Una mezcla de 0,028 g de ácido feniloxiacético en 20,7 ml de una solución con un porcentaje de 2-vol. de 0,3 g de trietilamina en metilencloruro, se adiciona, bajo una atmósfera de nitrógeno, a 10°, con 1,6 ml de una solución de
5. 0,255 g de tricloroacetilcloruro en metilencloruro, y se agita durante 15 min. a -10°. Luego se agrega una disolución de 0,363 g de 6-amino-2,2-dimetilo-3-N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilo)amino-penam en 20 ml de metilencloruro, y se agita la mezcla durante 30 min. a 0° y durante otros 30 min. a 20°, luego se vierte bajo agitación sobre una mezcla de metilencloruro y
10. una solución acuosa 1-molar de hidrogenfosfato dipotásico. Se separa la fase orgánica; la solución acuosa se extrae dos veces con metilencloruro, y las soluciones orgánicas se lavan con la solución acuosa de hidrogencarbonato dipotásico, se limpian y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se limpia mediante cromatografía en 40 ml de gel sílico lavado en ácido. Se lava con 300 ml de benzol y 300 ml de una mezcla
15. 19:1 de subproductos de benzol y éster etílico de ácido acético y se eluye el 2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-3-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-penam puro, de la fórmula:
- 20.



381471

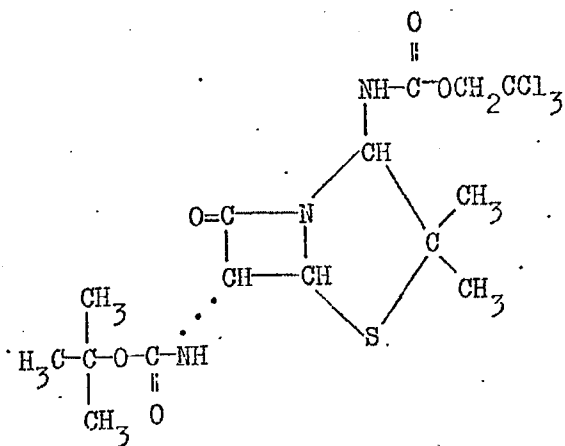


con una mezcla 9:1 de benzol y éster etílico de ácido acético. El producto funde, después de la cristalización de una mezcla de éter y pentano, a 169-171° (disgregación); $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$ (c = 1,015 en cloroformo); cromatograma de película fina (gel sílico): Rf = 0,5 en la mezcla 1:1 de benzol y éster etílico de ácido acético; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,05 μ , 5,62 μ , 5,77 μ , 5,93 μ , 6,27 μ , 6,62 μ , 6,70 μ , 8,30 μ , 9,23 μ y 9,50 μ .

5. Si se acila en el 6-amino-2,2-dimetilo-3-(N-2,2,2-tri

10. cloroetoxicarbonilo-amino)-penam el grupo amino libre mediante el grupo butiloxycarbonilo terciario, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido fluorofórmico-terciario-butiléster, ó mediante transformación con fosgeno y el 6-(N-clorocarbonilo-amino)-2,2-dimetilo-3-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-penam,

15. obtenible como producto intermedio, en presencia de carbonato cálcico y en un recipiente cerrado y a 90° , se puede obtener el 6-(N-terciario-butiloxycarbonilo-amino)-2,2-dimetilo-3-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-penam de la fórmula:



que, después de recrystalizar de una mezcla de éter y pentano, funde a 165-167°; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro); bandas características a 3,04 μ , 5,63 μ , 5,81 μ , 5,84 μ .

381471

- 80 -



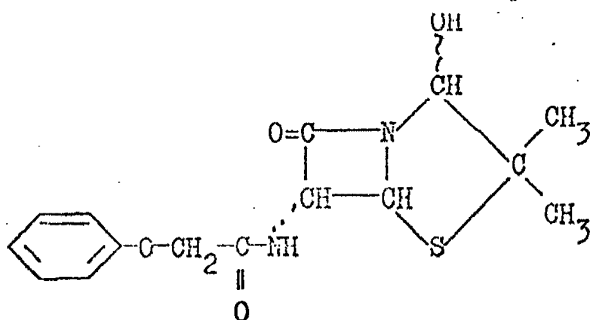
1070

6,69 μ , 7,34 μ , 8,65 μ , 9,16 μ , y 9,59 μ .

5. Si se introduce de la manera descrita arriba el resto pentiloxiacetilo en el 6-amino-2,2-dimetilo-3-(N-4-metoxibenciloxi-carbonilo-amino)-penam, se obtiene el 2,2-dimetilo-3-(N-4-metoxibenciloxicarbonilo-amino)-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-penam.

Ejemplo 12

10. Una disolución de 3 g de 2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-3-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-penam en 65 ml de ácido acético acuoso al 90 % y 30 ml de dimetilformamida, se adiciona en el transcurso de 20 min., bajo refrigeración con hielo, con 32,6 g de polvo de cinc y se agita durante 20 min. Se filtra el excedente de cinc y se lava con benzol el residuo del filtrado; el filtrado se diluye con 450 ml de benzol, 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 silico lavado de ácido. Se eluye con 100 ml de benzol y 400 ml de una mezcla
15. 9:1 de benzol y éster etílico de ácido acético y se obtiene producto apolar. Se lava material de partida con 100 ml de una mezcla 4:1 de benzol y éster etílico de ácido acético y, con otros 500 ml de una mezcla 4:1 de benzol y éster etílico de ácido acético y con 200 ml de una mezcla 2:1 de benzol y éster etílico de ácido acético, se obtiene el 3-hidroxi-2,2-dimetilo-6-
20. (N-feniloxiacetilo-amino)-penam de la fórmula:
- 25.



que cristaliza espontáneamente como hidrato y, después de la trituración con éter saturado de agua, funde en un margen de 62-85°.

Si se emplea material 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 película fina (gel sílico): Rf = 0,35 en la mezcla 1:1 de bencol y éster etílico de ácido acético; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 2,93 μ, 3,09 μ, 5,65 μ, 5,96 μ, 6,29 μ, 6,65 μ, 6,75 μ, 8,57 μ, 9,27 μ, 10,00 μ y 11,95 μ.

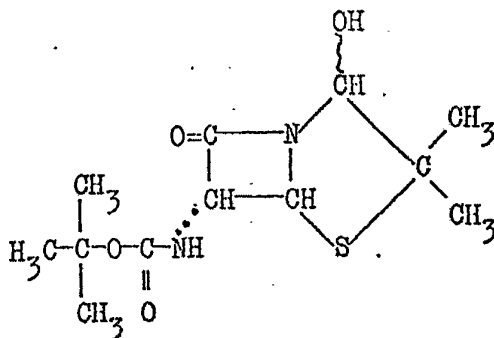
Si se irradia el 2,2-dimetilo-3-(N-4-metoxibenciloxi carbonilo-amino)-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-penam en una solución acuoso-etanólica en un recipiente de cuarzo con una lámpara de vapor de mercurio de media presión (zona de longitud de onda principal: 254 mμ), se obtiene asimismo el 3-hidroxi-2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-penam.

Ejemplo 13

Una disolución de 0,5 g de 6-(N-terc.-butiloxicarbonilo-amino)-2,2-dimetilo-6-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-penam en 5 ml de butanol terc., se diluye con 4 ml de ácido acético y 1 ml de agua. Después de refrigerar en un baño de hielo, se agregan bajo agitación en el transcurso de 15 min.,



- 5 g de polvo de cinc en pequeñas porciones. Se agita durante otros 30 min., a 0° y se filtra luego, en un recipiente, de 70 ml de solución acuosa, saturada, de cloruro sódico. El residuo se relava con metilencloruro y se extrae la fase acuosa del filtrado con el mismo disolvente. Los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan y se evaporan bajo presión reducida. El producto bruto así obtenido puede limpiarse mediante cromatografía en 10 g de gel sílico lavado de ácido, prelavándolo primeramente con una mezcla 9:1 de benzol y éster etílico de ácido acético, y luego, con la misma mezcla disolvente y una mezcla 4:1 de benzol y éster etílico de ácido acético se eluye el 6-(N-terc.-butiloxicarbonyl-amino)-3-hidroxi-2,2-dimetilo-penam de la fórmula:



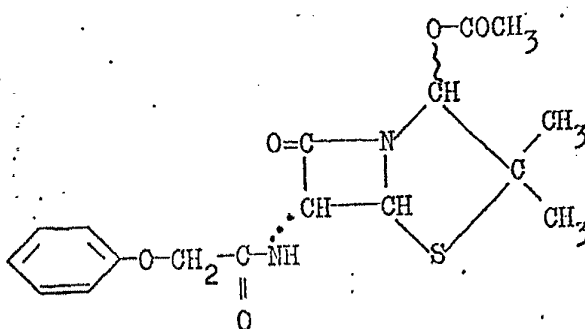
15. como aceite incoloro. Este se cristaliza en una mezcla de éter y pentano, F. 106-110°; (ablandecimiento desde 100°); $[\alpha]_D^{20} = +115 + 1^\circ$ (c = 0,858 en cloroformo); cromatograma de película fina (gel sílico): Rf = 0,53 en la mezcla 1:1 de benzol y éster etílico de ácido acético; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro); bandas características a 2,91 μ , 3,04 μ , 5,64 μ , 5,84 μ , 6,64 μ , 7,33 μ , y 8,60 μ .



Ejemplo 14

5. Una disolución de 0,14 g de 3-hidroxi-2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-penam en 2 ml de benzol seco, se adiciona con 1 ml de anhídrido acético y 0,2 ml de piridina y se calienta durante 2 horas a 50°. Luego se evapora bajo presión reducida y se limpia el residuo mediante cromatografía en 1 g de gel sílico lavado de ácido. Se eluye con 10 ml de benzol y 40 ml de una mezcla 19:1 de benzol y éster etílico de ácido acético obteniéndose así el 3-acetiloxi-2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-penam de la fórmula:

10.



que, después de la cristalización de una mezcla de éter y pentano, y de la recristalización de éter, funde a 129-131°;

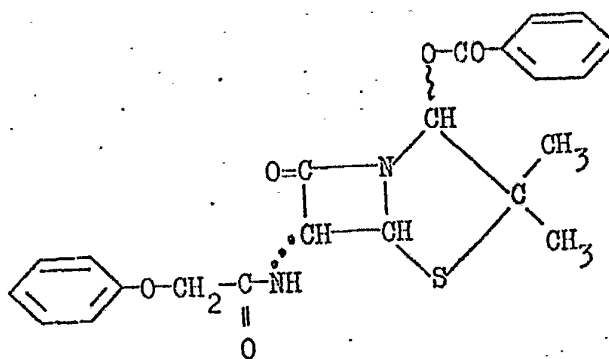
15. $[\alpha]_D^{20} = +85^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,135 en cloroformo); espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,05 μ , 5,61 μ , 5,74 μ , 5,94 μ , 6,28 μ , 6,64 μ , 6,72 μ , 8,32 μ y 9,62 μ .

Ejemplo 15

20. Una disolución de 0,132 g de 3-hidroxi-2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-penam en 2 ml de benzol, se adicio-



na con 0,75 ml de una solución 10-ml de 1 ml de benzolocloruro y benzol y con 0,1 ml de piridina, y se agita la mezcla durante 20 min., a temperatura ambiente, luego se diluye con benzol y se lava con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, diluida con 0,5-m. de ácido orgánico, y agua. Las soluciones acuosas se lavan con benzol; las soluciones benzólicas limpiadas se secan y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 2,5 g de gel sílico lavado de ácido, lavándose con 60 ml de benzol las impurezas apolares, y eluyéndose con 15 ml de una mezcla 9:1 de benzol y éster etílico de ácido acético el 3-benzoiloxi-2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-penam de la fórmula:



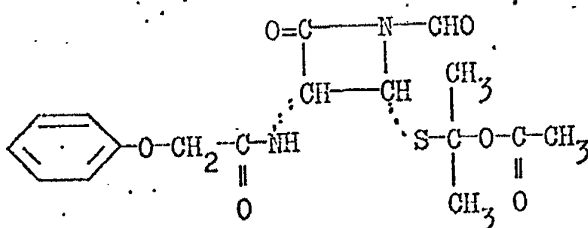
que se obtiene como producto amorfo ligeramente amarillento; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro); bandas características a 3,05 μ , 5,60 μ , 5,80 μ , 5,92 μ , 6,26 μ , 6,62 μ , 6,70 μ , 8,28 μ , 8,50 μ , 9,20 μ , 9,36 μ , y 10,20 μ .

Ejemplo 16

Una disolución de 0,065 g de 3-hidroxi-2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-penam en 5 ml de benzol, se trata



- con 0,15 g de tetraacetato de plomo, con contenido de 10 % de ácido acético, y se ilumina la solución amarilla con una lámpara de vapor de mercurio de alta presión (80 watos) en una cubierta de cristal Pyrex refrigerada por agua. Después de
5. 10 min., desaparece el color amarillo y se forma una precipitación en parte floculenta y blanca, y en parte gomosa y amarilla. Se diluye con benzol, se lava con agua, solución acuosa, diluida, de hidrogencarbonato sódico y agua, y se evapora bajo presión reducida. Así se obtiene el 1-formilo-2α-(acetilo-oxi-2-propilo-mercapto)-3α-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:
- 10.



- como producto gomoso ligeramente amarillento; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro); bandas características a 3,05 μ, 5,56 μ, 5,78 μ, 5,90 μ, 6,27 μ, 6,62 μ, 6,71 μ, 7,33 μ, 7,67 μ, 8,92 μ, 9,24 μ y 9,82 μ.
- 15.

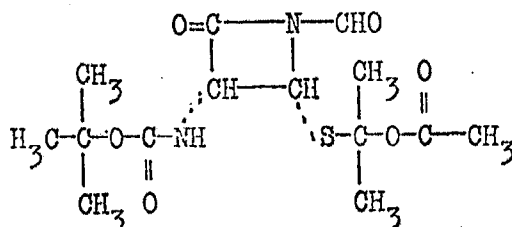
Ejemplo 17

- Una disolución de 0,3 g de 6-(N-terc.-butiloxi-carbonilo-amino)-3-hidroxi-2,2-dimetilo-penam en 125 ml de benzol exento de agua, se adiciona con 1 g de tetraacetato de plomo secado al vacío y 0,09 ml de piridina, y se ilumina la mezcla,
- 20.

381471 28 SEP 1970



- a aproximadamente 12-15°, con una lámpara de vapor de mercurio de alta presión (Hanau; tipo Q 81; 80 wátios) en una cubierta refrigerada con agua, de cristal Pyrex, manteniéndola en movimiento haciendo pasar un átomo de nitrógeno exento de oxígeno.
5. Aquí se forma una precipitación blanca de diacetato de plomo; una pequeña cantidad de un producto negro gomoso que contiene muy probablemente plomo metálico; se precipita a la cubierta de cristal Pyrex y se raspa de tiempo en tiempo. Después de una hora se ha consumido la cantidad total de tetraacetato de plomo; se filtra la mezcla, se lava el filtrado con solución acuosa, diluida, de hidrogencarbonato sódico y agua, se seca y se evapora bajo presión reducida. Así se obtiene el 1 formilo-2-(2-acetiloxi-2-propilo-mercapto)-3-(N-terc.-butiloxi-carbonilo-amino)-azetidina-4-on bruto de la fórmula:
- 10.



15. que se presenta como producto amorfo y se elabora ulteriormente sin detergencia; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro); bandas características a 3,04 μ, 5,56 μ, 5,88 μ, 6,70 μ, 7,33 μ, y 8,70 μ.

Ejemplo 18

20.

Una disolución de 1 g del hidrato de 3-hidroxi-2,2-dimetilo-6-(N-feniloxiacetilo-amino)-penam en 125 ml de benzol

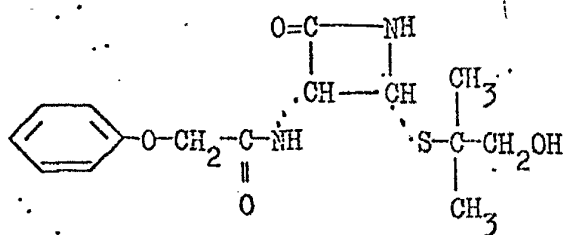


5. exento de agua, se trata con 0,3 ml de piridina y 2,6 g de tetraacetato de plomo secado bajo presión reducida; la mezcla se irradia, a aproximadamente 15^o, con una lámpara de vapor de mercurio de alta presión (80 watios) en una cubierta de cristal Pyrex refrigerada por agua, haciendo pasar una corriente lenta de nitrógeno lavado sobre pirrogalol. Después de tres horas, el test sobre yoduro potásico-papel de almidón es sólo débilmente positivo. Se filtra la mezcla, se lava con 100 ml de una solución acuosa, diluida, de hidrogenocarbonato sódico y con 100 ml de agua, se seca y se evapora bajo presión reducida; el producto bruto contiene el 1-formilo-2-(2-acetiloxi-2-propilomercapto)-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on, que se elabora ulteriormente sin detergencia.
- 10.

Ejemplo 19

15. Una disolución de 0,18 g de 2-hidroxi-2,2-dimetilo-6-(N-feniloxi-acetilo-amino)-penam en 5 ml de tetrahidrofurano, se adiciona a 0^o con una disolución de 0,38 g de borhidruro sódico en 5 ml de agua. La mezcla se agita durante 15 min., a 0^o, luego se ajusta a pH-4 mediante adición de 12 gotas de ácido acético y se diluye con 50 ml de metilencloruro. La solución orgánica se lava dos veces con solución acuosa, saturada, de cloruro sódico, se relavan los líquidos de lavado acuosos con metilencloruro, y las soluciones orgánicas limpiadas se secan y se evaporan bajo presión reducida. El residuo cristalino se recristaliza de una mezcla de metilencloruro y éter, obteniéndose el 2-(2-hidroximetilo-2-propilomercapto)-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:
- 20.
- 25.

381471



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

5.

Ejemplo 20

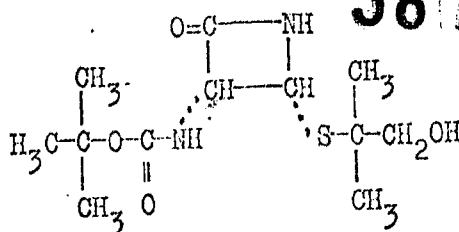
Una disolución de 0,08 g de 6-(N-terc.-butiloxycarbonilo-amino)-3-hidroxi-2,2-dimetilo-penam en 5 ml de tetrahidrofurano, se adiciona a 0° con 0,13 ml de una disolución de 0,38 g de borhidruro sódico en 5 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente, luego se acidiza con 5 gotas de ácido acético y se diluye con metilencloruro. La fase orgánica se lava con una solución acuosa, saturada, de sal común, se seca y se evapora bajo presión reducida.

10.

El residuo se cromatografía en 0,5 g de gel sílico lavado de ácido, lavándose los subproductos apolares con 5 ml de benzol, así como con 5 ml de mezclas 9:1 y 4:1 de benzol y éster etílico de ácido acético, y eluyéndose con 10 ml de una mezcla 1:1 de benzol y éster etílico de ácido acético y 5 ml de éster etílico de ácido acético al 2-(2-hidroxi-metilo-2-propilomercapto)-3-(N-terc.-butiloxycarbonilo-amino)-azetidina-4-on amorfo de la fórmula:

20.

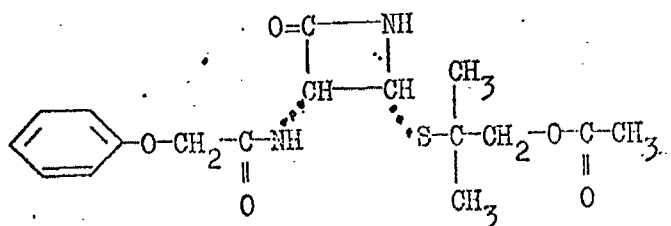
381471



espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,03 μ , 5,63 μ , 5,83 μ , 6,63 μ , 7,31 μ , 8,60 μ , y 9,43 μ .

Ejemplo 21

5. Una disolución de 0,05 g de 2-(2-hidroximetilo-2-propilo-mercapto)-3 α -(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on en una mezcla de 0,5 ml de anhídrido acético y 0,1 ml de piridina, se deja estar durante 1½ hora a temperatura ambiente. Las partes evaporables se destilan a continuación bajo vacío de bomba de aceite; se vuelve a destilar después de la adición de algunos ml de toluol. El 2 α -(2-acetiloximetilo-2-propilo-mercapto)-3 α -(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:
- 10.

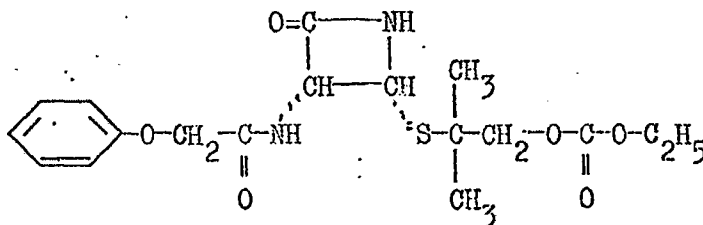


- obtenido como residuo cristalino, se recristaliza de una mezcla de metilencloruro y éter, F. 122°; $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,988 en cloroformo) espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,05 μ , 5,64 μ , 5,77 μ , 5,93 μ , 6,26 μ , 6,58 μ , 6,71 μ , 7,27 μ , y 8,15 μ .
- 15.

381471 28 SEP 1950

Ejemplo 22

5. Una disolución de 0,056 g de 2-(2-hidroximetilo-2-propilmercapto)-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on en 5 ml de tetrahidrofurano, se trata con 0,2 ml de una solución de 2 ml de éster etílico de ácido clorofórmico, diluido a un volumen de 10 ml con tetrahidrofurano, y con 0,1 ml de piridina, agitando a temperatura ambiente. Se forma inmediatamente una precipitación gomosa que se solidifica en el transcurso de la reacción. Después de cuatro horas se diluye con metilencloruro, se lava con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida. Así se obtiene el 2-(2-etoxicarboniloximetilo-2-propilmercapto)-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:



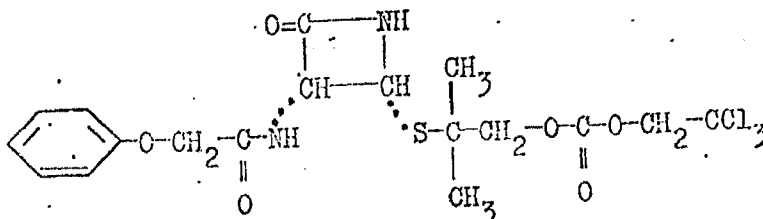
15. que, después de recrystalizar de una mezcla de metilencloruro y éter, funde a 103-105°; $[\alpha]_D^{20} = + 11.6 + 1.0$ (c = 1,133 en cloroformo); espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,05 μ , 5,63 μ , 5,75 μ , 5,94 μ , 6,27 μ , 6,60 μ , 6,72 μ , 8,18 μ y 9,88 μ .

Ejemplo 23

20. Una disolución de 0,4 g de 2-(2-hidroximetilo-2-propilmercapto)-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on y 0,52 g de 2,2,2-tricloroetoxi-carbonilcloruro en 6 ml de tetra-



- hidrofurano seco, se adiciona lentamente, bajo agitaci3n y a 0°, con una disoluci3n de 0,6 ml de piridina en 4 ml de tetrahidrofurano seco. Una vez concluida la adici3n, se agita durante 3 horas, luego se diluye con 100 ml de metilencloruro; la soluci3n orgánica se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se cromatografía en 40 g de gel silico lavado de ácido. Con benzol, así como con mezclas 9:1 y 4:1 de benzol y éster etílico de ácido acético, se lavan los subproductos, principalmente, el bis-2,2,2-tricloroetilo-carbonato. El 2α-[2α-(2,2,2-tricloroetoxi-carboniloximetilo)-2-propilmercapto]-3α-(N-feniloxi acetilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:
- 5.
- 10.



- se eluye con una mezcla 1:1 de benzol y éster etílico de ácido acético, y se recristaliza de una mezcla de éter y pentano, F. 93-95°; $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ + 1^\circ$ (c = 1,17 en cloroformo); espectro de absorci3n infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 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.
- 15.

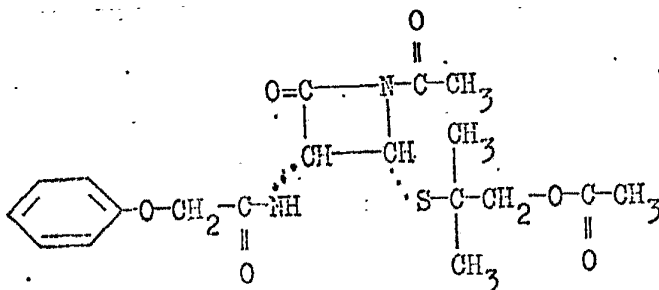
Ejemplo 24

20. Una disoluci3n de 0,02 g de 2-(2-hidroximetilo-2-propilmercapto)-3α-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on en una mezcla de 0,2 ml de anhídrido acético y 0,05 ml de piri-



dina, se calienta durante 5½ horas a 70° en condiciones de ausencia de agua. Los disolventes se evaporan a una presión de 1 m̄ Hg; se disuelve el residuo en toluol y se evapora de nuevo el disolvente bajo presión reducida. Se obtiene el 1-

- 5. acetilo-2α-(2-acetiloximetilo-2-propilo-mercapto)-3α-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:



como residuo amorfo incoloro; Rf = 0,55 (placas de gel silico; éster etílico de ácido acético); espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 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.

- 10.

Ejemplo 25

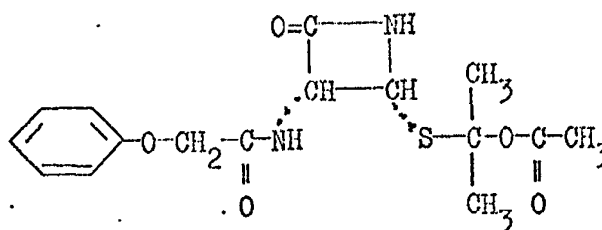
Una suspensión de 0,08 g de 2α-(2-hidroximetilo-2-propilmercapto)-3α-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on en 25 ml de benzol exento de agua, se trata con 0,3 g de tetraacetato de plomo, que contiene 10 % de ácido acético, y se ilumina, bajo agitación, a 10° aproximadamente, con una lámpara de vapor de mercurio de alta presión (80 waticos) en una cubierta de cristal Pyrex refrigerada por agua. Transcurridos 45 minutos no puede determinarse ya ninguna combinación de plomo 4-valente con potasyoduro-almidón-papel. La precipitación que aparece durante la reacción en la pared del recipiente se

- 15.

- 20.



- raspa de tiempo en tiempo. Se agrega a la mezcla 1 g de "Polystyrol-Hünigbase" (preparado mediante calentamiento de una mezcla de 100 g de clorometilpoliestirol (J.Am.Chem. Soc., 85, 2149 (1963), 500 ml de benzol, 200 ml de metanol y 100 ml de diisopropilamina, 150°, bajo agitación, filtrado, lavado con 1000 ml de metanol, 1000 ml de una mezcla 3:1 de dioxan y trietilamina, 1000 ml de metanol, 1000 ml de dioxan y 1000 ml de metanol, y secado durante 16 horas a 100°/100 mm Hg; el producto neutraliza 1,55 miliequivalente ácido orgánico por 1 g en una mezcla 2:1 de dioxan y agua), se agita durante 5 minutos, se filtra y se evapora el filtrado a aproximadamente 30-40° bajo presión reducida. El residuo contiene el 2α-(2-acetiloxi-2-propilmercapto)-3α-(N-feniloxiacétilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:
- 15.



que se elabora ulteriormente sin otra detérgencia.

20. El 2α-(2-hidroximetilo-2-propilmercapto)-3α-(N-terc.-butiloxicarbonilo-amino)-azetidina-4-on puede transformarse de modo similar, mediante tratamiento con tetraacetato de plomo, en el 2α-(2-acetiloxi-2-propilmercapto)-3α-(N-terc.-butiloxicarbonilo-amino)-azetidina-4-on.

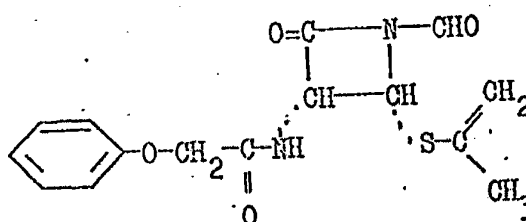
Ejemplo 26

Una mezcla de 0,12 g de 1-formilo-2α-(2-acetiloxi-2-propilmercapto)-3α-(N-feniloxiacétilo-amino)-azetidina-4-



on en 12 ml. de benzol exento de agua, se calienta durante 6½ horas a 80° y luego se evapora bajo presión reducida. Se obtiene, como producto aceitoso ligeramente amarillo, el 1-formilo-2α-isopropilmercapto-3α-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:

5.



que se puede limpiar mediante cromatografía en gel sílico, lavado de ácido, y elución con una mezcla 9:1 de benzol y éster etílico de ácido acético. El producto amorfo muestra en el espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro) las siguientes bandas características: 3,05 μ, 5,56 μ, 5,88 μ, 6,28 μ, 6,72 μ, y 7,68 μ.

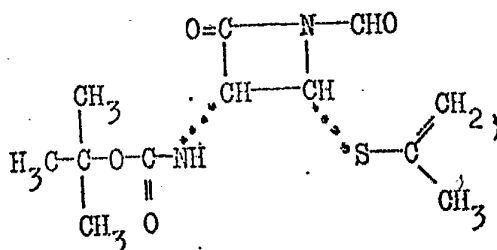
10.

Ejemplo 27

El producto bruto obtenible según el procedimiento del ejemplo 17, que contiene el 1-formilo-2α-(2-acetiloxi-2-propilo-mercapto)-3α-(N-terc.-butiloxicarbonilo-amino)-azetidina-4-on, se disuelve en 15 ml de toluol y se calienta a 90° durante 17 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se evapora bajo presión reducida y se obtiene así el 1-formilo-2α-isopropenilmercapto-3α-(N-terc.-butiloxicarbonilo-amino)-azetidina-4-on bruto de la fórmula:

15.

20.





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

Ejemplo 28

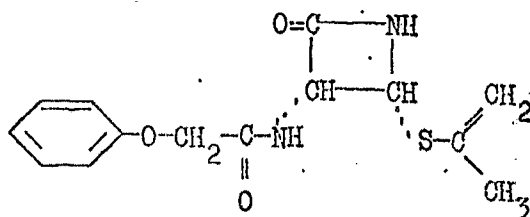
5. El 1-formilo-2 α -(2-acetiloxi-2-propilo-mercapto)-3 α -(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on bruto, obtenible según el procedimiento del ejemplo 16, se disuelve en 50 ml de toluol y se mantiene durante 16 horas a 90° bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se evapora bajo presión reducida. El residuo contiene el 1-formilo-2 α -isopropenilomercapto-3 α -(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on, que se elabora ulteriormente sin detergencia.

Ejemplo 29

15. Una disolución de 0,051 g de 1-formilo-2 α -(2-acetiloxi-2-propilmercapto)-3 α -(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on en 3 ml de benzol exento de agua, se trata con 0,13 g de tris-trifenilo-fosfina-rodicloruro y se hierve durante 3 horas en el reflujo. La solución, roja en principio, se clorea de marrón, formándose una pequeña cantidad de una precipitación.
20. Después de enfriar, se filtra ésta y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en 5 g de gel sílico lavado de ácido, extrayéndose fracciones de 5 ml cada una. Se eluye con 10 ml de benzol, 30 ml de una mezcla 9:1, 25 ml de una mezcla 4:1 y 10 ml de una mezcla 1:1 de benzol y
25. éster etílico de ácido acético, luego con 25 ml de éster etílico de ácido acético. Las fracciones 2-6 dan un rodioComplejo con una fuerte absorción-CO a 5,18 μ , en el espectro de absorción infrarroja. De las fracciones 10-12 se puede aislar una



pequeña cantidad del 1-formilo-2 α -isopropenilmercapto-3 α -(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on, mientras que de las fracciones 15-17 se obtiene el 2 α -isopropenilmercapto-3 α -(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:



5. como producto amorfo. El producto puede obtenerse cristallino si se filtra la solución de elución mediante 0,5 g de gel sílico lavado de ácido, y se eluye con una mezcla 1:1 de benczol y éster etílico de ácido acético, F. 156-158°; $[\alpha]_D^{20} = -70^{\circ} + 2^{\circ}$ (c = 0,665 en cloroformo); espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,07 μ , 5,65 μ , 5,96 μ , 6,29 μ , 6,59 μ , 6,74 μ , 8,19 μ , 9,25 μ , y 9,92 μ .

Ejemplo 30

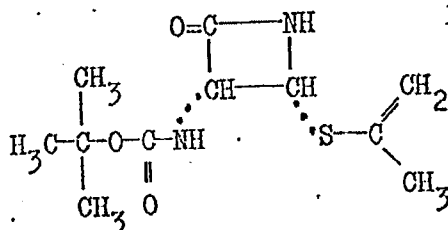
15. El producto bruto obtenible según el procedimiento del ejemplo 28, que contiene el 1-formilo-2 α -isopropenilo-mercapto-3 α -(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on, se disuelve en 45 ml de metilencloruro, se trata con 45 ml de agua y 0,9 ml de amoniaco acuoso concentrado, y se agita fuertemente durante 5 horas a temperatura ambiente. La fase acuosa se lava dos veces con 50 ml de metilencloruro cada vez, se secan las
20. soluciones orgánicas limpiadas y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza de una mezcla de metilencloruro y éter y proporciona el 2 α -isopropenilmercapto-3 α -(N-feni



loxiacetilo-amino)-azetidina-4-on, F. 157-150°. La lejía madre semicristalina se cromatografía en gel sílico lavado de ácido, resultando otra cantidad del producto deseado.

Ejemplo 31

- 5. El 1-formilo-2 α -isopropenilmercapto-3 α -(N-terc.-butiloxi-carbonilo-amino)-azetidina-4-on, bruto, obtenible según el procedimiento del ejemplo 27, se disuelve en 10 ml de metilencloruro, la solución se diluye con 10 ml de agua y se trata con 10 gotas de amoníaco acuoso concentrado. La mezcla de reacción se agita enérgicamente durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se separa en las dos capas; la fase acuosa se lava con metilencloruro y se limpian las soluciones orgánicas, se secan y se evaporan. El residuo se cromatografía en 15 g de gel sílico lavado de ácido, eluyéndose con cloroformo. En la cabeza se eluyen primero pocos subproductos polares, luego se obtiene el deseado 2 α -isopropenilmercapto-3 α -(N-terc.-butiloxi-carbonilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:



- 20. que después de cristalizar de éter frío a 141°, y de sublimar (128-132°/0,001 mm Hg), funde a 142-144°; $[\alpha]_D^{20} = -26 \pm 1$ (c = 0,883 en cloroformo); espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,03 μ , 5,63 μ ,



5,84 μ , 6,22 μ , 6,67 μ , 7,32 μ , 7,57 μ , 8,64 μ , 9,45 μ , y 11,65 μ .

Ejemplo 32

5. La mitad del producto bruto obtenible según el procedimiento del ejemplo 25, que contiene el 2-(2-acetiloxi-2-propilo-mercaptop)-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on, se disuelve en 5 ml de dioxan exento de agua y se mantiene la solución durante 17 horas a 100°, luego se evapora bajo presión reducida. El producto bruto se cromatografía en 1 g de gel sílico lavado de ácido. Con 10 ml de benzol y 20 ml de una mezcla 9:1 de benzol y éster etílico de ácido acético, se lavan los subproductos apolares, y con 30 ml de una mezcla 4:1 de benzol y éster etílico de ácido acético se lava el cristalino 2-(2-isopropenilmercaptop)-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on, F. 156-158°.
- 10.
- 15.

De modo similar, al calentar el 2-(2-acetiloxi-2-isopropilmercaptop)-3-(N-terc.-butiloxicarbonilo-amino)-azetidina-4-on, se obtiene el 2-(2-isopropenilmercaptop)-3-(N-terc.-butiloxicarbonilo-amino)-azetidina-4-on.

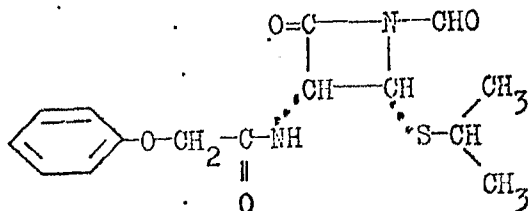
Ejemplo 33

20.

- Una mezcla de 0,1 g de 1-formilo-2-(2-isopropenilmercaptop)-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on en 5 ml de éster etílico de ácido acético, se hidrogena durante 1 hora en presencia de 0,2 g de un catalizador al 10 % de paladio sobre carbón, luego se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo se limpia mediante cromatografía en 5 g de gel sílico lavado de ácido y se eluye el 1-formilo-2-(2-isopropenilmercaptop)-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on.
- 25.



propilmercapto-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:



con una mezcla 4:1 de benzol y éster etílico de ácido acético. El 30 % de los productos así obtenidos son material de partida; el espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro) muestra bandas características a 3,04 μ , 5,56 μ , 5,89 μ , 6,25 μ , 6,63 μ , 6,72 μ , y 7,67 μ .

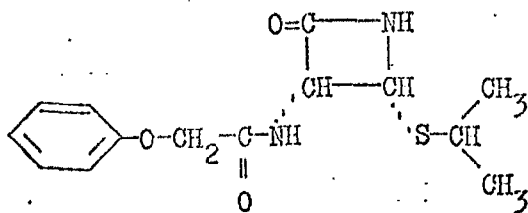
5.

Ejemplo 34

10.

Una disolución de 0,08 g de 2-isopropenilmercapto-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on en 10 ml de éster etílico de ácido acético, se agita durante 45 minutos en una atmósfera de hidrogeno en presencia de 0,1 g de un catalizador al 10 % de paladio sobre carbón; la recepción de hidrógeno cesa una vez transcurridos aproximadamente 25 minutos. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo cristalino se recristaliza de una mezcla de metilencloruro y éter; el 2-isopropilmercapto-3-(N-feniloxiacetilo-amino)-azetidina-4-on de la fórmula:

15.



381471



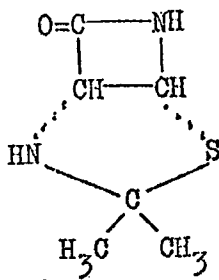
funde a 128-130° y a 143° (doble punto de fusión); espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,05 μ, 5,63 μ, 5,93 μ, 6,26 μ, 6,58 μ, 6,70 μ, 8,15 μ, 9,21 μ, y 9,41 μ.

Ejemplo 35

5.

Una disolución de 0,05 g de 2- α -isopropenilmercapto-3- α -(N-terc.-butiloxicarbonilo-amino)-azetidina-4-on en 0,5 ml de ácido trifluoracético frío, se mantiene durante 15 minutos a 0°; la solución se tinte de un color ligeramente amarillo, y se diluye luego, con una disolución de 1 g de acetato cristallino en 2 ml de agua. Se extrae tres veces con 10 ml de metilencloruro cada vez; los extractos orgánicos limpiados se secan y se evaporan bajo presión reducida; el ácido acético se retira a 0,001 mm Hg. Así se obtiene el 4,4-dimetilo-azetidino(3,2-d) tiazolidina-2-on de la fórmula:

15.



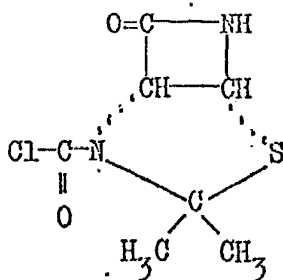
como aceite incoloro, que cristaliza al adicionar benzol y funde, después de recrystalizar de benzol, a 115-117°; $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ + 1^\circ$ (c = 0,845 en cloroformo) cromatografía de película fina (gel sílico, sistema mezcla 1:1 de benzol y éster etílico de ácido acético): Rf = 0,13; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 2,95 μ, 5,68 μ (bromuro potásico), y 5,78 μ.

20.



Ejemplo 36

Una disolución de 0,15 g de 4,4-dimetilo-azetidino (3,2-d)tiazolidina-2-on en 10 ml de tetrahidrofurano seco (re-
 5. ción filtrado a través de una columna con óxido de aluminio, actividad I), se refrigera a 0°. Durante 5 minutos, se hace pasar fosgeno a través de la solución fría, y se agita la mezcla de reacción durante otros 30 minutos, bajo exclusión de humedad del aire; la precipitación que aparece al principio se vuelve a disolver. Se evapora luego y se cromatografía el residuo en 3 g de gel sílico lavado de ácido. El deseado 3-clorocarbonilo-4,4-dimetilo-azetidino(3,2-d)tiazolidina-2-on de
 10. la fórmula:

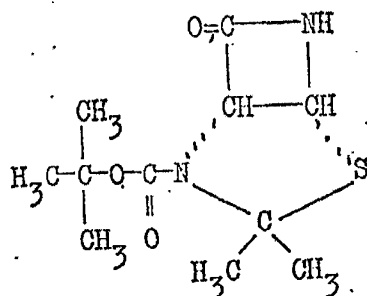


se eluye con benzol y una mezcla 9:1 de benzol y éster etílico de ácido acético, y cristaliza espontáneamente. Se recristaliza de una mezcla de benzol y hexano y funde a 178-180° (alteración a 140-160°); espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 3,04 μ, 5,62 μ, 5,74 μ, 7,46 μ, 8,28 μ, y 11,84 μ.
 15.

Una disolución de 0,1 g de 3-clorocarbonilo-4,4-dimetilo-azetidino-(3,2-d)tiazolidina-2-on en 10 ml de butanol terc. se adiciona con 0,2 g de carbonato cálcico y se calienta durante
 20.



2½ días a temperatura de baño de 90°, bajo agitación y en un recipiente cerrado. Se filtra la mezcla después de enfriar, se lava el residuo con benzol y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo se absorbe en benzol; la solución orgánica se lava con agua, se seca y se vuelve a evaporar. Se disuelve el residuo otra vez en benzol y se cromatografía en 1 g de gel sílico lavado de ácido. El 3-carbo-terc-butiloxi-4,4-dimetilo-azetidino(3,2-d)tiazolidina-2-ón de la fórmula:



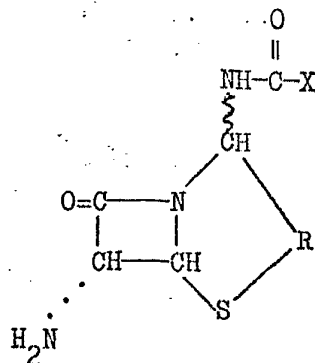
10. se eluye con mezclas 9:1 y 4:1 de benzol y éster etílico de ácido acético, y se recristaliza de una mezcla de éter y pentano, F. 117-120° (preparado analítico: 120,5°); $[\alpha]_D^{20} = -27,4^\circ$ (c = 0,522 en cloroformo); cromatograma de película fina (gel sílico; sistema: mezcla 1:1 de benzol y éster etílico de ácido acético): R_f = 0,15; espectro de absorción infrarroja (en metilencloruro): bandas características a 2,95 μ, 5,62 μ, 5,90 μ, 7,25 μ, 7,75 μ, 8,65 μ, 9,36 μ, 10,60 μ, 11,65 μ, y 12,30 μ.
- 15.



NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a tres solicitudes de patente presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 10374/69 de 8 de julio de 1969, 17670/69 de 27 de noviembre de 1969, y 8466/70 de 5 de junio de 1970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita un ler certificado de adición sobre: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 369.741, PRESENTADA EL 22 DE JULIO DE 1969, POR: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HIDROXI TIAZACICLICOS; caracterizándose por lo siguiente:

20. . 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 369.741, presentadas el 22 de julio de 1969, por: Procedimiento para la preparación de compuestos hidroxitiacíclicos, de fórmula:

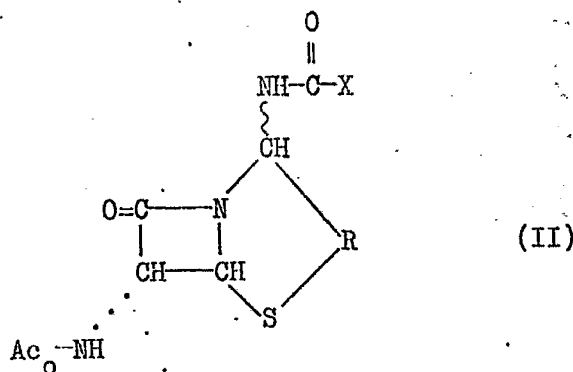


(I)





5. donde X represente un grupo hidroxilo o mercapto eterificado y R un grupo metilo, que puede contener grupos metilo sustituidos en caso dado, o un grupo 1,2-etenilo, en el átomo de carbono que está enlazado exclusivamente con átomos de carbono en el anillo azufre nitrógeno, contiene un grupo metilo sustituido en caso dado, caracterizadas porque una combinación de la fórmula



10. donde Ac_o representa el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, se trata con un medio que forma imidohaluros, se transforma el imidohaluro formado, en el correspondiente iminoéter y se disocia éste, y, si se desea, se transmute una combinación obtenida, en otra combinación de la fórmula I, y/o si se desea, se separa una mezcla de símeros obtenida, en los isómeros individuales.

15.

20.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, para la preparación de combinaciones de la fórmula I, según la reivindicación 1, donde X represente un grupo de la fórmula -O-R_o^a, donde R_o^a significa un resto 2-halogen-bajoalquilo, en cuyo



5. halógeno tiene un peso atómico de sobre 19, y R re
presenta un resto metileno sustituido mediante dos
grupos metilo, caracterizadas porque una combinación
de la fórmula II según la reivindicación 1, donde
Ac_o tiene el significado dado en la reivindicación
1, se trata con un medio de halogenación que forma
imidhaluro, se transforma el imidhaluro formado,
mediante tratamiento con un alcohol, en el corres-
pondiente iminoéter, y se disocia éste, y, si se
10. desea, se separa una mezcla de isómeros obtenida,
en los isómeros individuales.

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque se emplean materiales
de partida donde X significa un grupo de la fórmula
-O-R_o^o, donde R_o^o representa un resto 2-halogen-
bajoalquilo, en cuyo halógeno tiene un peso atómico
de sobre 19.

20. 4.- Mejoras según la reivindicación
1, caracterizadas porque se emplean materias de
partida donde X significa un grupo de la fórmula
-O-R_o^o, donde R_o^o representa el resto 2,2,2-tricloro-
etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-tribromoetilo o 2-yo-
doetilo.

25. 5.- Mejoras según la reivindicación
2, caracterizadas porque se emplean materias de
partida donde R_o^o representa el resto 2,2,2-tricloro-
roetilo o 2-yodoetilo.



6.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se empleen materias de partida donde X signifique un grupo de la fórmula $-O-R_o^b$, donde R_o^b represente un resto arilcarbonilmetilo.

5.

7.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se empleen materias de partida donde X signifique un grupo de la fórmula $-O-R_o^b$, donde R_o^b represente un resto fenilcarbonilmetilo sustituido en caso dado.

10.

8.- Mejoras según la reivindicación 1 caracterizadas porque se empleen materias de partida donde X signifique un grupo de la fórmula $-O-R_o^b$, donde R_o^b represente un resto fenilcilo.

15.

9.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se empleen materias de partida donde X signifique un grupo de la fórmula $-O-R_o^c$, donde R_o^c esté para el resto arilmetilo, donde aril represente un resto arilo monocíclico, bicíclico o policíclico sustituido en caso dado.

20.

10.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se empleen materias de partida donde X signifique un grupo de la fórmula $-O-R_o^c$, donde R_o^c esté para un grupo arilmetilo donde aril represente un resto fenilo, sustituido en caso dado mediante restos de hidrocarburo, sustituidos en caso dado, o mediante grupos funcionales.

25.

11.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se empleen materias de

28 SEP. 1976

- 107 -

381471



partida donde X significa un grupo de la fórmula $-O-R^c$, donde R^c está para un grupo arilmetilo donde aril representa un resto fenilo sustituido en caso dado mediante grupos bajoalcoxi y/o grupos nitro.

5.

12.- Mejoras según la reivindicación

1, caracterizadas porque se emplean materias de partida donde X significa un grupo de la fórmula $-O-R^c$, donde R^c está para un resto bencilo, 1-feniletilo o benzhidrilo, sustituidos en caso dado mediante grupos bajoalcoxi en posición 3,4 y/o 5, y/o mediante grupos nitro en posición 2.

10.

13.- Mejoras según la reivindicación

1, caracterizadas porque se emplean materias de partida donde X significa el grupo de la fórmula $-O-R^c$, donde R^c está para el resto 3 o 4-metoxibencilo, 3,5-dimetoxibencilo, 2-nitrobencilo o 4,5-dimetoxi-2-nitrobencilo.

15.

14.- Mejoras según la reivindicación

1, caracterizadas porque se emplean materias de partida donde X significa el grupo de la fórmula $-O-R^d$, donde R^d representa un grupo metilo que está monosustituido mediante un grupo arilo carbocíclico que muestra sustituyentes que entregan electrones, o mediante un grupo heterocíclico de carácter aromático que muestra átomos de oxígeno o de azufre como miembros del anillo, o significa el miembro del anillo que en un resto ox- o tiacicloalifático

20.

25.



represente la posición del átomo de oxígeno o de azufre del anillo.

5. 15.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se emplean materias de partida donde X significa el grupo de la fórmula $-O-R_O^d$, donde R_O^d representa un grupo bencilo sustituido mediante grupos hidroxilo o mercapto libres o alterados funcionales, o restos de hidrocarburo alifático, cicloalifático, aromático o aralifático, sustituido en caso dado, o represente un grupo furilmetilo o tienilmetilo, o un grupo 2-oxa- o 2-tiencicloalquilo o 2-oxa- o 2-tiencicloalqueno.
- 10.

15. 16.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se emplean materias de partida donde X significa el grupo de la fórmula $-O-R_O^r$, donde R_O^r representa los grupos 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropropirano o 2,3-dihidro-2-pirano.

20. 17.- Mejoras según las reivindicaciones 1, 3, 4, y 9-13, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II, según la reivindicación 1, donde R representa el grupo 2,2-propileno.

25. 18.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, y 6-16, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II, según la reivindicación 1, donde R representa el grupo 2,2-propilideno.



19.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4 y 9-13, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II, según la reivindicación 1, donde R. representa un grupo

5. 2-metilo-1,3-etenileno, un grupo 2-hidroximetilo-1,2-etenileno o 2-mercaptometilo-1,2-etenileno eterificados o esterificados, o un grupo 2-carboximetilo-1,2-etenileno alterado funcional donde se verifica, que una agrupación 1,2-etenilo, el átomo de carbono que está ligado exclusivamente con átomos de carbono en el anillo azufre-nitrógeno lleva el grupo metilo.

10.

20.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4 y 6-16, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II, según la reivindicación I, donde R representa un grupo

15. 2-metilo-1,2-etenileno, un grupo 2-hidroximetilo-1,2-etenileno o 2-mercaptometilo-1,2-etenilo eterificados o esterificados o un grupo 2-carboximetilo-1,2-etenileno alterado funcional, donde se verifica, que una agrupación 1,2-etenilo, el átomo de carbono que está ligado exclusivamente con átomos de carbono en el anillo azufre-nitrógeno lleva el grupo metilo.

20.

21.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13 y 17 y 19, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II según la reivindicación 1, donde Ac_o significa el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico que se da en un derivado N-acilo de una combinación

25. 6-amino-penam-3-carboxílicoácido o 7-amino-cefem-4-



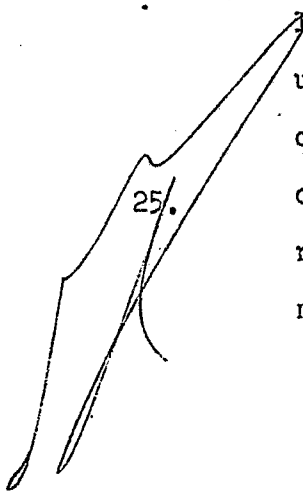
carboxílicoácido.

5. 22.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6-16, 18 y 20, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II según la reivindicación 1, donde Ac_o significa el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico que se da en un derivado N-acilo de una combinación 6-amino-penam-2-carboxílicoácido o 7-amino-cefem-4-carboxiliciácido.

10. 23.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17 y 19, caracterizadas porque se emplean materias de partidas de la fórmula II según la reivindicación 1, donde Ac_o está para un resto arilacetilo, ariloxiacetilo, bajoalcenoilo o bajoalquenoilo, en caso dado sustituidos de los contenidos en las combinaciones, que se dan de forma natural, 6-N-acilamino-penicilánicoácido o 7-N-acilamino-cefalosporánicoácido.

15. 24.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6-16, 18 y 20, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II según la reivindicación 1, donde Ac_o está para un resto arilacetilo, ariloxiacetilo, bajoalcenoilo o bajoalquenoilo, en caso dado sustituidos, de los contenidos en las combinaciones, que se dan de forma natural o se preparan biosintéticamente, 6-N-acilaminopenicilánicoácido.

20. 25.- Mejoras según una de las reivindicaciones





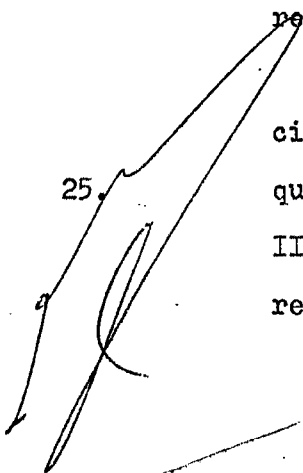
5. ciones 1, 3, 4, 9-13, 17 y 19, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II según la reivindicación 1, donde Ac_0 está para los restos fenilacetilo, feniloxiacetilo, 4-hidroxi-fenilacetilo (en caso dado con grupo hidroxil protegido), hexanoilo, heptanoilo, 5-amino-5-carboxi-pentanoilo (en caso dado con grupos amino y carboxil protegidos), o 3-hexanoilo.

10. 26.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6-16, 18 y 20, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II según la reivindicación 1, donde Ac_0 está para los restos fenilacetilo, feniloxiacetilo, 4-hidroxi-fenilacetilo (en caso dado con grupo hidroxil protegido)

15. hexanoilo, octanoilo, 3-hexanoilo, 5-amino-5-carboxi-pentanoilo (en caso dado con grupos amino y carboxil protegidos), n-butiloxiacetilo o altiloxiacetilo.

20. 27.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17 y 19, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II según la reivindicación 1, donde Ac_0 está para el resto fenilacetilo.

25. 28.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6-16, 18 y 20, caracterizadas porque se emplean materias de partida de la fórmula II según la reivindicación 1, donde Ac_0 está para el resto fenilacetilo o feniloxiacetilo.





5. 29.- Mejoras según las reivindicaciones 2 o 5, caracterizadas porque se emplean materias de partida según la reivindicación 2, donde Ac₀ represente un resto arilo que se da en un derivado N-acilo de un derivado 6-amino-penicilánicoácido o 7-amino-cefalosporánicoácido.

10. 30.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25 y 27, caracterizadas porque como medios que forman imidháluro se emplean cloruros de ácidos o bromuros de ácidos, de ácidos con contenido de fosforo o de azufre, o de ácidos carboxílicos.

15. 31.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 6-8, 14-16, 18, 20, 22, 24, 26 y 28, caracterizadas porque como medios que forman imidháluros se emplean cloruros de ácido o bromuros de ácidos, de ácido con contenido de fosforo o de azufre, o de ácidos carboxílicos.

20. 32.- Mejoras según la reivindicación 30, caracterizadas porque se emplean oxihalogenuros de fósforo, trihalogenuros de fósforo o pentahalogenuros de fósforo.

25. 33.- Mejoras según la reivindicación 31, caracterizadas porque se emplean oxihalogenuros de fósforo, trigalogenuros de fósforo o pentahalogenuros de fósforo.

34.- Mejoras según la reivindicación 32, caracterizadas porque se emplea pentacloruro de fósforo.



35.- Mejoras según la reivindicación 33, caracterizadas porque se emplea pentacloruro de fósforo.

5. 36.- Mejoras según una de las reivindicaciones 2, 5 y 29, caracterizadas porque se emplea pentacloruro de fósforo como medio de halogenación.

10. 37.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, y 34, caracterizadas porque la reacción se realiza con los medios que forman imidohaluros, en presencia de una base.

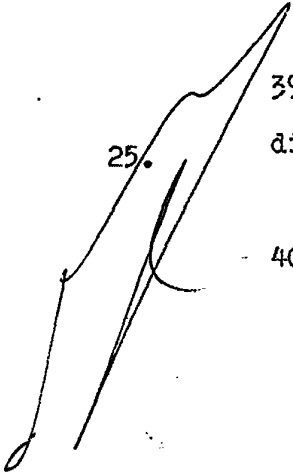
15. 38.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 6-8, 14-16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 31, 33 y 35, caracterizadas porque la reacción se realiza con los medios que forman imidohaluros, en presencia de una base.

20. 39.- Mejoras según la reivindicación 37, caracterizadas porque como base se emplea una amina terciaria.

40.- Mejoras según la reivindicación 38, caracterizadas porque como base se emplea una amina terciaria.

25. 41.- Mejoras según la reivindicación 39, caracterizadas porque como base se emplea piridina.

42.- Mejoras según la reivindicación 40, caracterizadas porque como base se emplea piridina.



381471 28



- 114 -

5. 43.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 37, 39 y 41, caracterizadas porque mediante tratamiento con un alcohol, se transforma un imidohaluro obtenido, en el iminoéter.

10. 44.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 6-8, 14-16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 31, 33, 35, 40 y 42, caracterizadas porque mediante tratamiento con alcohol, se transforma un imidohaluro obtenido, en el iminoéter.

15. 45.- Mejoras según la reivindicación 43, caracterizadas porque se emplea un bajoalcohol halogenado en caso dado, o que muestra grupos hidroxid adicionales.

46.- Mejoras según la reivindicación 44, caracterizadas porque se emplea un bajoalcohol halogenado, en caso dado, o que muestra grupos hidroxid adicionales.

20. 47.- Mejoras según la reivindicación 45, caracterizadas porque se emplea metanol.

48.- Mejoras según la reivindicación 46, caracterizadas porque se emplea metanol.

25. 49.- Mejoras según una de las reivindicaciones 43, 45 y 47, caracterizadas porque se emplea un exceso del alcohol.

50.- Mejoras según una de las reivindicaciones 44, 46 t 48, caracterizadas porque se emplea un exceso del alcohol.



51.- Mejoras según una de las reivindicaciones 43, 45 y 47, caracterizadas porque se trata con el alcohol bajo refrigeración.

5. 52.- Mejoras según una de las reivindicaciones 44, 46 y 48, caracterizadas porque se trata con el alcohol bajo refrigeración.

53.- Mejoras según una de las reivindicaciones 2, 5, 29 y 36, caracterizadas porque se emplea un bajoalcohol.

10. 54.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 49 y 51, caracterizadas porque se disocia el iminoéter mediante tratamiento con una combinación hidroxil apropiada.

15. 55.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 6, 8, 14-16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 31, 33, 35, 38, 40, 44, 46, 48, 50 y 52, caracterizadas porque se disocia el iminoéter mediante tratamiento con una combinación hidroxil apropiada.

20. 56.- Mejoras según la reivindicación 54, caracterizadas porque el iminoéter se disocia mediante tratamiento con agua o con una mezcla acuosa de un disolvente orgánico.

25. 57.- Mejoras según la reivindicación 55, caracterizadas porque el iminoéter se disocia mediante tratamiento con agua o con una mezcla acuosa



de un disolvente orgánico.

5. 58.- Mejores según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 54 y 55, caracterizadas porque el iminoéter se disocia en un medio ácido.

10. 59.- Mejores según una de las reivindicaciones 1, 6-8, 14-16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 31, 33, 35, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 55 y 57, caracterizadas porque el iminoéter se disocia en un medio ácido.

15. 60.- Mejores según la reivindicación 58, caracterizadas porque se disocia con un valor pH de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5.

20. 61.- Mejores según la reivindicación 59, caracterizadas porque se disocia con un valor pH de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5.

25. 62.- Mejores según una de las reivindicaciones 2, 5, 29, 36 y 53, caracterizadas porque el iminoéter se disocia bajo condiciones de acidez.

63.- Mejores según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 51, 54, 56, 58 y 60, caracterizadas porque no se aislan los productos intermedios de imidohaluros e iminoéter.

64.- Mejores según una de las reivindicaciones 1, 6-8, 14-16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 31, 33, 35, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 55, 57, 59 y 61,



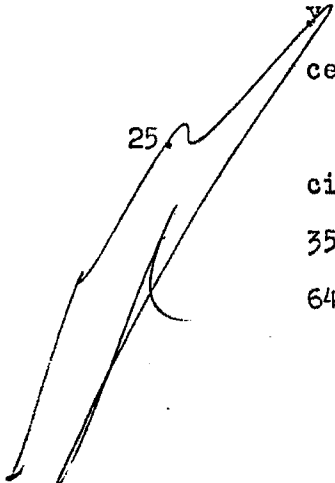
caracterizadas porque no se aislan los productos intermedios de imidohaluro e imidoéter.

5. 65.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 6-8, 14-16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 31, 33, 35, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 55, 57, 59 y 61 y 63, caracterizadas porque las combinaciones que se producen como productos intermedios se emplean como materiales de partida y se realizan con estos los pasos restantes del proceso, o se interrumpe el proceso en una etapa cualquiera.

10. 66.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 54, 56, 58, 60 y 63, caracterizadas porque las combinaciones que se producen como productos ontermedios se empleen como materiales de partida y se realizen con estos los pasos restantes del proceso, o se interrumpe el proceso en una etapa cualquiera.

15. 67.- Mejoras según una de las reivindicaciones 2, 5, 29, 36, 53 y 62, caracterizadas porque las combinaciones que se producen como productos intermedios se emplean como materiales de partida y se realizen con estos los pasos restantes del proceso, o se interrumpe el proceso en una etapa cualquiera.

20. 68.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 6-8, 14-16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 31, 33, 35, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 55, 57, 59, 61, 64 y 65, caracterizadas porque se emplean meteries



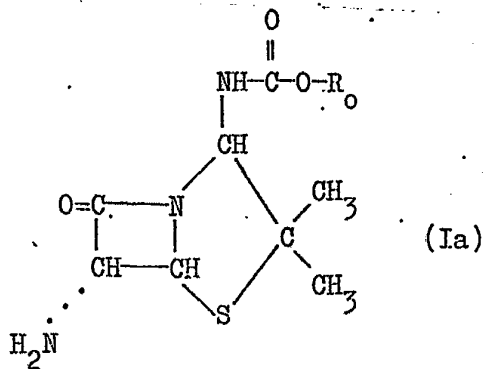
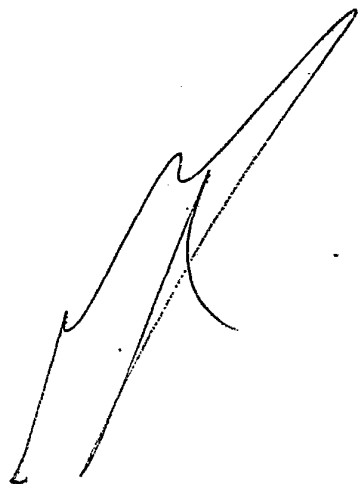


de partida en forma de derivados, por ejemplo de sales, o se formen durante la reacción.

5. 69.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 54, 56, 58, 60, 63 y 66, caracterizadas porque se emplean materias de partida en forma de derivados, por ejemplo de sales, o se forman durante la reacción.

10. 70.- Mejoras según una de las reivindicaciones 2, 5, 29, 36, 53, 62, y 67, caracterizadas porque se emplean materias de partida en forma de derivados, por ejemplo de sales, o se forman durante la reacción.

15. 71.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 27, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 54, 56, 58, 60, 63, 66 y 69, caracterizadas porque se preparan combinaciones de la fórmula





donde R_o significa el grupo R_o^a el cual está para un resto 2-halogen-bajoalquilo cuyo halógeno tiene un peso atómico de cobre 19, o significa el grupo R_o^c el cual está para un grupo arilmétilo.

5.

72.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6-28, 30-35, 37-52, 54-61, 63-66 68 y 69, caracterizadas porque se preparan combinaciones de la fórmula Ie según la reivindicación I,

10.

donde R_o significa el grupo R_o^a el cual está para un resto 2-halogen-bajoalquilo cuyo halógeno tiene un peso atómico de sobre 19, o significa el grupo R_o^b el cual está para un grupo arilcarbonilmétilo, o significa el grupo R_o^c el cual está para un grupo aril metilo, o significa el grupo R_o^d que representa un grupo metilo, que está monosustituido mediante un grupo arilo carbocíclico que muestra sustituyentes que entregan electrones, o mediante un grupo heterocíclico de carácter aromático que muestra átomos de oxígeno o de azufre como miembros del anillo, o significa el miembro del anillo que en un resto oxa- o tiazociclos-

15.

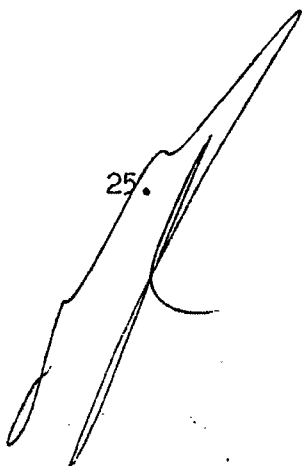
lifético representa la posición del átomo de oxígeno o de azufre del anillo.

20.

73.- Mejoras según las reivindicaciones

1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 56, 58, 60, 63, 66 y 69, caracterizadas porque se preparan combinaciones de la fórmula Ia, según la reivindicación 71, donde R_o

25.





representa el resto 2, 2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2, 2-tribromoetilo, 2-yodoetilo, 3 o 4-metoxibencilo, 3,5-dimetoxi-bencilo, 2-nitrobencilo o 4,5-dimetoxi-2-nitrobencilo.

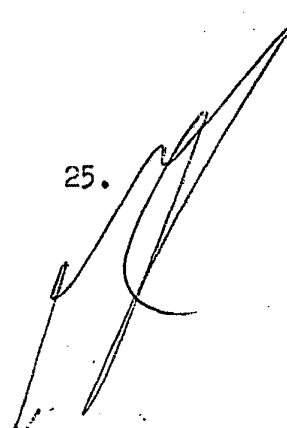
5. 74.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6-28, 30-35, 37-52, 54-61.

63-66, 68 y 69, caracterizadas porque se preparan combinaciones de la fórmula Ia, según la reivindicación 71, donde R₀ representa el resto 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2, 2,2-tribromoetilo, 2-yodoetilo, fencilo, 3 o 4-metoxibencilo, 3,5-dimetoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4,5-dimetoxi-2-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-bencilo, 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidropirranilo o 2,3-dihidro-2-pirranilo.

15. 75.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 39, 51, 54, 56, 58, 60, 63, 66 y 69, caracterizadas porque se prepara el 6-amino-2,2-dimetilo-3-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-penam.

20. 76.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6-28, 30-35, 37-52, 54-61, 63-66, 68 y 69, caracterizadas porque se prepara el 6-amino-2,2 -dimetilo-3-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-penam.

25. 77.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 8-13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 45, 47, 49, 51, 54, 56, 58,





60, 63, 66 y 69, caracterizadas porque se prepara el 6-amino-2,2-dimetilo-3-(N-4-metoxibenciloxi-carbonilo-amino)-penam.

5. 78.- Mejores según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6-28, 30-35, 37-52, 54-61, 63-66, 68 y 69, caracterizadas porque se preparan el 6-amino-2,2-dimetilo-3-(N-4-metoxibenciloxi-carbonilo-amino)-penam.

10. 79.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6-28, 30-35, 37-52, 54-61, 63-66, 68 y 69, caracterizadas porque se prepara el 6-amino-3-(N-2-yododoetoxicarbonilo-amino)-2,2-dimetilo-penam.

15. 80.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6-28, 30-36, 37-52, 54-61, 63-66, 68 y 69, caracterizadas porque se prepara el 3-acetiloximetilo-7-amino-4-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo-amino)-ceph(2)em.

20. 81.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n.º 369.741, presentada el 22 de julio de 1969, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HIDROXI TIAZACICLICOS; caracterizándose por lo siguiente:

Este Memoria consta de 121 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 SEP 1970

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ DE LOS RIOS Y MODEY
p. p. Firmado: A. GARCIA BRAVO