

404,197



404197

Nº 404.197

Int. Cl.²: C07D//A6AK

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: c/o No. 3, Dosho-machi, 4-Chome, Higashi-ku

OSAKA, Japón

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE
UN COMPUESTO DERIVADO DE 2-CEFEMA O DE
3-CEFEMA.

Prioridad: Patente japonesa n.º 62687/1971 del 18-8-1971

IN.-

POOR
QUALITY

404197



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

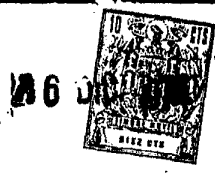
Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a un método para la producción de derivados de cefama y cefema antibacterialmente activos, a derivados de penama antibacterialmente activos, que también son útiles como compuestos intermedios en dicho procedimiento y además a los derivados de oxoazetidina antibacterialmente activos que son útiles como intermedios en dicho procedimiento y además presentan útiles propiedades antibacterianas. Más especialmente, esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de derivados de cefama con actividad antibacteriana a partir de compuestos del tipo de penama, en cuyo procedimiento intervienen: (1) un proceso único de oxidación para oxidar los derivados de penama, (2) un proceso único de reacción que implica a dichos derivados oxidados de penama con un nucleófilo sulfurado tiofílico, para producir nuevos derivados de oxoazetidina que poseen actividad antibacteriana y que después pueden reaccionar para dar productos de reacción básicos únicos, (3) un proceso único que implica la halogenación de dichos derivados de oxoazetidina o de sus productos básicos de reacción, para producir derivados halogenados únicos de cefama o penama, que poseen actividad antibacteriana, (4) un proceso único para la producción de derivados de 3- y 2-cefema antibacterialmente activos a partir de dichos intermediarios halogenados y (5) un proceso alternativo para producir dichos derivados de 3- y 2-cefema antibacterialmente activos por halogenación directa del citado derivado oxidado de penama.

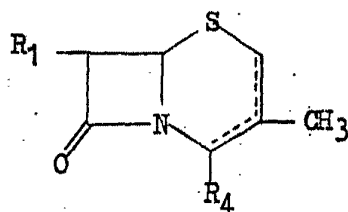
Descripción de la técnica anterior

Los derivados de 3- y 2-cefema del tipo (I):

404197



1



(I)

5

10

15

20

25

30

donde R_1 es un radical amino o amino sustituido y R_4 es hidrógeno o R_3 como el definido más adelante y donde las líneas de puntos indican la estructura alternativa de enlaces para dar los isómeros 3-cefema o 2-cefema, son conocidos en la técnica anterior como poseedores de actividad antibacteriana favorable frente a bacterias del tipo gram-positivo y gram-negativo. Se sabe que su actividad es superior a la de la mayoría de los compuestos antibacterianos, pero que no produce contraindicaciones indeseables cuando se administra a pacientes humanos, como hacen los compuestos antibacterianos más comúnmente asequibles, como la penicilina. Sin embargo, antes de ahora, los métodos descritos para producir estos derivados de cefema han sido generalmente poco ventajosos desde el punto de vista industrial, debido a que el rendimiento de producto obtenible es bajo y requiere unos procesos de aislamiento y purificación bastante complejos. Las técnicas de procedimiento generales son por lo tanto indebidamente costosas, de manera que el producto no es económicamente competitivo con los compuestos antibacterianos comerciales de menor actividad fisiológica.

Al principio se trató de preparar derivados de cefema a partir de cefalosporina C. Sin embargo, el uso de esta sustancia reaccionante se consideró inconveniente debido a que su obtención era bastante costosa. Más tarde se ha informado ampliamente sobre el hecho de que los derivados de ce-



1 fema podían ser producidos a partir de los compuestos de
penama más económicos y más fácilmente asequibles. Sin em-
bargo, los procedimientos indicados generalmente dan lugar
a pequeños rendimientos y a un producto generalmente impu-
5 ro y, por lo tanto, son inadecuados para obtener un produc-
to que pudiera ser económicamente competitivo con los com-
puestos antibacterianos de la técnica anterior.

El procedimiento de preparación de 1-óxido de ácido
6-amino (o acilamino)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico o un
10 éster del mismo, por transposición del correspondiente áci-
do 7-amino (o acilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico o su
éster, es ya conocido. Por ejemplo, se conoce la forma de
producir derivados de cefema del tipo de ácido 7-amino (o
acilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico o sus ésteros, en
15 condiciones ácidas (patente sudafricana nº 67-1260, patente
belga nº 747.382, patente belga nº 745.845, patente inglesa
nº 1.204.394, patente inglesa nº 1.204.972 y patente estado-
unidense nº 3.275.626), o en presencia de un catalizador
ácido (patente belga nº 747.118 y patente francesa número
2.020.209) y en presencia de un catalizador de transposi-
20 ción como una base y un haluro de sililo (patente belga
nº 763.104) mediante el uso de una sal formada a partir de
una base nitrogenada y un ácido (patente belga nº 747.119).
También se conoce la forma de producir 7-(2-fenoxiacetami-
do)-3-metil-3-cefema calentando 1-óxido de ácido 6-(2-feno-
25 xiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico a una temperatu-
ra comprendida entre 100° y 175°C, en condiciones ácidas
(véase la patente estadounidense nº 3.275.626). Sin embargo,
ninguno de estos procedimientos ha resultado totalmente sa-
tisfactorio desde el punto de vista comercial y, por lo tan-
30



1 to, continúa vigente la necesidad de una técnica más econó-
mica para la producción de derivados de cefema, mediante la
cual pueda ser obtenido el producto con altos rendimientos
y buena pureza, sin necesidad de utilizar reactivos espe-
5 ciales difícilmente obtenibles.

Una de las dificultades que aparecen en la producción
de derivados de cefema a partir de derivados de penama, de
acuerdo con los procedimientos de la técnica anterior, es
que es difícil obtener altos rendimientos del óxido del de-
10 rivedo de penama que es la sustancia reaccionante de parti-
da necesaria para las reacciones de transposición de la téc-
nica anterior. Por consiguiente, sería bastante interesante
proporcionar un método para la producción de estos óxidos
de derivados de penama con altos rendimientos y buena pu-
15 reza, que después podrían ser sometidos a reacciones de
transposición para obtener altos rendimientos de los deriva-
dos de cefema útiles.

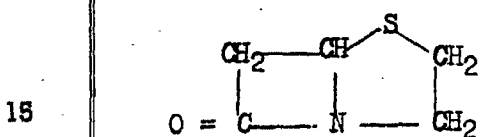
Naturalmente, es sabido que los derivados de penama,
como la penicilina, poseen una útil actividad antibacteria-
20 na. Sin embargo, una dificultad en la preparación de los de-
rivados de penama para este fin es que deben ser purifica-
dos hasta un grado relativamente alto y el proceso de esta
purificación es algo complejo. Aunque se han registrado en
la técnica anterior una multitud de procesos de purifica-
25 ción, ninguno ha resultado totalmente satisfactorio y con-
tinuamente se están buscando otras alternativas. Por lo tan-
to, sería conveniente proporcionar un método de conversión
de los derivados de penama, en su estado impuro, en otros
productos más fácilmente aislables que pudieran ser adminis-
30 trados directamente al organismo, donde podrían ser utiliza-

404197

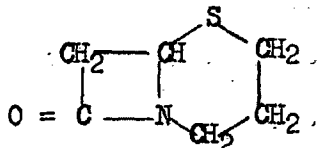


1 dos como tales como compuestos antibacterianos o donde podrían ser reconvertidos en la forma asequible de los derivados de penama.

5 La nomenclatura penama para las penicilinas ha sido descrita por Sheehan, Henery-Logan y Johnson en J. Am. Chem. Soc., 75, 3293, nota al pie 2 (1953) y ha sido adaptada a las cefalosporinas por Morin, Jackson, Flynn y Toeske en J. Am. Chem. Soc., 84, 3400 (1962). De acuerdo con estos sistemas de nomenclatura, los términos "penama" y "cefama" se refieren respectivamente a las siguientes estructuras cíclicas saturadas:



Penama

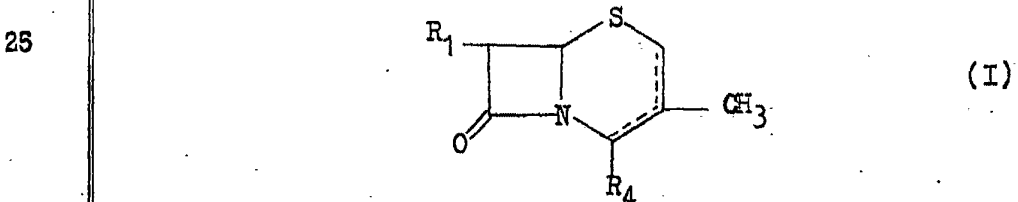


Cefama

mientras que los términos "penema" y "cefema" se refieren a la misma estructura cíclica con un doble enlace.

20 DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Este procedimiento puede proporcionar un derivado de cefema de fórmula:



30 donde R₁ es un radical amino sustituido o sin sustituir. Los radicales amino sustituidos adecuados son los acilados y

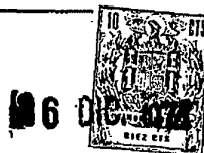
404 197

Ab



1 otros grupos amino con protección adecuada. Los grupos acilo
adecuados son los radicales acilo alifáticos y los radi-
cales acilo que contienen un anillo aromático o heterocíclico.
Entre los radicales acilo alifáticos adecuados se en-
5 encuentran los radicales alcanilo, saturados o insaturados,
que pueden ser ramificados o que pueden contener un anillo
cíclico, tales como los radicales acilo alifáticos, por
ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo,
valerilo, isovalerilo, pivaloilo, acrililo, crotonoilo,
10 2-metilacrililo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo,
cicloheptilcarbonilo, ciclohexilacetilo, cicloheptilaceti-
lo, ciclohexilpropionilo, cicloheptilpropionilo, dihidro-
benzoilo, 2,4,6-cicloheptatrienilacetilo, dihidrofenilace-
tilo, etc. y los radicales alcanilo, saturados o insatura-
15 dos, que contienen oxígeno o azufre, por ejemplo metoxiaceti-
tilo, metiltioacetilo, 2-propeniltioacetilo, ciclohexiltio-
acetilo, ciclohexiloxiacetilo, dihidrofenoxiacetilo, dihi-
drofeniltioacetilo, ciclopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxi-
carbonilo, dihidrofenoxycarbonilo, cicloheptiloxycarbonilo,
20 etc. Los radicales acilo adecuados que contienen un anillo
aromático son, por ejemplo, los radicales ariloilo (v.g.
benzoilo, toluoilo, naftoilo, α -metilnaftoilo, ftaloilo,
tetrahidronaftoilo, etc.) o aralcanilo, (v.g. fenilacetilo,
fenilpropionilo, fenilbutirilo, tolilacetilo, xililacetilo,
naftilacetilo, tetrahidronaftilacetilo, etc.). El átomo de
25 carbono en el grupo alquilo de dicho radical aralcanilo
puede estar sustituido con un átomo de oxígeno o azufre,
por ejemplo fenoxiacetilo, benciloxycarbonilo, xililoxycar-
bonilo, naftoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 2-fenoxipropioni-
30 lo, 2-fenoxibutirilo, etc. El anillo heterocíclico de dicho

404197



1 radical acilo puede ser saturado o insaturado, monocíclico
o policíclico y puede contener por lo menos un heteroátomo,
como oxígeno, azufre, nitrógeno o similares y especialmente
puede ser tiofeno, benzotiofeno, furano, pirano, isobenzo-
5 furano, cromeno, xanteno, 2H-pirrol, 3H-pirrol, pirrol, imi-
dazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina,
isoindol, indol, indazol, quinoleína, isoquinoleína, isoxa-
zol, oxadiazol, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, piper-
10 ridina, piperadina, diazol, triazol, oxazol, tiazol, tiadia-
zol, tetrazol, benzoxazol, benzoxadiazol, benzotiazol, ben-
zotiadiazol, benzotriazol, bencimidazol, etc. Como ejemplos
de dicho radical acilo que contiene estos anillos heterocí-
clicos citaremos los siguientes: 1H (o 2H)-tetrazolilaceti-
lo, tienilacetilo, tienilpropionilo, furilacetilo, piper-
15 zinilacetilo, pirrolidinilacetilo, pirrolidinilpropionilo,
benzotiazolilacetilo, oxazolilacetilo, benzoxazolilacetilo,
etc. Uno o más de los átomos de carbono del grupo alquilo
de estos radicales alcanilo que contienen un anillo hetero-
cíclico puede estar sustituido con un átomo de oxígeno o azu-
20 fre, tal como: piridilmetoxicarbonilo, 2-furiloxicarbonilo,
8-quinoliloxicarbonilo o similares. Además, el radical aci-
lo alifático y el radical acilo que contiene un anillo aro-
mático heterocíclico pueden llevar sustituyentes apropiados
tales como alquilo (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo,
25 1-propenilo, 2-propenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-
hexilo, cicloheptilo, etc.), alcoxi (v.g. metoxi, etoxi,
propoxi, isopropoxi, etc.), alquiltio (v.g. metiltio, etil-
tio, etc.), arilo (v.g. fenilo, xililo, tolilo, etc.), aral-
quilo (v.g. bencilo, fenetilo, etc.), amino, mercapto, ni-
30 tro, carboxi o hidroxilo o un átomo de halógeno (v.g. cloro,

404197



1 bromo, flúor, etc.). Son ilustrativos de estos radicales
acilo los siguientes: tricloroetoxicarbonilo, tribromoeto-
xicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, cloroacetilo,
2-cloropropionilo, trifluoracetilo, fenilglicilo, p-amino-
5 fenilacetilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, o-bromobenciloxi-
carbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicar-
bonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, p-hidroxifenilace-
tilo, 2,6-dimetoxibenzoilo, 3-fenil-5-metil-4-oxazolilcar-
bonilo, 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-oxazolilcarbonilo,
10 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-oxazolilcarbonilo, 3-(2-clo-
ro-6-fluorfenil)-5-metil-4-oxazolilcarbonilo o similares.
Si el radical acilo contiene un radical funcional, tal como
un grupo amino, hidroxilo, mercapto, carboxi, etc., este ra-
dical funcional puede ser protegido con un radical protector
15 apropiado. Los radicales protectores adecuados para el ra-
dical amino son cualesquiera de los radicales protectores
convencionales como los radicales acilo que pueden ser fá-
cilmente separados, tal como tricloroetoxicarbonilo, tri-
bromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-toluensulfonilo,
20 p-nitrobenciloxicarbonilo, o-bromobenciloxicarbonilo, o-ni-
trofenilsulfenilo, cloroacetilo, trifluoracetilo, formilo,
terc-butoxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dime-
toxibenciloxicarbonilo, 4-fenilazobenciloxicarbonilo, 4-(4-
metoxifenilazo)benciloxicarbonilo, piridin-1-óxido-2-metoxi-
25 carbonilo, 2-piridilmetoxicarbonilo, 2-furiloxicarbonilo,
difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopro-
poxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, ftaloilo, succi-
nilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo u
otros radicales que pueden ser fácilmente escindidos, tales
30 como tritilo, 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio, 2-hidro-



404197

1 xibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-
naftilmetileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, 1-metoxicarbo-
nil-2-propilideno, 1-etoxicarbonil-2-propilideno, 3-etoxi-
carbonil-2-butilideno, 1-acetil-2-propilideno, 1-benzoil-2-
5 propilideno, 1-[N-(2-metoxifenil)carbamoil]-2-propilideno,
1-[N-(4-metoxifenil)carbamoil]-2-propilideno, 2-etoxicarbo-
nilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-ace-
tilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxociclohexilideno (en-
tre estos, los radicales 1-metoxicarbonil-2-propilideno y
10 2-etoxicarbonilciclohexilideno pueden ser representables co-
mo radicales 1-metoxicarbonil-1-propen-2-ilo y 2-etoxicarbo-
nil-1-ciclohexenilo, respectivamente), monosililo, disililo,
etc. Los radicales protectores adecuados de los grupos hi-
droxi o mercapto son cualesquiera de los radicales protec-
15 tores convencionales para los grupos hidroxilo o mercapto, ta-
les como los radicales acilo que pueden ser fácilmente sepa-
rados, como benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo,
4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo,
4-fenilazobenciloxicarbonilo, 4-(4-metoxifenilazo)benciloxi-
20 carbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo,
isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2-piridilmetoxi-
carbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxi-
carbonilo, 3-yodopropoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo,
1-adamantiloxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, 8-quinol-
25 iloxicarbonilo, trifluoracetilo, etc. y los radicales que
pueden ser fácilmente separados, distintos de los radicales
acilo, tales como bencilo, tritilo, metoximetilo, 2-nitrofe-
niltio, 2,4-dinitrofeniltio, etc. El radical protector del
grupo carboxi puede ser cualquiera de los radicales protec-
30 tores convencionales utilizados para proteger un radical car-



404 197

1 boxi, por ejemplo un grupo éster, como éster metílico, etílico, propílico, isopropílico, terc-butílico, butílico, bencílico, difenilmetílico, trifenilmetílico, p-nitrobencílico, p-metoxibencílico, benzoilmetílico, acetilmetílico, p-nitro-
5 benzoilmetílico, p-bromobenzoilmetílico, p-metanosulfonilbenzoilmetílico, ftalimidometílico, tricloroetílico, tribromoetílico, 1,1-dimetil-2-propinílico, acetoximetílico, propioniloximetílico, pivaloiloximetílico, 1,1-dimetilpropílico, 1,1-dimetil-2-propenílico, 3-metil-3-butenílico, succinimidometílico, 1-ciclopropiletílico, 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico, metilsulfenilmetílico, fenilsulfenilmetílico, metiltiometílico, feniltiometílico, dimetilaminometílico, quinolin-1-óxido-2-metílico, piridin-1-óxido-2-metílico, di-(p-metoxifenil)metílico, etc., los grupos éster silílico
15 derivados de un compuesto silílico, tal como dimetildiclorosilano, etc., que han sido descritos en la solicitud de patente japonesa nº 7332/1971, abierta a inspección pública bajo el nº 7073/1971 y en la solicitud de patente holandesa que ha sido abierta a inspección pública bajo el nº 71/05259
20 y los compuestos no metálicos en el radical carboxi derivados de compuestos no metálicos como tetracloruro de titanio, etc. que han sido citados en la publicación de patente alemana nº 2.062.925. El radical protector del grupo amino distinto del radical acilo, que ha sido mencionado en el radical amino sustituido para R₁, es el mismo ilustrado como radical protector del grupo amino en el radical acilo.

25 R₄ en la fórmula (I) anterior puede ser hidrógeno o R₃, que es definido como un radical carboxi o un radical carboxi protegido donde el grupo protector es un radical silílico o no metálico como los indicados anteriormente como gru-
30

404 197 26



1 pos protectores útiles del radical carbox. R_4 también puede
ser: (1) un éster; un éster alquílico saturado o insaturado
(v.g. metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico,
5 terc-butílico, ciclohexílico, cicloheptílico, vinílico,
1-propenílico, 2-propenílico, 3-butenílico, etc.), un éster
arílico (v.g. fenílico, xilílico, tolílico, naftílico, etc.)
un éster aralquílico (v.g. bencílico, fenetílico, etc.) o
un éster en el que uno de los átomos de carbono del radical
alquilo está sustituido con un átomo de nitrógeno, azufre
10 u oxígeno o con un radical carbonilo, tales como éster meto-
ximetílico, éster etoximetílico, éster metiltioetílico,
éster metiltiometílico, éster dimetilaminoetílico, éster
dietilaminoetílico, éster fenoximetílico, éster feniltiome-
tílico, éster metilsulfenilmetílico, éster fenilsulfenil-
15 metílico, éster benzoilmetílico, éster toluoilmetílico, etc.,
o un éster conteniendo uno o más sustituyentes apropiados
(v.g. halógeno, alcoxi, alcanosulfonilo, fenilazo, etc.)
tal como éster clorometílico, éster bromometílico, éster
tricloroetílico, éster cianometílico, éster p-nitrofenílico,
20 éster 2,4,5-triclorofenílico, éster 2,4,6-triclorofenílico,
éster pentaclorofenílico, éster p-metanosulfonilfenílico,
éster 4-fenilazofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster
p-clorobencílico, éster o-nitrobencílico, éster p-metoxiben-
cílico, éster p-nitrobencílico, éster 3,4,5-trimetoxibencí-
25 lico, éster bis(p-metoxifenil)metílico, éster pentacloroben-
cílico, éster triclorobencílico, éster 3,5-di-terc-butyl-4-
hidroxibencílico, éster p-nitrofeniltiometílico, éster
p-nitrobenzoilmetílico, éster p-clorobenzoilmetílico, etc.,
o un éster formado a partir de un tioalcohol, un tioalcohol
30 sustituido, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxitfalimida, tetra-



404197

1 hidrofurano, 1-ciclopropiletanol, 1-fenil-3-metil-5-pirazolo-
na, 3-hidroxipiridina, 1-óxido de 2-hidroximetilpiridina,
1-hidroximetilpiridina, dimetilhidroxiamina, dietilhidro-
xiamina, glicolamida, 8-hidroxiquinoleína, 1-óxido de 2-hi-
5 droximetilquinoleína, oxima, metoxiacetileno, etoxiaceti-
leno, terc-butiletinildimetilamina, terc-butiletinildietil-
amina, etiletinildietilamina, sal interna de hidróxido de
2-etil-5-(3-sulfofenil)isoxazolio o similares;

10 (2) Una amida de ácido: N-alquilamida (v.g. N-metil-
amida, N-etilamida, etc.), N,N-dialquilamida (v.g. N,N-dime-
tilamida, N,N-dietilamida, N-metil-N-etilamida, etc.) o una
amida con imidazol, imidazol 4-sustituído, etc.;

15 (3) Un anhídrido de ácido: un anhídrido con un fos-
fato de dialquilo, fosfato de dibencilo, ácido fosfórico,
ácido sulfúrico, carbonato de alquilo, ácido carboxílico
alifático (v.g. ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido iso-
pentanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido cloroacético, áci-
do crotónico, ácido valérico, ácido propiónico, ácido
3-cloro-2-pentanoico, ácido 3-bromo-2-butenico, ácido fe-
20 nilacético, ácido fenoxiacético, ácido furanoacético, ácido
tiofenacético, etc.), un ácido carboxílico aromático (v.g.
ácido benzoico, etc.) o similares o un anhídrido de ácido
simétrico;

(4) un haluro de ácido;

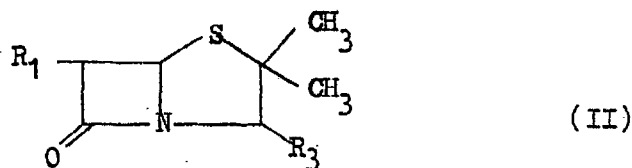
25 (5) una azida de ácido;

(6) una sal carboxílica.

En la primera etapa de esta invención, una penama
de fórmula (II):

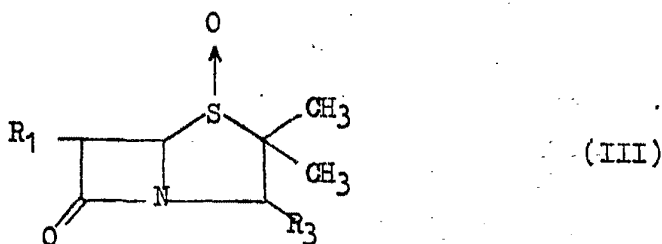


404197



5

donde R₁ y R₃ son los definidos anteriormente, es oxidada al correspondiente derivado oxidado de penama de fórmula (III):



15

donde R₁ y R₃ son los definidos anteriormente.

Aunque esta reacción es conocida en la técnica anterior, antes de ahora el rendimiento de producto oxidado obtenible era bastante bajo. Además, con ciertas penamas, como el ácido 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, la oxidación no ha podido ser realizada con éxito ni siquiera en grado limitado (véase la obra Chemistry of penicillin, pág. 152, publicada por Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 1949).

20

De acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, si el compuesto de partida en esta reacción del óxido contiene un radical amino libre en su molécula, es necesario proteger el radical amino con un grupo protector apropiado. De otra forma la reacción del óxido da lugar a bajos rendimientos. Por ejemplo, el rendimiento de la oxidación de ácido 6-fenilglicilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico y de ácido 6-amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico son respec-

25

30

404197



1 tivamente de 25 y 8 % e incluso si el radical amino del primer compuesto está protegido, el rendimiento es todavía solamente del 52 % (Journal of Organic Chemistry, Volumen 30, pág. 4388 (1965)).

5 Esta invención ha superado ahora estas dificultades mediante el descubrimiento de que la reacción de oxidación se produce con un mayor grado de conversión, incluso con los derivados de penama previamente considerados como no oxidables, si la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de un compuesto de un metal del Grupo Vb o VIb del Sistema Periódico, como catalizador de la reacción. Los compuestos adecuados para los que se ha encontrado actividad catalítica en la reacción de oxidación son: ácido wolfrámico, ácido molibdico, ácido vanádico o similares, sus sales de metales alcalinos (v.g. sodio, potasio, o similares), sus sales de metales alcalino-térreos (v.g. calcio, magnesio, o similares) sales amónicas o sales con ácidos orgánicos o pentóxido de vanadio.

15 Los agentes oxidantes adecuados que pueden ser utilizados en este procedimiento son: los perácidos, como peróxido de hidrógeno, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico, ácido percarbónico, ácido peryódico y similares o sus sales o los hidroperácidos y similares.

20 Mientras que las técnicas anteriores eran incapaces de oxidar el ácido 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, utilizando el catalizador de las técnicas de esta invención, este derivado de penama es ahora oxidable. Además, incluso aunque el compuesto de partida contenga un radical amino libre en la molécula, no es necesario protegerlo como se consideraba anteriormente necesario y también

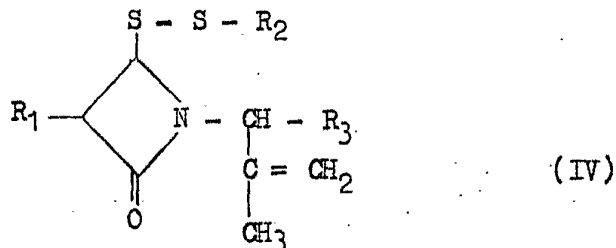


404 197⁰⁶ DIO-84

1 se obtienen buenos rendimientos. La reacción del óxido puede ser aplicada ahora a otros derivados de penama que antes de ahora no eran susceptibles a la oxidación.

5 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio acuoso o en un disolvente orgánico hidrofílico, como ácido acético, un alcohol inferior, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, acetona, diclorometano o similares, a temperaturas alrededor de la ambiente o más bajas. Estas condiciones de reacción son tan suaves que la reacción puede ser llevada a cabo con éxito incluso con compuestos relativamente inestables y la pureza del producto resultante puede ser extraordinariamente alta.

10 Uno de los descubrimientos singulares de esta invención es que los derivados de penama oxidados, formados como se ha descrito, pueden reaccionar después para formar un derivado de oxoazetidina de fórmula (IV)



20 donde R₁ y R₃ son los definidos anteriormente y SR₂ es un resto de un nucleófilo sulfurado tiofílico. Se ha encontrado que estos derivados de oxoazetidina no solamente son útiles intermediarios para la reacción posterior, de acuerdo con los métodos de esta invención, sino que también poseen notables y útiles propiedades antibacterianas. Se cree además que, bajo ciertas condiciones de uso, cuando los derivados de oxoazetidina son administrados a los seres humanos o a otros animales, pueden ser reconvertidos en la co-

30

404197



1 rrespondiente forma derivada de penama. Por lo tanto, es po-
sible que estos derivados puedan ser utilizados en lugar del
correspondiente derivado de penama con notable ventaja. Como
es sabido, el aislamiento y purificación de los derivados
5 de penama es bastante complicado y costoso y es posible que
estas dificultades puedan ser obviadas convirtiendo el de-
rivado de penama en su correspondiente derivado de oxoazeti-
dina, que puede ser separado y purificado sencilla y econó-
micamente y utilizado en esta forma. Con objeto de conver-
tir el derivado de penama en una oxoazetidina, aquél debe
10 ser oxidado primero en la forma discutida y después se hace
reaccionar el óxido con un nucleófilo sulfurado tiofílico
de fórmula R_2-SH , donde R_2 puede ser un radical alifático
sustituído o sin sustituir, aromático sustituído o sin sus-
tituir o heterocíclico sustituído o sin sustituir. Por ejem-
15 plo, R_2 puede ser un radical alquilo (v.g. metilo, etilo,
propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, vinilo, 1-isopropen-
nilo, 3-butenilo o similares); un radical alquilo sustitui-
do (v.g. metoximetilo, etoximetilo, bencilo, fenetilo, xilil-
metilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo,
20 p-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2-cloro-4-metoxibenci-
lo, etc.); un radical arilo (v.g. fenilo, xililo, tolilo,
naftilo, etc.); un radical arilo sustituído (v.g. clorofe-
nilo, nitrofenilo, bromofenilo, metoxifenilo, dimetoxifeni-
lo, diclorofenilo, cloronitrofenilo, etc.); un radical
25 heterocíclico que contenga por lo menos un heteroátomo como
oxígeno, nitrógeno, azufre y similares (v.g. pirrolidini-
lo, piperazinilo, piperizinilo, homopiperizinilo, furilo,
tienilo, pirrolilo, piridilo, imidazolizínilo, quinolilo,
30 isoquinolilo, bencimidazolizínilo, benzotiazolilo, benzoxa-



404197

1 zolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazotriazolilo, oxazolilo,
oxadiazolilo, oxatriazolilo, triazolilo, tetrazolilo, etc.);
un radical heterocíclico sustituido en el que el radical
heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes
5 apropiados, tales como un radical alquilo (v.g. metilo, etilo,
etc.), un radical alcoxi (v.g. metoxi, etoxi, etc.), un
átomo de halógeno (v.g. flúor, cloro, bromo, etc.), un radical
nitro, un radical arilo, (v.g. fenilo, toluilo, xililo,
etc.), un radical arilo sustituido (v.g. clorofenilo, nitro-
10 fenilo, etc.), un radical aralquilo (v.g. bencilo, fenetilo
etc.) o similares; un radical acilo (v.g. acetilo, propionilo,
benzoilo, fenilacetilo, tioacetilo, tiopropionilo,
tiobenzoilo, feniltioacetilo, tiocarbonilo heterocíclico,
carbonilo heterocíclico, etc.). Naturalmente, pueden utilizarse
15 aquí los compuestos capaces de ser convertidos en
cualquiera de los nucleófilos sulfurados tiofílicos anteriores
en las condiciones de reacción citadas.

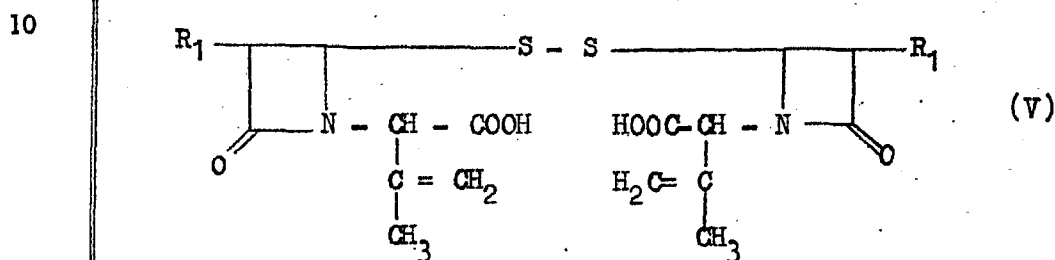
La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente
20 como benceno, tolueno, terc-butanol, isopropanol, metil-
isobutil-cetona, metil-etil-cetona, dioxano, dimetilformamida,
etc., o sus mezclas o mezclas con otros disolventes
inertes. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una
temperatura inferior al punto de ebullición del disolvente
25 empleado y preferiblemente entre 50° y 150°C. El nucleófilo
sulfurado tiofílico puede ser utilizado en una cantidad por
lo menos equivalente, aunque también son permisibles las
cantidades en exceso. La cantidad particular a utilizar en
una reacción dada dependerá naturalmente del nucleófilo
particular utilizado y de las condiciones de reacción y de
30 las sustancias reaccionantes particulares.



404197

1 Aunque en las patentes belgas núms. 770.726, 770.729,
 770.730 y 770.731 se describen ampliamente los isómeros de
 los derivados de oxoazetidina de esta invención, los isóme-
 5 ros allí descritos no pueden reaccionar de nuevo de la mis-
 ma manera que los derivados de oxoazetidina particulares de
 esta invención y su actividad antibiótica es inferior.

Si R₃ en los derivados de oxoazetidina antes descri-
 tos (IV) de esta invención es un grupo carboxi, puede ser
 convertido después en la forma bis, de fórmula:



15 donde R₁ es el definido anteriormente, por reacción en un
 disolvente adecuado en presencia de una base, a la tempera-
 tura ambiente o con suave aplicación de calor. Las sustan-
 cias básicas adecuadas que pueden ser utilizadas para afec-
 tuar esta reacción son los hidróxidos de metales alcalinos
 (v.g. sodio, potasio, etc.), los carbonatos de metales al-
 20 calinos, los bicarbonatos de metales alcalinos, los aloóxi-
 dos de metales alcalinos (v.g. etóxido potásico, etóxido
 sódico, etc.), óxido de plata, trialquilamina (v.g. trime-
 tilamina, trietilamina, etc.), N,N-dimetilanilina, N,N-dime-
 25 tilbencilamina, piridina o similares o cualquiera de las
 resinas cambiadoras de ión básicas convencionales. La reac-
 ción puede ser efectuada en un disolvente inerte como agua,
 etanol, isopropanol, terc-butanol o similares.

30 Los derivados bis de esta invención son compuestos sin-
 gulares que poseen una notable actividad antibiótica.



1

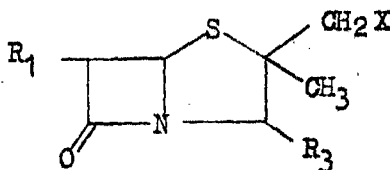
Es de interés la observación de que si R_3 en el derivado de oxoazetidina (IV) es distinto de un grupo carboxi, bajo las mismas condiciones de reacción se obtiene un isómero indeseable, que no puede ser utilizado en la reacción posterior de acuerdo con los métodos de esta invención y cuyas propiedades antibacterianas son inferiores. Por consiguiente, el derivado bis solamente es obtenible si R_3 es un radical carboxi.

5

10

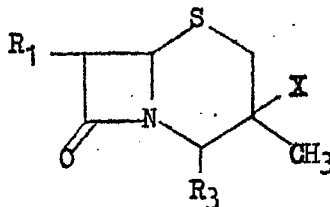
El derivado de oxoazetidina de fórmula (IV) o el derivado de bis-oxoazetidina de fórmula (V) se hace reaccionar después con un agente halogenante para producir una β -lactama dicíclica de fórmula:

15



(VI)

20



(VII)

donde R_1 y R_3 son los definidos anteriormente y X es un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, cloro o yodo.

25

Aquí puede utilizarse cualquier reactivo halogenante comúnmente empleado para escindir los enlaces entre los átomos de azufre. Por ejemplo, los reactivos adecuados son los halógenos (v.g. bromo, cloro, yodo, etc.), pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, haluro de azufre, dihaluro de azufre, N-halosuccinimida (v.g. N-bromosuccinimida,

30

404 197.26



1 N-yodosuccinimida, N-clorosuccinimida, etc.), perbromuro
de hidrobromuro de piridinio (Fisher: Reagent for Organic
Synthesis, pág. 967), ácido N-haloisocianúrico, yododiclo-
5 ruro de fenilo, haluro de sulfenilo, (v.g. cloruro de ben-
zotiazol-2-sulfenilo, bromuro de benzotiazol-2-sulfenilo,
cloruro de benzosulfenilo, bromuro de benzosulfenilo, clo-
ruro de o-nitrobenzosulfenilo, cloruro de quinolein-2-sul-
fenilo, yoduro de quinolein-2-sulfenilo, bromuro de 1,3,4-
tiadiazol-2-sulfenilo, etc.) o similares.

10 La reacción se efectúa preferiblemente en condicio-
nes suaves, utilizando un disolvente como acetonitrilo,
tetrahidrofurano, cloroformo, disulfuro de carbono, tetra-
cloroetano, cloruro de etileno, benceno, tolueno, dioxano,
dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, piridina o similares.
15 Naturalmente, también puede emplearse cualquier disolvente
inerte. Es especialmente preferible llevar a cabo la reac-
ción en presencia de una amida, como acetamida y, si se
desea, la reacción puede ser efectuada además en presencia
de un catalizador.

20 Las cantidades relativas y la selectividad para los
compuestos halogenados (VI) o (VII) dependerán del derivado
de oxoazetidina o de bis-oxoazetidina particular empleado.
La reacción de transposición a partir del compuesto (VI) a
compuesto (VII) transcurrirá habitualmente si se deja en
25 reposo a la temperatura ambiente, durante un periodo prolon-
gado, el compuesto (VI). Sin embargo, esta reacción es ace-
lerada mediante la aplicación de calefacción suave en pre-
sencia de un disolvente como acetonitrilo, tetrahidrofurano,
terc-butanol, isopropanol, benceno, dioxano, dimetilformami-
da, dimetilsulfóxido, piridina o similares o cualquier otro
30

404 197 16 DIC



1 disolvente inerte al sistema de reacción.

La presencia de un catalizador, como un ácido de Lewis o una base de Lewis, puede acelerar todavía más la reacción.

5 Los productos halogenados de la reacción son compuestos útiles por sí mismos, ya que poseen una notable actividad antibacteriana. También son útiles como intermediarios para la producción de los compuestos derivados de cefema de fórmula (I) de acuerdo con los métodos de esta invención.

10 Alternativamente, los compuestos de haloge (VI) y (VII), pueden ser preparados directamente a partir del derivado oxidado de penama (II) antes descrito, sin necesidad de formar los compuestos intermedios (IV) o (V). En este caso, el derivado oxidado de penama (II) es tratado con un agente halogenante que es capaz de producir por lo menos un ión halógeno, en presencia de una base nitrogenada. Los agentes halogenantes adecuados son el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y similares.

15 Las sustancias básicas nitrogenadas adecuadas que pueden ser utilizadas en la reacción son piridina, picolina, colidina, quinoleína, trimetilamina, trietilamina, etildiciclohexilamina, etil-di-isopropilamina, amoniaco, anilina, N-metil-anilina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-fenilmorfolina, N,N-dimetilbencilamina o similares,

20 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio disolvente como acetonitrilo, tetrahidrofurano, tricloroetano, benceno, dioxano, dicloroetano, tetracloroetileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. Naturalmente, también se pueden emplear otros disolventes orgánicos que sean inertes frente a la reacción.

30

404197

26



1 En algunos casos es conveniente efectuar la reacción en presencia de una sal de amonio cuaternario o de metal alcalino (v.g. sodio, potasio, litio, etc.) de dicho ácido halohídrico.

5 También es posible utilizar un agente halogenante capaz de producir un ión halógeno en forma de una sal del mismo con la base nitrogenada.

10 La base nitrogenada debe ser empleada en una proporción por lo menos estequiométrica, calculada sobre el agente halogenante y especialmente en una proporción de alrededor de 1 a 10 moles de base por mol de agente halogenante y preferiblemente de 3,0 a 8,0 moles de base por mol de agente halogenante, para obtener altos rendimientos.

15 El agente halogenante debe encontrarse por lo menos en cantidad suficiente para garantizar la halogenación de uno de los grupos metilo colgantes que se encuentra en posición α con respecto al átomo de azufre en el anillo heterocíclico.

20 Independientemente de la ruta de reacción utilizada para formar el derivado halogenado de penama (VI) o el derivado halogenado de cefama (VII), estos derivados pueden ser transformados en los compuestos derivados de 2- o de 3-cefema de fórmula (I) por reacción con un reactivo eliminador de ácido halohídrico. Los reactivos eliminadores de ácido halohídrico adecuados que pueden ser utilizados para este fin son los hidróxidos de metales alcalinos (v.g. hidróxido potásico, hidróxido sódico, etc.), los carbonatos de metales alcalinos (v.g. carbonato potásico, carbonato sódico, etc.), los bicarbonatos de metales alcalinos (v.g. bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, etc.), los alcóxi-

25

30

404197



1 dos de metales alcalinos (v.g. etóxido sódico, etóxido po-
tásico, etc.), los acetatos de metales alcalinos (v.g. ace-
tato sódico, acetato potásico, etc.), óxido de plata, tri-
alquilaminas (v.g. trimetilamina, trietilamina, etildici-
5 clohexilamina, etil-di-isopropilamina, etc.), N,N-dimetil-
anilina, N-fenilmorfolina, N,N-dimetilbencilamina, piridina,
picolina, colidina, quinoleína, sales de amonio cuaternario
(v.g. cloruro de tetraetilamonio, mesitoato de benciltrime-
tilamonio, etc.), resinas cambiadoras de ión básicas, halu-
10 ros de litio (v.g. cloruro de litio, bromuro de litio, etc.)
o similares. El reactivo debe ser utilizado en una propor-
ción por lo menos equimolecular, basado sobre las sustancias
reaccionantes. Si el medio de reacción contiene un exceso
de base, se producirá el isómero derivado de 2-cefema con
15 preferencia al isómero derivado de 3-cefema.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente con apli-
cación de calor, en un disolvente como acetonitrilo, tetra-
hidrofurano, cloroformo, disulfuro de carbono, tetracloro-
etano, cloruro de etileno, benceno, tolueno, dioxano, dime-
20 tilformamida, 1,2-dimetoxietano, piridina o similares.

Si el reactivo eliminador de ácido halohídrico utili-
zado es un líquido, puede realizar la doble función de reac-
tivo y disolvente.

Si R_3 en el derivado de cefama o de penama de fórmu-
25 las (VI) o (VII) es un radical carboxi, éste debe ser pro-
tegido durante la reacción para evitar que se produzca la
descarboxilación simultáneamente con la reacción fundamen-
tal, a no ser que se desee obtener un derivado de cefema
donde R_4 sea un átomo de hidrógeno.

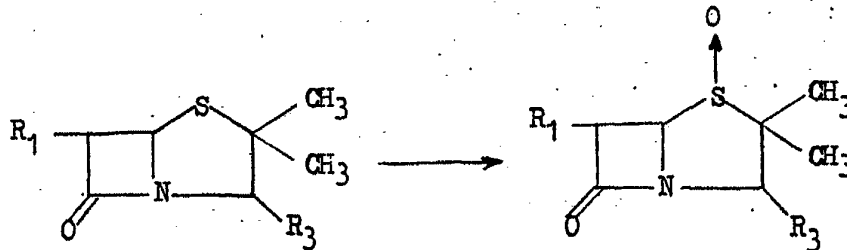
30 Habiendo descrito ya la invención en términos gene-



404197

1 rales, se puede alcanzar una mayor comprensión de la misma
mediante ciertos ejemplos específicos que incluimos aquí con
fines ilustrativos solamente y que no deben ser considerados
como limitativos salvo indicación en contrario.

5 Reacción de



EJEMPLO 1

15 A una solución de 31,5 g de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-
dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 150 cc
de ácido acético se añaden 500 mg de dihidrato de wolframato
sódico y a la mezcla se añaden gota a gota 9,1 cc de peró-
xido de hidrógeno al 30 %, mientras se enfría en un baño
de hielo. La mezcla se agita durante hora y media y después
se agrega agua. El precipitado se recoge por filtración, se
20 lava con agua y se seca dando 33,2 g de cristales de 1-óxi-
do de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato
de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 165,5-168,5°C.

EJEMPLO 2

25 A 2 cc de ácido acético se añaden 466 mg de 6-(2-fe-
nilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tri-
cloroetilo y a la mezcla se añaden 377 mg de percarbonato
sódico, mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla
se agita durante 30 minutos y después se añaden 40 mg de
dihidrato de wolframato sódico, 1 cc de ácido acético y
30 1 cc de agua. Se agita la mezcla durante 3 horas y después

404197



1 se añaden 50 cc de agua. El precipitado se recoge por fil-
tración, se lava con agua y se seca dando 400 mg de crista-
les crudos de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 165-167°C.

5 EJEMPLO 3

A una solución de 466 mg de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-
dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 2 cc
de ácido acético se añaden 22 mg de pentóxido de vanadio y
a esta solución se añaden gota a gota, mientras se enfría
10 en un baño de hielo, 0,12 cc de peróxido de hidrógeno al
30 %. La mezcla se agita durante 16 horas a la misma tempe-
ratura y después se agrega agua a la misma. La mezcla se
extrae con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo
se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico y
15 agua, respectivamente y se seca. El disolvente se destila
dando 440 mg de cristales crudos de 1-óxido de 6-(2-fenil-
acetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-triclo-
roetilo.

EJEMPLO 4

20 Se añaden 32,7 g de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dime-
tilpenam-3-carboxilato potásico a 200 cc de agua y a la
mezcla se añaden 1,2 g de dihidrato de wolframato sódico.
A esta mezcla se añaden de nuevo, gota a gota, 12 cc de
peróxido de hidrógeno al 30 % mientras se enfría en un ba-
ño de hielo y la mezcla se agita durante hora y media a la
25 misma temperatura. La mezcla se acidula a pH 3 con ácido
clorhídrico al 10 % y se extrae con acetato de etilo. La
capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca y des-
pués se concentra dando un residuo constituido por 33 g de
30 cristales crudos de 1-óxido de ácido 6-(2-fenilacetamido)-

404 197¹⁶



1 2,2-dimetilpenam-3-carboxílico. Los cristales crudos se re-
cristalizan en una mezcla disolvente de acetato de etilo y
n-hexano dando cristales puros de punto de fusión 143-
145°C.

5 EJEMPLO 5

A 1,86 g de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-
carboxilato potásico se añaden 10 cc de ácido acético y
2 cc de agua y a la mezcla se añaden 120 mg de dihidrato
10 de wolframato sódico y 1,85 g de percarbonato sódico. La
mezcla se agita durante 2 horas, se acidula a pH 3 con
50 cc de agua y ácido clorhídrico al 10 % y se extrae con
acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con
agua, se seca y concentra para dar como residuo 1,38 g de
cristales crudos de 1-óxido de ácido 6-(2-fenilacetamido)-
15 2,2-dimetilpenam-3-carboxílico.

EJEMPLO 6

Se añaden 10 cc de ácido acético a 3,50 g de ácido
6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico y des-
pués se añaden a la mezcla 100 mg de dihidrato de wolframa-
20 to sódico. A la mezcla se añaden 1,2 cc de peróxido de hi-
drógeno al 30 %, mientras se enfría en un baño de hielo y
la mezcla se agita durante 1 hora. Se agrega agua y el pre-
cipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se
seca dando 3,24 g de cristales de 1-óxido de ácido 6-(2-
25 fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, p.f. 166-
167°C.

EJEMPLO 7

Se añaden 10 cc de ácido acético a 1,75 g de ácido
6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico y a
la mezcla se añaden 1,89 g de percarbonato sódico, a 10-
30

404197



1 15°C. Después se añaden 2 cc de agua y 120 mg de dihidrato
de wolframato sódico y la mezcla se agita durante 2 horas.
Se acidula a pH 3 con 50 cc de agua y ácido clorhídrico al
5 10 %. El precipitado se recoge por filtración, se lava con
agua y se seca dando 1,31 g de cristales crudos de 1-óxido
de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico,
p.f. 160-161°C.

EJEMPLO 8

10 Se suspenden 1,06 g de ácido 6-amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico en 6 cc de agua y se añaden 10 mg de dihidrato de wolframato sódico. A la mezcla agitada se añaden
gota a gota 0,8 cc de peróxido de hidrógeno al 30 %, mientras se enfría en un baño de hielo durante un periodo de
20 minutos y después la mezcla se agita durante 1 hora a
15 la misma temperatura. A esta mezcla se añaden gota a gota
90 cc de acetonitrilo frío y el precipitado se recoge por
filtración y se seca a presión reducida dando 0,85 g de un
polvo amarillento pálido de 1-óxido de ácido 6-amino-2,2-
dimetilpenam-3-carboxílico.

20 Análisis para $C_8H_{12}N_4O_4S \cdot \frac{1}{2}H_2O$:
Calculado: C, 39,83; H, 5,22; N, 11,61
Encontrado: C, 40,03; H, 5,33; N, 11,81.

EJEMPLO 9

25 Se suspenden 1,87 g de ácido 6-fenilglicilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico (pureza 89 %) en 8 cc de agua y se añaden 0,01 g de dihidrato de wolframato sódico. A la
mezcla agitada se añaden gota a gota 0,9 cc de peróxido de
hidrógeno, mientras se enfría en un baño de hielo durante
20 minutos y después la mezcla se agita durante 2 horas a
30 la misma temperatura. A la mezcla se añaden 10 veces su vo-

404 197 DIC. 1977



1 lumen de acetonitrilo y se deja en reposo durante la noche.
El precipitado se recoge por filtración y se seca dando
1,3 g de un polvo incoloro de 1-óxido de ácido 6-fenilgli-
cilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico.

5 Espectro infrarrojo (Nujol): 1780, 1688, 1600 cm^{-1} .

EJEMPLO 10

Se suspenden 1,0 g de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-
dimetilpenam-3-carboxílico en 3 cc de ácido acético glacial
y se añaden 0,01 g de molibdato sódico. A la mezola agitada
10 se añaden gota a gota 0,7 cc de peróxido de hidrógeno al
30 %, mientras se enfría en un baño de hielo durante un pe-
riodo de 5 minutos. Una hora más tarde, el precipitado se
recoge por filtración, se lava con agua y se seca dando
0,85 g de cristales incoloros de 1-óxido de ácido 6-(2-fe-
15 noxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, p.f. 166,5°C.

EJEMPLO 11

Se disuelven 1,55 g de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dime-
tilpenam-3-carboxilato de 1-ciclopropiletilo en 8 cc de
ácido acético y se añaden 10 mg de wolframato sódico. A la
mezcla agitada se añaden gota a gota 0,53 g de peróxido de
20 hidrógeno al 30 %, mientras se enfría en un baño de hielo
y después la mezcla se agita durante un periodo de 30 minu-
tos a esta temperatura. Se añade agua a la mezola y la solu-
ción acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa de ace-
tato de etilo se lava por este orden con solución acuosa sa-
25 turada de bicarbonato sódico, agua y solución acuosa satu-
rada de cloruro sódico, se seca y concentra. El residuo se
disuelve en éter y la solución etérea se deja en reposo. El
precipitado se recoge por filtración dando 1,53 g de cris-
30 tales de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-

404197

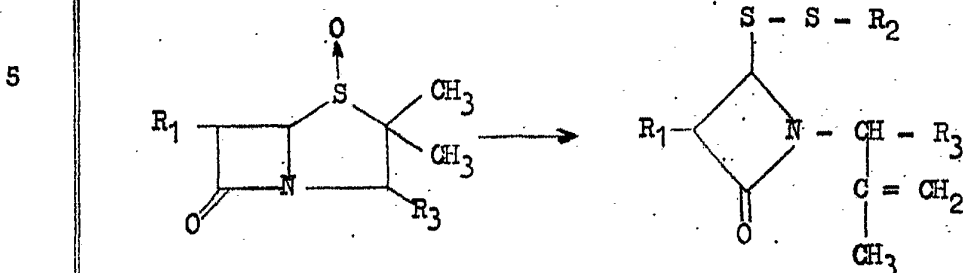


- 1 3-carboxilato de 1-ciclopropiletilo, p.f. 158-159°C.
- Los siguientes compuestos se obtienen de forma similar a la descrita en los anteriores ejemplos:
- 5 (a) 1-óxido de 6-[N-(1-ciclopropiletotoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 166-168°C.
- (b) 1-óxido de 6-[N-(2,2,2-tricloroetotoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 178-180°C.
- 10 (c) 1-óxido de 6-(2-acetoxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 178-180°C.
- (d) 1-óxido de 6-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 153-154°C.
- 15 (e) 1-óxido de 6-[N-(2,2,2-tricloroetotoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo, p.f. 155-158°C.
- (f) 1-óxido de 6-(2-cianoacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 171-172°C (desc.).
- 20 (g) 1-óxido de 6-[2-(tiofen-2-il)acetamido]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 167,5-168,5°C.
- (h) 1-óxido de 6-[2-(sidonon-3-il)acetamido]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 141-142°C (desc.).
- 25 (i) 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo, p.f. 126,5-127,5°C.
- 30 (j) 1-óxido de 6-[2-(p-hidroxifenil)-2-(1-ciclopropiletoxi)-



1 carbonilaminoacetamido]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo, p.f. 145°C.

Reacción de:



EJEMPLO 1

15 Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezola
de 3,80 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido 2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de metilo y 1,32 g de 5-metil-1,3,4-
tiadiazol-2-tiol en 50 cc de terc-butanol. La mezcla de
20 reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida y
el residuo se disuelve en 100 cc de acetato de etilo. La
solución se lava tres veces con solución acuosa de carbona-
to sódico al 5 % y después con agua, se seca sobre sulfato
magnésico y se concentra dando 4,41 g de un residuo. El
residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice dando
un polvo de 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio-3-(2-feno-
xiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de me-
tilo.

25 Espectro infrarrojo (cloroformo): 3430, 1779, 1742,
1692 cm⁻¹.

EJEMPLO 2

30 Se calienta a reflujo durante 25 horas una mezola de
2,18 g de 1-óxido de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dime-
tilpenam-3-carboxílico y 1,00 g de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-
2-tiol en 100 cc de terc-butanol. La mezcla de reacción se

404 197

76



1 concentra a sequedad bajo presión reducida y al residuo se
añade acetato de etilo. Se separan unos cristales que se
recogen por filtración y se recrystalizan en acetato de
etilo dando 1,60 g de cristales de ácido 4-(5-metil-1,3,4-
5 tiadiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-
2-oxoazetidín-1-acético, p.f. 142-144°C.

EJEMPLO 3

Se calienta a reflujo durante 80 minutos una mezcla
de 3,80 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
10 penam-3-carboxilato de metilo y 1,67 g de benzotiazol-2-
tiol en 25 cc de metil-isobutil-cetona. La mezcla de reac-
ción se concentra a sequedad bajo presión reducida y el
residuo se disuelve en 20 cc de acetato de etilo, calentando.
Después de enfriar, se separan los cristales y se reco-
15 gen por filtración y el filtrado se lava con solución acuosa
de carbonato sódico al 5 % y después con agua, se seca
y se concentra. El precipitado se combina con los cristales
obtenidos anteriormente y se recrystaliza en acetato de
etilo dando 3,92 g de cristales de 4-(benzotiazol-2-il)-
20 ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-
acetato de metilo, p.f. 146-147°C.

EJEMPLO 4

Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de
0,18 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpe-
25 nam-3-carboxilato de metilo y 0,08 g de benzotiazol-2-tiol
en 4 cc de tolueno. La mezcla de reacción se deja en reposo
y se separan cristales que se recogen por filtración. El
filtrado se concentra a sequedad y el residuo se disuelve
en 3 cc de acetato de etilo calentando. El filtrado se de-
30 ja en reposo y los cristales que se separan se recogen por

404197



1 filtración, se combinan con los cristales antes obtenidos
para dar 186 mg de cristales de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-
3(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato
de metilo, p.f. 146-147°C.

5 EJEMPLO 5

Se calienta a reflujo durante 19 horas una mezcla
de 0,180 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de metilo y 0,084 g de benzotiazol-2-
tiol en 4 cc de benceno. La mezcla de reacción se trata de
10 forma similar a la del Ejemplo 4 para dar 185 mg de crista-
les de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -
isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo, p.f. 146-
147°C.

15 EJEMPLO 6

Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de
15 10,9 g de 1-óxido de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxílico y 5,01 g de benzotiazol-2-tiol en 500 cc
de terc-butanol. La mezcla de reacción se concentra a seque-
dad bajo presión reducida y el residuo se lava con éter dan-
do 11,95 g de cristales de ácido 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-
20 3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acético,
p.f. 146-148°C.

25 EJEMPLO 7

Se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de
25 1,14 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-
3-carboxilato de metilo y 620 mg de benciltiol en 20 cc de
metil-isobutil-cetona. La mezcla de reacción se concentra a
presión reducida y el residuo se disuelve en éter y se aña-
de después éter de petróleo. La capa oleosa se separa por
30 decantación y se somete a cromatografía sobre gel de sílice

404197



1 eluyendo con cloroformo. El eluato se concentra para dar
180 mg de un aceite de 4-bencilditio-3-(2-fenoxiacetamido)-
α-isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

5 Espectro infrarrojo (cloroformo): 3400, 1780, 1750,
1697 cm^{-1} .

EJEMPLO 8

10 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de
0,48 g de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxila-
to-1-óxido de 2,2-tricloroetilo y 0,17 g de benzotiazol-2-
tiol en 15 cc de tolueno seco. La mezcla de reacción se con-
centra a presión reducida y al residuo se añade éter. Se se-
paran unos cristales que se recogen por filtración se lavan
con éter y se recristalizan en acetonitrilo dando 0,57 g de
15 cristales de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenilacetamido)-
α-isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo,
p.f. 140-141°C.

EJEMPLO 9

20 Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla de
0,38 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-
3-carboxilato de metilo y 0,08 g de ácido tioacético en 7,5
cc de benceno seco. La mezcla de reacción se concentra y el
residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice y se
eluye con cloroformo. El disolvente se separa por destila-
ción del eluato dando 0,15 g de un aceite de 4-acetilditio-
25 3-(2-fenoxiacetamido)-α-isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato
de metilo.

Espectro infrarrojo: 1780, 1745, 1690 cm^{-1} .

EJEMPLO 10

30 Se calienta a reflujo durante 30 horas una mezcla de
1,84 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-

404197¹⁶



1 3-carboxilato de metilo y 0,552 g de tiofenol en 80 cc de
benceno. La mezcla de reacción se concentra a presión re-
ducida y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución
se lava con solución acuosa al 5 % de carbonato sódico tres
5 veces y después con agua, se seca y se concentra. El residuo
se somete a cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con
300 cc de una mezcla 1:3 de éter y éter de petróleo y des-
pués con éter. Se toman fracciones de 50 cc del eluato y la
quinta fracción se concentra hasta dar 0,58 g de un aceite
10 incoloro de 4-fenilditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

Espectro infrarrojo (película líquida): 1780, 1747,
1690 cm^{-1} .

EJEMPLO 11

15 Se calienta a reflujo durante 30 horas una mezcla de
0,368 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de metilo, 117 mg de tiazol-2-tiol y
15 cc de terc-butanol. Se concentra la mezcla de reacción
y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice
20 y se eluye con cloroformo. Se toman independientemente
fracciones de 50 cc del eluato y la primera y segunda frac-
ciones se concentran hasta 0,405 g de un aceite incoloro
de 4-(tiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

25 Espectro infrarrojo (película líquida): 1780, 1747,
1687 cm^{-1} .

EJEMPLO 12

30 Se calienta a reflujo durante 19 horas, una mezcla
de 0,736 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de metilo, 0,302 g de benzoxazol-2-tiol

404197 6 DIC 1972



1 y 20 cc de benceno. La mezcla de reacción se trata de forma
similar a la del Ejemplo 11 y la sexta fracción se concentra
para dar un aceite incoloro de 4-(benzoxazol-2-il)-ditio-3-
5 (2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato
de metilo.

Espectro infrarrojo (película líquida): 1780, 1742,
1685 cm^{-1} .

EJEMPLO 13

10 Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de
0,368 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-
3-carboxilato de metilo, 0,161 g de quinoleín-2-tiol y 10 cc
de metil-isobutil-cetona. La mezcla de reacción se concentra
a presión reducida y el residuo se somete a cromatografía
sobre gel de sílice y se eluye con cloroformo. Se toman
15 fracciones independientes de 50 cc del eluato y la octava y
novena fracciones se concentran. El residuo se somete a cro-
matografía sobre gel de sílice y se eluye con cloroformo.
Se toman fracciones independientes de 30 cc del eluato. La
octava fracción se concentra para dar un aceite de 4-(qui-
20 noleín-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxo-
azetidín-1-acetato de metilo.

Espectro infrarrojo (Nujol): 1775, 1745, 1685 cm^{-1} .

EJEMPLO 14

25 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de
497 mg de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-
3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 167 mg de benzotiazol-
2-tiol y 10 cc de tolueno. Después de enfriar, los crista-
les se separan y recogen por filtración, el filtrado se con-
centra y el residuo se lava con acetato de etilo y después
30 se combina con los cristales antes obtenidos. Las sustan-

404197



1 cías así combinadas (500 mg en total) se recristalizan en acetato de etilo dando cristales de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 171-174,5°C.

5 EJEMPLO 15

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 500 mg de 1-óxido de 6-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 125 mg de benzotiazol-2-tiol y 20 cc de tolueno. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se refina por un método convencional dando 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)fenilglicil]amino- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo.

15 Análisis para $C_{28}H_{24}N_4O_6S_3Cl_6$:

Calculado: C, 40,94; H, 2,94; N, 6,84; Cl, 25,89

Encontrado: C, 40,91; H, 2,76; N, 6,67; Cl, 26,01.

EJEMPLO 16

20 Se calienta a reflujo durante 7 horas una mezcla de 0,736 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo, 0,604 g de benzoxazol-2-tiol y 20 cc de tolueno. La mezcla de reacción se concentra dando 1,25 g de un residuo oleoso de 3-(2-fenoxiacetamido)-4-(benzoxazol-2-il)ditio- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

25 Esta sustancia se identifica con la preparación del Ejemplo 12 por espectro infrarrojo.

EJEMPLO 17

30 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 0,736 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-

404197



1 penam-3-carboxilato de metilo, 0,604 g de benzoxazol-2-tiol
y 20 cc de metil-isopropil-cetona. La mezcla de reacción se
concentra a presión reducida y el residuo se decolora con
carbón activo dando 1,19 g de un aceite de 3-(2-fenoxiace-
5 tamido)-4-(benzoxazol-2-il)ditio- α -isopropenil-2-oxoazetidín-
1-acetato de metilo.

EJEMPLO 18

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de
1,69 g del éster de acetoxima de 1-óxido de ácido 6-(2-fe-
10 noxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, 0,67 g de
benzotiazol-2-tiol y 30 cc de tolueno. La mezcla de reac-
ción se trata con carbón activo, se seca sobre sulfato mag-
nésico y se concentra. El residuo se somete a cromatografía
sobre gel de sílice dando 1,25 g de un aceite de éster de
15 acetoxima de ácido 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxi-
acetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acético.

Espectro infrarrojo (cloroformo): 3430, 1780, 1695
cm⁻¹.

EJEMPLO 19

20 Se calienta a reflujo durante 3,5 horas una mezcla
de 2,41 g de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,3-dimetilpe-
nam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 0,66 g de 5-metil-
1,3,4-tiadiazol-2-tiol y 30 cc de tolueno. El tolueno se
separa por destilación y el residuo se somete a cromatogra-
25 fía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo. Se concen-
tra el eluato y el aceite residual se cristaliza en éter.
Los cristales se recrystalizan en éter obteniéndose 1,80 g
de cristales de 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-ditio-3-
(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de
30 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 108-109°C.



404 197¹⁶

1

EJEMPLO 20

Se calentarán a reflujo durante 24 horas 1,0 g de 1-óxido de ácido 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, 480 mg de benzotiazol-2-tiol y 50 cc de terc-butanol. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se lava con éter di-isopropílico dando 1,85 g de un polvo rojizo pálido de ácido 4-(2-benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acético, p.f. 76-80°C.

5

10

EJEMPLO 21

Se obtiene el amorfismo del 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-[N-(terc-butoxicarbonil)fenilglicil]amino- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo por un metodo similar al empleado en el Ejemplo. 15. utilizando 1-óxido de 6-[N-(terc-butoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en lugar de 1-óxido de 6-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

15

20

EJEMPLO 22

Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 0,70 g de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 1-ciclopropiletilo y 0,28 g de benzotiazol-2-tiol en 14 cc de tolueno. Después de enfriar, la mezcla se concentra a presión reducida y al residuo se añade éter, recogién dose por filtración el precipitado para dar 0,59 g de cristales de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 1-ciclopropiletilo, p.f. 114-117°C.

25

30

EJEMPLO 23

Se calienta a 120°C, durante 6 horas, una solución de

404197



1 1,0 g de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-
3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y 0,32 g de benzoxazol-
2-tiol en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se lava
5 con solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y agua, se
seca y después se concentra para dar 1,1 g de un aceite de
4-(benzoxazol-2-il)ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-
2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo.

Espectro infrarrojo: 3280, 1785, 1765, 1660 cm^{-1} .

EJEMPLO 24

10 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de
0,95 g de 1-óxido de 6-(1-etoxicarbonil-1-propen-2-il)-ami-
no-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,
0,34 g de benzotiazol-2-tiol y 10 cc de tolueno. El tolueno
se separa por destilación y el residuo se somete a cromato-
15 grafía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo para dar
0,49 g de un aceite de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-(1-etoxi-
carbonil-1-propen-2-il)amino- α -isopropenil-2-oxoazetidín-
1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo.

Espectro infrarrojo (película líquida): 3250, 1770,
20 1655 cm^{-1} .

EJEMPLO 25

25 Se disuelven 4,39 g de 1-óxido de 6-[2-(tiofena-2-il)-
acetamido]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloro-
etilo y 1,51 g de benzotiazol-2-tiol en 44 cc de tolueno y
la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla
se seca mientras está todavía caliente y se deja en reposo.
El precipitado se recoge por filtración y el filtrado se
concentra. El precipitado en el residuo se recoge por fil-
tración. Ambos precipitados se combinan y recristalizan en
30 benceno dando 3,50 g de cristales de 4-(benzotiazol-2-il)-



404 197

1 ditio-3-[2-(tiofen-2-il)acetamido]- α -isopropenil-2-oxoazeti-
din-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 136-137°C.

EJEMPLO 26

5 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezola de
0,73 g de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilperam-
3-carboxilato de 4-hidroxi-3,5-di-tere-butylbencilo, 0,22 g
de benzotiazol-2-tiol y 10 cc de tolueno y después se con-
centra a presión reducida. Al residuo se añade éter y la so-
lución etérea se deja en reposo. El precipitado se recoge
10 por filtración para dar 0,67 g de cristales de 4-(benzotiazol-
2-il)ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetián-
1-acetato de 4-hidroxi-3,5-di-tere-butylbencilo.

Espectro infrarrojo: 1785, 1748, 1650 cm^{-1} .

15 Los siguientes compuestos se obtienen de forma simi-
lar a las de los ejemplos anteriores:

(a) 4-(Benzotiazol-2-il)ditio-3-[2-(sidonon-3-il)-
acetamido]- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-
tricloroetilo.

20 Espectro infrarrojo (Nujol): 3250, 1780, 1735,
1650 cm^{-1} .

(b) 4-(Benzotiazol-2-il)ditio-3-[N-(1-ciclopropil-
etoxicarbonil)fenilglicil]amino- α -isopropenil-2-oxoazetidín-
1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 164-165°C.

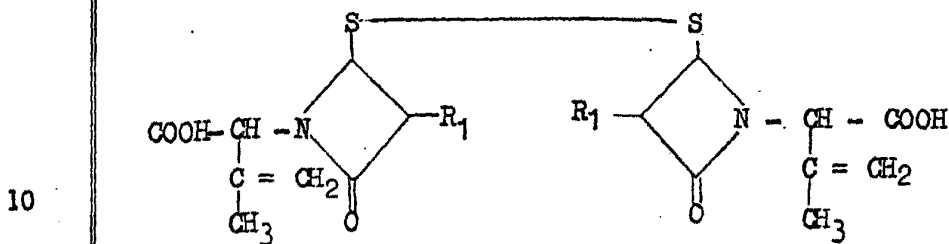
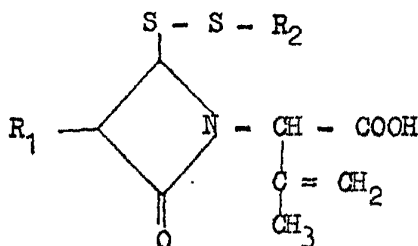
25 (c) 4-(Benzotiazol-2-il)ditio-3-(2-cianoacetamido)-
 α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroeti-
lo, p.f. 117-119°C.

30 (d) 4-(Benzotiazol-2-il)ditio-3-[2-(p-hidroxifenil)-
2-(1-ciclopropiletoxi)carbonilaminoacetamido]- α -isopropenil-
2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 175-
176°C.

404197



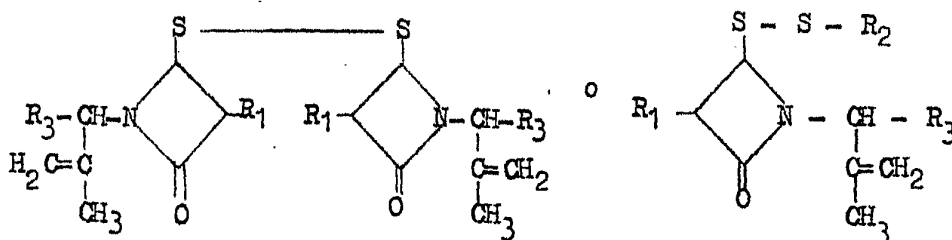
1 Reacción de:



EJEMPLO 1

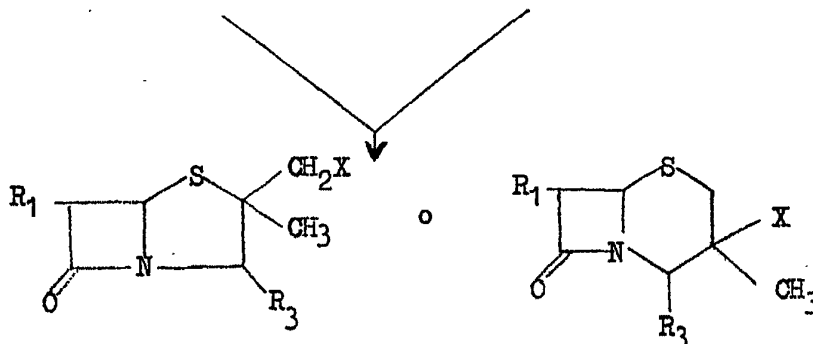
15 Se disuelven 1,0 g de ácido 4-(benzotiazol-2-il)di-
 tio-3-(2-fenoxiacetamido)-α-isopropenil-2-oxoazetidín-1-
 acético en agua que contiene 126 mg de bicarbonato sódico,
 a 30°C. La mezcla se agita durante 30 minutos y el preci-
 pitado se separa por filtración. El filtrado se acidula me-
 diante una solución acuosa al 10 % de ácido fosfórico hasta
 20 pH 2 y se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato
 de etilo se seca sobre sulfato magnésico y se concentra para
 dar como residuo 620 mg de cristales de 4,4'-ditio-bis[ácido
 3-(2-fenoxiacetamido)-α-isopropenil-2-oxoazetidín-1-acético],
 p.f. 189-190°C (desc.).

25 Reacción de:



404197

16 Dic 1947



EJEMPLO 1

Se disuelven 1,20 g de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropanil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo en 20 cc de cloroformo y a la solución agitada se añaden 0,36 g de acetamida mientras se enfría en un baño de hielo. A la solución se añade gota a gota 1,92 g de solución de tetracloruro de carbono que contiene 10 % en peso/peso de bromo y la mezcla se agita durante 1 hora. El precipitado se separa por filtración y el filtrado se lava con agua, se seca y concentra. El residuo se disuelve en éter y la solución etérea se filtra y después se concentra. El precipitado se recoge por filtración y se recristaliza en éter dando 0,89 g de cristales de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 90-93°C.

Espectro infrarrojo (Nujol): 3320, 1790, 1767, 1658 cm⁻¹.

EJEMPLO 2

Se disuelven 2,06 g de ácido 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropanil-2-oxoazetidín-1-acético en 20 cc de tetrahidrofurano y a la solución agitada se añaden gota a gota 3,2 g de una solución de tetracloruro de carbono que contiene 10 % en peso/peso de bromo. La mez-

404 1976



1 cla de reacción se agita durante 1 hora y después el preci-
pitado se separa por filtración. El filtrado se concentra
a presión reducida y al residuo se añade una pequeña canti-
dad de acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se
5 lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se
seca y concentra. Al residuo se añade una pequeña cantidad
de acetato de etilo y después el precipitado se recoge por
filtración dando 1,6 g de cristales de ácido 6-(2-fenoxiace-
tamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxílico, p.f. 164,5-
10 165,5°C.

Espectro infrarrojo (Nujol): 1790, 1745, 1650 cm^{-1} .

EJEMPLO 3

Se hace reaccionar ácido 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-
2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazeti-
15 din-1-acético de forma similar a la del Ejemplo 2 para dar
cristales de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2-metil-2-brome-
tilpenam-3-carboxílico, p.f. 164,5-165,5°C.

EJEMPLO 4

Se enfría por debajo de 4°C una mezcla de 2,0 g de
20 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-
fenilglicil]-amino- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de
2,2,2-tricloroetilo, 0,408 g de acetamida y 37 cc de cloro-
formo absoluto y a la mezcla se añaden gota a gota 3,93 g
de una solución de tetracloruro de carbono que contiene 10 %
25 en peso/peso de bromo. La mezcla de reacción se agita duran-
te 15 minutos a la misma temperatura y se filtra. El filtra-
do se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico y
después con agua, se seca y se concentra. El residuo se di-
suelve en acetato de etilo y la solución en acetato de etilo
30 se filtra. El filtrado se concentra para dar como residuo



1 1,7 g de un polvo de 6-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)fe-
nilglicil]amino-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo.

5 Espectro infrarrojo (Nujol): 1788, 1760 , 1735,
1687 cm^{-1} .

EJEMPLO 5

10 A una mezcla agitada de 647 mg de 4-(benzotiazol-2-
11)-ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidina-
1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, 150 mg de acetamida y
15 10 cc de cloroformo se añaden, mientras se enfría en un ba-
ño de hielo, 960 mg de una solución de tetracloruro de car-
bono que contiene 10 % en peso/peso de bromo. La mezcla de
reacción se agita durante 1 hora a la misma temperatura y
después durante 30 minutos a 15°C y se filtra. El filtrado
se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico y
después con agua, se seca y concentra. Al residuo se añade
éter y se filtra la solución etérea. El disolvente del fil-
trado se separa por destilación dando 500 mg de aceite vis-
coso de 6-(2-fenoxiacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-
20 carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Espectro infrarrojo (cloroformo): 3430, 1792, 1768,
1692 cm^{-1} .

EJEMPLO 6

25 Se añaden gota a gota 800 mg de una solución de tetra-
cloruro de carbono que contiene 10 % en peso/peso de bromo,
mientras se enfría en un baño de hielo, a una solución agi-
tada de 530 mg de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxiace-
tamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidina-1-acetato de metilo y
120 mg de acetamida en 5 cc de tetrahidrofurano. Se filtra
30 la mezcla y el filtrado se concentra a presión reducida.

404 197 16 DEC 1971



1 El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se
lava por este orden con agua, solución acuosa de carbonato
sódico y agua. La solución se seca y se concentran dando
8 como residuo 430 mg de un aceite de 6-(2-fenoxiacetamido)-
2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxilato de metilo.

Espectro infrarrojo (CDCl_3): 3350, 1785, 1748,
1690 cm^{-1} .

EJEMPLO 7

10 En 40 cc de cloroformo absoluto se disuelven 2,0 g
de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopro-
penil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo y a
la solución se añade gota a gota, a 2°C, una solución de
0,9 g de cloruro de o-nitrobenzosulfenilo en 20 cc de clo-
roformo absoluto. La temperatura de reacción se eleva gra-
18 dualmente hasta 20-25°C a lo largo de 1 hora y después la
mezcla se agita durante 6 horas a esta temperatura. La mez-
cla se concentra a presión reducida y el residuo se recris-
taliza en éter dando 1,24 g de cristales de 6-(2-fenilaceta-
mido)-2-metil-2-clorometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-
20 tricloroetilo, p.f. 104-105°C.

Espectro infrarrojo (Nujol): 1785, 1763, 1656 cm^{-1} .

EJEMPLO 8

25 Se disuelven 1,9 g de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-
3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato
de 2,2,2-tricloroetilo en 20 cc de diclorometano y la solu-
ción se enfría a -25°C. A la solución se añaden 1,0 g de
pentacloruro de fósforo y la mezcla se agita durante 3 ho-
ras y después se vierte sobre 20 cc de agua. La solución
acuosa se neutraliza con bicarbonato sódico y la capa orgá-
nica se lava con agua, se seca y concentra. El residuo se
30



1 somete a cromatografía de gel de sílice en la que se utiliza
 como eluyente un disolvente mixto de benceno y acetato de
 etilo (1:1). El eluato se concentra para dar como residuo
 cristales de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-2-clorometilpenam-
5 3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 103-105°C.

EJEMPLO 9

 A lo largo de 10 minutos, se añaden gota a gota 7,0 g
 de una solución de tetracloruro de carbono que contiene
 10 % en peso/peso de cloro sobre una mezcla de 2,1 g de
10 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, 0,4 g
 de acetamida y 20 cc de cloroformo a la temperatura ambien-
 te. La mezcla se agita durante 30 minutos a la misma tempe-
 ratura y se filtra. El filtrado se lava con solución acuosa
15 saturada de bicarbonato sódico y después con agua, se seca
 y concentra. El residuo se disuelve en 20 cc de acetato de
 etilo y la solución se filtra. El filtrado se concentra a
 sequedad y se añade éter di-isopropílico al residuo. Se re-
 coge el precipitado por filtración dando 1,2 g de un polvo
20 amarillento pálido de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-2-cloro-
 metilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 104-
 105°C (desc.).

EJEMPLO 10

 Se disuelven 1,0 g de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-
25 (2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de
 2,2,2-tricloroetilo en 15 cc de dicloroetano y a la solución
 se añaden 0,1 g de acetamida. A la solución se añade gota
 a gota, entre -10° y -15°C, una solución de 0,11 g de diclo-
 ruro de azufre en 3 cc de dicloroetano y la solución se agi-
30 ta durante 30 minutos a esta temperatura. Se filtra y se
 concentra el filtrado. El residuo se recristaliza en éter

404 1976



1 dando 0,71 g de cristales incoloros de 6-(2-fenilacetamido)-
2-metil-2-clorometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroeti-
lo, p.f. 103-105°C.

EJEMPLO 11

5 Se disuelven 1,0 g de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-
(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de
2,2,2-tricloroetilo en 0,1 g de acetamida y a la solución se
añade gota a gota una solución de 0,17 g de monocloruro de
10 azufre en 5 cc de dicloroetano, entre -10° y -15°C. La mez-
cla se agita durante 80 minutos a esta temperatura, se lava
con agua, se seca y concentra. El residuo se cristaliza en
éter y después los cristales se recrystalizan en éter dando
480 mg de cristales incoloros de 6-(2-fenilacetamido)-2-
metil-2-clorometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroeti-
15 lo, p.f. 103-105°C.

EJEMPLO 12

Una mezcla de 0,64 g de cloruro de tionilo y 3 cc de
cloruro de metileno se añade gota a gota, entre -10° y unos
-15°C, a una solución de 5,05 g de 4-(benzotiazol-2-il)-
20 ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-
acetato de 2,2,2-tricloroetilo y 0,5 g de acetamida en
25 cc de cloruro de metileno absoluto y la mezcla se agita
a 0°C durante 3 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se
lava por este orden con agua, solución acuosa de bicarbona-
to sódico y agua, se seca y concentra. El residuo se cris-
25 taliza en una pequeña cantidad de éter dando 2,41 g de cris-
tales de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-2-clorometilpenam-3-
carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 102-105°C.

EJEMPLO 13

30 Se disuelven 0,76 g de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-



404197

1 (2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de
1-ciclopropiletilo en 15 cc de cloroformo y a la solución
se añaden 0,22 g de acetamida. A la solución agitada y en-
friada se añaden gota a gota 2,4 g de una solución de tetra-
5 cloruro de carbono que contiene 10 % en peso/peso de bromo
y después la mezcla se agita durante 15 minutos. Se filtra
la mezcla y el filtrado se lava con solución acuosa satura-
da de bicarbonato sódico y después con agua, se seca y con-
centra. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la so-
lución se filtra y concentra para dar como residuo 0,76 g
10 de un aceite de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-2-bromometil-
penam-3-carboxilato de 1-ciclopropiletilo.

Espectro infrarrojo (película líquida): 3500, 1780,
1730, 1660 cm^{-1} .

15

EJEMPLO 14

20

El 6-(2-fenoxiacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-
3-carboxilato de metilo, que es el mismo producto final del
Ejemplo 6, se obtiene de forma similar a la del Ejemplo 6
utilizando como compuesto de partida, en lugar de 4-(benzo-
tiazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-
oxoazetidín-1-acetato de metilo, uno de los siguientes com-
puestos:

25

(a) 4-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ditio-3-(2-feno-
xiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de me-
tilo;

(b) 4-Bencilditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo;

(c) 4-Fenilditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo;

30

(d) 4-(Tiazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -iso-

404197 16 DIC 1977



- 1 propenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo;
- (e) 4-(Benzoxazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -
isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo;
- (f) 4-(Quinoleín-2-il)-ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -
5 isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

EJEMPLO 15

Se disuelven 0,96 g de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-
[2-(tiofen-2-il)acetamido]- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-
acetato de 2,2,2-tricloroetilo en 15 cc de cloruro de meti-
10 leno y se añaden 0,09 g de acetamida. A la mezcla agitada
se añade una solución de tetracloruro de carbono que con-
tiene 10 % en peso/peso de bromo, mientras se enfría en un
baño de hielo. La mezcla se agita a esta temperatura duran-
te 1 hora y el precipitado se separa por filtración. El fil-
15 trado se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato
sódico y después con agua, se seca sobre sulfato magnésico
y se evapora dando como residuo 0,85 g de un aceite de
6-[2-(tiofen-2-il)acetamido]-2-metil-2-bromometilpenam-3-
carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

20 Espectro infrarrojo (película líquida): 3250, 1780,
1760, 1655 cm^{-1} .

EJEMPLO 16

A una solución de 0,164 g de 4-(benzotiazol-2-il)-
ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-
acetato de 4-hidroxí-3,5-di-terc-butílbencilo y 0,0135 g
25 de acetamida en 10 cc de cloruro de metileno, se añaden
gota a gota, mientras se enfría en un baño de hielo, 0,202 g
de una solución de tetracloruro de carbono que contiene
10 % en peso/peso de bromo. La mezcla se agita durante 1 ho-
30 ra a la misma temperatura y el precipitado se separa por



1 filtración. El filtrado se lava con una solución acuosa sa-
turada de bicarbonato sódico y después con agua, se seca y
concentra. El residuo se trata con éter absoluto y la solu-
ción etérea se filtra. Se concentra el filtrado y el resi-
5 duo se seca dando 0,12 g de cristales incoloros, de 6-(2-
fenilacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxilato de
4-hidroxi-3,5-di-terc-butilbencilo.

Espectro infrarrojo: 1786, 1744, 1660 cm^{-1} .

EJEMPLO 17

10 Se añaden 320 mg de hidrobromuro de perbromuro de pi-
ridinio a una mezcla de 670 mg de 4,4'-ditio-bis[3-(2-feno-
xiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de meti-
lo], 158 mg de piridina y 10 cc de 1,2-dimetoxietano. La
mezcla se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente
15 y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve
en acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lava
por este orden con agua, solución acuosa diluida de ácido
fosfórico, solución de bicarbonato sódico y agua, se seca y
concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de
20 sílice, utilizando cloroformo como eluyente. El eluato se
concentra para dar como residuo 360 mg de una sustancia
amorfa de 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-bromocefam-4-car-
boxilato de metilo.

Espectro infrarrojo (tetracloruro de carbono): 3450,
25 1794, 1745, 1703 cm^{-1} .

EJEMPLO 18

30 Se disuelven 2,0 g de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-
(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato
de metilo en 60 cc de dioxano seco y se añaden 0,51 g de
yodo. La mezcla se agita durante 42 horas a la temperatura



404197

1 ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se
disuelve en acetato de etilo y la solución de acetato de etilo
se filtra. El filtrado se lava con solución acuosa de
5 tiosulfato sódico y después con agua, se seca sobre sulfato
magnésico y se concentra. El residuo se purifica sometiéndolo
a cromatografía en gel de sílice, utilizando cloroformo
como eluyente, para dar 1,70 g de un aceite de 7-(2-fenoxi-
acetamido)-3-metil-3-yodocefam-4-carboxilato de metilo.

Espectro infrarrojo: 1780, 1740, 1693 cm^{-1} .

10

EJEMPLO 19

15

Se disuelven 123 mg de 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo en 5 cc de benceno absoluto y a la solución se añaden 40 mg de piridina y 80 mg de perbromuro de hidrobromuro de piridinio. La mezcla se agita durante 4 horas mientras se calienta ligeramente, se lava con agua y después con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, utilizando cloroformo como eluyente y el eluato se concentra dando como residuo 70 mg de un material amorfo de 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-bromocefam-4-carboxilato de metilo.

20

25

Este producto final es identificado mediante un espectro infrarrojo y un espectro RMN con el del Ejemplo 17.

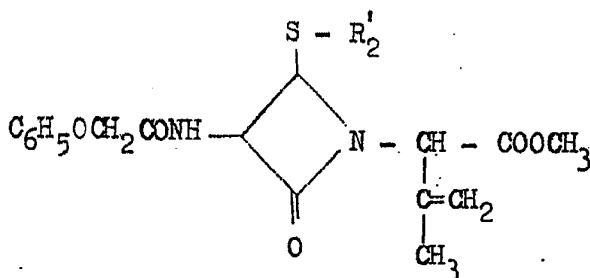
30

Se obtienen respectivamente los mismos productos finales de forma similar a la del Ejemplo 19 utilizando como material de partida los siguientes compuestos en lugar de 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

404197



1



5

Compuesto	R' ₂	Propiedad
a	benciltio-	aceite
b	feniltio-	aceite
c	tiazol-2-iltio-	aceite
d	benzoxazol-2-iltio-	aceite
e	quinoleín-2-iltio-	aceite

10

EJEMPLO 20

15

Se calienta a reflujo durante 40 minutos una mezcla de 247 mg de 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)-α-isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo, 89 mg de N-bromosuccinimida y 5 cc de benceno absoluto. La mezcla de reacción se trata de forma similar a la del Ejemplo 19 para dar 130 mg de un material amorfo de 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-bromocefam-4-carboxilato de metilo.

20

Este producto final es identificado mediante el espectro infrarrojo y el espectro RMN con el del Ejemplo 17.

EJEMPLO 21

25

Se disuelven 1,03 g de ácido 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)-α-isopropenil-2-oxoazetidín-1-acético en 10 cc de tetrahidrofureano y a esta solución se añaden 1,6 g de una solución de tetracloruro de carbono que contiene 10 % en peso/peso de bromo, mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla se agita durante 6 horas a esta misma temperatura y después se filtra. El disolvente se se-

30

404197



1 para del filtrado por destilación y el residuo se disuelve
en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se la-
va con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concen-
tra a presión reducida dando como residuo 0,8 g de un mate-
5 rial amorfo de ácido 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-bromo-
cefam-4-carboxamido.

Espectro infrarrojo (cloroformo): 3400, 1780, 1739,
1690 cm^{-1} .

EJEMPLO 22

10 A una mezcla de 530 mg de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-
3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato
de metilo, 120 mg de acetamida y 5 cc de tetrahidrofurano,
se añaden gota a gota, mientras se enfría en un baño de
hielo, 800 mg de una solución de tetracloruro de carbono
15 que contiene 10 % en peso/peso de bromo. La mezcla se fil-
tra 1 hora después y el filtrado se concentra a presión re-
ducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la so-
lución en acetato de etilo se lava por este orden con agua,
solución de bicarbonato sódico y agua, se seca y concentra
20 dando como residuo 430 mg de material amorfo de 6-(2-feno-
xiacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxilato de me-
tilo.

Espectro infrarrojo : 3350, 1785, 1748, 1690 cm^{-1} .

EJEMPLO 23

25 Los compuestos de la columna de la derecha de la si-
guiente Tabla se obtienen, respectivamente, haciendo reac-
cionar el compuesto de la columna de la izquierda de forma
similar a la de los ejemplos anteriores.

30

404197¹⁶



1

Productos de partida

Productos finales

4-(Benzotiazol-2-il)ditio-
3-[2-sidonon-3-il)acetami-
do]- α -isopropenil-2-oxoaze-
tidin-1-acetato de 2,2,2-
tricloroetilo

6-[2-(Sidonon-3-il)acetami-
do]-2-metil-2-bromometilpe-
nam-3-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo. Espectro in-
frarrojo (Nujol): 3300, 1780,
1750, 1700, 1640 cm^{-1}

5

4-(Benzotiazol-2-il)ditio-
3-(2-cianoacetamido)- α -iso-
propenil-2-oxoazetidín-1-
acetato de 2,2,2-tricloro-
etilo

7-(2-Cianoacetamido)-3-metil-
3-bromocefam-4-carboxilato
de 2,2,2-tricloroetilo. Es-
pectro infrarrojo (película
líquida): 3350, 1780, 1760,
1680 cm^{-1}

10

4-(Benzotiazol-2-il)ditio-
3-[2-(p-hidroxifenil)-2-(1-
ciclopropiletóxi)carbonilami-
no]- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-
acetato de 2,2,2-tricloroetilo

6-[2-(p-Hidroxifenil)-2-(1-
ciclopropiletóxi)carbonilami-
no]-2-metil-2-bromometilpe-
nam-3-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo. Espectro in-
frarrojo (Nujol): 3300, 1785,
1765, 1675 cm^{-1}

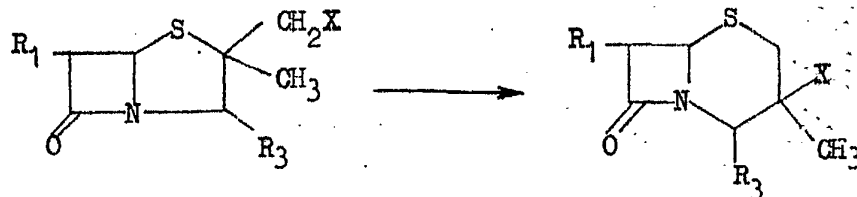
15

4-(Benzotiazol-2-il)ditio-
3-(2-cianoacetamido)- α -iso-
propenil-2-oxoazetidín-1-
acetato de 2,2,2-tricloro-
etilo

6-(2-cianoacetamido)-2-metil-
2-bromometilpenam-3-carboxi-
lato de 2,2,2-tricloroetilo.
Espectro infrarrojo (película
líquida): 3300, 1780, 2250,
1765, 1690 cm^{-1}

Reacción de:

20



EJEMPLO 1

25

Se disuelven 350 mg de 6-(2-fenoxiacetamido)-2-metil-
2-bromometilpenam-3-carboxilato de metilo en 10 cc de clo-
roformo y después la mezcla se deja en reposo durante 4
días y se purifica por cromatografía en gel de sílice dan-
do 200 mg de un material amorfo de 7-(2-fenoxiacetamido)-3-
bromo-3-metilcefam-4-carboxilato de metilo.

30

16 OCT 1962

404197



1

Espectro infrarrojo (tetracloruro de carbono): 3450, 1794, 1745, 1703 cm⁻¹.

EJEMPLO 2

5

Los compuestos de la columna de la derecha de la siguiente tabla se obtienen, respectivamente, haciendo reaccionar los compuestos de la columna de la izquierda de forma similar a la del Ejemplo 1:

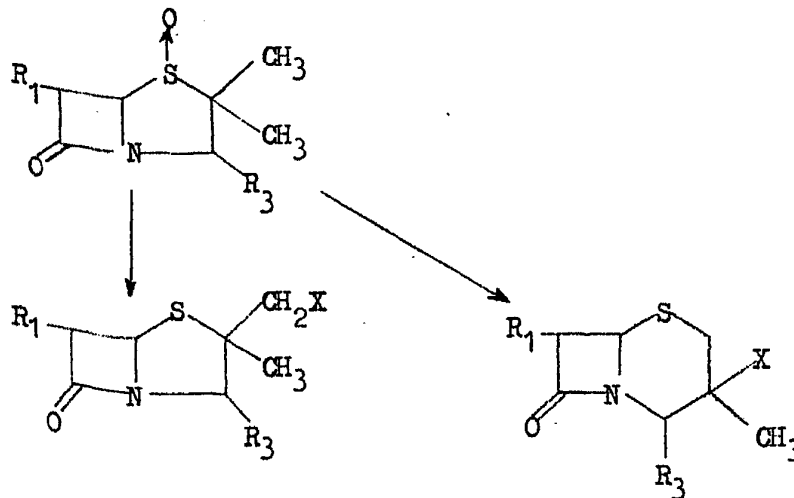
10

<u>Productos de partida</u>	<u>Productos finales</u>
6-(2-Fenoxiacetamido)-2-metil-2-yodometilpenam-3-carboxilato de metilo	7-(2-Fenoxiacetamido)-3-metil-3-yodo-cefam-4-carboxilato de metilo. Espectro infrarrojo: 1780, 1740, 1693 cm ⁻¹
Acido 6-(2-fenoxiacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxílico	Acido 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-bromocefam-4-carboxílico. Espectro infrarrojo: 3400, 1780, 1739, 1690 cm ⁻¹
6-[2-(Tiofen-2-il)acetamido]-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo	7-[2-(Tiofen-2-il)acetamido]-3-metil-3-bromocefam-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo. Espectro infrarrojo (película líquida): 3300, 1775, 1760, 1660 cm ⁻¹

15

Reacción de:

20



25

EJEMPLO 1

30

Se disuelven 0,96 g de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-

4041976



1 2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en
15 cc de 1,1,2-tricloroetano y a la solución se añaden
0,32 g de piridina y 0,12 g de hidrocioruro de piridina. La
mezcla se calienta a 100°C durante 3 horas, se enfría, se
5 lava con agua, se seca y después se concentra. El residuo
se somete a cromatografía en gel de sílice, empleando cloro-
formo como eluyente. El eluato se concentra dando como re-
siduo 0,09 g de cristales de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-
2-clorometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,
10 p.f. 104-105°C.

EJEMPLO 2

Se disuelven 1,46 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-
2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo en 20 cc de 1,1,2-
tricloroetano y a la solución se añaden 0,80 g de piridina
15 y 0,24 g de hidrocioruro de piridina. La mezcla se calienta
a 95°C durante 6 horas, se enfría, se seca y concentra. El
residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, emplean-
do cloroformo como eluyente. El eluato se concentra dando
como residuo 0,24 g de un aceite de 6-(2-fenoxiacetamido)-
2-metil-2-clorometilpenam-3-carboxilato de metilo.
20

Espectro infrarrojo (cloroformo): 3400, 1788, 1747,
1690 cm⁻¹.

EJEMPLO 3

Se disuelven 2,01 g de 1-óxido de 6-[N-(2,2,2-tricloro-
25 roetoxicarboxi)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carbo-
xilato de 2,2,2-tricloroetilo en 15 cc de 1,1,2-tricloroeta-
no y después se añaden a la solución 0,6 g de piridina y
0,18 g de hidrocioruro de piridina. La mezcla se calienta a
95°C durante 6 horas y después se trata de forma similar a
30 la del Ejemplo 1 para dar 150 mg de un polvo de 6-[N-(2,2,2-

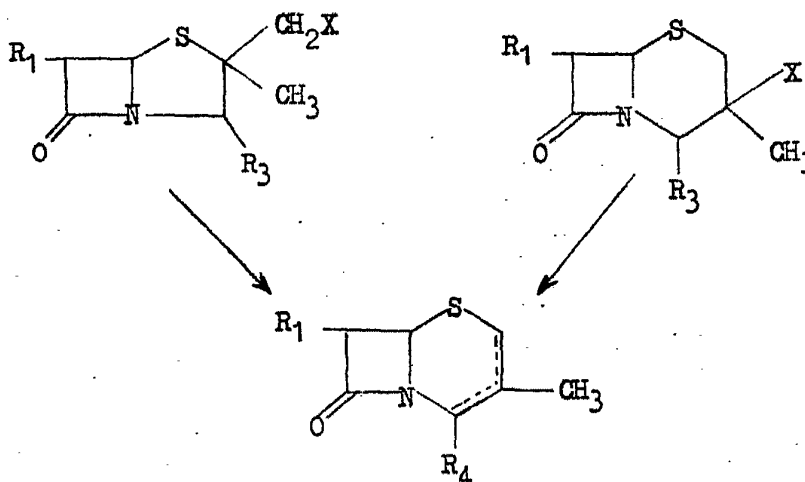
404197⁷⁶



1 tricloroetoxicarbonil)-fenilglicil]amino-2-metil-2-clorome-
tilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 90-93°C

Reacción de:

5



10

15

EJEMPLO 1

20

Se calienta a reflujo durante 6,5 horas una mezcla de 210 mg de 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-bromocefam-4-carboxilato de metilo en 5 cc de acetonitrilo y 100 mg de acetato sódico anhidro. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución se lava con agua, se seca y después se concentra. El residuo se cristaliza en una mezcla de éter y metanol dando 40 mg de cristales de 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo, p.f. 124-125°C.

25

EJEMPLO 2

30

Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 0,25 g de 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-yodocefam-4-carboxilato de metilo en 10 cc de acetonitrilo seco y 45 mg de acetato sódico y después se concentra. El residuo se mezcla con agua y se extrae con cloroformo. La capa de cloro-

404197



1 formo se lava con una solución acuosa de tiosulfato sódico
y después con agua, se seca y concentra. El residuo se so-
mete a cromatografía en gel de sílice y se eluye con cloro-
formo dando 50 mg de cristales de 7-(2-fenoxiacetamido)-3-
5 metil-3-cefam-4-carboxilato de metilo, p.f. 124-125°C.

EJEMPLO 3

Se enfría a una temperatura comprendida entre -40° y
-50°C una solución de 860 mg de ácido 7-(2-fenoxiacetamido)-
3-metil-3-bromocefam-4-carboxílico en 20 cc de diclorometano
10 seco y se añaden respectivamente piridina y 4,7 g de una
solución de cloruro de tionilo al 10 % en diclorometano. La
mezcla se agita entre -40° y -50°C durante 1 hora y después
a la temperatura ambiente durante la noche y se vierte sobre
agua de hielo, agitando durante 30 minutos. La capa de di-
15 cloroetano se extrae con solución acuosa de bicarbonato só-
dico y la capa acuosa se acidula con ácido fosfórico y ex-
trae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se
lava con agua, se seca, se trata con carbón en polvo y des-
pués se concentra dando 80 mg de cristales de ácido 7-(2-
20 fenoxiacetamido)-3-metil-3-cefam-4-carboxílico, p.f. 172-
175°C.

EJEMPLO 4

Se calienta a reflujo durante 2,5 horas una mezcla de
0,54 g de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-
25 carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 5 cc de cloroformo y
0,16 g de piridina. La mezcla de reacción se lava con agua,
se seca sobre sulfato magnésico y después se concentra. El
residuo se cristaliza en éter dando 0,34 g de cristales de
7-(2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefam-4-carboxilato de 2,2,2-
30 tricloroetilo, p.f. 161-162°C.

404197

76



1

EJEMPLO 5

5

10

Se calienta a reflujo durante 4,5 horas una mezcla de 0,43 g de 6-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)fenilglicil]amino-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 0,09 g de piridina seca y 10 cc de cloroformo seco. Se separa la capa de cloroformo, se lava con agua, se seca y después se concentra. El residuo se recrystaliza en éter dando 0,23 g de agujas de 7-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)fenilglicil]amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 99-100,5°C.

15

EJEMPLO 6

20

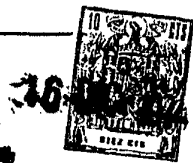
Se calienta a reflujo durante 10 horas una mezcla de 500 mg de 6-(2-fenoxiacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 10 cc de cloroformo y 170 mg de piridina. Después de enfriar, la mezcla de reacción se lava con agua, ácido fosfórico diluido y agua, por este orden, se seca y después se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice y se eluye para dar un aceite. El aceite se cristaliza en una mezcla de acetona y éter de petróleo dando 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 111-113°C.

25

EJEMPLO 7

30

Se suspenden 429 mg de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxílico en 10 cc de benceno seco y 400 mg de piridina y a la suspensión se añaden 5 cc de cloruro de trimetilsililo. La mezcla se agita durante hora y media a la temperatura ambiente y a la misma se añaden 400 mg de piridina. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, se mezcla con 30 cc de acetato de etilo, se



404197

1 lava con ácido fosfórico diluido y después con una solución
acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y concentra. Se
añade al residuo una pequeña cantidad de acetato de etilo
y el precipitado se recoge por filtración dando 250 mg de
5 cristales de ácido 7-(2-fenoxiacetamido)-3-metil-3-cefem-4-
carboxílico, p.f. 170,5-172°C.

EJEMPLO 8

10 Se calienta a reflujo durante 3,5 horas una mezcla
de 0,50 g de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-2-clorometilpe-
nam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en 7 cc de 1,1,2-
tricloroetano y 0,16 g de piridina. Después de enfriar, la
mezcla de reacción se lava con agua, se seca y después se
concentra a presión reducida. El residuo se somete a cro-
matografía en gel de sílice y se eluye con cloroformo. Se
15 concentra el eluato y el residuo se cristaliza en éter dan-
do 0,12 g de cristales de 7-(2-fenilacetamido)-3-metil-3-
cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 161-162°C.

EJEMPLO 9

20 De forma similar a la del Ejemplo 8, se obtiene el mis-
mo producto final que en este ejemplo, 7-(2-fenilacetamido)-
3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f.
161-162°C, utilizando 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-2-cloro-
metilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y picolina,
dimetilanilina o quinoleína en lugar de piridina.

EJEMPLO 10

25 Se calienta a reflujo durante 3 horas una solución de
0,5 g de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-2-bromometilpenam-3-
carboxilato de 1-ciclopropiletilo y 0,20 g de piridina en
12 cc de benceno. Después de enfriar, la capa bencénica se
lava con agua, se seca y después se concentra. El residuo
30

404197⁷⁶ 08 87



1 se somete a cromatografía en gel de sílice dando 0,26 g de
cristales de 7-(2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 1-ciclopropiletilo, p.f. 108-112°C.

EJEMPLO 11

5 Se disuelven 0,85 g de 6-[2-(tiofen-2-il)acetamido] -
2-metil-2-bromometilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloro-
etilo en 12 cc de benceno y a la solución se añaden 0,24 g
de piridina. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 ho-
ras, se lava con agua, se seca y concentra. Al residuo se
10 añade éter y el precipitado se recoge por filtración dando
0,41 g de cristales de 7-[2-(tiofen-2-il)-acetamido]-3-me-
til-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f.
151-152°C.

EJEMPLO 12

15 Se disuelven 0,12 g de 6-(2-fenilacetamido)-2-metil-
2-bromometilpenam-3-carboxilato de 4-hidroxi-3,5-di-terc-
butilbencilo en 2 cc de benceno y se añaden a la solución
0,032 g de piridina. La mezcla se calienta a reflujo duran-
te 2 horas y se filtra. El filtrado se lava con agua, se
20 seca y concentra dando como residuo 0,074 g de un polvo de
7-(2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 4-hi-
droxi-3,5-di-terc-butilbencilo.

Espectro infrarrojo: 1780, 1730, 1665 cm⁻¹.

EJEMPLO 13

25 Los siguientes compuestos se obtienen respectivamente
de forma similar a los de los ejemplos anteriores:

(a) Ester con acetoxima de ácido 7-(2-fenoxiacetamido)-
3-metil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 188-189°C.

30 (b) 7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-3-metil-3-cefem-
4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 165-167°C.

404197



1 (c) 7-(2-Acetoxi-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Espectro infrarrojo (cloroformo): 3430, 1784, 1740, 1700 cm^{-1} .

5 (d) Ester con 1-óxido de 2-piridinmetanol de ácido 7-(2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro infrarrojo (Nujol): 1770, 1725, 1678 cm^{-1} .

10 (e) Ester con 1-óxido de 2-piridinmetanol de ácido 7-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)fenilglicil]amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro infrarrojo (Nujol): 3300, 1780, 1730, 1685 cm^{-1} .

(f) Acido 7-(2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 190-194°C (desc.).

15 (g) 7-(2-Fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metiltiometilo.

Espectro infrarrojo (Nujol): 3250, 1770, 1720, 1660 cm^{-1} .

20 (h) 7-(2-Fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2-piridilmetilo.

Espectro infrarrojo (Nujol): 3250, 1770, 1720, 1650 cm^{-1} .

25 (i) 7-[N-(1,1-Dimetilpropoxicarbonil)fenilglicil]-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Espectro infrarrojo (Nujol): 3430, 1785, 1695 cm^{-1} .

(j) 7-[N-(1-Ciclopropiletoxicarbonil)fenilglicil]amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 111-112°C.

30 (k) Acido 7-[N-(1-ciclopropiletoxicarbonil)fenilglicil]-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 165-170°C.



404 197

- 1 (l) 7-(2-Fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, p.f. 191-193°C.
- (m) 7-(2-Fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, p.f. 151-152°C.
- 5 (n) 7-(2-Fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de benzoilmetilo, p.f. 184-190°C.
- (o) 7-(2-Fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-bromobenzoilmetilo, p.f. 194-198°C.
- (p) 7-(2-Fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo, p.f. 120-123°C.
- 10 (q) 7-[2-(Sidonon-3-il)acetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 116-119°C.
- (r) 7-(2-Cianoacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 154-159°C.
- 15 (s) 7-[2-(p-Hidroxifenil)-2-(1-ciclopropiletoksi)carbo- nilaminoacetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

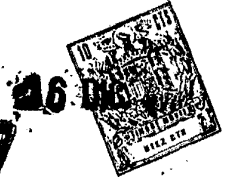
Espectro infrarrojo (película líquida) 3300, 1775, 1740, 1675, cm^{-1} .

20 Pueden introducirse o efectuarse muchos cambios y modificaciones de las reacciones aquí descritas sin apartarse del espíritu o alcance de la invención. Por ejemplo, durante las diversas reacciones, si los grupos R_3 o R_4 son radicales carboxi o radicales de derivados carboxi, estos radicales experimentan una conversión intermedia o completa a otras formas de radicales carboxi o derivados de carboxi. Por ejemplo, si R_3 o R_4 es el radical COCl , el radical se convertirá en $-\text{COOH}$. Análogamente, si R_3 o R_4 es un radical carboxi, en presencia de cloruro de trimetilsililo, el grupo carboxi será convertido en un grupo

25

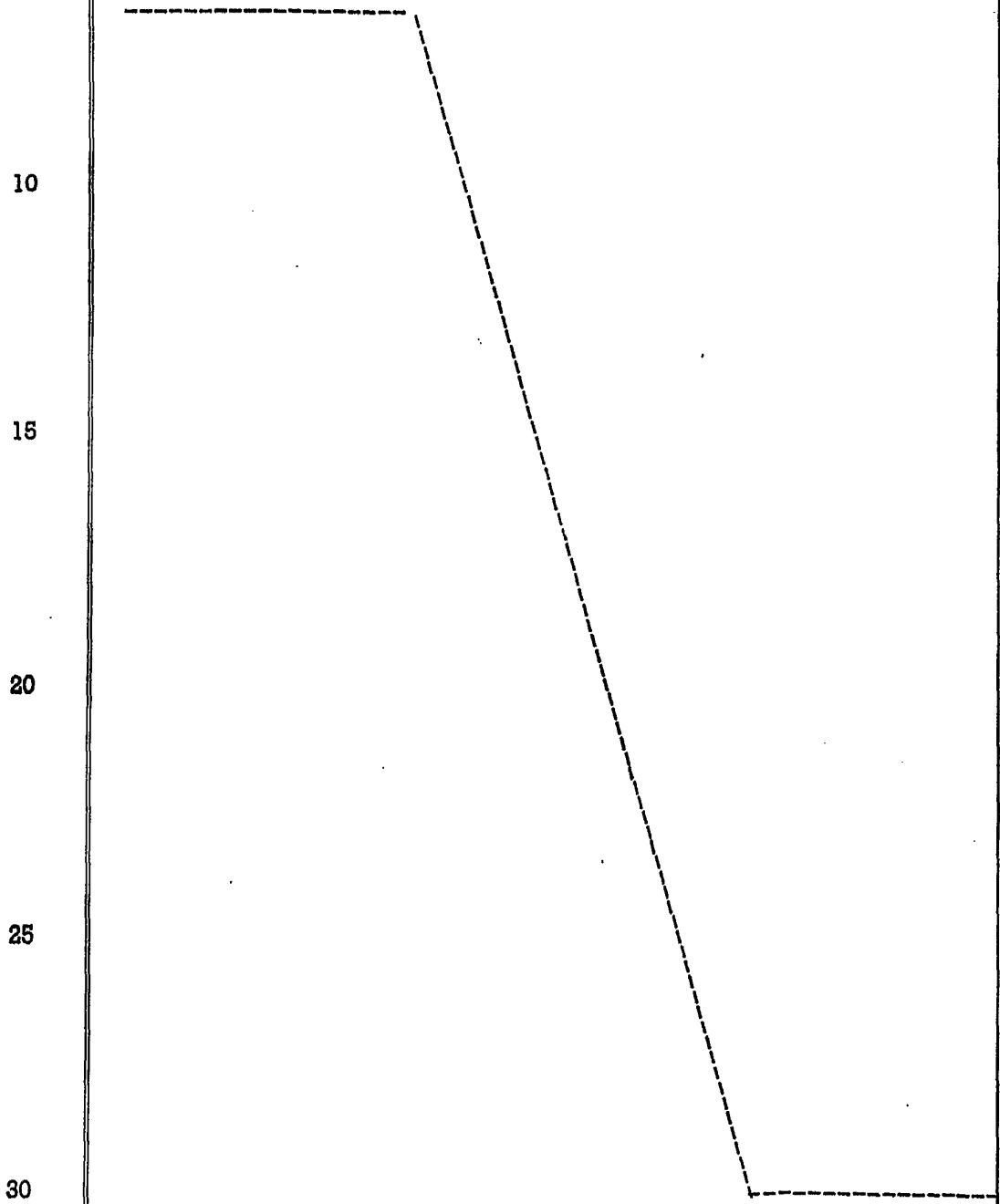
30 $-\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$, que después puede ser reconvertido de nuevo

404197



1 en un grupo -COOH por tratamiento con agua. Por consiguien-
te, debe quedar claro que la invención no debe considerarse
5 limitada nada más que por las reivindicaciones del apén-
dice.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:



404197

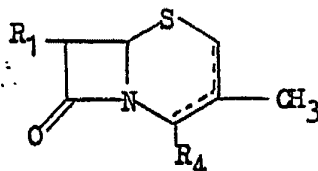


REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la producción de un compuesto derivado de 2-cefema o de 3-cefema de fórmula:

5

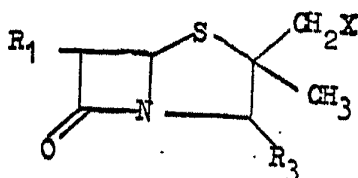


10

donde R₁ representa un radical amino sustituido o no sustituido, las líneas de puntos indican la estructura de enlaces alternativa para dar los isómeros 3-cefema o 2-cefema y R₄ representa hidrógeno o un radical seleccionado entre el grupo formado por carboxi, carboxi protegido, éster, amida de ácido, anhídrido, haluro de ácido, azida y sal carboxi, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar con un reactivo aceptor de ácido halohídrico un derivado halogenado de penama de fórmula:

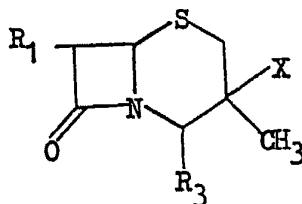
15

20



un derivado halogenado de cefama de fórmula:

25



30

donde X representa un átomo de halógeno, R₃ representa un radical seleccionado entre el grupo formado por carboxi, carboxi protegido, éster, amida de ácido, anhídrido, haluro de ácido, azida y sal carboxi y R₁ es el definido anterior-





404197

1 mente, o mezclas de los mismos.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho reactivo aceptor de ácido halohídrico está seleccionado entre el grupo formado por un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, un acetato de metal alcalino, óxido de plata, trialquilamina, N,N-dimetil-
5 lanilina, N-fenilmorfolina, N,N-dimetilbencilamina, piridina, picolina, colidina, quinoleína, una sal de amonio cuaternario, una resina básica cambiadora de ión y haluro de litio.
10

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho reactivo aceptor de ácido halohídrico se emplea en cantidad suficiente para solvatar a las sustancias reaccionantes.
15

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN COMPUESTO DERIVADO DE 2-CEFEMA O DE 3-CEFEMA.
20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de Junio de 1.972

BERNARDO UNGRIA
p.p.

25

30