



408438

f.c. 21-5-75

Int. Cl.: C07D//A61K

Nº 408.438

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED.

RESIDENCIA: BEECHAM HOUSE - GREAT WEST ROAD.

BRENTFORD.-MIDDX.- INGLATERRA.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE CEF-3-EMAS SUSTITUIDAS Y CEF-3-EM-

SULFOXIDOS.

Prioridad: Patente n.º del

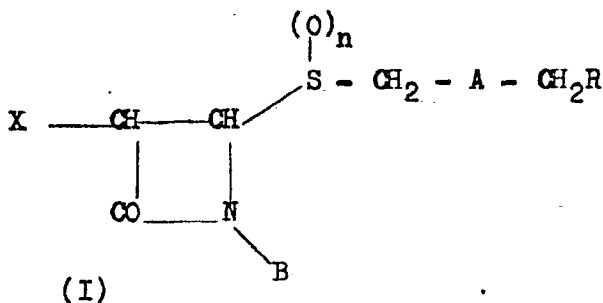
408438



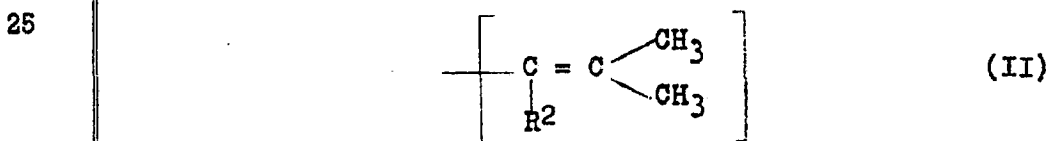
1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
 obtención de cef-3-emas sustituidas que tienen valor como
 productos intermedios en la síntesis de análogos de la cefa-
 losporina antimicrobiallymente activos. La invención es descri-
 5 ta en la Parte C de esta memoria. Las Partes A y B se refie-
 ren a materiales de partida y a un procedimiento para su
 preparación mientras que las Partes D y E se incluyen para
 demostrar la utilidad de los compuestos de esta invención
 como productos intermedios.

10 PARTE A

En otra parte ya hemos descrito un procedimiento pa-
 ra la preparación de azetidín-2-onas sustituidas de fórmu-
 la (I)



15 donde n representa 0 ó 1, X representa un grupo amino o un
 grupo amino sustituido; R representa hidrógeno o un radical
 orgánico; A representa un grupo carbonilo $>\text{C}=\text{O}$ o un gru-
 20 po cetal $\begin{array}{c} \diagup \text{G} \diagdown \\ \text{OR}^1 \quad \text{OR}^1 \end{array}$, donde R^1 representa un grupo alquilo
 C_1-C_3 ; y B representa (i) hidrógeno (ii) un grupo de fórmu-
 mula (II):



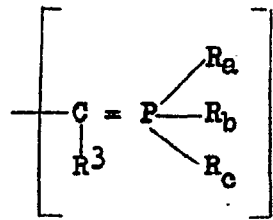
25 donde R^2 representa un grupo ácido carboxílico esterificado,
 (iii) un grupo de fórmula (III) o (IIIA)

30

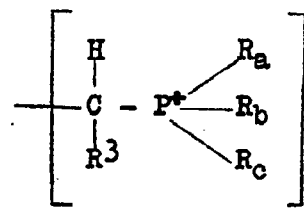
408438



1



(III)

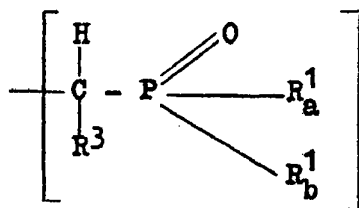


(IIIA)

5

donde R³ es un grupo ácido carboxílico esterificado y R_a, R_b y R_c son cada uno de ellos los grupos alquilo inferior, arilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o (iv) un grupo de fórmula (IIIB):

10

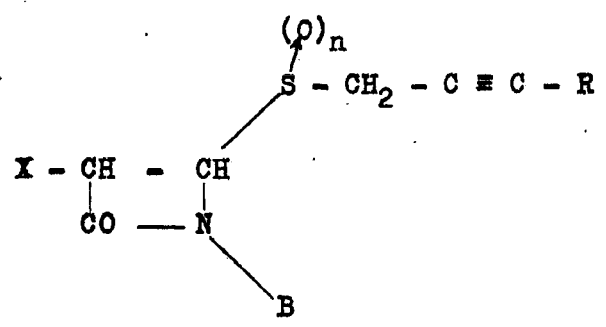


(IIIB)

15

donde R³ es un grupo ácido carboxílico esterificado y R_a¹ y R_b¹ son grupos alcoxi o aralcoxi, sustituidos o no sustituidos; cuyo procedimiento consiste en: (1) (cuando ha de prepararse un compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo carbonilo), hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

20



(IV)

25

donde n, X, B y R son los definidos al tratar de la fórmula (I), con una amina primaria o secundaria y, si la enamina intermedia resultante no se hidroliza espontáneamente, someter posteriormente la enamina intermedia resultante a hidrólisis ácida para formar el compuesto deseado de fórmula (I) o (2) (de nuevo cuando se ha de preparar un compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo carbonilo) hacer

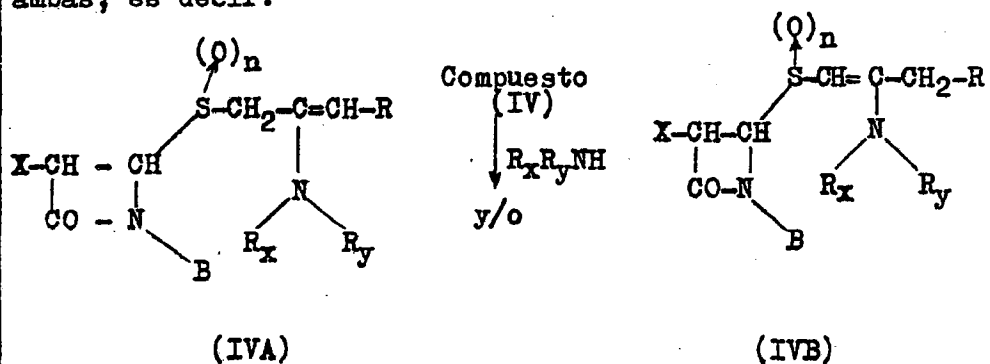
30

408438

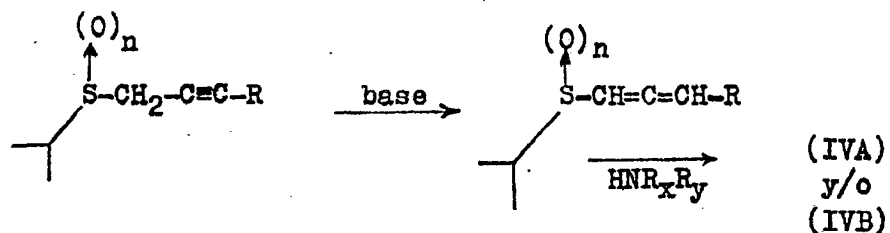


1 reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con agua en presen-
 2 cia de una fuente de iones mercúricos como catalizador o
 3 (3) (cuando se ha de preparar un compuesto de fórmula (I)
 4 donde A es un grupo cetal) hacer reaccionar un compuesto de
 5 fórmula (IV) con un alcohol inferior, en presencia de una
 6 fuente de iones mercúricos como catalizador.

7 La reacción del compuesto acetilénico (IV) con la
 8 amina primaria o secundaria en la etapa (1) puede producir
 9 una de las dos posibles enaminas intermedias o una mezcla de
 10 ambas, es decir:



16 Además, se cree que la formación de las enaminas a
 17 partir de compuestos acetilénicos (IV) puede transcurrir
 18 (por lo menos en algunos casos) a través de un aleno inter-
 19 medio.



26 El procedimiento descrito en el párrafo anterior pro-
 27 duce azetidín-2-onas sustituidas de fórmula (I).

28 En la fórmula (I) el grupo X ha sido definido como
 29 un grupo amino o amino sustituido. El término "grupo amino
 30 sustituido" incluye los grupos monosustituidos y disustitui-
 dos.



1 Los compuestos de fórmula (I) se preparan a partir
de compuestos de fórmula (IV) como materiales de partida. El
grupo X de los compuestos (IV) debe sobrevivir a las condi-
5 ciones de reacción para terminar como grupo X en los compues-
tos (I). Como los grupos amino libres o los grupos amino pro-
tonados tienen tendencia a ser algo reactivos, no siempre es
deseable efectuar la reacción utilizando compuestos (IV) don-
de X sea uno cualquiera de estos grupos. Preferiblemente el
material de partida (IV) es aquél donde el grupo X es un gru-
10 po amino sustituido. La identidad de los sustituyentes no es
crítica, pero naturalmente debe ser tal que todo el grupo
amino sustituido X sea estable bajo las condiciones particu-
lares de reacción elegidas. Si el grupo amino sustituido par-
ticular elegido puede ser convertido en un grupo amino libre
15 sin romper el anillo de β -lactama de los compuestos (I), en-
tonces puede ser preferible preparar los compuestos (I) don-
de X es un grupo amino libre, partiendo del compuesto (IV)
donde X es un grupo amino sustituido y posteriormente sepa-
rar los sustituyentes. Son ejemplos de grupos amino sustitui-
do X que pueden estar presentes en los materiales de partida
20 (IV) y que, después de la reacción para producir los compues-
tos (I), pueden ser convertidos en grupos amino libres los
siguientes: trifenilmetilamino (siendo separable el grupo
trifenilmetilo por hidrólisis ácida o hidrogenación catalí-
tica); terc-butoxicarbonilamino (separable por tratamiento
25 con un ácido anhídrido); tricloroetoxicarbonilamino (separa-
ble por reducción con cinc y ácido acético), grupos acilami-
no, v.g. fenilacetilamino o fenoxiacetilamino (separable, si
se desea, enzimáticamente o por procesos químicos conocidos).

30 Refiriéndonos de nuevo a los productos del procedi-

408438

- 6 -



1 miento antes descrito, es decir, las azetidín-2-onas susti-
tuídas (I), se observará que el grupo B es hidrógeno o uno
de los grupos (II), (III) (IIIA) o (IIIB). Cuando B es un
grupo de fórmula (II), (III), (IIIA) o (IIIB), los grupos
5 R^2 y R^3 han sido definidos como grupos de ácido carboxílico
esterificado. De nuevo, este grupo ácido carboxílico esteri-
ficado no toma parte en la reacción antes descrita y su iden-
tidad en este aspecto no es crítica. Sin embargo, los com-
puestos más versátiles (I) se obtienen cuando R^2 y R^3 son
10 grupos ácido carboxílico esterificado que pueden ser fácil-
mente convertidos en los grupos ácido carboxílico libre sin
daño para el resto de la molécula. Como ejemplos de estos
ésteres citaremos los ésteres terc-butílico y p-metoxibencíli-
co (ambos separables con un ácido fuerte anhidro como ácido
15 trifluoroacético). Sin embargo, en otras ocasiones, quizá
pueden emplearse ésteres menos fácilmente separables, v.g.
ésteres o tioésteres alquílicos inferiores (por ejemplo és-
teres o tioésteres metílico, etílico o propílico); ésteres
o tioésteres aralquílicos (por ejemplo ésteres o tioésteres
20 bencílicos, bencílicos sustituidos o benzohidrílicos); és-
teres o tioésteres arílicos (v.g. ésteres o tioésteres fení-
licos o fenílicos sustituidos); ésteres aciloxialquílicos
(por ejemplo, ésteres acetoximetílicos o pivaloiloximetíli-
cos).

25 El grupo R en los materiales de partida de fórmula
(IV) (y por lo tanto también en los productos finales de
fórmula (I)) ha sido ampliamente definido como hidrógeno o
un grupo orgánico. Encontramos que seleccionando las condi-
ciones de reacción y los materiales de partida cuidadosamen-
te, la reacción antes descrita puede ser efectuada con una
30

408438

- 7 -



1 amplia gama de grupos orgánicos R presentes en los materiales
de partida. Más adelante, diremos más sobre la relación en-
tre el grupo R y las condiciones de reacción pero por ahora
será suficiente indicar que, en general, R puede ser hidró-
5 geno, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo susti-
tuído o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido o
un grupo heterocíclico que puede contener sustituyentes en
el anillo. En particular, R puede ser un grupo alquilo o ci-
cloalquilo C₁ a C₆ no sustituido; un grupo fenilo; un grupo
10 fenilalquilo donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 áto-
mos de carbono, un grupo alcoxialquilo de 1 a 4 átomos de
carbono en cada radical alquilo o un grupo heterocíclico mo-
nocíclico.

En los párrafos anteriores, se ha hecho referencia a
15 la relación entre las condiciones de reacción y la identidad
de los diversos grupos sobre el material de partida (IV). An-
tes de discutir esta relación con alguna profundidad, se ob-
servará que las "fuentes de iones mercurícos" adecuadas, úti-
les en las etapas (2) y (3) del procedimiento descrito an-
teriormente, son sulfato mercuríco en ácido sulfúrico diluí-
do; cloruro mercuríco en piperidina, morfolina o pirrolidi-
na; acetato mercuríco; mercuriacetamida; p-toluensulfonamida
de mercurio y una resina de poliestireno impregnada de mercurio
20 en ácido acético acuoso. Empleando agua como sustancia
reaccionante, es decir en la etapa (2) del procedimiento an-
25 tes descrito, es conveniente incluir en la mezcla de reac-
ción un disolvente orgánico para el material de partida (IV),
como alcohol inferior, ácido acético, acetona, dioxano, ace-
tato de etilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o tetrahi-
drofurano. En general, la adición de agua al triple enlace
30

408438

- 8 -



1 se produce más fácilmente que la de un alcohol. Por lo tan-
to, cuando se encuentran presentes agua y alcohol, la ceto-
na (I: A =>C=O) es habitualmente el producto principal aun-
que también puede formarse algo de cetal (I: A = >C<OR¹),
5 especialmente si la cantidad de alcohol presente supera con
mucho a la del agua.

10 Cuando se desea obtener el cetal como producto prin-
cipal, la cantidad de agua presente debe mantenerse en un
valor mínimo y es conveniente emplear el alcohol como disol-
vente así como sustancia reaccionante. La adición del alca-
nol al triple enlace del compuesto (IV) puede ser cataliza-
da por los compuestos de mercurio anteriormente mencionados.
Alternativamente, un catalizador específico que reduce al
mínimo el riesgo de hidrólisis puede formarse calentando
15 momentáneamente óxido mercuríco rojo, complejo de éter-tri-
fluoruro de boro, ácido tricloroacético y el alcohol infe-
rior apropiado.

20 La adición de agua o alcohol inferior al triple en-
lace puede realizarse a temperaturas comprendidas entre 0°
y 100°C, pero transcurre más rápidamente a las temperaturas
más altas.

25 Se observará que el procedimiento antes descrito de-
fine dos métodos para la preparación de compuestos de fór-
mula (I) donde A es el grupo carbonilo. En el primero, el
sulfuro o sulfóxido acetilénico (IV) se hace reaccionar con
una amina primaria o secundaria para formar un compuesto de
enamina, que después se hidroliza espontáneamente para for-
mar el producto deseado o es sometido a hidrólisis ácida
para formar el producto deseado. Algunas veces, la hidróli-
sis se efectúa simplemente sometiendo el compuesto de ena-
30



408438

1 mina a cromatografía en gel de sílice. En el segundo, el
sulfuro o sulfóxido acetilénico (IV) es hidratado con agua
en presencia de iones mercúricos.

5 Cuando se hace reaccionar el sulfuro o sulfóxido
(IV) con una amina primaria o secundaria, hemos encontrado
que la reacción transcurre mucho más rápidamente con el
sulfóxido (IV: $n = 1$) que con el sulfuro (IV: $n = 0$). Las
aminas preferidas son aminas cíclicas secundarias como piperidina,
morfolina y pirrolidina, pero pueden utilizarse en
10 ocasiones, especialmente con los sulfóxidos, otras aminas
secundarias como dimetilamina, dietilamina, dibencilamina
y aminas primarias como etilamina, n-butilamina, bencilami-
na, ciclohexilamina y terc-butilamina.

15 Cuando se hacen reaccionar el sulfuro o el sulfóxido
(IV) con agua en presencia del catalizador mercúrico, ya se
ha dicho que la identidad de los grupos X, B y R en los ma-
teriales de partida influye en la elección del catalizador.

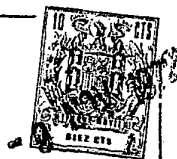
20 Cuando el catalizador es sulfato mercúrico/ácido
(en metanol, por ejemplo), la presencia de ácido hace esen-
cial que los grupos X y R en los compuestos (IV) sean esta-
bles a los ácidos. El sistema formado por resina de polies-
tireno impregnada de mercurio/ácido acuoso parece ser útil
en las mismas circunstancias que el HgSO_4/H^+ , aunque es me-
nos activo.

25 Cuando el catalizador es acetato mercúrico, mercuria-
cetamida o p-toluensulfonamida de mercurio, los grupos X y
R en el material de partida (IV) no tienen que ser estables
a los ácidos, pero estos catalizadores parecen ser eficaces
solamente cuando $R = \text{H}$.

30 El catalizador formado calentando momentáneamente

408438

- 10 -



1 una mezcla de óxido mercúrico rojo, complejo de éter-tri-
fluoruro de boro, ácido tricloroacético y el alcohol infe-
rior apropiado parece ser eficaz solamente con los compues-
tos (IV) donde X es estable a los ácidos y R es H.

5 Si se desea, también pueden incluirse sales mercúri-
cas en el procedimiento que consiste en tratar el derivado
acetilénico (IV) con una amina primaria o secundaria para
formar una enamina, que a su vez experimenta hidrólisis a
la cetona (I: A = CO). Este procedimiento es ilustrado por
10 el uso de cloruro mercúrico en piperidina. En ciertos casos,
especialmente cuando R es H y n es 0, las reacciones que so-
lamente ocurren calentando cuando se utiliza piperidina so-
la, tienen lugar a la temperatura ambiente cuando se inclu-
ye cloruro mercúrico. En otros casos, especialmente cuando
15 R es un radical orgánico, el uso de una sal de mercurio en
combinación con una amina primaria o secundaria ofrece al
parecer pocas o ninguna ventaja sobre el uso de la amina
sola.

20 Para resumir, el procedimiento más generalmente uti-
lizado para convertir el derivado acetilénico (IV) en la
correspondiente cetona (I, A = CO) es la reacción con una
amina primaria o secundaria, sola o en presencia de una sal
mercúrica, seguida de hidrólisis ácida muy suave de la ena-
mina intermedia. Este procedimiento es especialmente venta-
25 joso cuando X es un grupo lábil a los ácidos, como tritil-
amino. La adición al triple enlace se produce más rápida-
mente cuando n = 1 que cuando n = 0 y, en ciertos casos,
como cuando R es metilo, etilo o bencilo, solamente ocurre
a una velocidad apreciable cuando n = 1.

30 La adición directa de agua al triple enlace en pre-

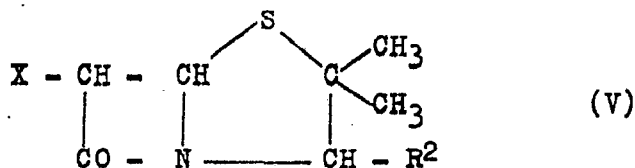


1 sencia de un compuesto de mercurio como catalizador es útil
principalmente cuando R es H y, si se emplea condiciones
ácidas, cuando X es estable a los ácidos.

5 Además, el sistema $HgCl_2$ /piperidina no es eficaz con
ciertos compuestos (IV) donde B es H. Si, en cualquier ca-
so, se desea preparar compuestos (I) donde n es 0 (es decir,
el sulfuro) y el procedimiento antes descrito solamente per-
mite la preparación de los compuestos correspondientes don-
de n es 1 (es decir, el sulfóxido), entonces el sulfóxido
10 puede ser convertido en el sulfuro por métodos conocidos
para la reducción de sulfóxidos de penicilina o de cefalos-
porina a las penicilinas y cefalosporinas de origen. Estos
métodos están descritos, por ejemplo, en la patente belga
nº 737.121.

15 Los materiales de partida de fórmula (IV) se obtie-
nen por diversos métodos, como resultará evidente de la des-
cripción siguiente:

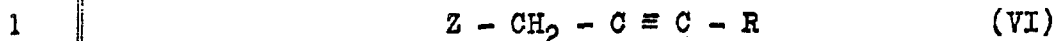
20 Los compuestos de fórmula (IV) donde n es 0, B es
un grupo de fórmula (II), X es un grupo amino sustituido y
R es el definido al hablar de la fórmula (I), pueden ser
preparados por un procedimiento que consiste en hacer reac-
cionar un derivado de ácido penicilánico de fórmula (V):



25 donde X es un grupo amino sustituido y R^2 es el definido en
la fórmula (I), en un medio líquido sustancialmente anhidro,
con una base fuerte que no escinda el anillo de β -lactama
del derivado de ácido penicilánico (V) y un reactivo de fór-
mula (VI):
30

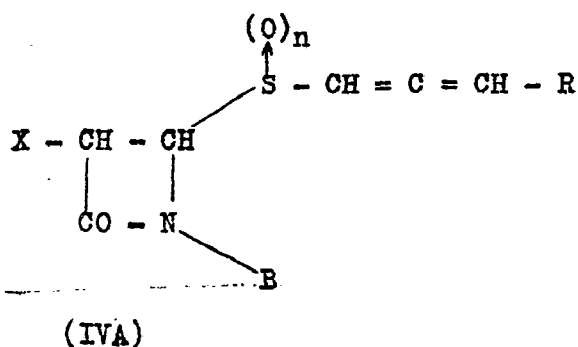
408438

- 12 -



donde R es el definido al tratar de la fórmula (I) y Z es un átomo o grupo reactivo que efectúa la introducción del grupo $[-CH_2 - C \equiv C - R]$ sobre el átomo de azufre. Esta reacción generalmente produce un material de partida de fórmula (IV) donde n es 0, B es un grupo de fórmula (II) y X y R son los definidos al tratar de la fórmula (I). Sin embargo, con algunas bases y con algunos de los compuestos (VI), puede producirse la transposición del enlace múltiple, de manera que el producto resultante es en realidad una mezcla de materiales de partida (IV) y (IVA):

10



15

20

donde n es 0, B es grupos de fórmula (II) y X y R son los definidos al tratar de la fórmula (I). Estos dos productos pueden ser identificados espectroscópicamente y, si se desea, pueden ser separados por medios convencionales como cromatografía. Sin embargo, puede no ser necesario aislar los isómeros, ya que algunas veces la mezcla puede ser empleada en el procedimiento de esta invención.

25

Las bases fuertes adecuadas que pueden ser utilizadas para escindir el anillo de tiazolidina de los compuestos (V) son los hidruros de metales alcalinos, especialmente hidruro sódico, los alcóxidos terciarios de metales alcalinos, v.g. terc-butóxido potásico y los organoderivados de meta-

30



1 les alcalinos como dimetilsulfóxido sódico. En general, las
mezclas de compuestos (IV) y (IVA) se obtienen más corrien-
temente con los alcóxidos terciarios de metales alcalinos
que con otras bases, pero también es imposible generalizar.

5 El átomo o grupo Z reactivo presente en el compuesto
(VI) puede ser un átomo de halógeno, especialmente bromo o
yodo. El medio anhidro en el que se lleva a cabo la reac-
ción puede ser tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetil-
sulfóxido o una mezcla de terc-butanol y tetrahidrofurano.

10 Los materiales de partida de fórmula (IV) donde n es
1 y B es un grupo de fórmula (II) y X y R son los definidos
en la fórmula (I), pueden ser obtenidos por oxidación del
correspondiente sulfuro (n = 0). Esta oxidación puede ser
realizada utilizando las técnicas conocidas para convertir
15 las penicilinas en sulfóxidos de penicilina, por ejemplo
por tratamiento del sulfuro con H₂O₂ o un perácido (espe-
cialmente ácido m-cloroperbenzoico).

20 Los materiales de partida de fórmula (IV) donde n
es 0, B es hidrógeno y X y R son los definidos en la fórmu-
la (I), pueden ser preparados por tratamiento del compuesto
correspondiente donde B es un grupo de fórmula (II) con un
reactivo capaz de adicionarse oxidativamente a un doble en-
lace, por ejemplo tetróxido de osmio o preferiblemente per-
manganato potásico. Esta reacción separa el grupo (II) del
25 átomo de nitrógeno del anillo de azetidín-2-ona y da el com-
puesto deseado (IV) donde B es H. [Una reacción secundaria
que puede tener lugar es la oxidación en el átomo de azufre
para formar una sulfona. Esta reacción secundaria puede re-
ducirse al mínimo utilizando condiciones de reacción sua-
ves]. Cuando el reactivo es permanganato potásico, la reac-

30

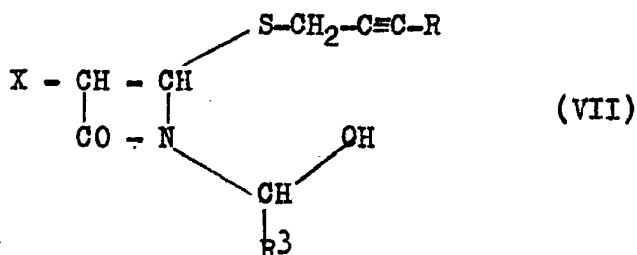


- 9

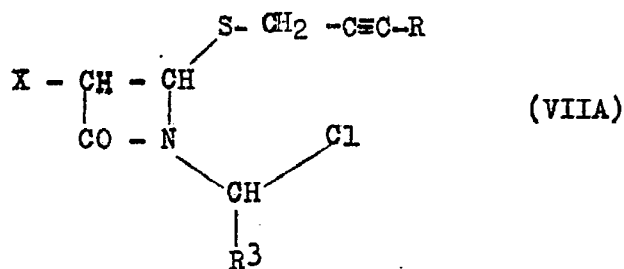
1 ción puede llevarse a cabo en diversos disolventes como ace-
 2 tona, acetona acuosa, piridina y piridina acuosa, a una tem-
 3 peratura comprendida entre -20° y $+10^{\circ}\text{C}$.

4 Los materiales de partida de fórmula (IV) donde n es
 5 1, B es hidrógeno y X y R son los definidos al tratar de
 6 la fórmula (I), pueden ser obtenidos por oxidación del sul-
 7 furo correspondiente utilizando H_2O_2 o un perácido como
 8 ácido m-cloroperbenzoico.

9 Los materiales de partida de fórmula (IV) donde n
 10 es 0, B es un grupo de fórmula (III), (IIIA) o (IIIB) y X
 11 y R son los definidos, pueden ser preparados por un proce-
 12 dimiento que consiste en hacer reaccionar los correspondien-
 13 tes compuestos (IV) donde n es 0, B es hidrógeno y X y R
 14 son los definidos al tratar de la fórmula (I), con un éster
 15 de ácido glioxílico, produciendo con ello un compuesto de
 16 fórmula (VII):



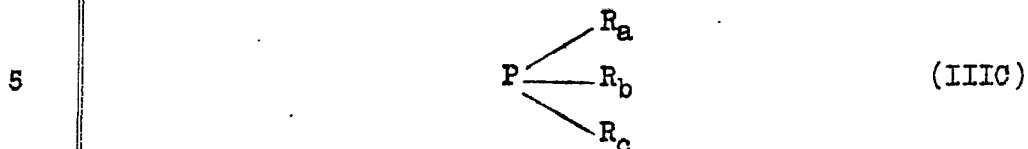
17 donde X y R son los definidos al tratar de la fórmula (I)
 18 y R^3 es un grupo ácido carboxílico esterificado, haciendo
 19 reaccionar el compuesto (VII) con cloruro de tionilo para
 20 producir un compuesto de fórmula (VIIA):



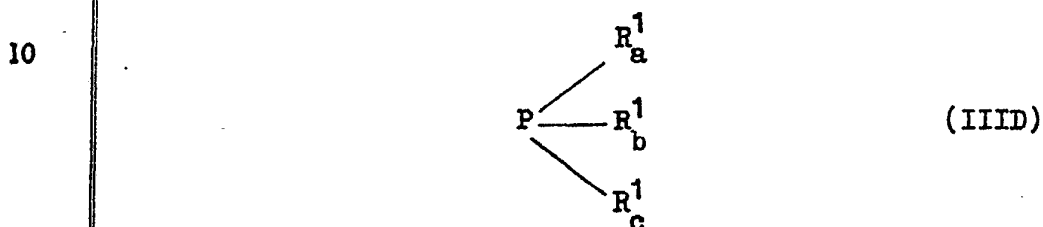
30



1 donde X, R y R³ son los definidos anteriormente y después
 haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VIIA) con una
 fosfina de fórmula (IIIC):



donde R_a, R_b y R_c son los definidos al hacer referencia a
 las fórmulas (III) o (IIIA) o con una fosfina de fórmula
 (IIID):



15 donde R_a¹, R_b¹ y R_c¹ son grupos alcoxi o aralcoxi, sustituidos
 o no sustituidos.

La primera etapa en el procedimiento anterior, es decir la reacción con el éster de ácido glioxílico, puede ser efectuada refluendo los componentes de la reacción en benceno seco, empleando medios para separar continuamente el agua. La segunda etapa, es decir la reacción con cloruro de tionilo, debe ser efectuada en un disolvente inerte, v.g. tetrahidrofurano seco y/o dioxano, en presencia de un aceptor de ácidos como piridina, en atmósfera inerte. El cloruro de tionilo debe ser agregado a la mezcla de reacción gota a gota. La tercera etapa, es decir la reacción con la fosfina (IIIC) o (IIID) también debe ser llevada a cabo en un disolvente inerte, como tetrahidrofurano y/o dioxano, en presencia de un aceptor de ácidos. Otros detalles de estas etapas pueden encontrarse en la memoria de la patente inglesa nº 1.248.130.

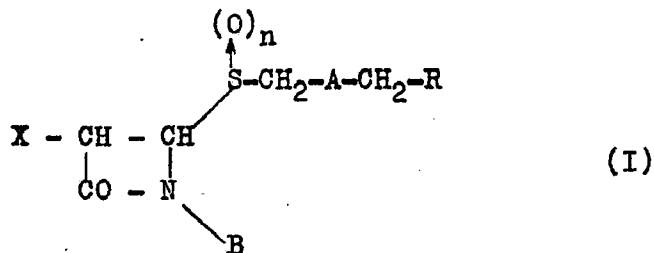
20
25
30



1 Los materiales de partida de fórmula (IV) donde n
 es 1 y B es un grupo de fórmula (III), (IIIA) o (IIIB) y
 X y R son los definidos, pueden ser preparados por oxida-
 ción del compuesto apropiado de fórmula (VIIA) utilizando,
 5 por ejemplo, H₂O₂ o un perácido como el ácido m-cloroper-
 benzoico, y después tratando el sulfóxido resultante con el
 compuesto de fosfina apropiado en la forma habitual.

PARTE B

10 El procedimiento descrito en la Parte A de esta memo-
 ria, permite la preparación de una clase de azetidín-2-onas
 de fórmula (I):

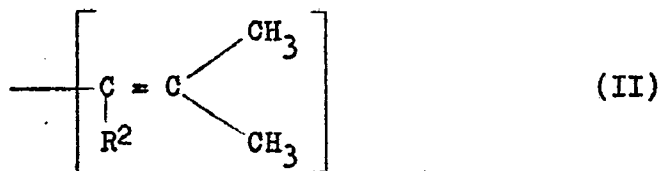


15

donde n representa 0 ó 1; X representa un grupo amino o ami-
 no sustituido; R representa hidrógeno o un radical orgánico;

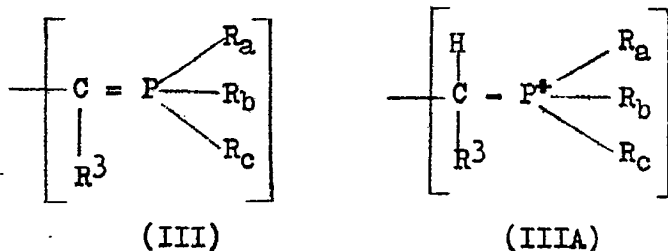
20

A representa un grupo carbonilo >C=O o un grupo cetal
 $\text{>C} \begin{array}{l} \text{OR}^1 \\ \text{OR}^1 \end{array}$, donde R¹ representa un grupo alquilo inferior; y
 B representa (i) hidrógeno (ii) un grupo de fórmula (II):



25

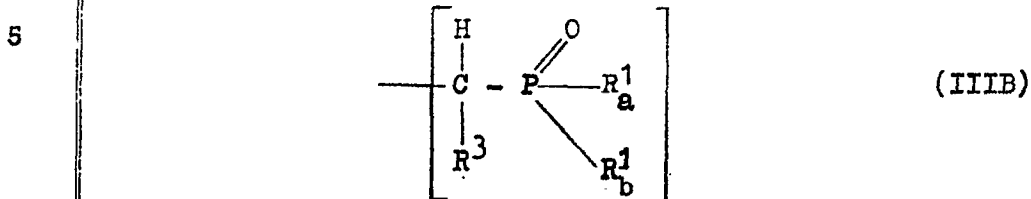
donde R² representa un grupo ácido carboxílico esterificado;
 (iii) un grupo de fórmula (III) o (IIIA):



30



1 donde R^3 es un grupo ácido carboxílico esterificado y R_a ,
 R_b y R_c son cada uno un grupo alquilo inferior, arilo o
 aralquilo, pudiendo estar sustituido uno cualquiera de
 ellos, o (iv) un grupo de fórmula (IIIB):



donde R_a^1 y R_b^1 son grupos alcoxi o aralcoxi sustituidos o no
 sustituidos.

10 Las definiciones de los símbolos de las fórmulas (I),
 (II), (III), (IIIA) y (IIIB) anteriores han sido dadas con
 cierta profundidad en la Parte A de esta memoria y también
 se ha descrito el método para la preparación de los compues-
 tos (I).

15 Sin embargo, aunque todos los compuestos de fórmu-
 la (I) anterior son útiles como productos intermedios en la
 síntesis de las cef-3-emas sustituidas, algunos son útiles
 en fases de la síntesis distintas de otros. Así, solamente
 los compuestos de fórmula (I) donde X es amino o amino sus-
 tituido, n es 0 ó 1, A es >C=O , R es un grupo orgánico y
 20 B es un grupo de fórmula (III), (IIIA) o (IIIB) son útiles
 como precursores directos de las cef-3-emas sustituidas.
 Los compuestos restantes de fórmula (I) son útiles para la
 conversión en estos precursores directos y, por lo tanto,
 25 son intermediarios en una fase anterior de la síntesis, co-
 mo resultará evidente en los siguientes esquemas de reac-
 ción típicos. Los esquemas I, II y III dados a continuación
 son solamente ilustrativos y debe entenderse que el orden
 en el que se efectúan las diversas etapas puede ser modifi-
 cado, según la identidad de los diversos compuestos inter-
 30 medios.

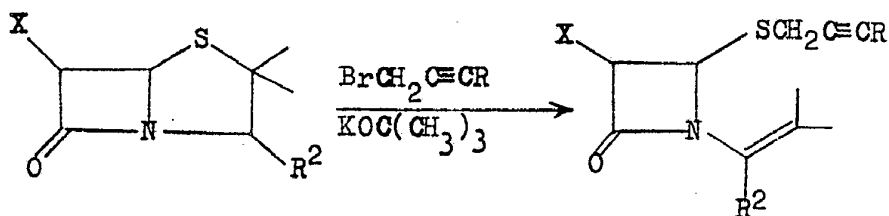
408438



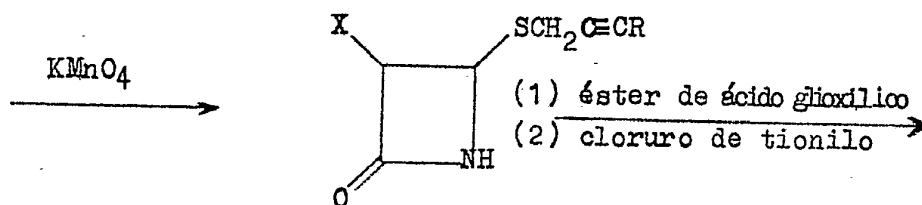
1

ESQUEMA I

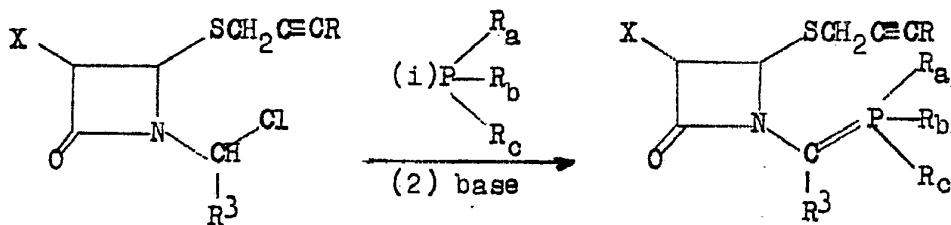
5



10

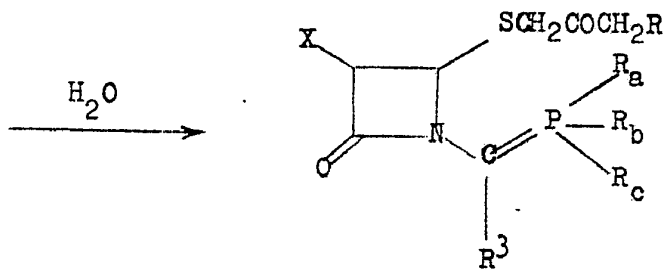


15



20

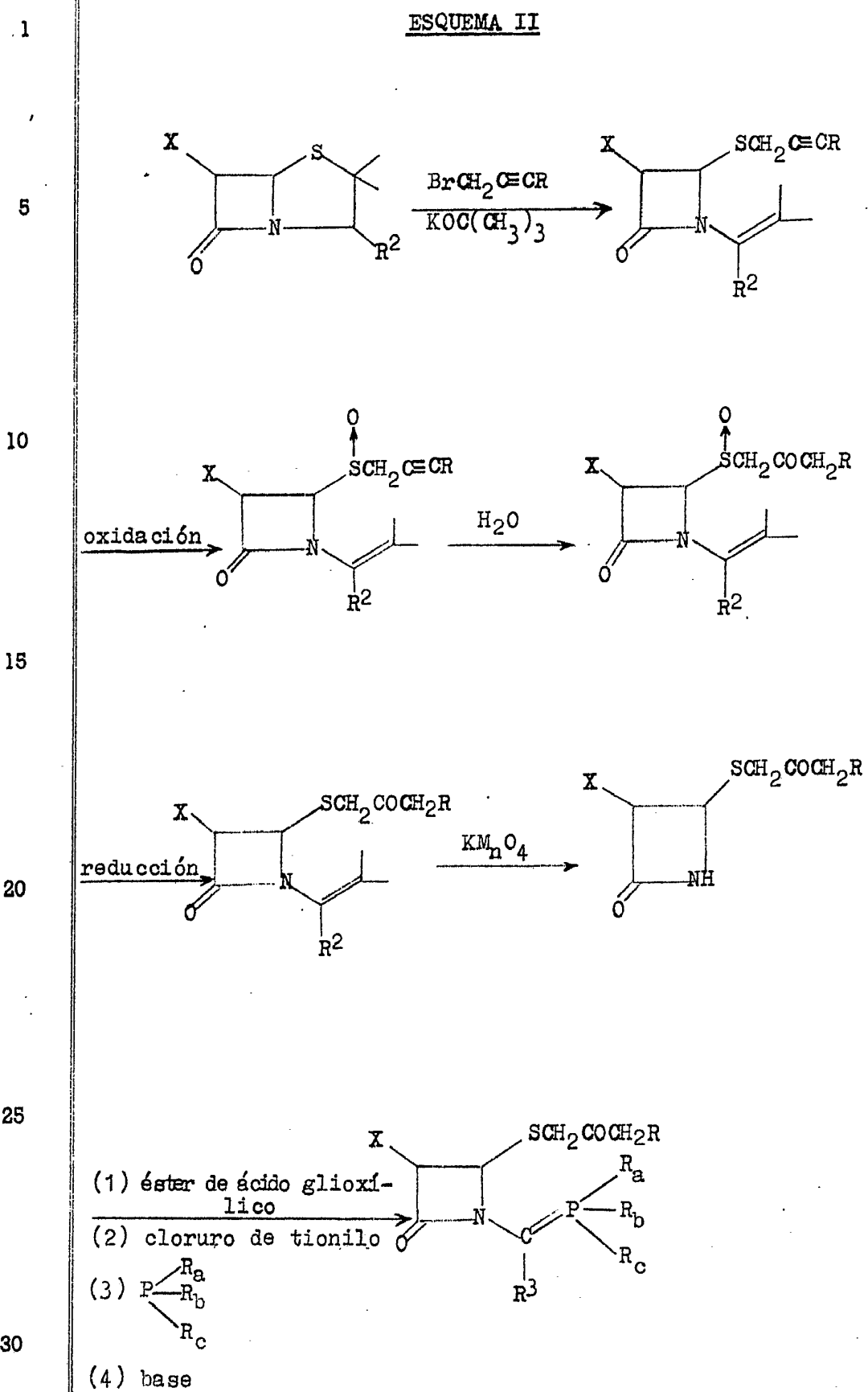
25



30



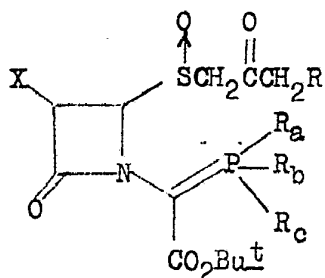
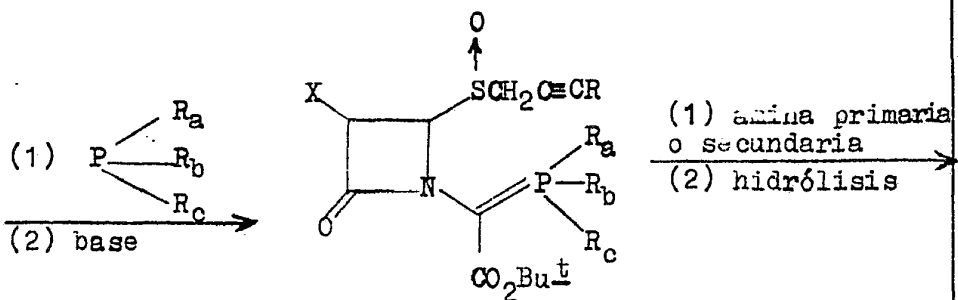
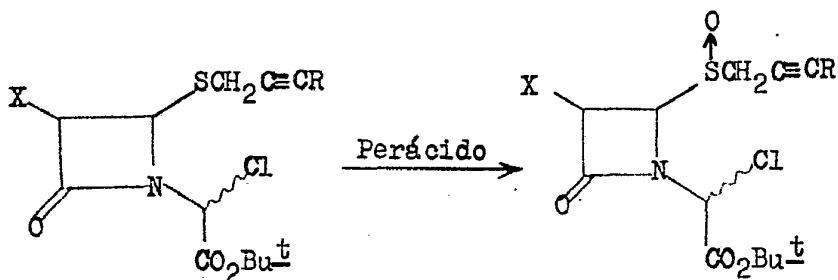
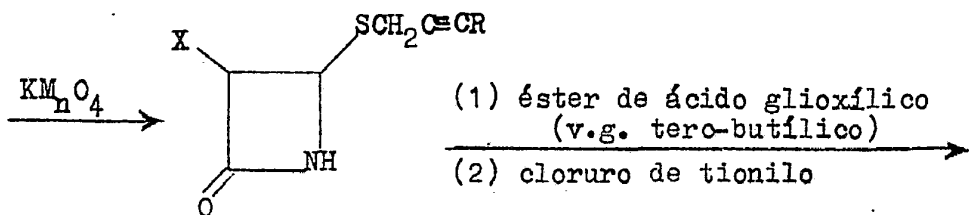
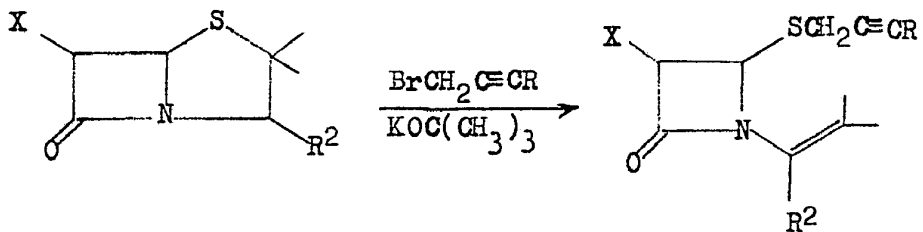
ESQUEMA II





1
5
10
15
20
25
30

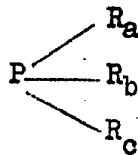
ESQUEMA III



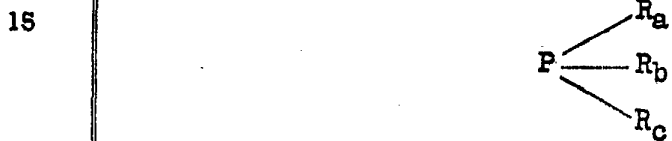


408438

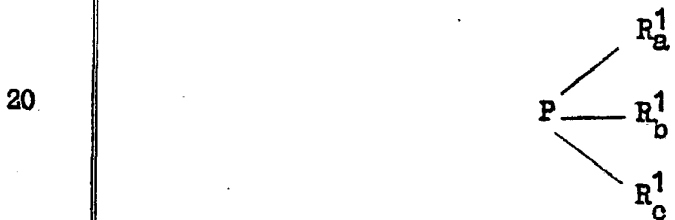
1 En cada uno de los esquemas anteriores, las etapas
 individuales han sido descritas en general en la Parte A
 de esta memoria. Cada esquema contiene una etapa que ha si-
 do representada como la reacción del intermediario clorado
 5 (formado después de la adición del cloruro de tionilo) con
 el compuesto de fosfina



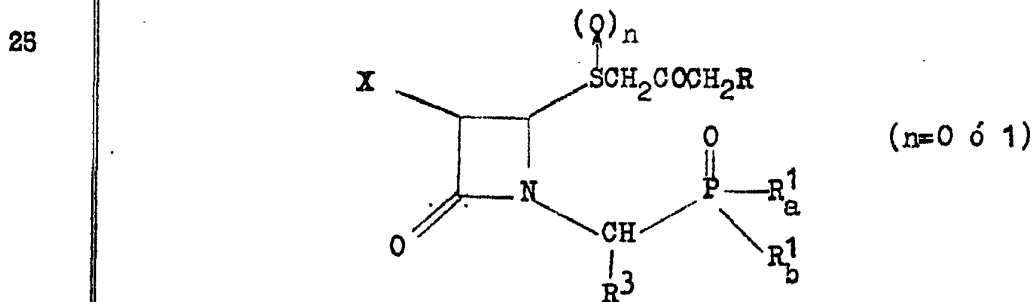
10 (aquí R_a , R_b y R_c tienen el mismo significado que en las
 fórmulas (III), (IIIA) y (IIIB)), seguido de la adición de
 una base (siendo necesaria la base para convertir cualquier
 compuesto de fosfonio en el fosforano neutro deseado). Si
 en lugar del compuesto de fosfina



se ha utilizado otro compuesto de fosfina



(siendo R_a^1 , R_b^1 y R_c^1 grupos alcoxi o aralcoxi), el producto
 final debe ser de fórmula:



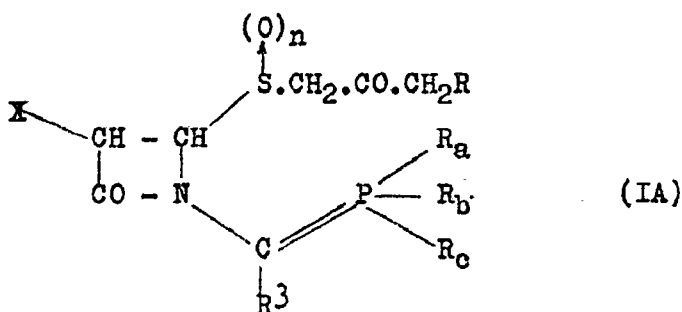
30



1 Además de las etapas mostradas en los Esquemas I,
 II y III, sería posible, si así se quisiera, cambiar la iden-
 tidad del grupo X. Por ejemplo, si X fuera originalmente un
 grupo amino sustituido adecuado, como tritilo, sería posible
 5 separar el grupo tritilo casi en cualquier etapa, para pro-
 ducir un grupo amino libre que después, si se deseara, po-
 dría ser acilado (por ejemplo para producir el grupo fenoxi-
 acetilamino) o convertido en un grupo amino sustituido dife-
 rente, de alguna otra forma. Sin embargo, en general preferi-
 mos retener el mismo grupo X durante todo el esquema de reac-
 10 ción.

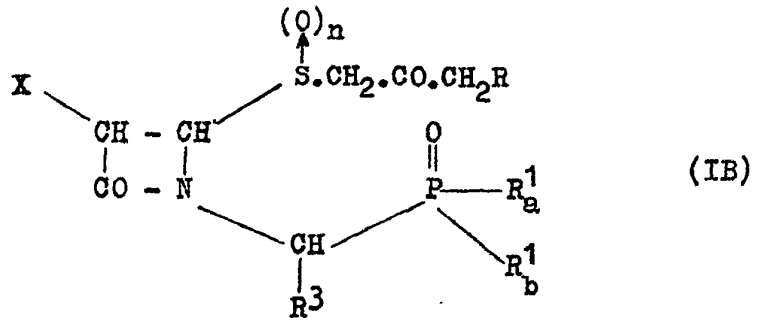
Los Esquemas de reacción I, II y III anteriores com-
 prenden una etapa que corresponde al procedimiento de esta
 invención descrito en la Parte A de esta memoria, a saber la
 15 hidratación del triple enlace del sustituyente S. Algunas ve-
 ces, después de la separación oxidativa del grupo isopropili-
 deno, el compuesto cetol da mejores rendimientos que la co-
 rrespondiente cetona. Naturalmente, los cetales pueden ser
 preparados con altos rendimientos a partir de la cetona co-
 rrespondiente y pueden ser convertidos de nuevo en la cetona
 20 por tratamiento con un ácido. Así, en estos casos, el grupo
 X debe ser estable a los ácidos.

Debido a que son los precursores inmediatos de las
 estructuras deseadas de cef-3-ema, una clase preferida de
 25 compuestos de esta invención es la de fórmulas (IA) o (IB):





408438



10

15

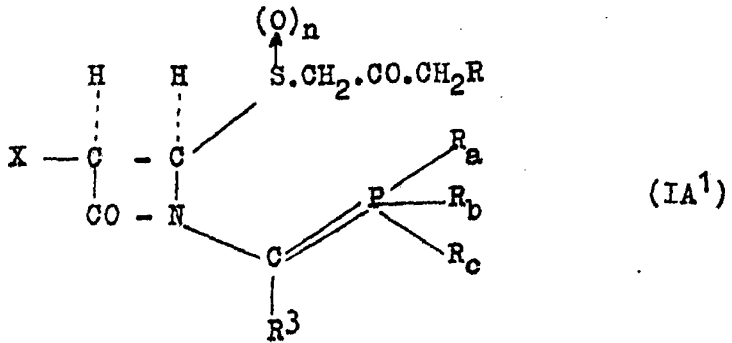
20

25

30

donde n es 0 ó 1; X es un grupo amino, un grupo amino protonado o un grupo amino sustituido; R es hidrógeno o un radical orgánico; R³ es un grupo ácido carboxílico esterificado; R_a, R_b y R_c son cada uno de ellos grupos alquilo inferior, arilo o aralquilo, pudiendo estar sustituido cualquiera de ellos; y R_a¹ y R_b¹ son cada uno de ellos grupos alcoxi inferior o aralcoxi, sustituidos o no sustituidos. Los compuestos (IA) y (IB) pueden existir en varias formas estereoisoméricas.

Las configuraciones preferidas son las descritas en las fórmulas (IA¹) y (IB¹) dadas a continuación (nota: la configuración estereo de los sulfóxidos (IA¹) y (IB¹) no ha sido especificada ya que ninguno de los isómeros es especialmente preferido).

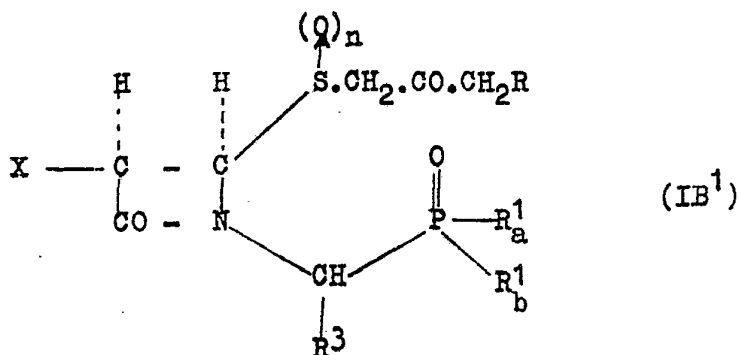


408438

- 24 -



1



5

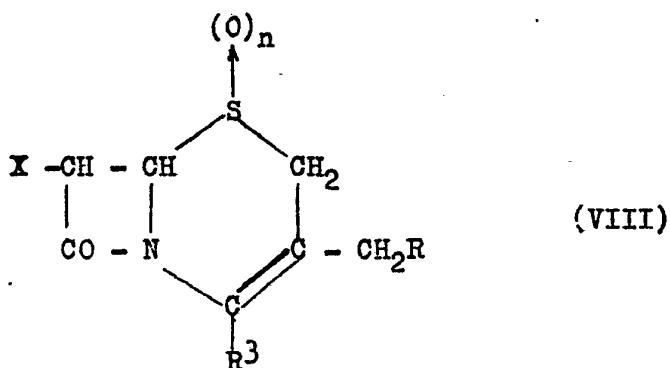
La utilidad y una descripción más amplia de los compuestos de fórmula (IA) o (IB) resultarán evidentes en la siguiente Parte C de esta memoria.

10

PARTE C

En la Parte B anterior, se ha dicho que la clase específica de azetidín-2-onas sustituidas de fórmulas (IA) o (IB) constituyen los precursores inmediatos de las cef-3-emas sustituidas. Así, de acuerdo con esta invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de cef-3-emas sustituidas y cef-3-em-sulfóxidos de fórmula (VIII):

15



20

25

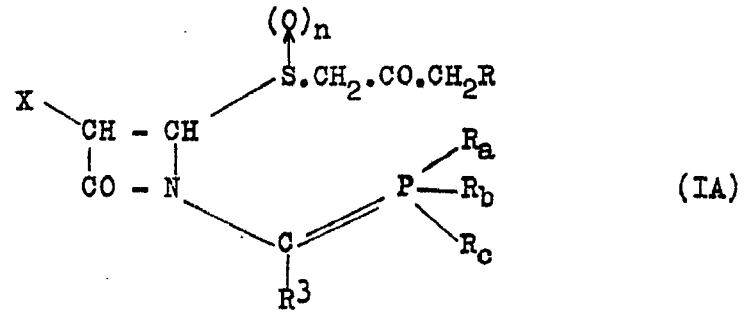
donde n es 0 ó 1, X es un grupo amino sustituido, R³ es un grupo ácido carboxílico esterificado y R es hidrógeno o un radical orgánico; cuyo procedimiento consiste en preparar en primer lugar un compuesto de fórmulas (IA) o (IB):

30



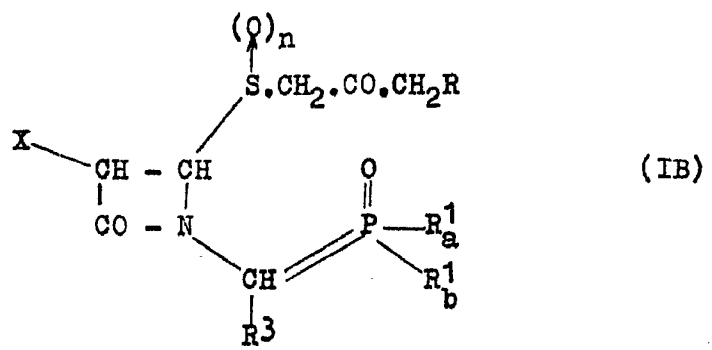
408438

1



5

10



15

20

donde n, X, R y R³ son los definidos al tratar de la fórmula (VIII), R_a, R_b y R_c son grupos alquilo inferior, arilo o aralquilo, sustituidos o no sustituidos; R_a¹ y R_b¹ son grupos alcoxi o aralcoxi sustituidos o no sustituidos; y después calentar dicho compuesto de fórmulas (IA) o (IB) a una temperatura comprendida entre 30° y 150°C, en un disolvente orgánico inerte, produciendo con ello el compuesto deseado de fórmula (VIII). Preferiblemente, la temperatura es de 75 a 125°C.

25

30

Los disolventes adecuados son los inertes bajo las condiciones de reacción y que hierven entre 30° y 150°C, por ejemplo dioxano, tolueno y benceno. Los disolventes de elevado punto de ebullición son difíciles de separar después de la reacción y por lo tanto no son preferidos. Para una reacción limpia, preferimos efectuar la ciclación en atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno, aunque esto no es esencial. Además, es preferible secar el disolvente a fondo para evi-

408438

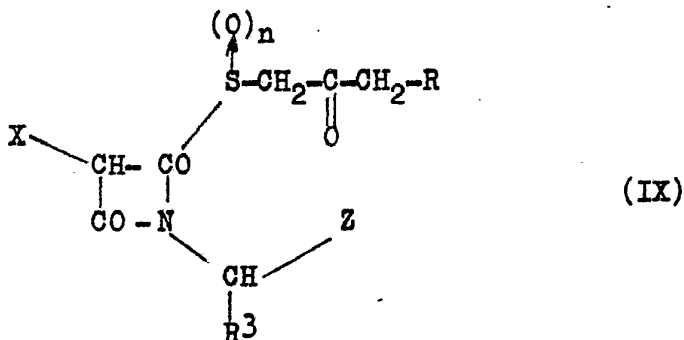
-26 -



1 tar cualquier descomposición del material de partida.

Los compuestos de fórmula (IA) o (IB) pueden ser preparados por dos métodos. En el primer método, un compuesto de fórmula (IX):

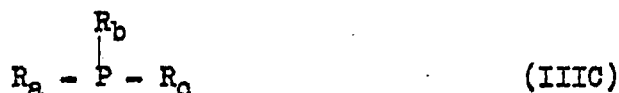
5



10

donde n, X, R y R³ son los definidos al tratar de la fórmula (VIII) y Z es un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo orgánico, se hace reaccionar (i) con un compuesto de fosfina de fórmula (IIIC) si ha de producirse un compuesto de fórmula (IA):

15



donde R_a, R_b y R_c son los definidos al tratar de la fórmula (IA) y, si es necesario, el compuesto sal de fosfonio resultante como producto intermedio se convierte en el compuesto deseado de fórmula (IA) por eliminación de los elementos del ácido HZ o (ii) con un compuesto de fórmula (IIID) si ha de producirse el compuesto de fórmula (IB):

25



donde R_a¹, R_b¹ y R_c¹ son grupos alcoxi o aralcoxi, sustituidos o no sustituidos.

30

El grupo reactivo Z en la fórmula (IX) puede ser un

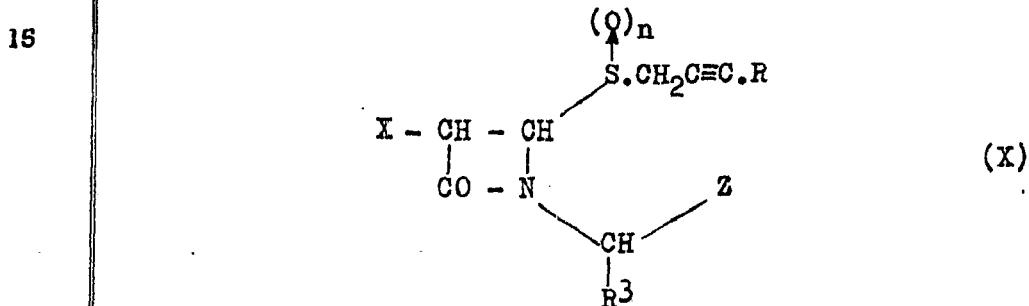


1 átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo o un grupo sulfoniloxi orgánico, v.g. p-toluensulfoniloxi.

5 Los radicales R_a , R_b y R_c en el compuesto de fosfina de fórmula (IIIC) pueden ser radicales alquilo inferior o arilo. (preferiblemente fenilo), opcionalmente sustituidos y los radicales R_a^1 , R_b^1 y R_c^1 en el compuesto de fosfina (IIID) pueden ser radicales alcoxi inferior, opcionalmente sustituidos, por ejemplo metoxi o etoxi.

10 Si se obtiene un compuesto de fosfonio como intermedio durante la preparación de los compuestos (IA), los elementos del ácido EX pueden ser eliminados por tratamiento con una base débil, por ejemplo piridina.

En un segundo método para la preparación de compuestos de fórmula (IA) o (IB), un compuesto de fórmula (X):

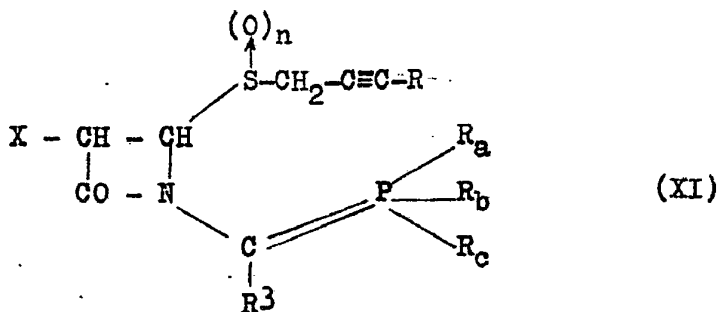


20 donde X, R y R^3 son los definidos al tratar de la fórmula (VIII) y Z es el definido al tratar de la fórmula (IX), se hace reaccionar con un compuesto de fosfina de fórmulas (IIIC) o (IIID) y, si es necesario, la sal de fosfonio resultante como producto intermedio es convertida por eliminación de los elementos del ácido HZ en un compuesto de fórmula (XI) o (XIA), según el caso:

25

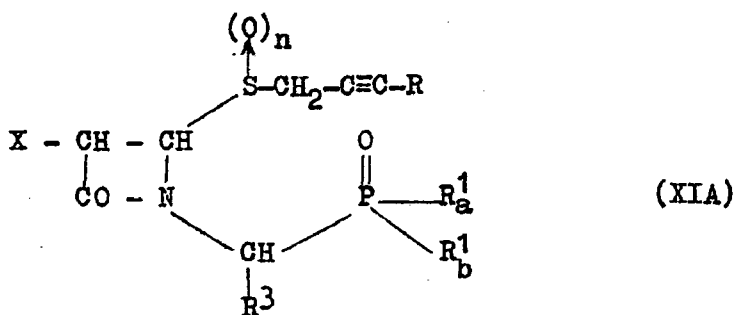
30

1



5

10



15

20

siendo X, R, R³, R_a, R_b, R_c, R_a¹ y R_b¹ los definidos anteriormente y después el compuesto de fórmula (XI) o (XIA) es (1) tratado con una amina primaria o secundaria y, si la enamina intermedia resultante no se hidroliza espontáneamente, es posteriormente sometida a hidrólisis ácida o (2) tratado con agua en presencia de una fuente de iones mercurícos o (3) tratado con un alcohol C₁-C₃ en presencia de una fuente de iones mercurícos y un ácido. Los métodos (2) y (3) son útiles principalmente cuando R es H.

25

Naturalmente, se observará que el procedimiento descrito en el párrafo anterior es simplemente el descrito en la Parte A, aplicado a un compuesto (XI) o (XIA) y la discusión de la reacción en la Parte A es aplicable también en este caso.

30

En los compuestos (IA) y (IB) anteriores, el grupo X es un grupo amino sustituido. El término "grupo amino sustituido" comprende los grupos amino monosustituídos y disus-

408438



1 tituídos. Después de la ciclación de (IA) o (IB), al calen-
tar en un disolvente inerte el grupo X permanece inalterado
hasta terminar en la posición 7 de la cef-3-ema o del
5 cef-3-em-sulfóxido sustituídos (VIII). Como las cefalospori-
nas antibacterially activas conocidas contienen grupos
acilamino en la posición 7, algunas veces puede ser conve-
niente que los grupos X de los compuestos (VIII) sean un gru-
po acilamino. Esto puede conseguirse, por ejemplo, por cicla-
ción de los compuestos (IA) o (IB) donde X es el grupo acil-
10 amino deseado o (cuando el grupo acilamino deseado o no so-
brevive a la etapa de ciclación o interfiere con la efica-
cia de dicha etapa) por ciclación del compuesto (IA) o (IB)
donde X es un grupo amino protegido, formando con ello un
compuesto (VIII) donde X es un grupo amino protegido y des-
15 pués separando el grupo protector y acilando el grupo amino
libre por cualquiera de los métodos conocidos para la acila-
ción del ácido 7-aminocefalosporánico.

Como ejemplos de grupos amino sustituídos X, distin-
tos de los grupos acilamino, que pueden encontrarse en los
20 compuestos (IA) o (IB) y que habitualmente sobreviven a la
etapa de ciclación, citaremos el trifenilmetilamino, terc-
butoxicarbonilamino y tricloroetoxicarbonilamino. Los grupos
acilamino que al parecer sobreviven a la etapa de ciclación
son fenoxiacetilamino, α -(terc-butoxicarbonilamino), fenil-
25 acetilamino y 2-tienilacetilamino, aunque teóricamente no
hay ninguna razón por la cual no deba encontrarse en los com-
puestos (IA) o (IB) casi cualquier grupo acilamino conocido
en las penicilinas y cefalosporinas antibacterially activas.
Si el grupo acilamino deseado contiene un grupo reacti-
30 vo como NH_2 , este grupo puede ser protegido durante el curso



408438

1 de la reacción.

5 El grupo R^3 en los compuestos (IA) y (IB) es un grupo ácido carboxílico esterificado. Aunque puede emplearse casi cualquier grupo ácido carboxílico esterificado, hemos observado una tendencia de los ésteres fuertemente aceptores de electrones a reducir el rendimiento de producto ciclado (VIII). Así, en general, es preferible evitar los ésteres fuertemente aceptores de electrones, como el éster tricloroetílico. Por analogía con las penicilinas y cefalosporinas antibacteriamente activas conocidas, cabe esperar que los compuestos de fórmula (VIII) donde R^3 es un grupo ácido carboxílico esterificado sean probablemente menos activos que los correspondientes compuestos donde R^3 es un grupo ácido libre o una sal del grupo ácido libre. Así, se prefiere que el grupo R^3 en los compuestos (IA) o (IB) (que naturalmente pasa inalterado la fase de ciclación) sea fácilmente convertido más tarde en un grupo ácido carboxílico libre. Como ejemplos de éstos, citaremos los ésteres terc-butílico y p-metoxibencílico (ambos separables con un ácido anhídrico fuerte como ácido trifluoroacético). Sin embargo, en otras ocasiones, pueden emplearse ésteres quizá menos fácilmente separables, por ejemplo ésteres o tioésteres alquílicos inferiores (v.g. ésteres o tioésteres metílicos, etílicos o propílicos); ésteres o tioésteres aralquílicos (v.g. ésteres o tioésteres bencílicos, bencílicos sustituidos o benzohidrílicos); ésteres o tioésteres arílicos (v.g. ésteres o tioésteres fenílicos o fenílicos sustituidos); ésteres aciloxialquílicos (v.g. ésteres acetoximetílicos o pivaloiloximetílicos).

30 El grupo R en los compuestos (IA) y (IB) es hidróge-



1 no o un grupo orgánico. Como el grupo CH_2R termina en la po-
sición 3 de los compuestos (VIII) y como la identidad de los
grupos de la posición 3 de la cefalosporinas conocidas ejer-
ce efecto sobre la actividad antibacteriana de las cefalos-
5 porinas, resulta claro que el procedimiento de esta inven-
ción es de gran importancia y versatilidad. Permite introdu-
cir en la posición 3 del anillo de cef-3-ema un grupo CH_2R
donde R es hidrógeno o casi cualquier grupo orgánico, mien-
tras que la mayor parte de los métodos anteriormente existen-
tes para modificar los grupos en esta posición solo permiti-
10 tían la sustitución del grupo 3-acetoxi de las cefalospori-
nas naturales por hidrógeno o grupos nucleofílicos. Entre
los grupos orgánicos R que pueden estar presentes en los
compuestos (IA) o (IB) (y, por lo tanto, en el compuesto
15 (VIII)) están los grupos alquilo y alquilo sustituido, v.g.
metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-, sec- y terc-buti-
lo, ciclopentilo, ciclohexilo; grupos alcoxialquilo, v.g.
metoxietilo, etoxietilo; grupos aciloxi, v.g. acetoxi; gru-
pos arilo, v.g. fenilo, naftilo, fenilo y naftilo sustitui-
20 dos, v.g. cuando los sustituyentes son hidroxilo, alcoxi, aral-
coxi, ácido carboxílico, sal, éster o amida de ácido carbo-
xílico, nitro, amino, amino sustituido, halógeno o alquilo
inferior; grupos aralquilo, v.g. bencilo, bencilo sustitui-
do, feniletilo y feniletilo sustituido; grupos heterocíclic-
25 cos como tetrahidropiraniilo, tetrahidropiraniiloximetilo y
2-, 3- ó 4-piridilo.

Como el proceso de ciclación antes indicado es una
etapa de la secuencia de síntesis proyectada para producir
cef-3-emas antibacterialmente activas, la configuración pre-
30 ferida de los materiales de partida (IA) y (IB) es la encon-



408438

1 trada en las cefalosporinas activas naturales, a saber la
mostrada en las fórmulas (IA¹) y (IB¹) anteriores.

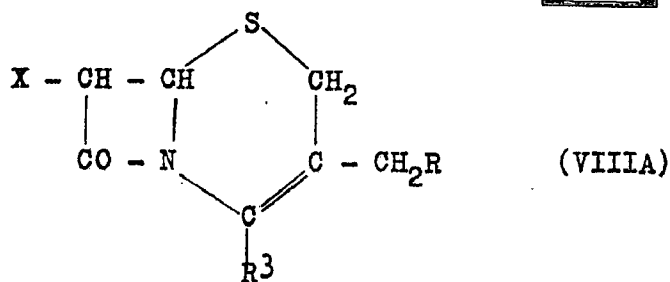
5 Los cefem-sulfóxidos de fórmula (VIII) pueden ser
reducidos a las propias cefemas por cualquiera de los méto-
dos conocidos convencionales, por ejemplo los descritos en
la patente inglesa 1.280.693. Uno de estos métodos que he-
mos encontrado especialmente útil es el tratamiento con
trifenilfosfina y cloruro de acetilo. Resultará evidente de
la descripción anterior que el proceso de ciclación señalado
10 permite la formación de un gran número de cef-3-emas susti-
tuídas. Muchos de los compuestos que pueden ser formados por
este procedimiento son ésteres de cefalosporinas y cefalospo-
rin-sulfóxidos conocidos pero algunos de los compuestos
(VIII) son nuevos compuestos por su propio derecho, no acce-
sibles previamente por las vías conocidas. La siguiente Par-
te D de esta memoria trata de algunas de estas nuevas es-
15 estructuras.

PARTE D

20 En la Parte C de esta memoria, hemos descrito un pro-
cedimiento para la preparación de algunas cef-3-emas susti-
tuídas y algunos cef-3-em-sulfóxidos que pueden ser reduci-
dos a cef-3-emas. Algunas de estas cef-3-emas son compuestos
nuevos por su propio derecho, teniendo algunas de ellas ac-
tividad antimicrobiana y siendo el resto útiles como produc-
tos intermedios para la conversión en compuestos antimicro-
25 bialmente activos.

El nuevo grupo particular de cef-3-emas sustituidas
que puede ser preparado por el procedimiento de esta inven-
ción descrito en la Parte C anterior, es un grupo de fórmu-
30 la (VIII A):

30



10

donde X es un grupo amino sustituido; R³ es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster de un grupo ácido carboxílico; y R es un grupo alquilo C₂ a C₁₀ o alquilo sustituido, un grupo fenilo o halofenilo, un grupo fenilalquilo o (halofenil)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alquilo o un grupo monocíclico heterocíclico conteniendo de 5 a 7 átomos en el anillo.

15

En la fórmula (VIII A) anterior, X es un grupo amino sustituido. Los sustituyentes preferidos son los fácilmente separables para dejar un grupo amino no sustituido, sin afectar al resto de la molécula. Como ejemplos de grupos amino sustituidos adecuados de este tipo citaremos el grupo trifenilmetilamino (el grupo trifenilmetilo es separable por hidrogenación catalítica o por tratamiento con ácido); terc-butoxicarbonilamino (separable por tratamiento con un ácido anhídrido) y tricloroetoxicarbonilamino (separable por reducción con cinc y ácido acético).

20

Otro grupo preferido de grupos amino sustituidos son los grupos monoacilamino, especialmente los que, como el fenoxiacetamido, α-aminofenilacetamido, 2- ó 3-tienilacetamido, α-azidofenilacetamido, etc., se encuentran en las penicilinas o cefalosporinas antibacterially activas.

25

En la fórmula (VIII A), el grupo R puede ser, por ejemplo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-, sec- o terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidropirani-

30



408438

1 oximetilo, fenilo, p-flúor-, bromo- o cloro-fenilo, bencilo,
feniletilo o tetrahidropiranilo.

5 Los compuestos de fórmula (VIII A) anterior, donde
la estereoquímica del anillo de azetidina es la mostrada en
la fórmula (IA¹) y donde R³ es un grupo ácido carboxílico o
una sal del mismo, o un éster que es fácilmente hidroliza-
ble en el organismo, por ejemplo acetoximetilo o pivaloiloxi-
metilo y donde X es un grupo acilamino, habitualmente presen-
tan actividad antibacteriana. Algunos de los compuestos res-
tantes de fórmula (IA¹) presentan cierto grado de actividad
10 antibacteriana, pero su aplicación principal es como inter-
mediarios para la conversión en análogos de cefalosporina
antibacterialmente activos (cef-3-emas sustituidas).

15 La principal novedad de los compuestos de fórmu-
la (I) reside en la identidad del grupo R. Hasta ahora, la
gama de reacciones que permitía la modificación del núcleo
de las cefalosporinas naturales en la posición 3 del anillo
sulfurado era algo limitada. Los compuestos de fórmula
(VIII A) pueden ser preparados por el procedimiento descrito
20 en la Parte C de esta memoria, seguido, cuando es necesario,
por la conversión del grupo éster carboxílico de la posi-
ción 4 del sistema de anillo de cefema en el ácido carboxíli-
co deseado o en la sal o éster de un grupo ácido carboxílico
R³. Algunos de los compuestos (VIII A) pueden ser preparados
25 separando los sustituyentes amino del grupo X de otros mien-
bros de la clase (VIII A) y acilando el grupo amino libre re-
sultante. Este último procedimiento está descrito en la si-
guiente Parte E.

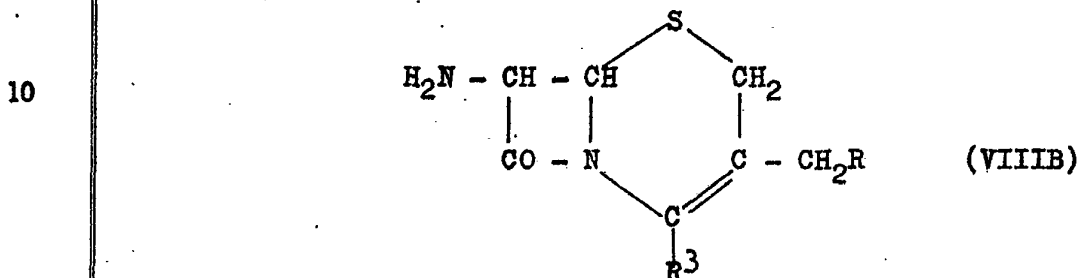
PARTE E

30 En la Parte D de esta memoria hemos descrito una cla-



1 se de nuevos derivados de cef-3-ema sustituida con un grupo
amino sustituido en la posición 7 del sistema de anillo de
cef-3-ema. Los compuestos correspondientes que contienen un
grupo amino libre en la posición 7 del anillo de cef-3-ema
5 son útiles intermedios de la preparación de los análogos de
cefalosporina antimicrobiallymente activos.

Estos intermediarios útiles son compuestos de fórmula
la (VIII B) y sus sales de adición de ácidos:



15 donde R^3 es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster de
un grupo ácido carboxílico; y R es un grupo alquilo C_2 a
 C_{10} o alquilo sustituido, un grupo fenilo o halofenilo, un
grupo fenilalquilo o (halofenil)alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono en el radical alquilo o un grupo heterocíclico mono-
cíclico conteniendo de 5 a 7 átomos en el anillo.

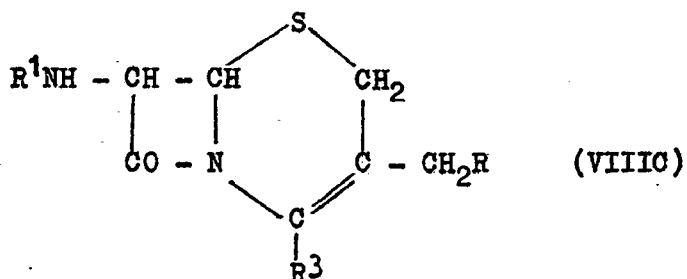
20 En la fórmula (VIII A), el grupo R puede ser. por
ejemplo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-, sec- o terc-butilo,
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidropirani-
oximetilo, fenilo, p-flúor-, bromo- o cloro-fenilo, bencilo,
feniletilo o tetrahidropirani-
25

Los compuestos de fórmula (VIII B) pueden ser prepara-
dos a partir de los compuestos de fórmula (VIII A) (descritos
en la Parte D) por separación del sustituyente del grupo ami-
no sustituido X y, si se desea, nueva modificación del gru-
po R^3 . Las modificaciones que son permisibles en el grupo R^3
30 de los compuestos de fórmula (VIII A) y (VIII B) resultarán



1 fácilmente evidentes para los expertos en la química de la
 penicilina y de la cefalosporina, por ejemplo separación del
 grupo éster para dar un ácido libre, conversión del grupo
 ácido libre en una sal o en un nuevo éster, etc.

5 Los compuestos intermedios (VIII B) son útiles en un
 procedimiento para la preparación de análogos de cefalospo-
 rina de fórmula (VIII C):



15 donde R^1 es un grupo acilo orgánico; R es un grupo alquilo
 inferior o alquilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido,
 bencilo o bencilo sustituido; R^3 es un grupo ácido carboxí-
 lico o una sal, éster o tioéster de un grupo ácido carboxí-
 lico; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un com-
 puesto de fórmula (VIII B) o una sal de adición de ácido o un
 derivado silílico del mismo con un derivado acilante reacti-
 vo del ácido apropiado (XII):



25 y, si se emplea el derivado sililado de un compuesto de fór-
 mula (VIII B), separación del grupo sililo por alcoholisis o
 hidrólisis para formar el compuesto deseado de fórmula
 (VIII B).

30 Por el término "derivado silílico" del compuesto
 (VIII B), entendemos el producto de la reacción entre el com-
 puesto (VIII B) y un agente sililante como halotrialquilsila-
 no, un dihalodialquilsilano, un halotrialcoxisilano, un diha-
 lodialcoxisilano o un aril o aralquilsilano correspondiente



1 y compuestos como hexametildisilazano. En general se prefie-
ren los halotrialquilsilanos, especialmente el trimetilcloro-
silano. Los derivados silílicos del compuesto (VIII B) son
5 extraordinariamente sensibles a la humedad y a los compues-
tos hidroxílicos y después de la reacción con el derivado
acilante reactivo del compuesto (XII), el grupo sililo del
compuesto acilado intermedio puede ser separado por hidrólisis
o alcoholisis.

10 En las fórmulas (VIII B), (VIII C) y (XII) anteriores,
el grupo R^1 es un grupo acilo orgánico. Los grupos acilo
adecuados son los encontrados en las penicilinas y cefalos-
porinas antibacterialmente activas (incluidas las penicili-
nas y cefalosporinas semisintéticas). Estos son fenilacetilo,
3-tienilacetilo y fenoxiacetilo.

15 Las condiciones de reacción para llevar a cabo el
procedimiento de esta invención son todas análogas a las
condiciones utilizadas en la preparación de las penicilinas
y cefalosporinas semisintéticas. Así, los derivados reacti-
vos adecuados del ácido (IV) son los haluros de ácido, por
20 ejemplo el cloruro o el bromuro, anhídridos, anhídridos mix-
tos y los intermediarios reactivos formados a partir del
ácido y una carbo-di-imida o un carbonil-di-imidazol. Evi-
dentemente, si en el radical R^1 se encuentra un grupo reac-
tivo como el grupo amino (como en el caso del grupo α -amino-
25 fenilacetilo), éste tendrá que ser protegido durante el cur-
so de la reacción. En este caso, puede emplearse cualquiera
de los grupos protectores conocidos en la bibliografía sobre
la síntesis de las α -aminobencilpenicilinas o α -aminobencil-
cefalosporinas.

30 Los siguientes ejemplos ilustran esta invención. En

408438

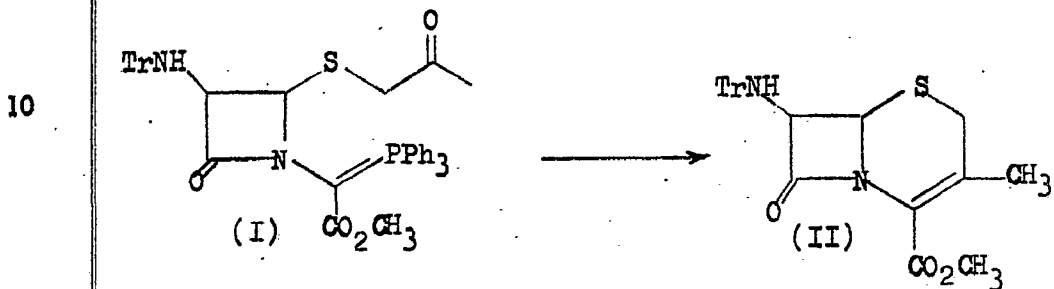


1 cada uno de estos ejemplos donde se muestra un anillo de
 2 azetidín-2-ona, la configuración estereoquímica del anillo
 3 es la misma encontrada en las penicilinas naturales antibac-
 4 terialmente activas (a saber, la configuración mostrada en
 5 la fórmula (IA¹) anterior.

EJEMPLO 1

7-8-(Trifenilmetilamino)desacetoxicefalosporanato de metilo

(II)

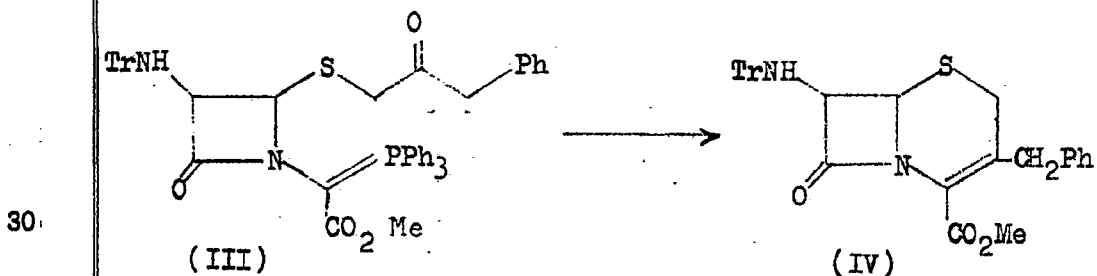


15 Se calientan 97 mg de la lactama (I) en 5 ml de
 dioxano seco, bajo nitrógeno, durante 24 horas. Se evapora
 el disolvente y el residuo se cromatografía sobre sílice pa-
 16 vra dar (II) en forma de sólido amorfo (21 mg). ν_{\max} (CHCl₃):
 3300 (NH), 1778 (β -lactama), 1723 (éster), 1635 (doble en-
 lace) cm⁻¹.

20 δ ppm (CDCl₃): 7,91 (s, 3H), 6,88 (centro de un
 cuartete AB, J = 17 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 10 Hz, intercam-
 biado con D₂O), 6,2 (s, 3H), 5,75 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,3
 (q, 1H, J = 5 Hz, 10 Hz, que se aplasta a doblete; J = 5 Hz
 por intercambio con D₂O), 2,3-2,7 (m, 15H).

EJEMPLO 2

3-Bencil-7-tritilamino-3-cefem-4-carboxilato de metilo (IV)



408438

- 39 -



1 Se calientan suavemente a reflujo 135 mg de la lac-
tama (III) en 20 ml de dioxano seco, durante 60 horas bajo
nitrógeno. Por evaporación del disolvente y cromatografía
del residuo sobre sílice se obtienen 66 mg de (IV) en forma
5 de sólido blanco. Por cristalización en metanol se obtie-
nen placas blancas, p.f. 163°.

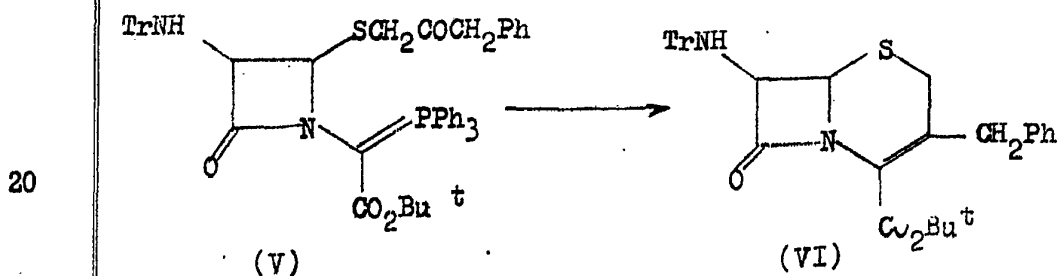
ν_{\max} (CHCl₃): 3480 (NH), 1775 (β -lactama), 1720
(éster), 1630 (doble enlace) cm⁻¹.

10 δ_{ppm} (CDCl₃): 2,98 (d, 1H, J = 10 Hz, intercambia-
do con D₂O), 3,07 (s, 2H), 3,77 (centro de un cuartete AB,
J = 15 Hz), 3,83 (s, 3H), 4,3 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,71 (q,
1H, J = 5 Hz, 10 Hz, que se aplasta a un doblete, J = 5 Hz
por intercambio con D₂O), 7,1-7,7 (m, 20H).

EJEMPLO 3

15 3-Bencil-7-tritilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo

(VI)



25 Se calientan a reflujo 331 mg de la lactama (V) en
15 ml de dioxano seco, bajo nitrógeno, durante 25 horas. Por
evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre
sílice se obtienen 141 mg de (VI).

ν_{\max} (CHCl₃): 3480, 1775, 1710, 1630 cm⁻¹.

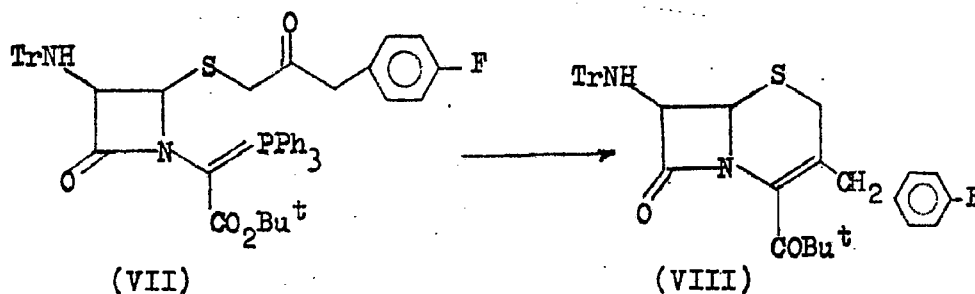
30 δ_{ppm} (CDCl₃): 1,5 (s, 9H), 2,95 (d, 1H, J = 10 Hz,
intercambio con D₂O), 3,00 (centro de un cuartete AB), 3,68
(centro de un cuartete AB, J = 15 Hz), 4,25 (d, 1H, J = 5 Hz),



1 4,70 (q, 1H, $J = 5$ Hz, 10 Hz, que se aplasta a un doblete
 5 $J = 5$ Hz, por intercambio con D_2O), 7,1-7,7 (m, 2OH).

EJEMPLO 4

Preparación de 3-p-fluorbencil-7-trifenilmetilamino-3-cefem-
 5 4-carboxilato de terc-butilo (VIII)



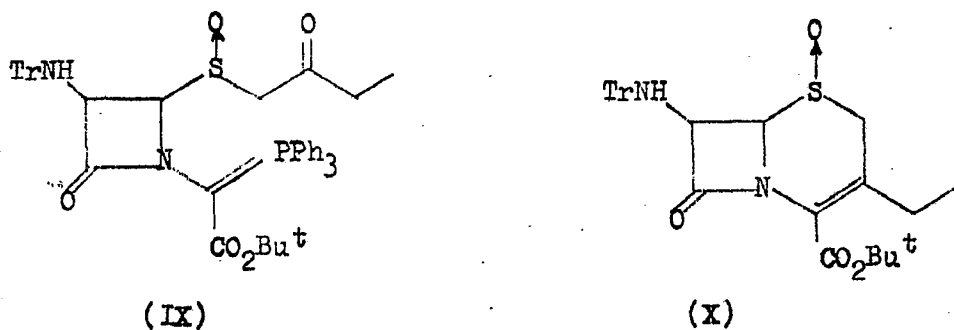
15 Se calientan a reflujo 253 mg de la lactama (VII)
 en 25 ml de dioxano seco, bajo nitrógeno, durante 24 horas.
 Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo
 sobre sílice se obtienen 131 mg de (VIII) en forma de sólido
 blanco.

ν_{\max} ($CHCl_3$): 1775, 1715 cm^{-1} .

20 δ_{ppm} ($CDCl_3$): 1,52 (s, 3H), 3,01 (q, $J = 17$ Hz,
 2H), 2,66-3,12 (1H, intercambio con D_2O), 3,63 (q, $J = 15$ Hz,
 2H), 4,28 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,71 (multiplete que se aplas
 ta a d, $J = 4,5$ Hz, por intercambio con D_2O , 1H), 6,77-7,58
 (m, aromático).

EJEMPLO 5

25 (1) Preparación de 1-óxido de 3-etil-7-trifenilmetilamino-3-
cefem-4-carboxilato de terc-butilo (X)



408438

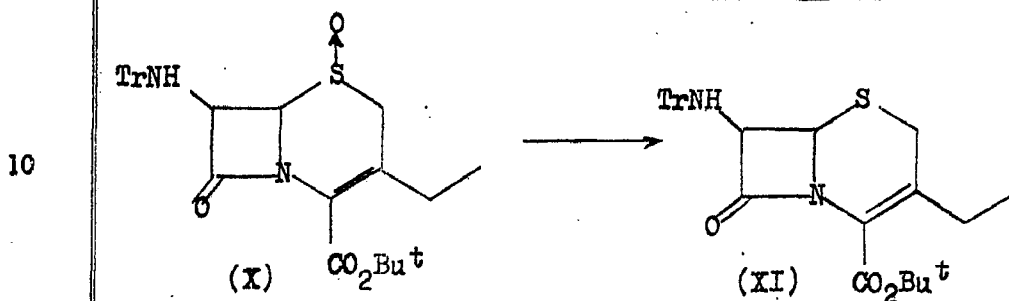
- 41 -



1 Se calientan a reflujo 0,31 g de la lactama (IX) en
20 ml de dioxano seco, bajo nitrógeno, durante 18 horas. Por
evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre
sílice-H se obtienen 0,10 g de (X) en forma de goma.

5 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1780, 1712, 1620 cm^{-1} .

(2) Preparación de 3-etil-7-trifenilmetilamino-3-cefem-4-
carboxilato de terc-butilo (XI)



15 Se tratan 98 mg del sulfóxido (X) en 5 ml de dimetil-
formamida a 0° con 95 mg de trifenilfosfina y 45 mg de clo-
ruro de acetilo. La mezcla se deja durante la noche a 5° .
Después de diluir con acetato de etilo, la fase orgánica se
lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y
después con salmuera, se seca y evapora. Por cromatografía
20 sobre sílice-H se obtienen 53 mg del sulfuro en forma de só-
lido blanco amorfo.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1770, 1710, 1630 cm^{-1} .

25 $\delta_{\text{ppm}}(\text{CDCl}_3)$: 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,54 (s,
9H), 2,27 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,9 (ancho, 1H, intercambio
con D_2O), 3,15 (s, 2H), 4,23 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,67 (an-
cho, dando doblete, $J = 4,5$ Hz por intercambio con D_2O ,
1H), 7,13-7,6 (arilo).

30



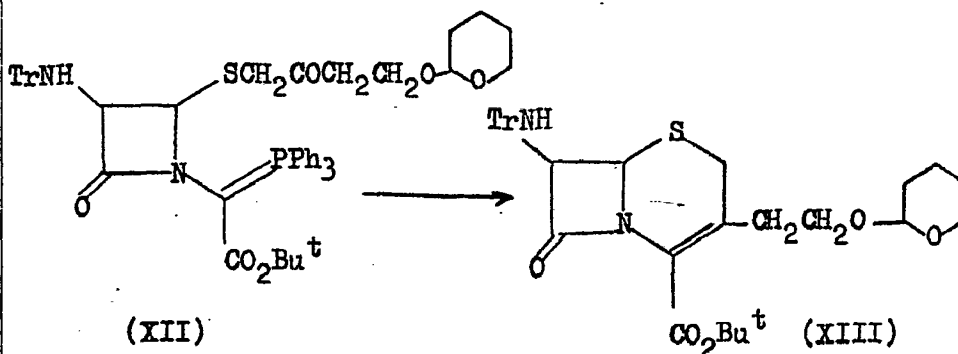
408438

1

EJEMPLO 6

Preparación de 3-(2'-tetrahidropiraniioxietil)-7-trifenilmetilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XIII)

5



10

Se calientan a reflujo bajo nitrógeno 220 mg de la lactama (XII) en 10 ml de dioxano seco, durante 47 horas. Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre sílice se obtienen 102 mg de (XIII).

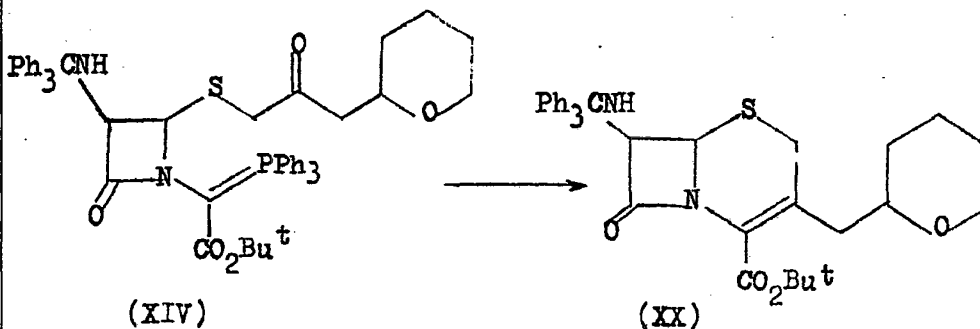
15

ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1708, 1625 cm⁻¹.

EJEMPLO 7

3-(2-Tetrahidropiranimetil)-7-trifenilmetilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XV)

20



25

Se recogen 700 mg del ceto-fosforano (XIV) en 20 ml de dioxano y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 26 horas. Después se separa el dioxano y el producto crudo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo (p.e. 60-80°)/acetato de etilo en mezclas 8:2,

30



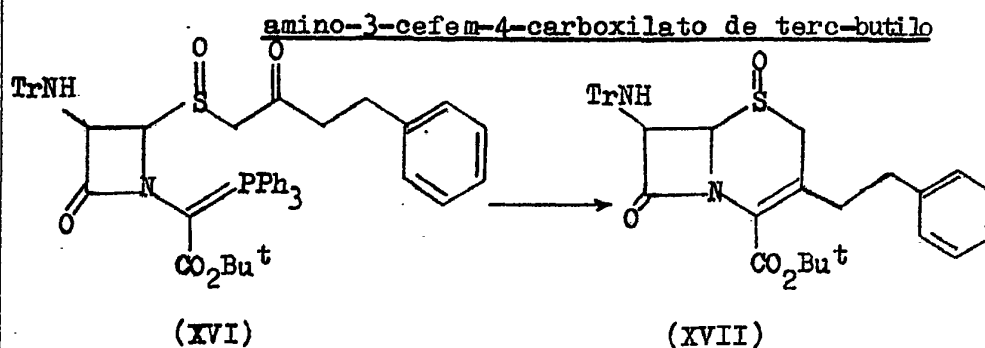
1 7:3 y 6:4. Las primeras fracciones contienen 180 mg de la cefema (XV).

ν_{\max} (CHCl₃): 1770 cm⁻¹ (C=O de β -lactama), 1710 cm⁻¹ (éster α,β -insaturado), 1625 cm⁻¹ (C=C).

5 Las últimas fracciones contienen 256 mg del material de partida recuperado. Este se disuelve de nuevo en dioxano y se calienta a reflujo durante 3 días para dar 70 mg de la cefema.

EJEMPLO 8

10 (1) Preparación de 1-óxido de 3- β -feniletíl-7-trifenilmetil-



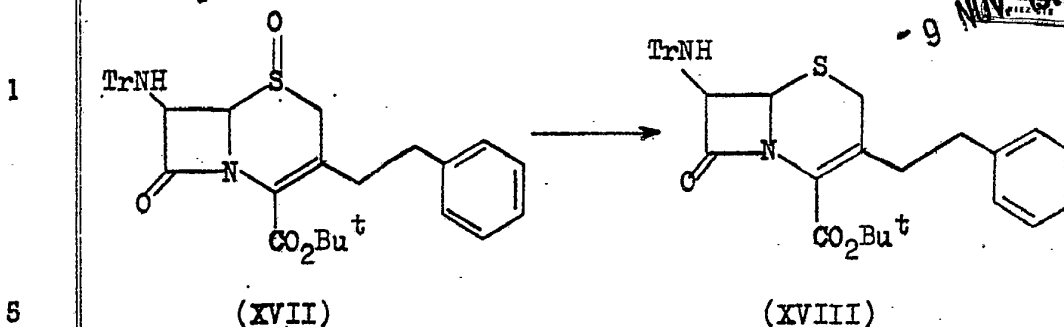
15 Se calientan a reflujo bajo nitrógeno 200 mg de la cetona (XVI) en 5 ml de dioxano seco, durante 8 horas. La mezcla se evapora para dar una espuma. La espuma cruda se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/éster de petróleo, para dar 87 mg (63 %) del cefem-sulfóxido deseado (XVII) en forma de sólido amarillo.

20 ν_{\max} (CHCl₃): 1785 cm⁻¹ (β -lactama), 1720 cm⁻¹ (éster).

25 (2) Preparación de 3- β -feniletíl-7-trifenilmetilamino-3-
cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XVIII)

408438

- 44 -



10

15

Se disuelven 87 mg del cefem-sulfóxido (VII) en 1 ml de dimetilformamida y se enfría a 0°C. Se añaden 74 mg de trifenilfosfina y 33 mg de cloruro de acetilo y la mezcla se mantiene a 0-5°C durante 4 horas. La mezcla se diluye con 25 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente con solución diluida de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica secada sobre sulfato magnésico se evapora para dar una goma. La goma se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo para dar 77 mg (91 %) de la cefema deseada (XVIII) en forma de espuma sólida.

ν_{\max} (CHCl₃): 1775 cm⁻¹ (β-lactama), 1715 cm⁻¹ (éster).

20

δ ppm (CDCl₃): 1,51 (s, 9H), 2,4-3,2 (m, 7H, 1H intercambia con D₂O); 4,19 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,5-4,9 (m, 1H), 7,0-7,9 (aromáticos).

Preparación del material de partida del Ejemplo 1

25

30

(1) Se agitan 5,48 g de 6β-(trifenilmetilamino)penicilinato de bencilo en 100 ml de una mezcla 1:1 de tetrahydrofurano seco y terc-butanol, bajo nitrógeno y se añaden 2,38 g de bromuro de propargilo. Se añade gota a gota, a lo largo de 2,5 horas, una solución de 1,30 g de terc-butóxido potásico en 12 ml de terc-butanol y 12 ml de tetrahydrofurano. Después de 15 minutos más, la mezcla de reacción se eva-

408438



1 para a vacío hasta pequeño volumen y se añade acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad. El residuo se
 5 cromatografía sobre 150 g de sílice, eluyendo con 2 litros de acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) para dar 1,58 g de una espuma de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(aleniltio)azetidín-2-ona.

ν_{\max} (CHCl₃): 1940 (aleno), 1760 (β-lactama), 1715 (éster), 1625 (doble enlace) cm⁻¹.

10 δ_{ppm} (CDCl₃): 2,16 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,84 (b, s, 1H, intercambiado con D₂O), 4,43 (señal ensanchada que se aplasta a un doblete 1H, J = 5 Hz, después de intercambio con D₂O), 4,76 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,07 (cuartete AB, 2H, J = 12 Hz), 4,63-5,5 (m, 3H), 7,10-7,66 (m, 20H).

15 Mediante otra elución de la columna con 500 ml de una mezcla 2:8 de acetato de etilo/éter de petróleo, se obtienen 2,85 g de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(propargiltio)azetidín-2-ona, p.f. 86-88°. (Encontrado: C, 75,45; H, 6,19; N, 4,45; S, 5,23 %; C₃₆H₃₄N₂O₃S requiere: C, 75,25; H, 5,96; N, 4,88; S, 5,58 %).

20 ν_{\max} (CHCl₃): 3250 (triple enlace C-H); 1759 (β-lactama), 1718 (éster), 1622 cm⁻¹ (doble enlace).

25 δ_{ppm} (CDCl₃): 1,98 (s, 3H), 2,28 (s, 3H) [el C-H acetilénico queda debajo de estas dos señales], 2,67 (t, 2H), 3,6 (m, 1H), 4,53 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,83 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,08 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,0-7,7 (m, 5H).

30 (2) Se disuelven 288 mg de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(propargiltio)-azetidín-2-ona en 3 ml de piridina y la solución se enfría hasta unos 0-5°C en un baño de hielo. Se añaden 0,2 ml de

408438

-46 -



-9

1 agua seguidos de 118 mg de permanganato potásico y la mezcla
se agita durante 1 hora a 0-5°C. Se añaden 100 ml de acetato
de etilo y 20 ml de salmuera y la mezcla se agita fuertemen-
te para coagular el dióxido de manganeso. Este último se se-
5 para por filtración a través de kieselguhr, lavando bien la
torta del filtro con acetato de etilo. Se separa la capa or-
gánica, se lava con ácido clorhídrico N y agua, se seca y
evapora hasta formar 244 mg de un aceite. Por cromatografía
sobre sílice se obtienen 95 mg de material de partida inal-
10 terado y 62 mg de una espuma de 3-(trifenilmetilamino)-4-
(propargiltio)azetidín-2-ona.

ν_{\max} 3395 (NH), 3295 (C-H acetilénico), 1768 (β -lac-
tama) cm^{-1} .

δ_{ppm} (CDCl_3): 2,22 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz), 3,03 (d, 2H,
15 $J = 2,5$ Hz), 3,00 b, s, 1H, intercambiado con D_2O), 4,62
(b, s, 2H), 6,43 (b, s, 1H, intercambiado con D_2O), 7,3
(m, 15H).

(3) Se calientan a reflujo 56 mg de 3-(trifenilme-
tilamino)-4-(propargiltio)azetidín-2-ona y 177 mg de glioxi-
lato de metilo en 3 ml de benceno, empleando medios para se-
20 parar el agua. Al cabo de 1,5 horas, el disolvente se ha eva-
porado y el residuo se cromatografía sobre sílice para dar
49 mg de 1-(1-hidroxi-1-metoxicarbonilmetil)-3-(trifenil-
metilamino)-4-(propargiltio)azetidín-2-ona, en forma de só-
lido amorfo.

25 ν_{\max} (CHCl_3): 3450 (OH), 3250 (C-H acetilénico),
1770 (β -lactama), 1750 (éster) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): Este espectro indica claramente que el
producto es una mezcla de dos epímeros que difieren en confi-
guración en el átomo de carbono asimétrico recién introduci-
30

408438

- 47 -



1 do. Las señales a 5,38 δ y 5,30 δ (después de intercambio con D₂O) son atribuidas al protón metínico adyacente al grupo hidroxilo en cada isómero.

5 (4) Se enfrían a -10^o, bajo nitrógeno, 188 mg de 1-(1-hidroxi-1-metoxicarbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(propargiltio)azetidín-2-ona en 6 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco y dioxano. Se añaden después 98 mg de piridina en 1,5 ml de dioxano seco, seguido de la adición
10 gota a gota de 0,09 ml de cloruro de tionilo en 1,5 ml de dioxano seco, a lo largo de 2 ó 3 minutos. Después de 15 minutos más, el sólido precipitado se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. Se añade tolueno seco y se separa por decantación de cualquier sólido. La solución orgánica se evapora para dar 190 mg de 1-(1-cloro-1-metoxicarbonilmetil)-
15 3-(trifenilmetilamino)-4-(propargiltio)azetidín-2-ona en forma de sólido amorfo.

ν_{\max} : 3280 (C-H acetilénico), 1770 (ancho, β -lactama y éster) cm⁻¹.

20 (5) Se disuelven 190 mg de 1-(1-cloro-1-metoxicarbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(propargiltio)azetidín-2-ona en 6 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco y dioxano y se añaden, bajo nitrógeno seco, 210 mg de trifenilfosfina y 65 mg de piridina. La mezcla se calienta a 50^o durante 7 horas y después se evapora a sequedad. El residuo se recoge en tolueno seco y se evapora de nuevo. El residuo se
25 cromatografía sobre sílice para dar 158 mg de 1-(1-metoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(propargiltio)azetidín-2-ona como sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 3260, 1750 (ancho), 1610 (ancho) cm⁻¹.

30 δ_{ppm} (CDCl₃): 2,1 (m, 1H, intercambiado con D₂O),

408438

- 48 -



1 2,4 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 4,4 (m, 1H), 4,9
(m, 1H), 7,8-8,0 (m, 30H).

5 (6) Se tratan 124 mg de 1-(1-metoxicarbonil-1-trife-
nilmetilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(pro-
pargilitio)azetidín-2-ona en 2 ml de piperidina con 88 mg de
cloruro mercúrico, bajo nitrógeno. La mezcla se agita a la
temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtra a
través de celite, lavando bien la torta del filtro con ace-
tato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con ácido
10 clorhídrico diluído y salmuera, se seca y evapora hasta dar
137 mg de un sólido amorfo. Por cromatografía sobre sílice
se obtienen 117 mg de 1-(metoxicarbonil-1-trifenilfosfora-
nilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(acetóniltio)azetidín-
2-ona, como sólido amorfo.

15 ν_{\max} (CHCl₃): 1750, 1740, 1720, 1615 cm⁻¹.

Preparación de los materiales de partida del Ejem-
plo 2

20 (1) Se agitan 2,74 g de 6 β -(trifenilmetilamino)peni-
cilanato de bencilo en 50 ml de tetrahidrofurano seco conte-
niendo 1 g de 1-bromo-3-fenilprop-2-ino bajo nitrógeno. Se
añaden 0,48 g de una dispersión al 60 % en aceite de hidruro
sódico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente duran-
te 48 horas. Después la mezcla de reacción se diluye con ace-
tato de etilo y la capa orgánica se lava con salmuera y agua.
25 El extracto seco en acetato de etilo se evapora a sequedad y
el residuo se tritura con acetato de etilo. Por filtración
se obtienen 1,05 g de material de partida inalterado. Por
cromatografía de las aguas madres sobre sílice, eluyendo con
una mezcla 1:9 de acetato de etilo/éter de petróleo, se ob-
30 tienen otros 230 mg del éster de partida inalterado y 905 mg

408438



1 de una espuma de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-
3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidín-2-
ona.

5 ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (β -lactama), 1715 (éster),
1625 (doble enlace).

10 δ_{ppm} (CDCl₃): 2,07 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,95 (cuar-
tete AB, J = 17 Hz), 2,95 (b, 1H, intercambiado por D₂O),
4,55 (señal ensanchada que se aplasta a un doblete, 1H,
J = 5 Hz, después de intercambio con D₂O), 4,93 (d, J = 5 Hz),
4,98 (s, 2H), 7-7,7 (m, 25H).

(2) Se disuelven 3,24 g del 1-(1-benciloxicarbonil-
2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-
iniltio)azetidín-2-ona (I) en 30 ml de piridina y 2 ml de
15 agua y la mezcla se enfría en un baño de hielo. Se añaden
1,19 g de permanganato potásico sólido y la mezcla se agita
durante 1 hora. Se añaden acetato de etilo y salmuera y la
mezcla se sacude fuertemente para coagular el dióxido de man-
ganeso. Este último se separa por filtración a través de
kieselguhr, lavando bien la torta del filtro con acetato de
20 etilo. Se separa la capa orgánica, se lava con ácido clorhí-
drico N y agua, se seca y evapora hasta formar 2,67 g de una
espuma. Por cromatografía sobre sílice se obtienen 826 mg
de material de partida inalterado y 674 mg de 3-(trifenil-
metilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona en forma
25 de espuma. Por trituración de esta última con acetato de
etilo al 10 % en éter de petróleo (p.e. 60-80°) se obtienen
576 mg de un sólido blanco. Una muestra recristalizada en
acetato de etilo/éter de petróleo 60-80° tiene un punto de
fusión de 109-110°.

30 ν_{\max} (CHCl₃): 3300, 3230, 1765 cm⁻¹.

(3) Se calientan a reflujo 526 mg de 3-(trifenilme-

408438

- 50 -



1 tilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona y 1,17 g
de glioxilato de metilo en 25 ml de benceno seco, disponien-
do de medios para separar el agua. Al cabo de 1½ horas se
evapora el disolvente y el residuo se cromatografía sobre
5 sílice para dar 399 mg de 1-(1-hidroxi-1-metoxicarbonilme-
til)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azeti-
dín-2-ona como sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 3475 (-OH), 1770 (β -lactama), 1750
(éster) cm⁻¹.

10 (4) Se disuelven 395 mg de 1-(1-hidroxi-1-metoxi-
carbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)
azetidín-2-ona en 14 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidro-
furano seco y dioxano y la solución, bajo nitrógeno, se en-
fría a -10°. Se añaden después 176 mg de piridina en 1 ml de
15 dioxano seco, seguido de la adición gota a gota de 0,153 ml
de cloruro de tionilo en 4 ml de dioxano seco, durante 2 ó
3 minutos. Después de 15 minutos más, el precipitado sólido
se separa por filtración y el filtrado se evapora a seque-
dad. Se añade tolueno seco y se decanta de cualquier sólido.
20 La solución orgánica se evapora para dar 419 mg de 1-(1-clo-
ro-1-metoxicarbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenil-
prop-2-iniltio)azetidín-2-ona en forma de sólido amorfo,
después de secar durante la noche a vacío.

ν_{\max} (CHCl₃): 1770 (ancho, β -lactama y éster) cm⁻¹.

25 (5) Se disuelven 419 mg de 1-(1-cloro-1-metoxicarbo-
nilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)-
azetidín-2-ona en 12 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofura-
no seco y dioxano, bajo nitrógeno. Se añaden 370 mg de tri-
fenilfosfina y 111 mg de piridina seca y la mezcla se calien-
ta a 55° durante 13 horas. Se filtra la mezcla de reacción
30

408438



1 y se evapora el filtrado. El residuo se recoge en tolueno
seco y se evapora de nuevo. Por cromatografía sobre sílice
se obtienen 419 mg de 1-(1-metoxicarbonil-1-trifenilfosfora-
nilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-inil-
5 tio)azetidín-2-ona en forma de sólido blanco.

ν_{\max} (CHCl₃): 1750 (ancho), 1615 (ancho) cm⁻¹.

(6) Se calientan a reflujo 346 mg de 1-(1-metoxicar-
bonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-
4-(3-fenilprop-2-iniltio)-azetidín-2-ona en 8 ml de piperi-
10 dina conteniendo 242 mg de cloruro mercúrico, durante 8,5 ho-
ras. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
16 horas y después se filtra a través de celite, lavando bien
la torta del filtro con acetato de etilo y agua. La capa or-
gánica se lava con ácido clorhídrico diluido y salmuera, se
15 seca y evapora hasta dar un sólido amorfo.

Por cromatografía sobre sílice se obtienen 245 mg
de 1-(1-metoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(tri-
fenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-onatio)azetidín-2-ona en
forma de sólido blanco.

20 ν_{\max} (CHCl₃) 1775 (ancho), 1720 (ancho), 1615 (an-
cho) cm⁻¹.

Preparación de los materiales de partida del Ejemplo 3

Se sigue el procedimiento usado para la preparación
de los materiales de partida del Ejemplo 1, a excepción de
que en la etapa (3) se utiliza glioxalato de terc-butilo en
25 lugar de glioxalato de metilo. Finalmente se prepara 1-(1-
terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(tri-
fenilmetilamino)-4-(3-fenil-2-oxopropiltio)azetidín-2-ona.

30 ν_{\max} (CHCl₃): 1755, 1720, 1635 cm⁻¹.

408438



1 Preparación de materiales de partida para el Ejemplo 4

(1) Se agitan 6,1 g de 6 β -(trifenilmetilamino)penicilinato de bencilo en 100 ml de tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno y se añaden 3,04 g de 1-bromo-3-p-fluorfenilprop-2-ino. Se añaden gota a gota, a lo largo de 2,5 horas, 11,1 ml de una solución 1,1 M de terc-butóxido potásico en terc-butanol, diluída con 10 ml de tetrahidrofurano seco. Después de agitar durante 2,5 horas más, la mezcla se diluye con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca y evapora. Por trituración con acetato de etilo se obtienen 0,81 g del material de partida inalterado en forma de cristales blancos. Por cromatografía de las aguas madres sobre sílice, eluyendo con una mezcla 1:9 de acetato de etilo/éter de petróleo, se obtienen otros 0,525 g del éster inicial inalterado y 3,78 g de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona, que se recrystaliza en acetato de etilo/éter de petróleo para dar cristales blancos, p.f. 123-124°.

20 ν_{\max} (CHCl₃): 1758 (β -lactama), 1718 (éster), 1625 (doble enlace) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,02 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,94 (q, 2H, J = 16 Hz, cubriendo 1H intercambiado con D₂O); 4,54 (m, 1H, que se aplasta a d, J = 5 Hz, por intercambio con D₂O); 4,9 (d, 1H, J = 5 Hz); 4,97 (q, 2H, J = 12 Hz); 6,8-7,6 (24 aromáticos).

(2) Se disuelven 2,68 g de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)-azetidín-2-ona en 30 ml de piridina y 2 ml de agua. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se añaden,

30

408438

- 53 -



1 con agitación, 0,93 g de permanganato potásico. Al cabo de
1 hora se añaden 50 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua y
a través de la mezcla enfriada se hace pasar dióxido de azu-
5 fre hasta que se vuelve incolora. Se separa la capa orgánica,
se lava con solución saturada de bicarbonato sódico, salmue-
ra, ácido clorhídrico N y finalmente salmuera, se seca y eva-
pora hasta una espuma. Por cromatografía sobre sílice-H se
obtienen 0,77 g de material de partida inalterado y 0,71 g
de una espuma de 3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenil-
10 prop-2-iniltio)azetidín-2-ona.

ν_{\max} (CHCl₃): 3350, 1765 cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,94-3,2 (1H, intercambiado con D₂O),
3,25 (s, 2H), 4,58 (2H, pico ancho que se agudiza por inter-
cambio con D₂O), 6,22 (s, 1H intercambiado con D₂O), 6,81-
15 7,58 (aromáticos).

(3) Se calientan a reflujo 1,02 g de 3-(trifenilme-
tilamino)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona y
2,76 g de glioxalato de terc-butilo en 50 ml de benceno se-
co, utilizando medios para separar el agua. Al cabo de 1 ho-
ra, la solución bencénica se lava cinco veces con agua, se
20 seca y evapora. El residuo se cromatografía sobre sílice dan-
do 0,969 g de 1-(1-hidroxi-1-terc-butoxicarbonilmetil)-3-
(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)azetidín-
2-ona como sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1735 cm⁻¹.

(4) Se disuelven 570 mg de 1-(1-hidroxi-1-terc-buto-
xicarbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenil-
prop-2-iniltio)azetidín-2-ona en una mezcla 1:1 de tetrahi-
drofurano seco y 20 ml de dioxano y la solución se enfría a
-10° bajo nitrógeno. Después se añaden 224 mg de piridina en
30

408438

- 54 -



1 5 ml de dioxano seco, seguido de adición gota a gota de
0,206 ml de cloruro de tionilo en 5 ml de dioxano seco, a
lo largo de 2 ó 3 minutos. Después de 15 minutos más, el
precipitado sólido se filtra y el filtrado se evapora a se-
5 quedad. Se añade tolueno seco y se decanta de cualquier sólido.
La solución orgánica se evapora a sequedad y por re-evaporación de éter seco se obtiene 1-(1-cloro-1-terc-butoxi-carbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona como sólido amorfo.

10 (5) Se disuelven 570 mg de 1-(1-cloro-1-terc-butoxi-carbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona en 20 ml de una mezcla 1:1 de tetra-
hidrofurano seco y dioxano, bajo nitrógeno. Se añaden 495 mg
de trifenilfosfina y 150 mg de piridina seca y la mezcla se
15 calienta a 49° durante 16 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora. El residuo se tritura con tolueno y la parte soluble se evapora de nuevo. Por cromatografía sobre sílice se obtienen 418 mg de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-
20 4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona, en forma de sólido blanco.

ν_{\max} (CHCl₃): 1745, 1630 (ancho) cm⁻¹.

25 (6) Se calientan a reflujo durante 6 horas, bajo nitrógeno, 370 mg de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona en 25 ml de piperidina. Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con ácido clorhídrico N y salmuera, se seca y evapora hasta un sólido amorfo. Por cromatografía sobre sílice se
30 obtienen 330 mg de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosfo-



- 9

408438

1 ranilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenil-2-oxopropiltio)azetidín-2-ona, como sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 1750, 1718, 1625 (ancho) cm⁻¹.

Preparación de materiales de partida para el Ejemplo 5

5 (1) Se tratan 1,1 g de 6β-(trifenilmetilamino)penicilánato de bencilo en 40 ml de tetrahidrofurano seco conteniendo 0,3 g de 1-bromobut-2-ino (bajo nitrógeno) con 0,2 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico y se calienta a reflujo durante 7 horas, dejándolo después en agitación durante la noche a la temperatura ambiente.

10

La mezcla de reacción se diluye con 150 ml de acetato de etilo y se lava con salmuera y agua. El extracto seco en acetato de etilo se evapora a sequedad y el residuo se tritura con acetato de etilo. Por filtración se obtienen 0,5 g de producto (I) inalterado. Por cromatografía de las aguas madres sobre sílice, eluyendo con una mezcla 3:7 de acetato de etilo y éter de petróleo, se obtienen otros 0,11 g de material de partida inalterado y después 0,25 g de una espuma de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(but-2-iniltio)azetidín-2-ona.

15

20

ν_{\max} (CHCl₃): 1760 cm⁻¹ (carbonilo de β-lactama), 1720 cm⁻¹ (éster), 1625 (C=C) cm⁻¹.

25

δ_{ppm} (CDCl₃): 1,67 (t, 3H, J = 2,5 Hz), 2,00 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,63 (q, 2H, J = 2,5 Hz), 2,92 (d, 1H, intercambiado con NH), 4,50 (dd, 1H, que se aplasta a singlete, J = 5 Hz, por intercambio con D₂O), 4,75 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,08 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,1-7,6 (aromáticos, 2OH).

30

(2) Se disuelven 4,4 g de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(but-2-iniltio)azetidín-2-ona en 40 ml de dimetilformamida, 4 ml de agua y

408438

- 56 -



1 1,6 ml de piridina y la mezcla se enfría a -20° . Se añaden
1,74 g de permanganato potásico sólido y la mezcla se agita
entre -20° y -5° durante 2 horas. Después se añaden éter y
5 agua y la mezcla se sacude. Después de filtrar a través de
kieselguhr, la capa orgánica se lava con ácido clorhídrico N
y salmuera, se seca y evapora para dar 2,73 g de un sólido
amorfo. Por cromatografía sobre sílice-H se obtienen 0,7 g
de material de partida inalterado y 1,2 g de una espuma de
3-(trifenilmetilamino)-4-(but-2-iniltio)azetidín-2-ona.

10 ν_{\max} (CHCl_3): 3370, 1770 cm^{-1} .
 δ_{ppm} (CDCl_3): 1,73 (t, 3H, $J = 3$ Hz), 2,97 (q, 2H,
 $J = 3$ Hz), 4,50 (señal ensanchada, 2H, que se aplasta a sin-
glete agudo por intercambio con D_2O), 6,54 (b, s, 1H, inter-
cambio), 7,1-7,7 (Ar, 15H).

15 (3) Se calientan a reflujo 1,03 g de 3-(trifenilme-
tilamino)-4-(but-2-iniltio)azetidín-2-ona y 3,3 g de glioxa-
lato de terc-butilo en 50 ml de benceno seco, utilizando
medios para separar el agua. Al cabo de 1 hora, la solución
bencénica se lava cinco veces con agua, se seca y evapora.
20 Por cromatografía del residuo sobre sílice-H se obtienen
0,978 g de 1-(1-hidroxi-1-terc-butoxicarbonilmetil)-3-(tri-
fenilmetilamino)-4-(but-2-iniltio)azetidín-2-ona en forma
de sólido amorfo blanco.

ν_{\max} (CHCl_3): 3400, 1765, 1730 cm^{-1}

25 (4) Se disuelven 0,44 g de 1-(1-hidroxi-1-terc-buto-
xicarbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(but-2-iniltio)aze-
tidín-2-ona en 10 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano
seco y dioxano y la solución, bajo nitrógeno, se enfría a
 -10° . Se añaden 0,2 g de piridina en 2,5 ml de dioxano seco,
seguido de la adición gota a gota de 0,19 ml de cloruro de
30

408438

- 57 -



1 tionilo en 2,5 ml de dioxano, a lo largo de 2 ó 3 minutos.
Después de 15 minutos más, el sólido precipitado se separa
por filtración y el filtrado se evapora a sequedad. Se añade
5 tolueno seco al residuo y se separa por decantación de cual-
quier sólido. La solución orgánica se evapora a sequedad y
reevaporando en éter seco se obtienen 0,45 g de 1-(1-cloro-
1-terc-butoxicarbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(but-
2-iniltio)azetidín-2-ona como sólido amorfo.

$\nu_{\max} (\text{CHCl}_3)$: 1775, 1740 cm^{-1} .

10 Este cloruro, sin más purificación, se disuelve en
cloroformo exento de etanol y la solución se enfría en un
baño de hielo bajo nitrógeno. Se añaden gota a gota, a lo
largo de algunos minutos, 0,16 g de ácido m-cloroperbenzoico
en cloroformo. Transcurridos 30 minutos más, la solución or-
15 gánica se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato
sódico y después con salmuera y finalmente se seca y evapora.
Por reevaporación del residuo en éter seco se obtiene sulfó-
xido de 1-(1-cloro-1-terc-butoxicarbonilmetil)-3-(trifenil-
metilamino)-4-(but-2-iniltio)azetidín-2-ona, como sólido
20 amorfo.

$\nu_{\max} (\text{CHCl}_3)$: 1785, 1740 cm^{-1} .

25 Este sulfóxido, sin más purificación, se trata bajo
nitrógeno con 0,52 g de trifenilfosfina y 0,125 g de 2,6-
dimetilpiridina en 10 ml de dioxano seco a 50°, durante 17
horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a seque-
dad. Por cromatografía sobre sílice-H se obtienen 0,2 g del
sulfóxido de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanili-
denmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(but-2-iniltio)azetidín-
2-ona en forma de sólido blanco.

30 $\nu_{\max} (\text{CHCl}_3)$: 1760 (b), 1730 (b) cm^{-1} .

408438

- 58 -



1 (5) Se tratan 0,39 g del sulfóxido de 1-(1-terc-butoc-
xicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetil-
amino)-4-(but-2-iniltio)azetidín-2-ona con 40 ml de pipe-
ridina a la temperatura ambiente, durante 24 horas. Se aña-
5 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava tres veces
con ácido clorhídrico N y salmuera, se seca y evapora. Por
cromatografía sobre sílice-H se obtienen 0,27 g del sulfóxi-
do de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-
3-(trifenilmetilamino)-4-(2-oxobutiltio)azetidín-2-ona, en
10 forma de sólido blanco.

ν_{\max} (CHCl₃): 1765, 1710, 1635 (b) cm⁻¹.

Preparación de materiales de partida para el Ejemplo 6

15 (1) Se agitan 7,17 g de 6β-(trifenilmetilamino)peni-
cilanato de bencilo en 90 ml de tetrahidrofurano seco conte-
niendo 3,1 g de 1-bromo-4-tetrahidropirani-oxi-but-2-ino,
bajo nitrógeno y se añade gota a gota, a lo largo de 30 mi-
nutos, una solución de 1,4 g de terc-butóxido potásico en
12,5 ml de terc-butanol y 10 ml de tetrahidrofurano seco.
Después de agitar durante 1 hora más, la mezcla de reacción
20 se trata como antes. El producto crudo se cromatografía so-
bre 100 g de sílice eluyendo con una mezcla 1:9 de acetato
de etilo/éter de petróleo para dar 4,05 g de 1-(1-benciloxi-
carbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-
tetrahidropirani-oxibut-2-iniltio)azetidín-2-ona como sólido
25 amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 1755 (β-lactama), 1715 (éster), 1620
(doble enlace) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 1,6 (m, 6H), 1,98 (s, 3H), 2,21 (s,
3H), 2,72 (2H, cuartete AB, J = 15 Hz, estando además partida
30 cada señal con J = 1,5 Hz), 2,9 (m, 1H, intercambiado con

408438

- 59 -



1 D₂O), 3,55 (m, 1H), 4,98 (t, 2H, J = 1,5 Hz), 4,5 (m, 1H, que se aplasta a doblete, J = 5 Hz, por intercambio con D₂O), 4,75 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,07 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,1-7,6 (m, 20H).

5 (2) Se enfrían a -10°, 7 g de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
10 loxibut-2-iniltio)azetidín-2-ona en 50 ml de dimetilformamida que contiene 5 ml de agua y 2 ml de piridina y se añaden de una sola vez 2,4 g de permanganato potásico pulverizado. Al cabo de 1 hora a -10°, la mezcla se vierte sobre éter, se sacude con salmuera y se filtra a través de kieselguhr. Se separa la capa etérea, se lava con un poco de ácido clorhídrico diluído seguido de salmuera, se seca y evapora. Por cromatografía sobre sílice se obtienen 2,03 g del material de partida inalterado y 1,36 g del producto requerido,
15 3-(trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
loxibut-2-iniltio)azetidín-2-ona, como sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 3300, 1768 cm⁻¹.
20 δ_{ppm} (CDCl₃): 1,63 (singlete ancho, 6H), 3,17 (t, 2H, J = 2 Hz), 3,00 (m, 1H, intercambiado con D₂O), 3,7 (m, 3H), 4,23 (t, 2H, J = 2 Hz), 4,63 (m, 2H), 6,7 (singlete ancho, 1H, intercambiado con D₂O), 7,0-7,6 (m, 15H).

(2) Se calientan a reflujo 934 mg de 3-(trifenil-
25 metilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
loxibut-2-iniltio)azetidín-2-ona y 2,5 g de glioxalato de terc-butilo en 20 ml de benceno, empleando medios para separar el agua. Al cabo de 1 hora, la solución enfriada se lava seis veces con 5 ml de agua cada vez, se seca y evapora. Por cromatografía sobre sílice se obtiene 1-(1-hidroxi-1-terc-butoxicarbonilmetil)-3-(tri-
30 fenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
loxibut-2-iniltio)-



1 azetidín-2-ona, que todavía contiene algo de glioxalato de
terc-butilo. Por nueva cromatografía sobre sílice se obtie-
nen 519 mg de la sustancia pura como sólido amorfo.

$$\nu_{\max} (\text{CHCl}_3): 3500, 3350, 1770, 1738 \text{ cm}^{-1}.$$

5 (4) Se disuelven 646 mg de 1-(1-hidroxi-1-terc-butoxi-
carbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropira-
niloxibut-2-iniltio)azetidín-2-ona en 12 ml de una mezcla
1:1 de tetrahidrofurano seco y dioxano y la solución se en-
fría a -15° bajo nitrógeno. Después se añaden 227 mg de pi-
ridina seca en 1 ml de dioxano seguido de adición gota a go-
10 ta de 357 mg de cloruro de tionilo en 5 ml de una mezcla 1:1
de tetrahidrofurano y dioxano, a lo largo de 1 ó 2 minutos.
Después de 15 minutos más, se separa por filtración el sólido
precipitado y el filtrado se evapora a sequedad. Se añade
15 tolueno seco y la solución se decanta de cualquier sólido y
se evapora para dar 650 mg de 1-(1-cloro-1-terc-butoxi-car-
bonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
loxibut-2-iniltio)azetidín-2-ona como sólido amorfo, después
de secar durante la noche a vacío.

$$\nu_{\max} (\text{CHCl}_3): 1780, 1745 \text{ cm}^{-1}.$$

20 (5) Se disuelven 650 mg de 1-(1-cloro-1-terc-butoxi-
carbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
loxibut-2-iniltio)azetidín-2-ona en 12 ml de una mezcla 1:1
de tetrahidrofurano/dioxano, bajo nitrógeno. Se añaden 525 mg
de trifenilfosfina y 158 mg de piridina y la mezcla se ca-
25 lienta a 55° durante 15,5 horas. Se filtra la mezcla de reac-
ción y se evapora el filtrado. Se añade tolueno seco al resi-
duo y la solución se decanta de cualquier sólido y se evapo-
ra. Por cromatografía sobre sílice se obtienen 470 mg de
30 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-



1 (trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
loxi-2-il)azetidina-2-ona como sólido amorfo.

$$\nu_{\max} (\text{CHCl}_3): 1755, 1638 \text{ cm}^{-1}.$$

5 (6) Se calientan a reflujo bajo nitrógeno, durante
17,5 horas, 462 mg de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenil-
fosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidro-
pirani-
loxi-2-il)azetidina-2-ona en 7 ml de piperidi-
na. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo
se recoge en acetato de etilo. La solución se lava con una
10 pequeña cantidad de ácido clorhídrico diluido seguido de
salmuera, se seca y evapora. Por cromatografía sobre sílice
se obtienen 47 mg de material de partida inalterado y 224 mg
de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-
3-(trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
loxi-2-il)azetidina-2-ona, como sólido amorfo.

$$\nu_{\max} (\text{CHCl}_3): 1778, 1720, 1638 \text{ cm}^{-1}.$$

Preparación del material de partida para el Ejemplo 7

(1) Se suspenden 30 g de 6-trifenilmetilamino-penicil-
lanato de bencilo en 500 ml de tetrahidrofurano seco bajo ni-
trógeno y se añaden 11,7 g de 1-bromo-3-(2-tetrahidropirani-
loxi-2-il)prop-2-ino. Después se añade gota a gota bajo nitrógeno a la
mezcla agitada, a lo largo de 3 horas, 78 ml de una solución
0,78 M de terc-butoxido potásico en terc-butanol. La mezcla
se agita bajo nitrógeno durante 1 hora después de completada
la adición del butóxido, luego se añade acetato de etilo y
25 la solución se lava con salmuera seguida de agua. La capa
orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para
dar un aceite que se cromatografía sobre sílice, eluyendo
con éter de petróleo (p.e. 60-80°)/acetato de etilo en mez-
clas 9:1, 17:3 y 8:2. Se obtienen 19 g del producto, 1-(1-
30

408438

- 62 -



1 benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-trifenilmetilamino-
1-[3-(2-tetrahidropiranyl)-propiniltio]azetidín-2-ona en for-
ma de espuma.

5 ν_{\max} (CHCl₃): 1755 cm⁻¹ (carbonilo de β-lactama),
1718 cm⁻¹ (éster), 1625 cm⁻¹ (C=C).

δ_{ppm} (CDCl₃): 1,1-1,9 (s ancho, 6H), 1,99 (s, 3H),
3,3-5,0 (complejo, 5H), cuartete AB centrado en 5,1 (2H),
7,1-7,2 (m, 20H).

10 (2) Se disuelven 2,2 g de 1-(1-benciloxycarbonil-2-
metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-[3-(2-tetrahidro-
piranyl)-prop-2-iniltio]azetidín-2-ona en 20 ml de piridina
y se añaden 2 ml de agua. La mezcla se agita y enfría en un
baño de hielo y sal y se añaden 780 mg de permanganato potá-
sico finamente dividido. La mezcla se agita y enfría durante
15 1 hora y después se añade acetato de etilo/salmuera. Se hace
pasar dióxido de azufre por la mezcla hasta que se ha disuel-
to todo el dióxido de manganeso y después las capas se sepa-
ran y la capa orgánica se lava sucesivamente con solución
acuosa de bicarbonato sódico, HCl N y salmuera. La capa or-
gánica secada sobre sulfato magnésico se evapora hasta formar
20 un aceite y se cromatografía sobre gel de sílice, eluyen-
do con acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) en
mezclas 2:8 y 3:7 para dar 340 mg de 4-[3-(2-tetrahidropira-
nil)prop-2-iniltio]-3-trifenilmetilamino-azetidín-2-ona en
las últimas fracciones.

25 ν_{\max} (CHCl₃): 1765 cm⁻¹.

(3) Se calientan a reflujo 370 mg de hidrato de gli-
oxilato de terc-butilo en 8 ml de benceno seco, utilizando
medios para separar el agua presente y después se añaden
30 120 mg de 4-[3-(2-tetrahidropiranyl)prop-2-iniltio]-3-(tri-

408438



1 fenilmetilamino)azetidín-2-ona en 4 ml de benceno y la mez-
cla se refluje. Al cabo de 2 horas y tres cuartos, la mez-
cla se enfría y se añade benceno. La solución bencénica se
5 lava cinco veces con agua y una vez con salmuera; se seca
sobre sulfato magnésico y se evapora hasta un aceite que se
cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de
etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) en mezclas 2:8 y 7:3.
Esto conduce al aislamiento de 90 mg de 1-(1-hidroxi-1-terc-
butoxicarbonilmetil)-3-(trifenil-metilamino)-4-[3-(2-tetra-
10 hidropiranyl)prop-2-iniltio]-azetidín-2-ona.

ν_{\max} (CHCl₃): 1775 cm⁻¹ (C=O de β-lactama) y
1740 cm⁻¹ (C=O de éster).

(4) Se recogen 2,7 g de 1-(1-hidroxi-1-terc-butoxi-
carbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-[3-(2-tetrahidropi-
15 ranil)prop-2-iniltio]azetidín-2-ona en 50 ml de tetrahidro-
furano, se enfría la solución a -15° y después a la solución
enfriada se añaden 0,5 ml de piridina en 15 ml de tetrahidro-
furano. La mezcla se agita a -15° durante 45 minutos y des-
pués a la temperatura ambiente durante 15 minutos. A conti-
20 nuación se añade tolueno y el hidrocloreuro de piridinio pre-
cipitado se separa por filtración. Se separa el disolvente
del filtrado para dar 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-clorometil)-
3-(trifenilmetilamino)-4-[3-(2-tetrahidropiranyl)-prop-2-
iniltio]azetidín-2-ona en forma de aceite.

ν_{\max} (CHCl₃): 1775 cm⁻¹ (C=O de β-lactama) y 1745
25 cm⁻¹ (C=O de éster).

Al cloruro crudo se añaden 30 ml de tetrahidrofurano
y 25 ml de dioxano, la solución se calienta a 50° y después
se añaden 1,45 g de trifetilfosfina y 0,5 ml de piridina.
30 Después de agitar a 55° durante 21 horas, se separan los di-

408438

- 64 -



1 solventes y el producto crudo se cromatografía sobre gel de
sílíce, eluyendo con una mezcla 7:3 de éter de petróleo
(p.e. 60-80°)/acetato de etilo. Así se obtienen 1,96 g de
1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-
5 (trifenilmetilamino)-1-[3-(2-tetrahidropiranyl)-prop-2-inil-
tio]azetidín-2-ona en forma vítrea.

ν_{\max} (CHCl₃): 1750 cm⁻¹, 1635 cm⁻¹.

(5) Se recogen 1,86 g de 1-(1-terc-butoxicarbonil-
1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-[3-
10 (2-tetrahidropiranyl)-prop-2-iniltio]azetidín-2-ona en 15 ml
de pirrolidina y la mezcla se calienta a reflujo bajo nitró-
geno durante 19 horas. Después se separa la pirrolidina y el
residuo se recoge en 150 ml de cloroformo y se lava una vez
con 100 ml de HCl 0,5 N y dos veces con 50 ml del mismo áci-
15 do, seguido de lavado con salmuera. La solución en cloroformo
se seca después sobre sulfato magnésico y se evapora has-
ta dar un aceite que se cromatografía sobre 20 g de gel de
sílíce utilizando un gradiente de elución de éter de pe-
tróleo (p.e. 60-80°) y acetato de etilo desde 7:3 hasta 1:1.
20 Esto conduce al aislamiento de 700 mg de 1-(1-terc-butoxi-
carbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetil-
amino)-4-[3-(2-tetrahidropiranyl)-prop-2-onatio]azetidín-2-
ona.

ν_{\max} (CHCl₃): 1755, 1710 y 1635 cm⁻¹

25 Preparación del material de partida para el Ejemplo 8

(1) Se agitan 1,64 g de 6β-(trifenilmetilamino)penicil-
lanato de bencilo en 60 ml de tetrahidrofurano seco conteniendo
0,69 g de 1-bromo-4-fenilbut-2-ino (1,1 equivalentes,
obtenidos por tratamiento del compuesto hidroxilado corres-
pondiente con PBr₃), bajo nitrógeno. A lo largo de 45 minu-
30

408438

- 65 -

- 9



1 tos se añaden 4,3 ml de una solución 0,778 M de terc-butóxi
do potásico en terc-butanol diluídos con 15 ml de tetrahi-
drofurano y se continúa agitando durante 1,5-2 horas. El
tratamiento se realiza como antes obteniéndose 639 mg (32 %)
5 de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-trifenil-
metilamino-4-(4-fenilbut-2-iniltio)azetidín-2-ona purifica-
da cromatográficamente.

ν_{\max} (CHCl₃): 1755 cm⁻¹ (β-lactama), 1718 cm⁻¹
(éster).

10 δ_{ppm} (CDCl₃): 1,99 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,75
(m, 3H, un H intercambiado), 3,50 (t, 2H, J = 2 Hz), 4,50
(m, 1H, que se aplasta a doblete, J = 5 Hz, con D₂O), 4,81
(d, 1H, J = 5 Hz), 5,01 (q, 2H), 7,0-7,8 (aromáticos).

15 (2) Se disuelven 5,40 g de 1-(1-benciloxicarbonil-2-
metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-fenilbut-2-
iniltio)azetidín-2-ona en una mezcla de 60 ml de piridina
y 6 ml de agua. La mezcla agitada se enfría en un baño de
hielo y sal y se añaden 2,30 g de permanganato potásico fi-
namente pulverizado. La mezcla enfriada se agita durante
20 1,5-2 horas más. La mezcla se diluye con 100 ml de acetato
de etilo y 10 ml de agua y se hace pasar dióxido de azufre
hasta que se ha disuelto el dióxido de manganeso. Se separa
la capa orgánica y se lava sucesivamente con solución de bi-
carbonato sódico, salmuera, ácido clorhídrico N y salmuera.
25 La capa orgánica secada sobre sulfato magnésico se evapora
para dar 4,8 g de una goma cruda.

30 Esta goma cruda se cromatografía sobre gel de sílice
eluyendo con mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo
para dar 0,852 g (22 %) de 4-(4-fenilbut-2-iniltio)-3-(tri-
fenilmetilamino)azetidín-2-ona en forma de sólido cristali-

408438

- 66 -



1 no. Por recristalización del producto se obtiene un sólido cristalino incoloro, p.f. 145-146°C.

ν_{\max} (CHCl₃): 3400 cm⁻¹ (N-H), 1765 cm⁻¹ (β-lactama).

5 δ_{ppm} (CDCl₃): 3,05 (centro de un multiplete, 3H, que se aplasta a triplete, 2H, J = 2 Hz, con D₂O), 3,57 (t, 2H, J = 2 Hz), 4,55 (centro de un multiplete, 2H, que se aplasta a un singlete ancho con D₂O), 6,15 (s ancho, 1H, intercambia con D₂O), 7,0-7,7 (aromáticos).

10 (3) Se calientan a reflujo 2,1 g de monohidrato de glioxalato de terc-butilo y 25 ml de benceno seco, bajo nitrógeno, utilizando medios para separar el agua hasta que se ha eliminado la totalidad de la misma. Se añaden 0,700 g de 4-(4-fenilbut-2-iniltio)-3-(trifenilmetilamino)azetidina-2-ona y la mezcla se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 15 2 horas más. Se enfría la mezcla de reacción y se lava cinco veces en 15 ml de agua cada vez. La capa orgánica secada sobre sulfato magnésico se evapora para dar una goma.

20 La goma se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo para dar 0,490 g (55 %) de 1-(1-hidroxi-1-terc-butoxicarbonilmetil)-4-(4-fenilbut-2-iniltio)-3-(trifenilmetilamino)azetidina-2-ona en forma de espuma sólida.

ν_{\max} (CHCl₃): 1765 cm⁻¹ (β-lactama), 1730 (éster).

25 (4) Se disuelven 0,100 g de 1-(1-hidroxi-1-terc-butoxicarbonilmetil)-4-(4-fenilbut-2-iniltio)-3-(trifenilmetilamino)azetidina-2-ona en una mezcla de 1 ml de tetrahidrofurano seco y 1 ml de dioxano seco y la solución resultante se enfría entre -5° y -10°C. Se añaden 0,038 g de piridina 30 seca en 0,5 ml de dioxano seco, seguido de la adición gota

408438

- 67 -



1 a gota, a lo largo de 3 minutos, de 0,058 g de cloruro de
tionilo en 0,5 ml de dioxano seco. La mezcla resultante se
5 agita a -5°C durante 1 hora. Se filtra la mezcla y el resi-
duo se lava con 2 ml de tolueno seco. Se evaporan los fil-
trados combinados y la goma residual se extrae cuatro veces
con 5 ml de tolueno seco cada vez. Los extractos combinados
se filtran y evaporan para dar una goma. Por reevaporación
de la goma en éter seco se obtienen 99 mg (96 %) de 1-(1-
10 cloro-1-terc-butoxicarbonilmetil)-4-(4-fenilbut-2-iniltio)-
3-(trifenilmetilamino)azetidín-2-ona en forma de espuma
sólida.

ν_{max} (CHCl_3): 1775 cm^{-1} (β -lactama), 1745 (éster).

(5) Se añaden 30 mg de ácido m-cloroperbenzoico en
3 ml de cloroformo exento de etanol, a lo largo de 10 minu-
15 tos, a una solución agitada de 99 mg de 1-(1-cloro-1-terc-
butoxicarbonilmetil)-4-(4-fenilbut-2-iniltio)-3-(trifenil-
metilamino)azetidín-2-ona en 3 ml de cloroformo exento de
etanol a 0°C . La mezcla se agita durante 30 minutos más a
 0°C . La mezcla de reacción se diluye con 10 ml de clorofor-
20 mo exento de etanol y se lava sucesivamente con 5 ml de so-
lución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con 5 ml
de salmuera. La capa orgánica secada sobre sulfato magnési-
co se evapora para dar una goma que, por reevaporación en
éter seco, da 92 mg (91 %) de 1-(1-cloro-1-terc-butoxicar-
25 bonilmetil)-4-(4-fenilbut-2-inilsulfinil)-3-(trifenilmetil-
amino)azetidín-2-ona en forma de espuma sólida.

ν_{max} (CHCl_3) 1785 cm^{-1} (β -lactama), 1740 (éster).

(6) Método A

Se agitan 46 mg del clorosulfóxido anterior proceden-
30 te de (5), 37 mg de trifenilfosfina y 9 mg de 2,6-dimetil-

408438

- 68 -



1 piridina, y se calientan a 50°C en 1 ml de dioxano seco ba-
jo nitrógeno, durante 12 horas. La mezcla se diluye con 20 ml
de acetato de etilo y se lava sucesivamente con 5 ml de áci-
do clorhídrico N y dos veces con 5 ml cada vez de salmuera.
5 La capa orgánica secada sobre sulfato magnésico se evapora
para dar una goma. La goma se cromatografía sobre gel de sí-
lice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/éter de pe-
tróleo para dar 9 mg (15 %) de 4-(4-fenilbut-2-inilsulfinil)-
1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-
10 (trifenilmetilamino)azetidín-2-ona en forma sólida.

ν_{\max} (CHCl₃): 1765 cm⁻¹ (β-lactama), 1635 cm⁻¹.

Método B

Se agitan 50 mg del clorosulfóxido anterior proceden-
te de (5), 40 mg de trifenilfosfina y 16 mg de 1,8-bis(dime-
15 tilamino)naftaleno y se calienta a 50°C en 1 ml de dioxano
seco bajo nitrógeno, durante 36 horas. La mezcla se evapora
para dar una goma que, después de cromatografía como en el
Método A, da 7 mg (10 %) del fosforano deseado.

Método C

20 Se agitan 54 mg del clorosulfóxido anterior proceden-
te de (5), 36 mg de bromuro de litio anhidro y 44 mg de tri-
fenilfosfina en 2 ml de tetrahidrofurano seco, a la tempera-
tura ambiente, durante 60 horas. Se añaden dos gotas de piri-
dina y la mezcla se agita durante 10 minutos más. Se evapora
25 la mezcla para dar una goma que, después de cromatografía
como en el Método A, da 13 mg (18 %) del fosforano deseado
en forma sólida.

Método D

30 Se agitan 1,14 g del clorosulfóxido anterior proce-
dente de (5), 0,76 g de bromuro de litio anhidro y 0,92 g

408438

- 69 -



1 de trifenilfosfina y se calienta a 60°C en 30 ml de tetrahi-
drofurano seco, bajo nitrógeno, durante 2 horas. La mezcla
se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 0,14 g de
5 piridina. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente duran-
te 10 minutos. Por tratamiento como en el Método A, se obtie-
nen 0,244 g (17 %) del fosforano deseado en forma sólida.

(7) Se mantienen a la temperatura ambiente, durante
24 horas, 244 mg de 4-(4-fenilbut-2-inilsulfinil)-1-(1-terc-
butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenil-
10 metilamino)azetidín-2-ona en 5 ml de piperidina. La mezcla
se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se lava tres ve-
ces con 20 ml de ácido clorhídrico N cada vez, seguido de
salmuera. La capa orgánica secada sobre sulfato magnésico
se evapora para dar 240 mg de una goma. La goma se cromato-
15 grafía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato
de etilo/éter de petróleo para dar 240 mg (82 %) de 4-(4-
fenil-2-oxobutilsulfinil)-1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trife-
nilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)azetidín-2-ona
en forma de espuma sólida.

20 ν_{\max} (CHCl₃): 1770 cm⁻¹ (β-lactama), 1715 cm⁻¹ (és-
ter + cetona), 1635 cm⁻¹.

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

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de cef-3-
emas sustituidas y cef-3-em-sulfóxidos de fórmula (VIII):

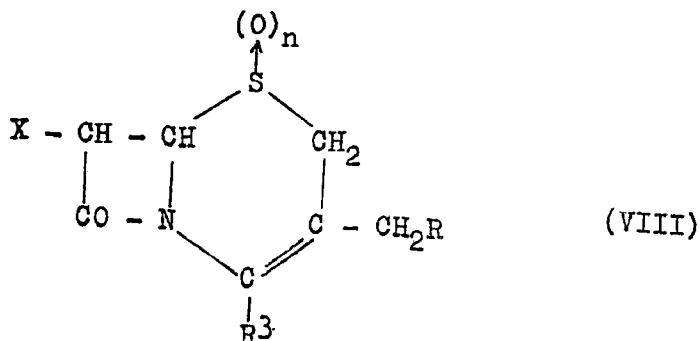
30

408438

- 70 -



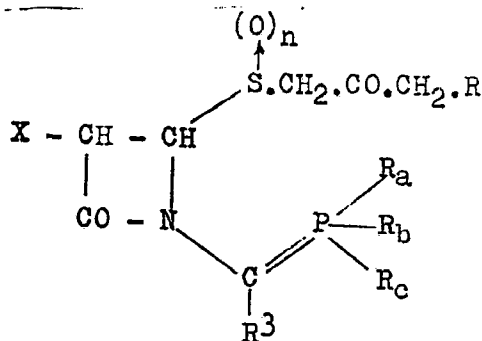
1



5

donde n es 0 ó 1, X es un grupo amino sustituido, R^3 es un grupo ácido carboxílico esterificado y R es hidrogeno o un radical orgánico; cuyo procedimiento consiste en preparar primero un compuesto de fórmula:

10



15

donde n , X , R y R^3 son los definidos con respecto a la fórmula (VIII) anterior, R_a , R_b y R_c son grupos alquilo inferior, arilo o aralquilo, sustituidos o no sustituidos, R_a^1 y R_b^1 son grupos alcoxi o aralcoxi, sustituidos o no sustituidos, y después calentar dicho compuesto a una temperatura comprendida entre 30°C y 150°C , en un disolvente orgánico inerte, produciendo con ello el compuesto deseado de fórmula (VIII).

25

2. Un procedimiento según la Reivndicación 1, en el que la temperatura a la cual se calienta el compuesto es de 75° a 125°C .

30

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, en el que el disolvente orgánico inerte es dioxano, tolueno



1 o benceno.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente orgánico inerte está esencialmente exento de agua.

5 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que el grupo X en el compuesto es un grupo trifenilmetilamino, terc-butoxicarbonilamino, tricloroetoxicarbonilamino, fenoxiacetilamino, α -(terc-butoxicarbonilamino), fenilacetilamino o 2-tienilacetilamino.

10 6. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el grupo R^3 en el compuesto es terc-butilo o p-metoxibencilo.

15 7. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el grupo R en el compuesto es fenilo, p-fluorfenilo, metilo, 2-tetrahidropirani-oximetilo, 2-tetrahidropirani-ilmetilo o bencilo.

20 8. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que se emplea un compuesto donde R_a , R_b y R_c son grupos fenilo.

9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CEF-3-EMAS SUSTITUIDAS Y CEF-3-EM-SULFOXIDOS.

25

30

ME

408438

- 72 -



1

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

5

Madrid, 9 noviembre 1.972.

BERNARDO UNGRIA

P.P.

Bernardo Ungria

10

15

20

25

ME

30