



-2-

408439

Fe-19-8-75

| |
|-------------------------------|
| Int. Cl.: <u>C07D // A61K</u> |
| |
| |

NUMERO 408.439

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,
MIDDLESEX, INGLATERRA.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ANALOGOS DE CEFALOSPORINA.

Prioridad: Patente n.º del
l. a.

408439



1

Esta invención se refiere a productos intermedios que son valiosos en la síntesis de análogos de la cefalosporina, antimicrobially activos y a un procedimiento para la preparación de estos materiales antimicrobially activos. La invención es descrita en la Parte E de esta memoria. Las Partes A, B, C y D se refieren a los materiales de partida y a los procedimientos necesarios para la preparación de las nuevas cefemas.

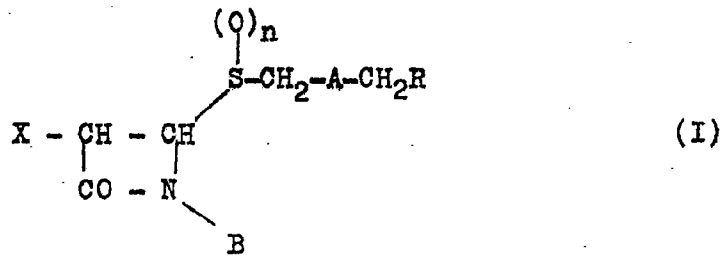
5

PARTE A

10

En otra parte ya hemos descrito un procedimiento para la preparación de azetidín-2-onas sustituidas de fórmula (I)

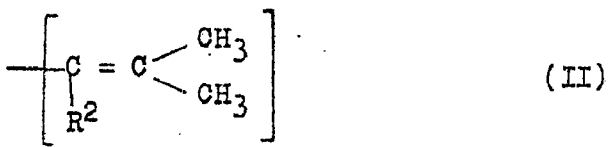
15



20

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 >C=O o un grupo cetal >C<OR¹, donde R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃; 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):

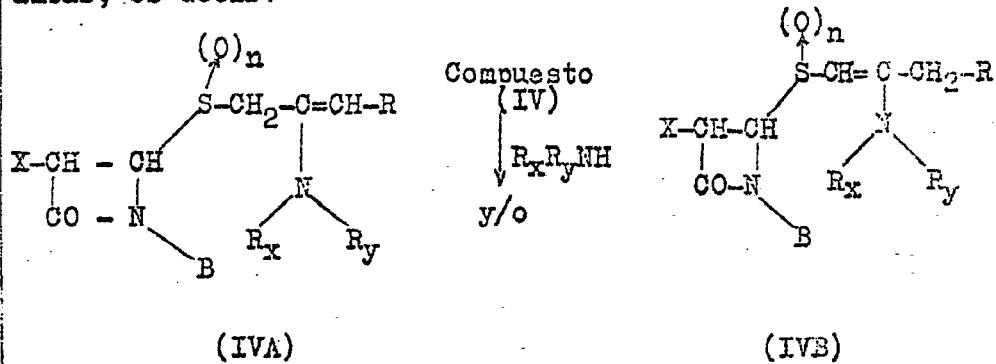
30

408439



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:



408439

- 5 -

- 2 -



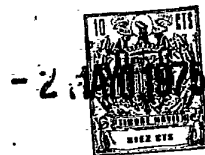
1
5
10
15
20
25
30

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 condiciones de reacción para terminar como grupo X en los compuestos (I). Como los grupos amino libres o los grupos amino protonados tienen tendencia a ser algo reactivos, no siempre es deseable efectuar la reacción utilizando compuestos (IV) donde X sea uno cualquiera de estos grupos. Preferiblemente el material de partida (IV) es aquél donde el grupo X es un grupo 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 particulares de reacción elegidas. Si el grupo amino sustituido particular elegido puede ser convertido en un grupo amino libre sin romper el anillo de β -lactama de los compuestos (I), entonces puede ser preferible preparar los compuestos (I) donde X es un grupo amino libre, partiendo del compuesto (IV) donde X es un grupo amino sustituido y posteriormente separar los sustituyentes. Son ejemplos de grupos amino sustituido X que pueden estar presentes en los materiales de partida (IV) y que, después de la reacción para producir los compuestos (I), pueden ser convertidos en grupos amino libres los siguientes: trifenilmetilamino (siendo separable el grupo trifenilmetilo por hidrólisis ácida o hidrogenación catalítica); terc-butoxicarbonilamino (separable por tratamiento con un ácido anhídrico); tricloroetoxicarbonilamino (separable por reducción con cinc y ácido acético), grupos acilamino, v.g. fenilacetilamino o fenoxiacetilamino (separable, si se desea, enzimáticamente o por procesos químicos conocidos).

Refiriéndonos de nuevo a los productos del procedi-

408439

- 6 -



1 miento antes descrito, es decir, las azetidín-2-onas susti-
tuidas (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 R² y R³ han sido definidos como grupos de ácido carboxílico
esterificado. De nuevo, este grupo ácido carboxílico esterifi-
cado 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 R² y R³ 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 trifluoracético). 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

408439

- 7 -

- 2 [A]



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-
20 teriormente, son sulfato mercuríco en ácido sulfúrico diluí-
do; cloruro mercuríco en piperidina, morfolina o pirrolidi-
na; acetato mercuríco; mercuriacetamida; p-toluenosulfonamida
de mercurio y una resina de poliestireno impregnada de mercurio
en ácido acético acuoso. Empleando agua como sustancia
25 reaccionante, es decir en la etapa (2) del procedimiento an-
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-
30 drofurano. En general, la adición de agua al triple enlace

408439

- 8 -

- 2 MAY 1971



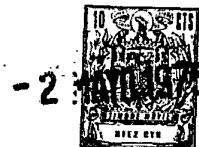
1 se produce más fácilmente que la de un alcohol. Por lo tan-
to, cuando se encuentran presentes agua y alcohol, la ceto-
na (I: $A = >C=O$) es habitualmente el producto principal aun-
que también puede formarse algo de cetal (I: $A = >C \begin{matrix} \diagup OR^1 \\ \diagdown OR^1 \end{matrix}$),
5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

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-
10 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
momentáneamente óxido mercuríco rojo, complejo de éter-tri-
15 fluoruro de boro, ácido tricloroacético y el alcohol infe-
rior apropiado.

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

Se observará que el procedimiento antes descrito de-
fine dos métodos para la preparación de compuestos de fórmu-
la (I) donde A es el grupo carbonilo. En el primero, el
sulfuro o sulfóxido acetilénico (IV) se hace reaccionar con
25 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

408439



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 mercurícos.

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 pipe-
ridina, 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 mercuríco, 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 mercuríco/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 mercuríco, 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 = H.

30 El catalizador formado calentando momentáneamente

408439

- 10 -



1 una mezcla de óxido mercuríco 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 mercurí-
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 mercuríco 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 mercuríco. 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
mercuríca, 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-

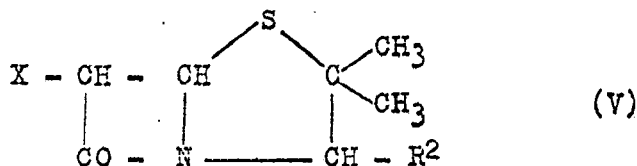


1 sencia de un compuesto de mercurio como catalizador es útil
principalmente cuando R es H y, si se emplea condiciones
ácidas, cuando X es estable a los ácidos.

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):

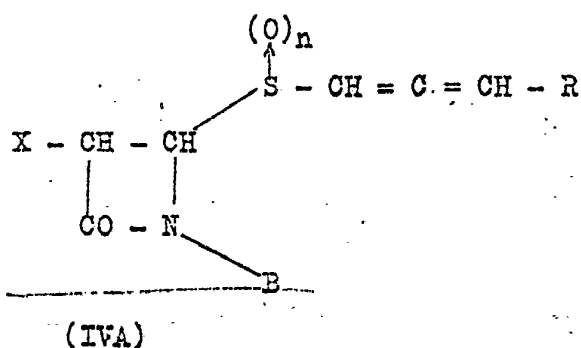
30

408439

- 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 $-CH_2 - C \equiv C - R$ al átomo de azufre. Esta
 5 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
 10 una mezcla de materiales de partida (IV) y (IVA):



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).

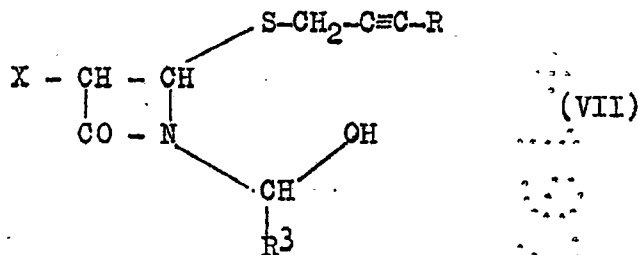
20 Los materiales de partida de fórmula (IV) donde n
es 0, B es hidrógeno y X y R son los definidos en la fórmu-
la (I), pueden ser preparados por tratamiento del compuesto
correspondiente donde B es un grupo de fórmula (II) con un
reactivo capaz de adicionarse oxidativamente a un doble en-
lace, por ejemplo tetróxido de osmio o preferiblemente per-
manganato potásico. Esta reacción separa el grupo (II) del
átomo de nitrógeno del anillo de azetidín-2-ona y da el com-
25 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



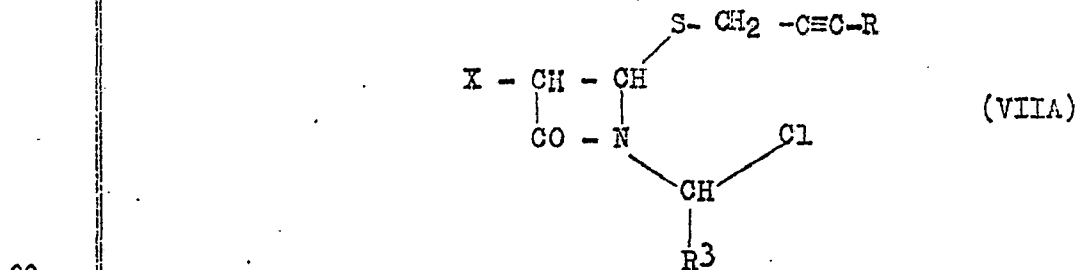
1 ción puede llevarse a cabo en diversos disolventes como acetona, acetona acuosa, piridina y piridina acuosa, a una temperatura comprendida entre -20° y $+10^{\circ}\text{C}$.

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

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



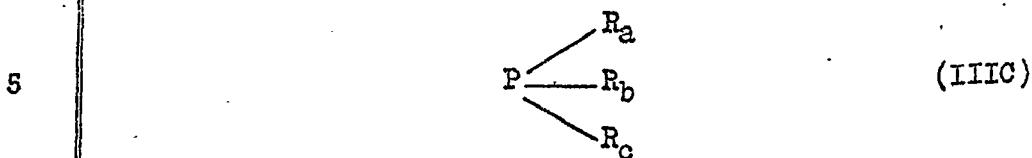
20 donde X y R son los definidos al tratar de la fórmula (I) y R^3 es un grupo ácido carboxílico esterificado, haciendo reaccionar el compuesto (VII) con cloruro de tionilo para producir un compuesto de fórmula (VIIA):



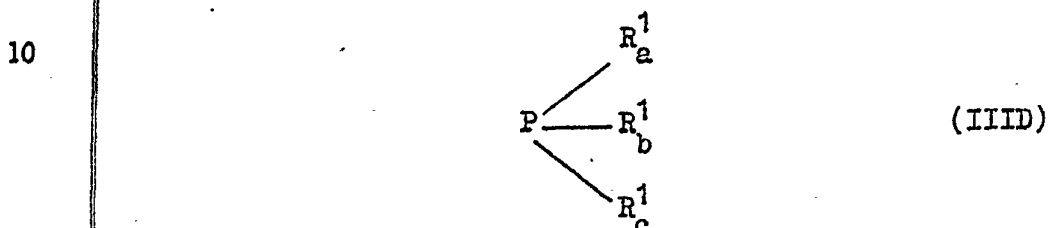
30



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.

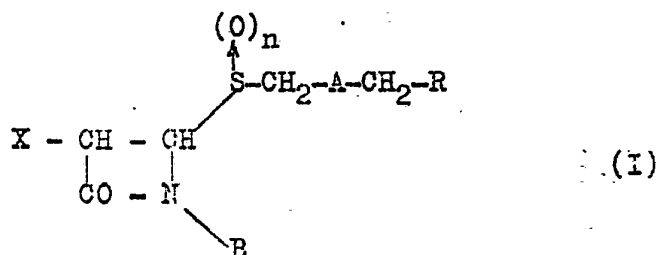
La primera etapa en el procedimiento anterior, es decir la reacción con el éster de ácido glioxílico, puede ser
 efectuada refluendo los componentes de la reacción en ben-
 ceno seco, empleando medios para separar continuamente el
 20 agua. La segunda etapa, es decir la reacción con cloruro de
 tionilo, debe ser efectuada en un disolvente inerte; v.g.
 tetrahidrofurano seco y/o dioxano, en presencia de un acep-
 tor de ácidos como piridina, en atmósfera inerte. El cloru-
 ro de tionilo debe ser agregado a la mezcla de reacción go-
 25 ta 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 es-
 tas etapas pueden encontrarse en la memoria de la patente
 30 inglesa n° 1.248.130.



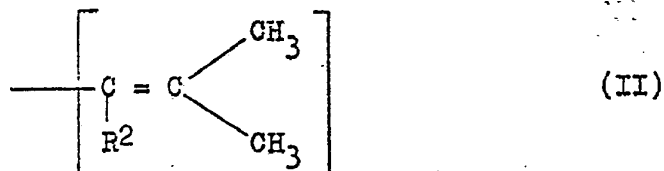
1 Los materiales de partida de fórmula (IV) donde n
 es 1 y B es un grupo de fórmula (III), (IIIA) o (IIIB) y
 X y R son los definidos, pueden ser preparados por oxida-
 ción del compuesto apropiado de fórmula (VIIA) utilizando,
 5 por ejemplo, H₂O₂ o un perácido como el ácido m-cloroper-
 benzoico,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

PARTE B

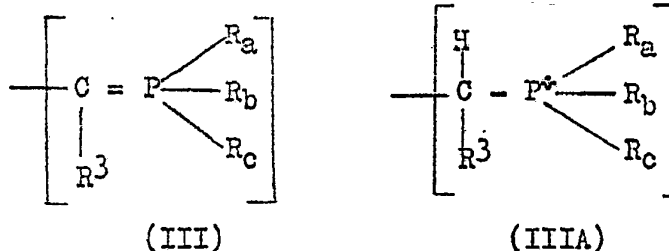
10 El procedimiento descrito en la Parte A de esta memo-
 ria, permite la preparación de una clase de azetidín-2-onas
 de fórmula (I):



15 donde n representa 0 ó 1; X representa un grupo amino o ami-
 no sustituido; R representa hidrógeno o un radical orgánico;
 A representa un grupo carbonilo $\text{>C} = \text{O}$ 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
 20 B representa (i) hidrógeno (ii) un grupo de fórmula (II):

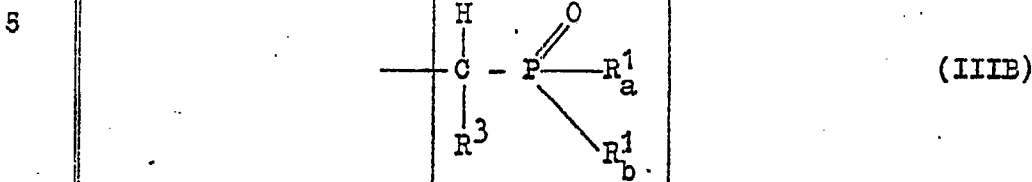


25 donde R² representa un grupo ácido carboxílico esterificado;
 (iii) un grupo de fórmula (III) o (IIIA):





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 fórmula
 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 (IIIE) 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-
 30 cado, según la identidad de los diversos compuestos inter-
 medios.

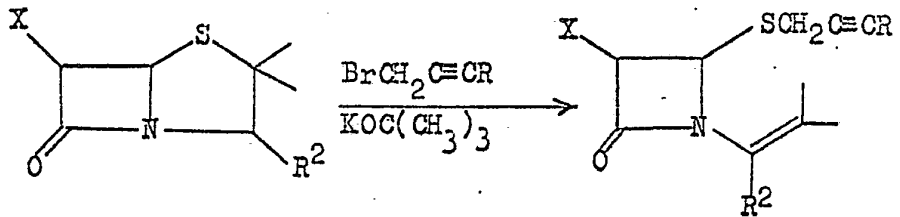
408439



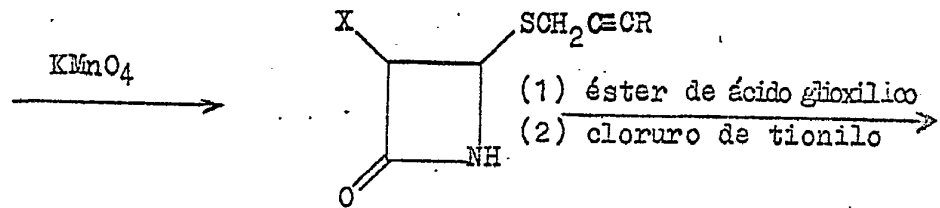
1

ESQUEMA I

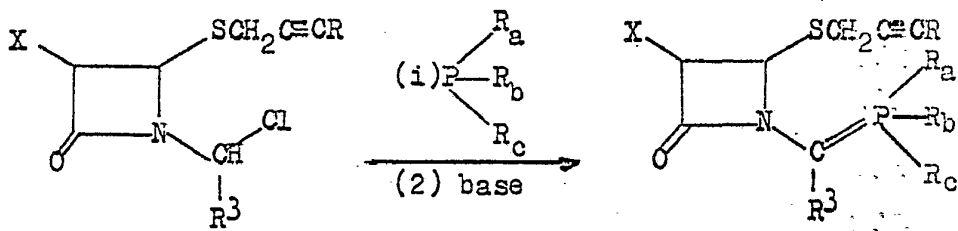
5



10

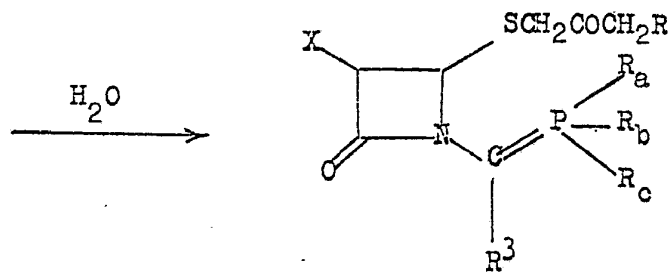


15



20

25



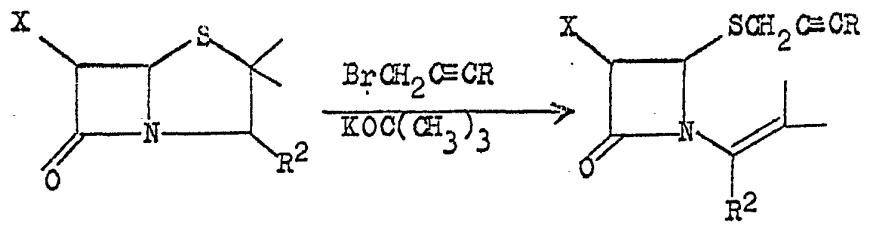
30



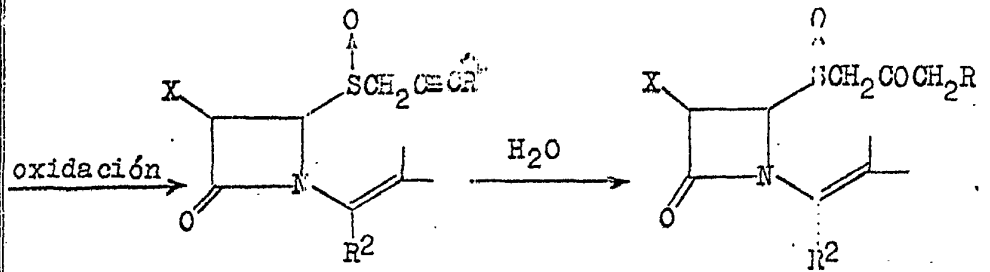
ESQUEMA II

1

5

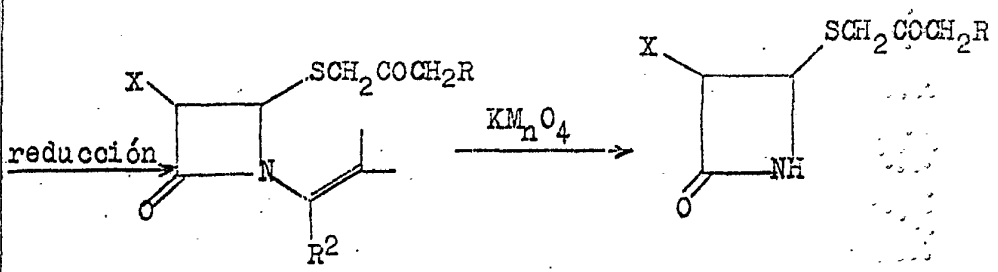


10

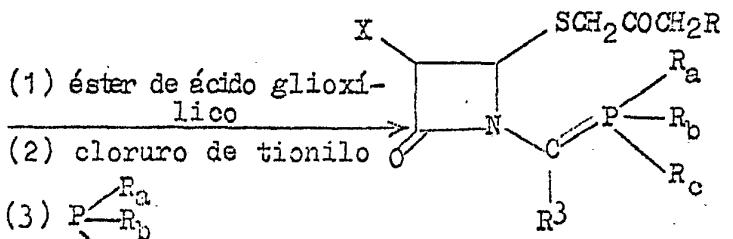


15

20



25



30

(4) base



ESQUEMA III

1

5

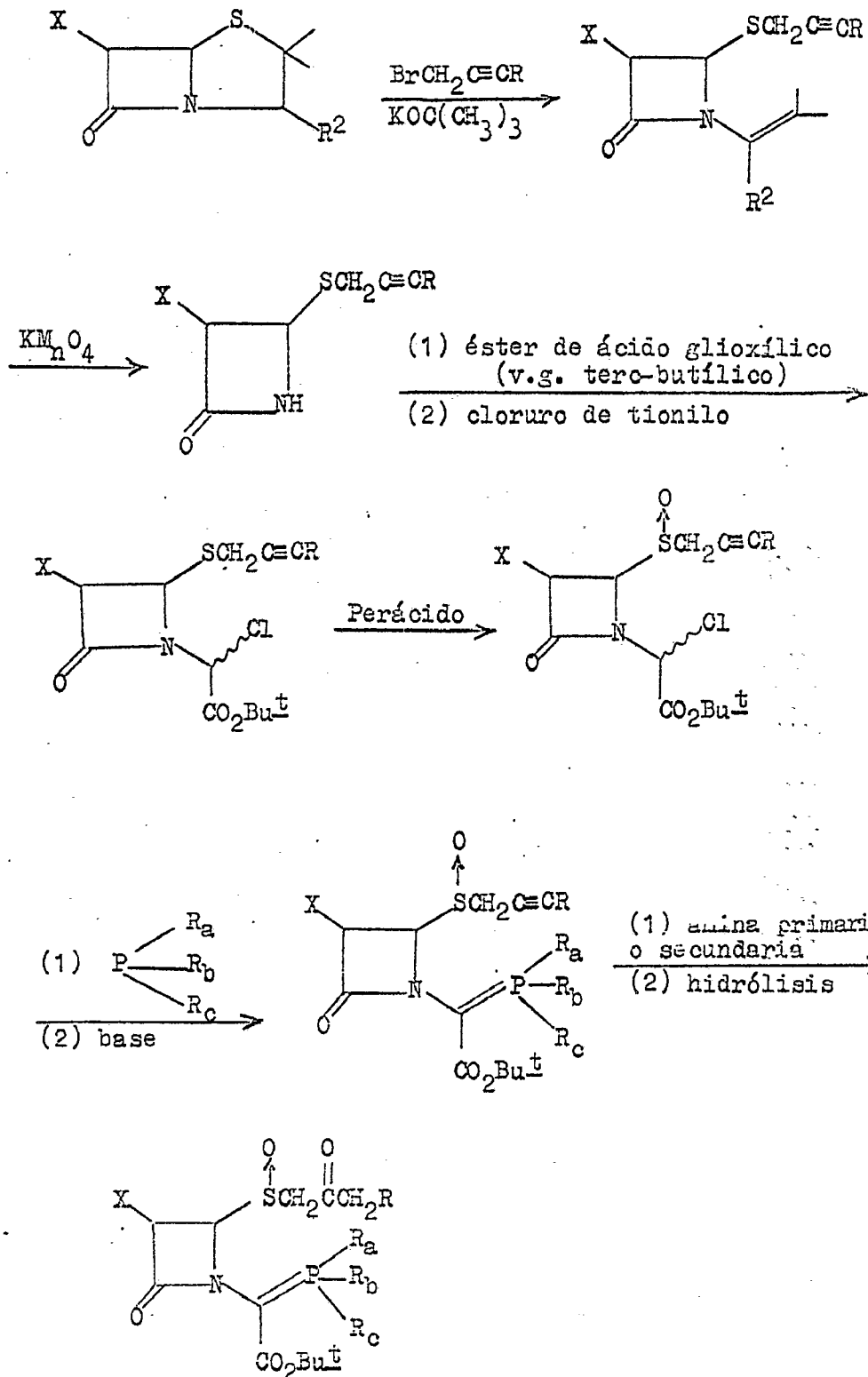
10

15

20

25

30





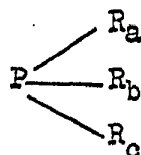
408439

- 2 -

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 sido representada como la reacción del intermediario clorado (formado después de la adición del cloruro de tionilo) con el compuesto de fosfina

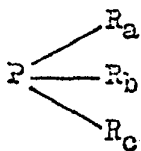
5



10

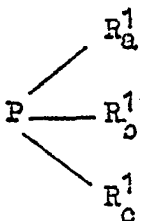
(aquí R_a , R_b y R_c tienen el mismo significado que en las fórmulas (III), (IIIA) y (IIIB)), seguido de la adición de una base (siendo necesaria la base para convertir cualquier compuesto de fosfonio en el fosforano neutro deseado). Si en lugar del compuesto de fosfina

15



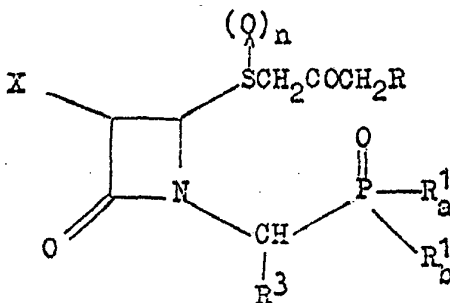
se ha utilizado otro compuesto de fosfina

20



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

25

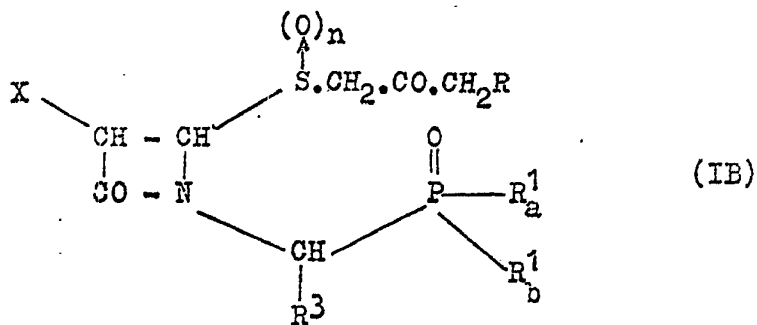


(n=0 ó 1)

30



1



5

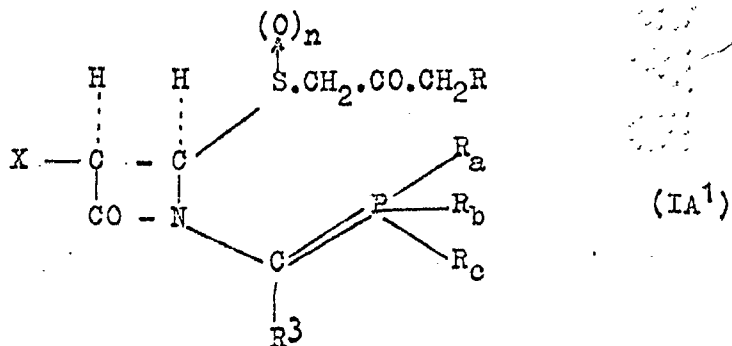
donde n es 0 ó 1; X es un grupo amino, un grupo amino protonado o un grupo amino sustituido; R es hidrógeno o un radical orgánico; R^3 es un grupo ácido carboxílico esterificado; R_a , R_b y R_c son cada uno de ellos grupos alquilo inferior, arilo o aralquilo, pudiendo estar sustituido cualquiera de ellos; y R_a^1 y R_b^1 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.

10

15

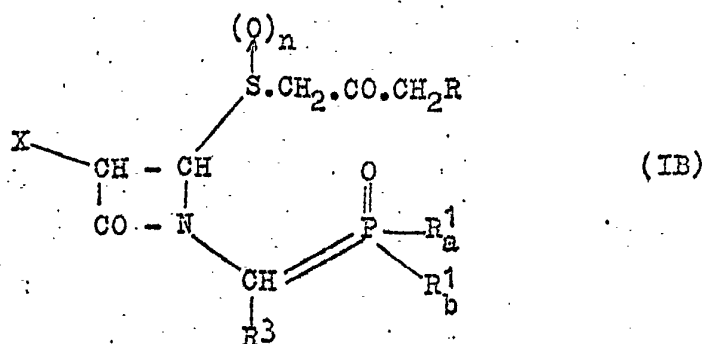
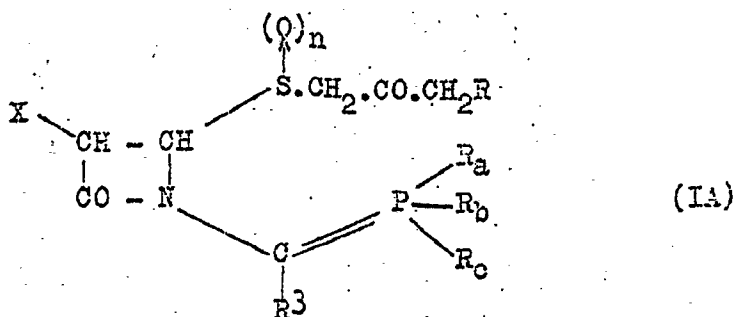
Las configuraciones preferidas son las descritas en las fórmulas (IA¹) y (IB¹) dadas a continuación (nota: la configuración estereo de los sulfóxidos (IA¹) y (IB¹) no ha sido especificada ya que ninguno de los isómeros es especialmente preferido).

20



25

30



15

20

donde n , X , R y R^3 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_a^1 y R_b^1 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

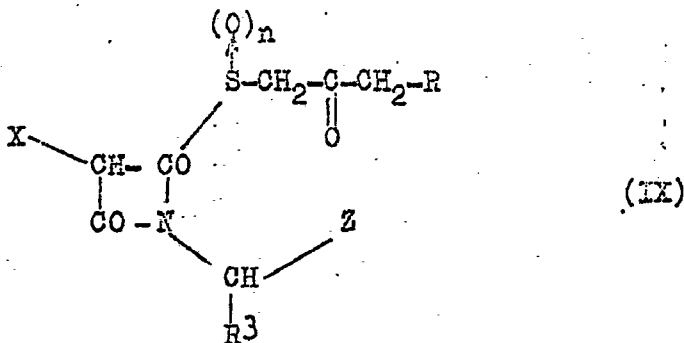
Los disolventes adecuados son los inertes bajo las condiciones de reacción y que hierven entre 30° y 150°C , por ejemplo dioxano, tolueno y benceno. Los disolventes de elevado punto de ebullición son difíciles de separar después de la reacción y por lo tanto no son preferidos. Para una reacción limpia, 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-



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):

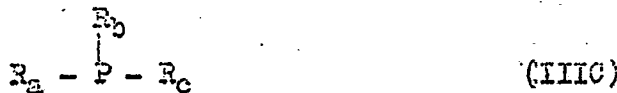
5



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 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 fosonio 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):

20



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

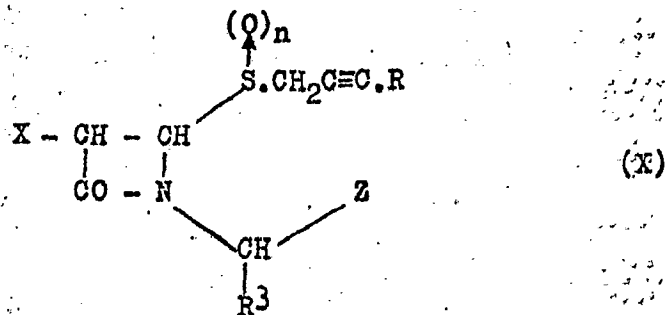


1 átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo o un grupo sulfoniloxi orgánico, v.g. p-toluensulfoniloxi.

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 HX pueden ser eliminados por tratamiento con una base débil, por ejemplo piridina.

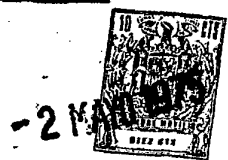
En un segundo método para la preparación de compuestos de fórmula (IA) o (IB), un compuesto de fórmula (X):



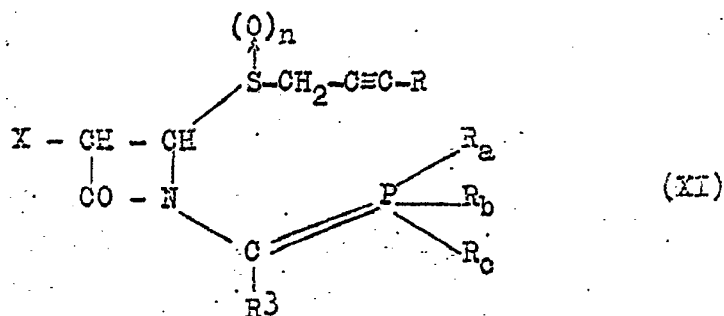
25 donde X, R y R^3 son los definidos al tratar de la fórmula (VIII) y Z es el definido al tratar de la fórmula (IX), se hace reaccionar con un compuesto de fosfina de fórmulas (IIIC) o (IIID) y, si es necesario, la sal de fosfonio resultante como producto intermedio es convertida por eliminación de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

30

408439

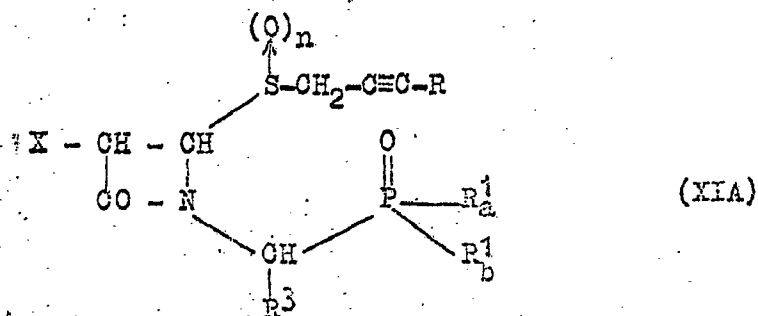


1



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-



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 sustituidos (VIII). Como las cefalospori-
nas antibacterialmente 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 sustituidos 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-
23 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 antibacterialmente acti-
vas. Si el grupo acilamino deseado contiene un grupo reacti-
vo como NH_2 , este grupo puede ser protegido durante el curso
30



-2-

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 anhidro fuerte como ácido trifluoracético). 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).

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

30



408439

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 permu-
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-butí-
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-
dos, v.g. cuando los sustituyentes son hidroxilo, alcoxi, aral-
20 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-
os como tetrahidropiraniilo, tetrahidropiraniiloximetilo y
25 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-



408439

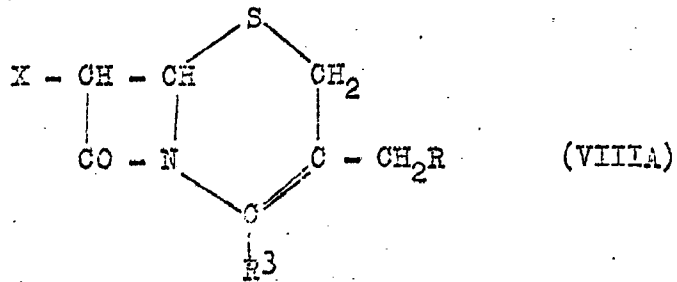
1 trada en las cefalosporinas activas naturales, a saber la
mostrada en las fórmulas (IA¹) y (IB¹) anteriores.

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
10 la descripción anterior que el proceso de ciclación señalado
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
15 (VIII) son nuevos compuestos por su propio derecho, no acci-
sibles previamente por las vías conocidas. La siguiente Par-
te D de esta memoria trata de algunas de estas nuevas es-
tructuras.

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 produ-
25 tos intermedios para la conversión en compuestos antimicro-
bialmente activos.

30 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-
la (VIII A):



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.

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 anhidro) y tricloroetoxicarbonilamino (separable por reducción con cinc y ácido acético).

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

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



408439

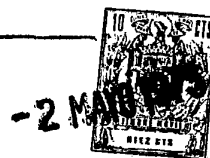
1 oximetilo, fenilo, p-fluor-, bromo- o cloro-fenilo, bencilo,
feniletilo o tetrahidropiranilo.

3 Los compuestos de fórmula (VIII A) anterior; donde
la estereoquímica del anillo de azetidina es la mostrada en
5 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 miem-
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

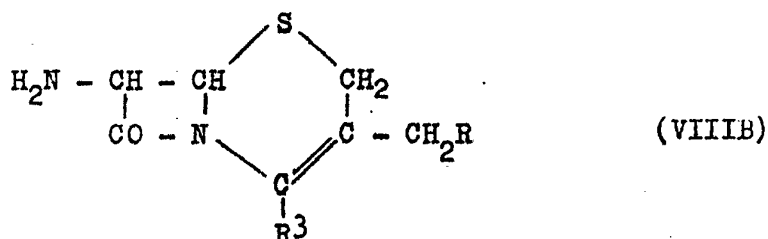
30 En la Parte D de esta memoria hemos descrito una cla-



1 se de nuevos derivados de cef-3-ema sustituida que tiene un
 grupo amino sustituido en la posición 7 del anillo de cef-
 3-ema. Los correspondientes compuestos que tienen un grupo
 amino libre en la posición 7 del anillo de cef-3-ema son
 5 útiles intermedios en la preparación de los análogos de ce-
 falosporina antimicrobially activos.

Por lo tanto, de acuerdo con esta invención, se pro-
 porciona un compuesto de fórmula (VIII B) y sus sales de adi-
 ción con ácidos:

10



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 gru-
 po fenilalquilo o (halofenil)alquilo de 1 a 6 átomos de car-
 bono en el radical alquilo o un grupo heterocíclico monocí-
 clico 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-butí-
 lo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclhexilo, tetrahidropira-
 niloximetilo, fenilo, p-flúor-, bromo- o cloro-fenilo, ben-
 cilo, feniletilo o tetrahidropiraniilo.

25

Los compuestos de fórmula (VIII B) pueden ser prepa-
 rados a partir de los compuestos de fórmula (VIII A) (descri-
 tos en la Parte D) por separación del sustituyente del grupo
 amino sustituido X y, si se desea, nueva modificación del
 grupo R^3 . Las modificaciones que son permisibles en el grupo
 30 R^3 de los compuestos de fórmula (VIII A) y (VIII B) resultarán

408439

-37-

-2-



1 y compuestos como hexametildisilazano. En general se prefie-
ren los halotrialkilsilanos, especialmente el trimetilcloro-
silano. Los derivados silícicos del compuesto (VIII B) son
extraordinariamente sensibles a la humedad y a los compues-
5 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-
fenilacetilo), éste tendrá que ser protegido durante el cur-
25 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

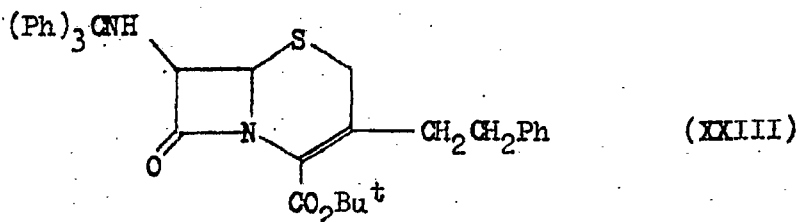


1 cada uno de estos ejemplos donde se muestra un anillo de
 2 azetidín-2-ona, la configuración estereoquímica del anillo
 3 es la misma encontrada en las penicilinas naturales antibac-
 4 terialmente activas (a saber, la configuración mostrada en
 5 la fórmula (IA¹) anterior.

EJEMPLO 1

(1) Preparación de 3-β-feniletíl-7-trifenilmetilamino-3-
 cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XXIII)

10



15

20

Se calientan a reflujo 200 mg de 4-(4-fenil-3-oxobu-
 tilsulfínil)-1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanili-
 denmetil)-3-(trifenilmetilamino)azetidín-2-ona en 5 ml de
 dioxano seco, bajo nitrógeno y durante 8 horas. La mezcla
 se evapora para dar una espuma. La espuma cruda se cromato-
 grafía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato
 de etilo/éter de petróleo para dar 87 mg de 1-óxido de 3-β-
 feniletíl-7-trifenilmetilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-
 butilo, en forma de sólido amarillo.

$$\nu_{\max} (\text{CHCl}_3): 1785, 1720 \text{ cm}^{-1}.$$

25

30

Se disuelven 87 mg de este sulfóxido en 1 ml de dime-
 tilformamida y se enfría a 0°C. Se añaden 74 mg de trifeníl-
 fosfina y 33 mg de cloruro de acetilo y la mezcla se mantie-
 ne a 0-5°C durante 4 horas. La mezcla se diluye con 25 ml de
 acetato de etilo y se lava sucesivamente con solución diluí-
 da de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica seca-
 da sobre sulfato magnésico se evapora para dar una goma. La

408439

- 39 -

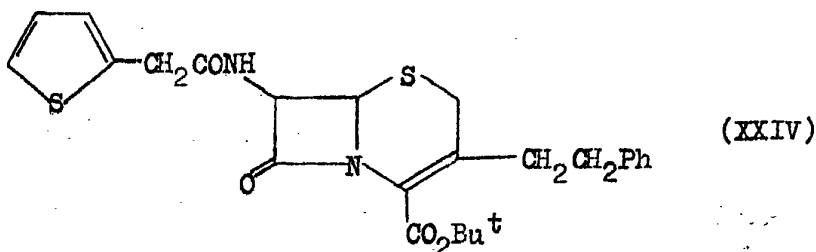


1 goma se cromatografía sobre gel de sílice para dar 77 mg de la cefema deseada (XXIII) como espuma sólida.

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

5 δ_{ppm} (CDCl_3) 1,51 (5,9H), 2,4-3,2 (m, 7H, 1H inter-cambia con D_2O), 4,19 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 4,5-4,9 (m, 1H), 7,0-7,9 (aromáticos).

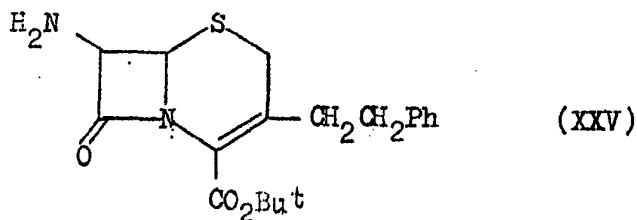
(2) Preparación de 3- β -feniletíl-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XXIV)



15 Se disuelven 77 mg de la cefema (XXIII) en 1 ml de acetona y se enfría a 0°C . Se añaden 24 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico y la mezcla se mantiene a 0°C durante 1 hora. Después la mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se mantiene a dicha temperatura durante

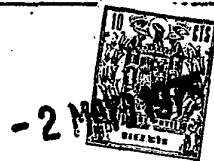
20 6 horas. Se evapora la mezcla y el residuo se suspende en 20 ml de acetato de etilo y se sacude con 5 ml de solución saturada de bicarbonato sódico. Se separa la capa orgánica y se lava con salmuera. La capa orgánica secada sobre sulfato magnésico se evapora para dar 61 mg de 3- β -feniletíl-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XXV) contaminado con trifenilmetanol, en forma sólida.

25



408439

- 40 -



-2M

1 Se disuelven 61 mg de la base libre cruda (XXV) en
2 ml de cloruro de metileno seco y se enfría a -10°C . A la
solución agitada y enfriada se añaden 50 mg de trietilamina
y 30 mg de cloruro de 2-tienilacetilo recién destilado. La
5 mezcla se agita a -10°C durante 15 minutos. Se diluye la
mezcla con 10 ml de cloruro de metileno y se lava con sal-
muera. La capa orgánica secada sobre sulfato magnésico se
evapora hasta formar una goma.

10 La goma se cromatografía sobre gel de sílice eluyen-
do con mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo para
dar 30 mg (49 %) de la cefema deseada (XXIV) en forma de
espuma sólida.

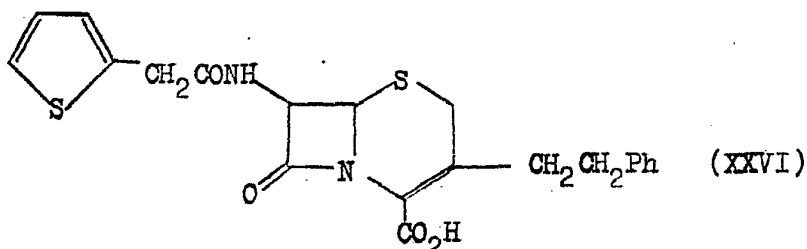
ν_{max} (CHCl_3): 1785 cm^{-1} (β -lactama), 1720 cm^{-1} (és-
ter), 1690 cm^{-1} (amida).

15 Ión molecular medido a 484,1512 ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ re-
quiere 484,1490, error = 4,5 ppm). La fragmentación concuer-
da con la estructura.

(3) Preparación de ácido 3 β -feniletíl-7-(2-tienilacetamido)-

3-cefem-4-carboxílico (XXVI)

20



25

30

Se disuelven 29 mg de la cefema (XXIV) en 0,5 ml de
ácido trifluoroacético y la solución se mantiene a la tempe-
ratura ambiente durante 30 minutos. Se evapora la solución
y la goma residual se evapora de nuevo cuatro veces de 1 ml
de benceno seco. La goma residual se disuelve en éter seco

408439

- 41 -



1 y se evapora para dar 24 mg (94 %) del ácido cefem-carboxílico deseado (XXVI) en forma de espuma sólida amarilla oscura.

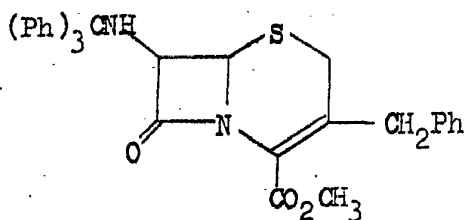
5 ν_{\max} (CHCl₃): 1775 cm⁻¹ (β-lactama), 1675 cm⁻¹ (amida).

Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de este compuesto frente a cinco bacterias típicas Gram-positivas se encuentran en la siguiente tabla:

| Organismo | CMI (μg/ml en agar) |
|---------------------------|---------------------|
| 10 B. subtilis | 0,05 |
| Staph. aureus Oxford | 0,05 |
| Staph. aureus Russell | 1,5 |
| β-haemolítico Strep. CN10 | 0,02 |
| Strep. pneumoniae CN33 | 0,15 |

15 EJEMPLO 2

(1) Preparación de 3-bencil-7-tritilamino-3-cefem-4-carboxilato de metilo (I)

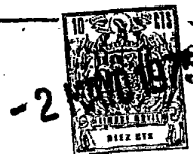


25 Se calientan suavemente a reflujo durante 60 horas, bajo nitrógeno, 135 mg de 1-(metoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenil-2-oxopropiltio)azetidín-2-ona en 20 ml de dioxano seco. Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre sílice se obtiene 66 mg de (I) en forma de sólido blanco. Por cristalización en metanol se obtienen unas placas blancas, p.f. 163°.

30

408439

- 42 -

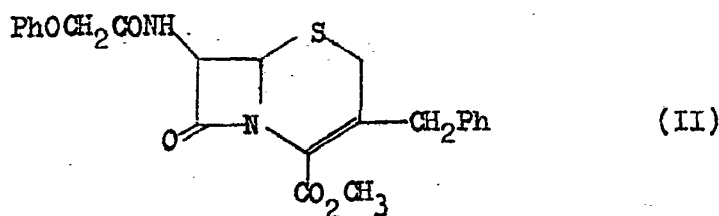


1 ν_{\max} (CHCl₃): 3480 (NH), 1775 (β -lactama), 1720 (éster), 1630 (doble enlace) cm⁻¹.

5 δ_{ppm} (CDCl₃): 2,98 (d, 1H, J = 10 Hz, intercambiado con D₂O), 3,07 (s, 2H), 3,77 (centro de 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).

(2) Preparación de 3-bencil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de metilo (II)

10



15

Se disuelven 111 mg de 3-bencil-7-tritilamino-3-cefem-4-carboxilato de metilo en 1,5 ml de acetona y la solución se enfría a -20°. Se añaden gota a gota, a lo largo de algunos minutos, 40 mg de ácido p-toluensulfónico en 0,5 ml de acetona y la solución se deja a 0° durante 16 horas. La cromatografía en capa delgada todavía indica la presencia de algo de material de partida inalterado. Se añaden otros 10 mg de ácido p-toluensulfónico y la solución se deja a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega acetato de etilo y la solución se lava con solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y salmuera. Por evaporación de la capa orgánica seca se obtiene 3-bencil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de metilo contaminado con alcohol tritílico.

20

25

30

El 3-bencil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de metilo se disuelve en 3 ml de diclorometano seco y la solución se enfría a -20°. Se añaden 22 mg de trietilamina seca en



408439

1 0,5 ml de diclorometano seguido de 36 mg de cloruro de fe-
 noxiacetilo en 0,5 ml de diclorometano. Al cabo de 15 minu-
 tos, la solución se lava dos veces con agua, se seca y eva-
 5 3-bencil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de metilo
 (II) en forma de sólido blanco. Una muestra recristalizada
 en acetato de etilo/éter de petróleo 60-80° tiene un punto
 de fusión de 161-162°.

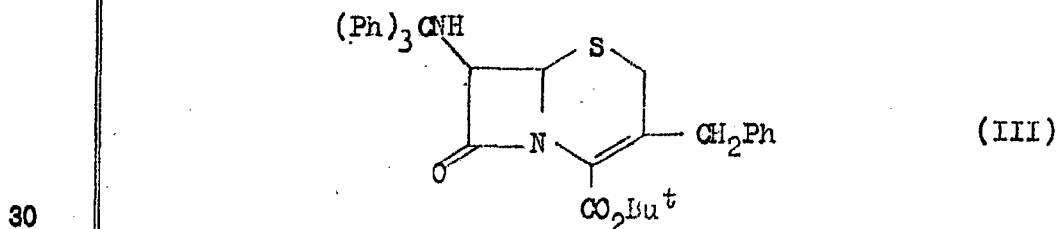
10 ν_{max} (Nujol): 3215, 1775, 1718, 1670 y 1625 cm^{-1} .
 δ_{ppm} ($CDCl_3$): 3,27 (cuartete AB, $J = 19$ Hz), 3,83
 (cuartete AB, $J = 15$ Hz), 3,9 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 5,03
 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 5,88 (q, 1H, $J = 5$ Hz, 10 Hz), 6,8-7,5
 (m, 11H).

15 Las concentraciones mínimas de este compuesto requere-
 ridas para inhibir el crecimiento de cinco bacterias Gram-
 positivas típicas se encuentran a continuación.

| Organismo | C.M.I. ($\mu g/ml$ agar) |
|----------------------------------|---------------------------|
| B. subtilis | 1,95 |
| Staph. aureus Oxford | 0,98 |
| 20 Staph. aureus Russell | 15,6 |
| β -haemolítico Strep. CN10 | 1,95 |
| Strep. pneumoniae CN33 | 0,98 |

EJEMPLO 3

25 (1) Preparación de 3-bencil-7-trifenilmetilamino-3-cefem-
4-carboxilato de terc-butilo (III)





408439

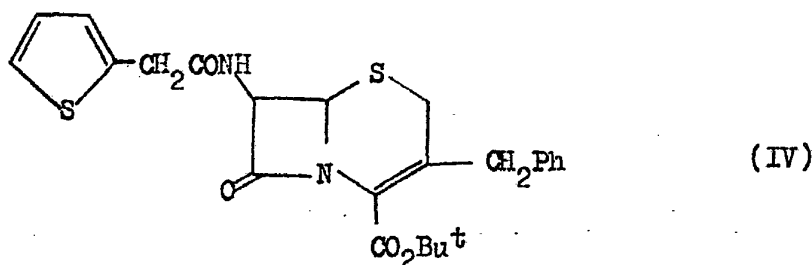
1 Se calientan a reflujo durante 25 horas, bajo nitrógeno, 331 mg de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenil-2-oxopropiltio)azetidín-2-ona en 15 ml de dioxano seco. Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre sílice se obtienen 141 mg de (III).

ν_{\max} (CHCl₃): 3480, 1775, 1710, 1630 cm⁻¹
 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 cuartete AB, J = 15 Hz), 4,25 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,70 (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).

(2) Preparación de 3-bencil-7-[2-(tienil)acetamido]-3-cefem-

4-carboxilato de terc-butilo (IV)

15



20

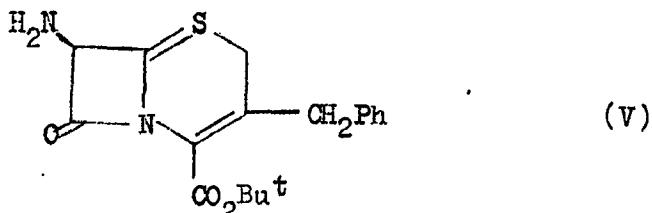
Se disuelven 929 mg de 3-bencil-7-trifenilmetilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en 2 ml de acetona y la solución se enfría a -20°. Se añaden gota a gota 330 mg de ácido p-toluensulfónico en 2 ml de acetona, a lo largo de 2 ó 3 minutos, y la solución se deja a 0° durante 18 horas. Se filtra el producto cristalino, se lava con un poco de acetona fría y se seca (493 mg), p.f. 175-177°. Las aguas madres se recogen en acetato de etilo, se lavan con solución acuosa diluída de bicarbonato sódico y salmuera, se secan y evaporan. Por cromatografía sobre sílice se obtiene 3-ben-

30



1 cil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (V) cris-
talino.

5



ν_{\max} (Nujol): (p-toluensulfonato de (VI)): 1778,
1720, 1640 cm^{-1} .

10

ν_{\max} (Nujol) (V como base libre): 3400, 3325, 1764,
1710, 1640 cm^{-1} .

15

δ_{ppm} (CDCl_3) (V como base libre): 1,58 (s, 9H), 1,73
(singlete ancho, 2H, intercambiado con D_2O), 3,25 (centro
de un cuartete AB, $J = 19$ Hz), 3,77 (centro de un cuartete
AB, $J = 15$ Hz), 4,7 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 4,95 (d, 1H, $J =$
5 Hz), 7,3 (s, 5H).

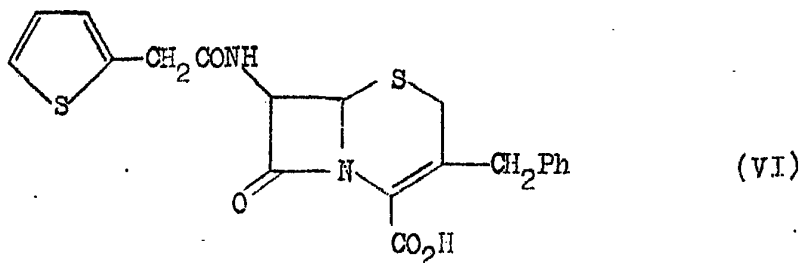
20

Se suspenden 76 mg de la sal de ácido p-toluensulfó-
nico de V en 5 ml de cloruro de metileno a -20° . Se añaden
60 mg de trietilamina seca, seguido de 25 mg de cloruro de
2-tienilacetilo. La mezcla de reacción se lava con agua, se
seca y evapora. Por cromatografía sobre sílice se obtienen
44 mg de (IV) que cristaliza por trituración con éter.

ν_{\max} (CHCl_3): 3330, 1778, 1710, 1680, 1630 cm^{-1} .

(3) Preparación de ácido 3-bencil-7-[2-(tienil)acetamido]-
3-cefem-4-carboxílico (VI)

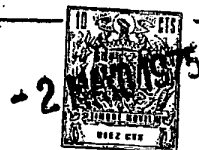
25



30

408439

-46 -



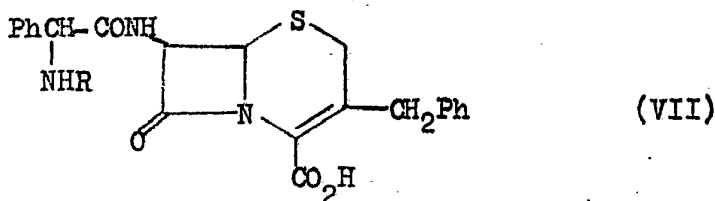
1 Se disuelven 44 mg de 3-bencil-7-[2-(tienil)acetami-
do]-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (IV) en 0,5 ml de
ácido trifluoracético anhidro. Al cabo de 1 hora a la tempe-
ratura ambiente, el disolvente se separa a presión reducida,
5 se añade tolueno y se repite la mezcla. Esto se repite dos
veces más para dar (VI) en forma de espuma de color amarillo
pálido.

10 Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de
este compuesto requeridas para inhibir el crecimiento de
cinco bacterias Gram-positivas típicas se encuentran en la
siguiente tabla.

| Organismo | CMI ($\mu\text{g/ml}$) en agar |
|----------------------------------|----------------------------------|
| B. subtilis | 0,2 |
| Staph. aureus Oxford | 0,05 |
| 15 Staph. aureus Russell | 10 |
| β -haemolítico Strep. CN10 | 0,2 |
| Strep. pneumoniae CN33 | 0,2 |

(4) Preparación de ácido 3-bencil-7-[D- α -aminofenilacetami-
do]-3-cefem-4-carboxílico (VII; R=H)

20



25 Método A

Se añade una microgota de N-metilmorfolina a 182 mg
de N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)-D- α -aminofenilacetato
sódico en 3 ml de acetona seca y la suspensión se enfría a
-15°. Se añaden 73 mg de cloroforniato de etilo en 1,5 ml
de acetona seca y la mezcla se agita durante 30 minutos.

30

408439

- 47 -



1 Después la mezcla se agrega sobre 212 mg de 3-bencil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en 4 ml de acetona
seca a -15° . Después de agitar durante 1 hora sin más refri-
5 geración externa, el disolvente se separa a presión reducida y el residuo se recoge en acetato de etilo. La solución se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, se seca y evapora. Por cromatografía sobre sílice se obtienen 124 mg de material de partida inalterado y 115 mg del derivado n-protegido (VII), $R = CH_3$ $C_1 = CHCO_2CH_3$.

10 ν_{max} : 3390, 3250, 1782, 1718, 1650, 1610 cm^{-1} .

Este último se disuelve en 2 ml de ácido trifluoracético anhidro y la solución se deja a la temperatura ambiente durante 35 minutos. El disolvente se separa a presión reducida, se añade tolueno y se evapora de nuevo la
15 mezcla. Esto se repite dos veces más y el residuo se tritura con éter para dar 60 mg de la sal de ácido trifluoracético de (VII) ($R = H$) en forma de sólido amarillo pálido. Este sólido se recoge en 5 ml de metanol acuoso al 10 % a 0° y el pH se ajusta a 4,5 con trietilamina al 10 % en metanol. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo
20 se tritura con éter/metanol. El sólido se separa por filtración para dar 18 mg de (VII; $R = H$) después de secar a vacío.

ν_{max} (Nujol): 3200, 1780 h, 1768, 1690, 1600 cm^{-1}

25 Método B

(a) Preparación de 7 β -[N-(terc-butoxicarbonil)-D- α -fenilglicilamido]-3-bencil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo

(VIII)

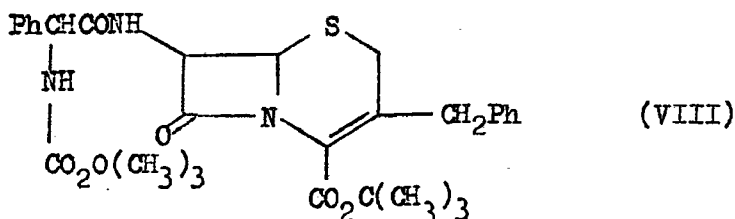
30

408439

- 48 -



1



5

10

15

20

25

30

A una solución de 100 mg de cloroformiato de metilo bidestilado en 15 ml de tetrahidrofurano seco, enfriada a -10°C en un baño de tetracloruro de carbono/hielo seco, se añaden, gota a gota y agitando, 261 mg de N-(terc-butoxi-carbonil)-D- α -fenilglicina, 105 mg (0,14 ml) de trietilamina y una gota de dimetilbencilamina en 10 ml de tetrahidrofurano seco, a lo largo de 5 minutos. Veinticinco minutos después de la adición, se añaden gota a gota, durante 5 minutos, 330 mg de 3-bencil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (regenerado de la sal p-toluensulfónica) en 5 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agita a -10° durante 2 horas más. El hidrocloreuro de trietilamina precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora a vacío. El aceite residual se disuelve en acetato de etilo para lavados sucesivos en frío con agua, ácido clorhídrico al 5 %, solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y agua. La solución en acetato de etilo secada sobre sulfato magnésico se evapora y el residuo se cromatografía sobre sílice para dar 461 mg de (VIII) en forma de sólido blanco cristalino, p.f. $152-153^{\circ}$ (éter/éter de petróleo).

ν_{max} (Nujol): 3290, 1772, 1708, 1685, 1664 cm^{-1} .

δ_{ppm} (CDCl_3): 1,42 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 3,17 (centro de cuartete AB, $J = 18 \text{ Hz}$), 3,78 (centro de cuartete AB, $J = 14,5 \text{ Hz}$), 4,94 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,22 (d, $\alpha\text{-CH}$),

408439

- 49 -



1 5,72 (q y d, 2H, C₇-H y NH de amida), 6,66 (d, J = 9 Hz, NH de amida), 7,17-7,45 (d, 10H).

C₃₁H₃₇O₆N₃S requiere: C, 64,21, H, 6,43; N, 7,25;
S, 5,53.

5 Encontrado: C, 64,47; H, 6,41; N, 7,13;
S, 5,63.

(b) Preparación de ácido 7β-[D-α-aminofenilacetamido]-3-bencil-3-cefem-4-carboxílico (VII; R = H)

10 Se disuelven 220 mg de 7-[N-(terc-butoxicarbonil)-D-α-fenilglicilamido]-3-bencil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (VIII) en 7 ml de ácido trifluoracético anhidro. Al cabo de 30 minutos a la temperatura ambiente, el disolvente se evapora a vacío. Se añaden 5 ml de tolueno seco y se evapora de nuevo el disolvente. Esto se repite dos veces más.
15 El residuo se tritura con éter y el sólido se filtra para dar 201 mg de la sal de ácido trifluoracético de (VII; R=H). Una parte de esta última (98 mg) se disuelve en agua a 5-10°. Al cabo de 15 minutos, se filtra el sólido que se ha separado, se lava con cloruro de metileno y éter y se seca a vacío para dar 57 mg de (VII; R=H).

20 ν_{\max} (KBr): 3415, 3180, 3020, 1758, 1682, 1580 (ancho) cm⁻¹.

ν_{\max} (Nujol): 3230, 1780, 1760 (hombro), 1692, 1642 (hombro), 1590, 1570 (hombro) cm⁻¹.

25 Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de este compuesto requeridas para inhibir el crecimiento de cinco bacterias Gram-positivas típicas se encuentran en la siguiente tabla:

30



408439

- 50 -

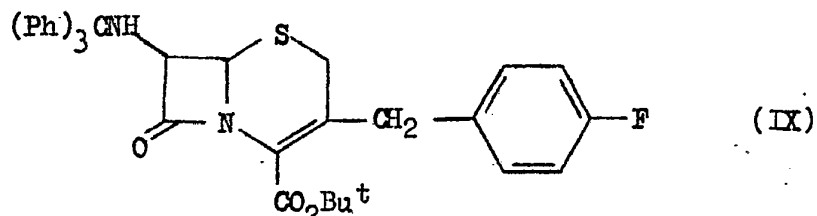


| | <u>Organismo</u> | <u>CMI (µg/ml en agar)</u> |
|---|---------------------------|----------------------------|
| 1 | B. subtilis | 0,25 |
| | Staph. aureus Oxford | 0,1 |
| | Staph. aureus Russell | 2,5 |
| 5 | β-haemolítico Strep. CN10 | 0,1 |
| | Strep. pneumoniae CN33 | 1,0 |

EJEMPLO 4

(1) Preparación de 3-p-fluorbencil-7-trifenilmetilamino-3-
cefem-4-carboxilato de terc-butilo (IX)

10



15

Se calientan a reflujo durante 24 horas, bajo nitrógeno, 253 mg de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenil-2-oxopropiltio)azetidín-2-ona en 25 ml de dioxano seco. Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre sílice se obtienen 131 mg de (IX) en forma de sólido blanco.

20

ν_{\max} (CHCl₃): 1775, 1715 cm⁻¹

δ ppm (CDCl₃): 1,52 (s, 3H), 3,01 (q, J = 17 Hz, 2H),

2,66 -3,12 (1H, intercambio con D₂O), 3,63 (q, J = 15 Hz,

2H), 4,28 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,71 (multiplete que se apla

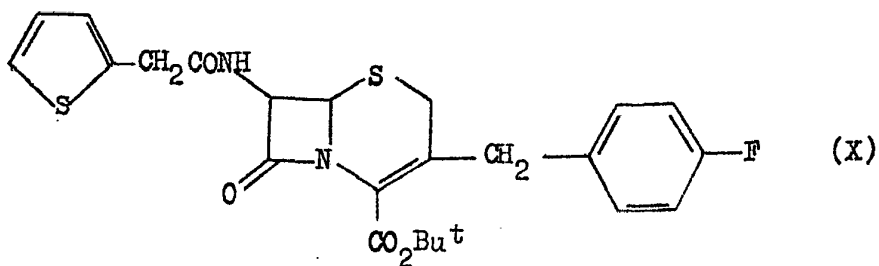
25

ta a d, J = 4,5 Hz, por intercambio con D₂O, 1H), 6,77-7,58 (m, aromáticos).

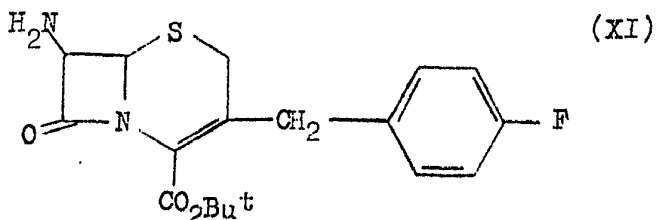
30



1 (2) Preparación de 3-p-fluorbencil-7-(2-tienilacetamido)-3-
5 cefem-4-carboxilato de terc-butilo (X)

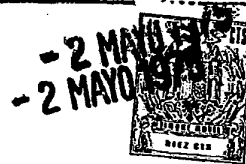


10 Se disuelven 72 mg de 3-p-fluorbencil-7-trifenilme-
tilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (IX) en aceto-
na y la solución se enfría a 0°. Se añaden gota a gota, du-
rante algunos minutos, 25 mg de ácido p-toluensulfónico en
0,5 ml de acetona y la solución se deja calentar a la tem-
peratura ambiente con agitación. Al cabo de 2,5 horas se ha
15 formado un sólido pero la cromatografía en capa fina indica
que todavía queda algo de (IX) inalterado. La mezcla se en-
fría de nuevo a 0° y se añaden otros 5 mg de ácido p-toluen-
sulfónico en acetona. Después de dejar a la temperatura am-
biente durante hora y media más, se separa por filtración
20 el sólido blanco. Este sólido se suspende en acetato de eti-
lo y se trata con solución saturada de bicarbonato sódico.
La capa orgánica se lava con salmuera, se seca y evapora
para dar 28 mg de 7-amino-3-p-fluorbencil-3-cefem-4-carbo-
xilato de terc-butilo (XI) cuya pureza se demuestra por
25 cromatografía en capa fina.



408439

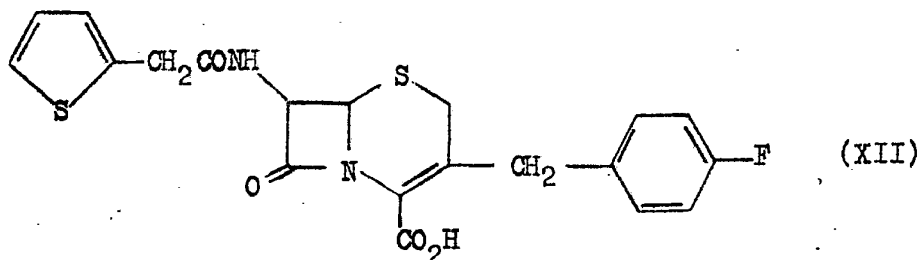
- 52 -



1 Se tratan 80 mg de la base libre (XI) con 40 mg de
 cloruro de 2-tienilacetilo y 0,05 ml de trietilamina en
 5 ml de cloruro de metileno seco a -20° . Después de 15 minu-
 5 tos, la solución se lava con salmuera, se seca y evapora.
 Por cromatografía sobre sílice se obtienen 50 mg de la cefe-
 ma (X) que cristaliza por trituración con éter seco.

ν_{\max} (CHCl_3): 3380, 1780, 1710, 1685 cm^{-1} .

(3) Preparación de ácido 3-p-fluorbencil-7-(2-tienilaceta-
 mido)-3-cefem-4-carboxílico (XII)



15 Se tratan 36 mg de 3-p-fluorbencil-7-(2-tienilaceta-
 mido)-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (X) con 5 ml de
 ácido trifluoracético a la temperatura ambiente, durante
 40 minutos. El ácido trifluoracético en exceso se separa
 20 por destilación azeotrópica con benceno seco para dar el
 ácido libre (XII) en forma de espuma.

ν_{\max} (CHCl_3): 1770, 1705, 1680 cm^{-1} .

25 Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de
 este compuesto requeridas para inhibir el crecimiento de
 cinco bacterias Gram-positivas típicas se encuentran en la
 siguiente tabla.

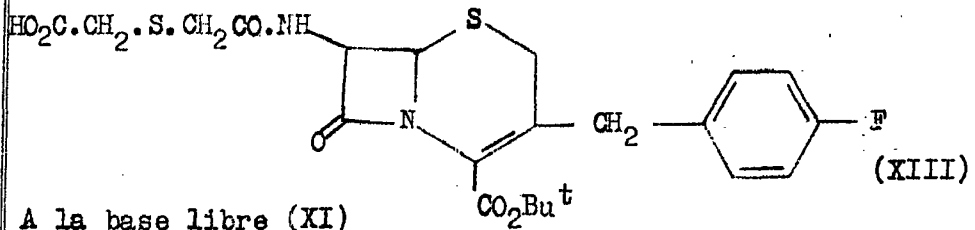




408439

| | <u>Organismo</u> | <u>CMI (µg/ml en agar)</u> |
|---|---------------------------|----------------------------|
| 1 | B. subtilis | 0,5 |
| | Staph. aureus Oxford | 0,25 |
| | Staph. aureus Russell | 10 |
| 5 | β-haemolítico Strep. CN10 | 0,25 |
| | Strep. pneumoniae CN33 | 0,25 |

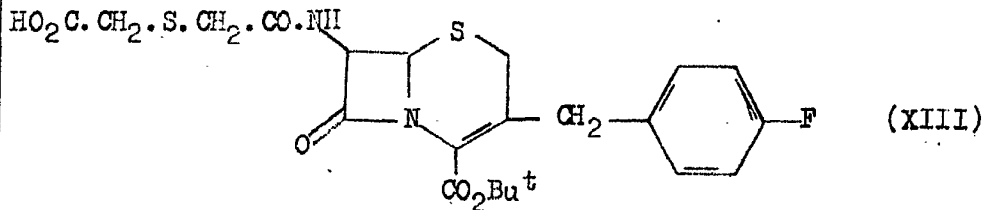
(4) Preparación de 3-p-fluorbencil-7-carboximetiltioacetamido-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XIII)



15 A 28 mg de 7-amino-3-p-fluorbencil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en cloruro de metileno seco a 0° se añaden gota a gota 9 mg de anhídrido tiodiacético en cloruro de metileno. La evaporación del disolvente al cabo de 20 minutos da (XIII), que se obtiene como sólido amorfo por reevaporación en éter seco.

ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1715, 1680 cm⁻¹.

20 (5) Preparación de 7-carboximetiltio-acetamido-3-cefem-4-carboxilato de 3-p-fluorbencilo (XIV)



30 Se trata la cantidad total de cefema cruda (XIII) procedente de (4) con 3 ml de ácido trifluoroacético a la

408439

- 54 -



1 temperatura ambiente, durante 1 hora. El exceso de ácido trifluoroacético se separa por destilación azeotrópica con benceno seco para dar el ácido (XIV) caracterizado como sal de trietilamina.

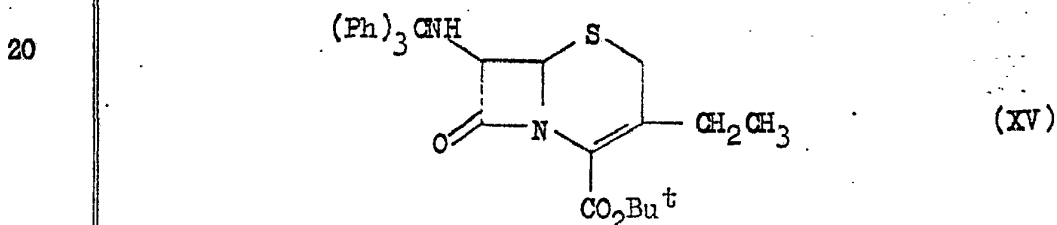
5 ν_{\max} (CHCl_3): 3280, 1770, 1670 cm^{-1} .

Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) del ácido libre (XIV) requeridas para inhibir el crecimiento de cinco bacterias típicas Gram-positivas se encuentran en la siguiente tabla:

| 10 | Organismo | CMI ($\mu\text{g/ml}$ en agar) |
|----|---|---------------------------------|
| | <i>B. subtilis</i> | 100 |
| | <i>Staph. aureus</i> Oxford | 5,0 |
| | <i>Staph. aureus</i> Russell | 50 |
| | β -haemolítico <i>Strep.</i> CN10 | 25 |
| 15 | <i>Strep. pneumoniae</i> CN33 | 25 |

EJEMPLO 5

(1) Preparación de 3-etil-7-trifenilmetilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XV)



25 Se calientan a reflujo bajo nitrógeno, durante 18 horas, 0,31 g de sulfóxido de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforalidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(2-oxobutiltio)azetidín-2-ona en 20 ml de dioxano seco. Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre sílice se obtienen 0,10 g de 1-óxido de 3-etil-7-trifenilmetilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo, en forma de

30

408439

- 55 -



1 una goma.

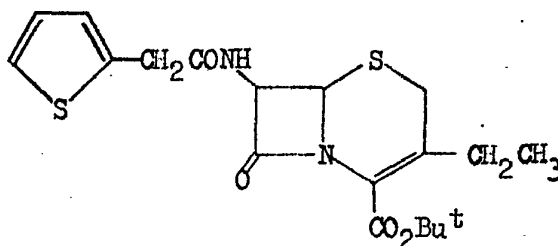
ν_{\max} (CHCl₃): 1780, 1712, 1620 cm⁻¹.

5 Se tratan 98 mg de este sulfóxido en 5 ml de dimetilformamida a 0° con 95 mg de trifenilfosfina y 45 mg de cloruro 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 salmuera, se seca y evapora. Por cromatografía sobre sílice se obtienen 53 mg del sulfuro (XV) como sólido amorfo blanco.

ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1710, 1630 cm⁻¹.

10 δ ppm (CDCl₃): 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 2,27 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,9 (ancho, 1H intercambiado con D₂O), 3,15 (s, 2H), 4,23 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,67 (ancho, dando d, J = 4,5 Hz, por intercambio con D₂O, 1H), 7,13-7,6 (aromáticos).

15 (2) Preparación de 3-etil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XVI)



25 Se disuelven 53 mg de 3-etil-7-trifenilmetilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en acetona y la solución se enfría a -20°. Se añaden 21 mg de ácido p-toluensulfónico en acetona y la mezcla se calienta a la temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora se han formado cristales pero la cromatografía en capa fina indica que queda algo de mate-

30

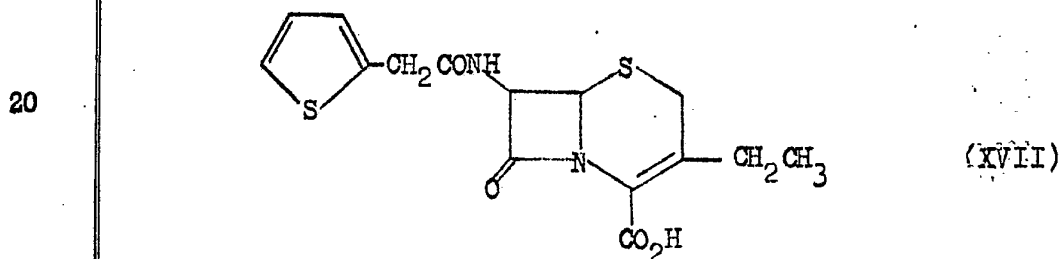


1 rial de partida inalterado. La mezcla se enfría de nuevo a
 -10° y se añaden otros 5 mg de ácido p-toluensulfónico. Al
 cabo de 2 horas más a la temperatura ambiente, se separa el
 disolvente dejando un residuo que contiene alcohol tritíli-
 5 co y p-toluensulfonato de 3-etil-7-amino-3-cefem-4-carboxi-
 lato de terc-butilo.

Este residuo se suspende en cloruro de metileno seco
 y se añaden 40 mg de trietilamina. La solución obtenida se
 enfría a -20° y se añaden gota a gota y agitando, a lo lar-
 10 go de unos 5 minutos, 26 mg de cloruro de 2-tienilacetilo
 recién destilado en cloruro de metileno. Al cabo de 15 minu-
 tos la solución se lava con salmuera, se seca y evapora.
 Por cromatografía sobre sílice se obtienen 23 mg de la cefe-
 ma (XVI).

15 ν_{\max} (CHCl₃): 3380, 1780, 1710, 1685, 1630 cm⁻¹.

(3) Preparación de ácido 3-etil-7-(2-tienilacetamido)-3-
 cefem-4-carboxílico (XVII)



25 Se tratan 23 mg de 3-etil-7-(2-tienilacetamido)-3-
 cefem-4-carboxilato de terc-butilo con ácido trifluoroacéti-
 co, a la temperatura ambiente, durante 1 hora. El exceso de
 ácido trifluoroacético se separa por destilación azeotrópica
 con benceno seco para dar 17 mg del ácido libre (XVII) en
 forma de goma.

30 ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1705, 1680 cm⁻¹.



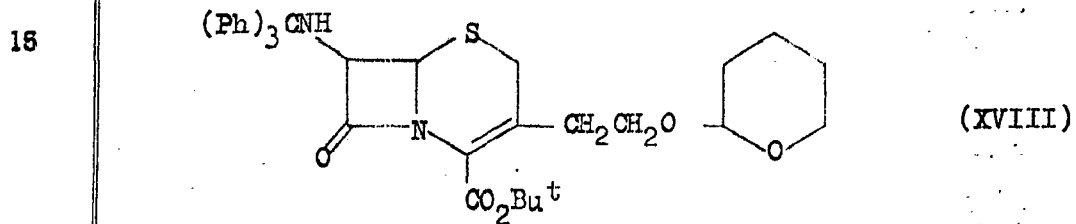
1 Las concentraciones mínimas de inhibición de este compuesto requeridas para inhibir el crecimiento de cinco bacterias Gram-positivas típicas se encuentran en la siguiente tabla:

5

| <u>Organismo</u> | <u>CMI ($\mu\text{g/ml}$ en agar)</u> |
|----------------------------------|--|
| B. subtilis | 2,5 |
| Staph. aureus Oxford | 2,5 |
| Staph. aureus Russell | 2,5 |
| β -haemolítico Strep. CN10 | 2,5 |
| 10 Strep. pneumoniae CN33 | 2,5 |

EJEMPLO 6

Preparación de 3-(2'-tetrahidropirani-oxietil)-7-trifenilmetilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XVIII)



20 Se calientan a reflujo bajo nitrógeno, durante 47 horas, 220 mg de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropirani-oxi-2-oxobutiltio)azetidín-2-ona en 10 ml de dioxano seco. Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre sílice se obtienen 102 mg de (XVIII).

25 ν_{max} (CHCl_3): 1770, 1708, 1625 cm^{-1}

30

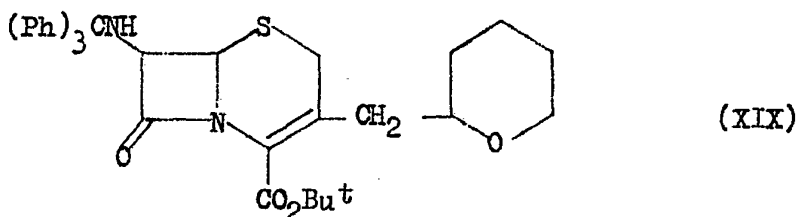
408439

- 58 -



EJEMPLO 7

(1) Preparación de 3-(2-tetrahidropiranylmetil)-7-trifenilmetilamino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XIX)

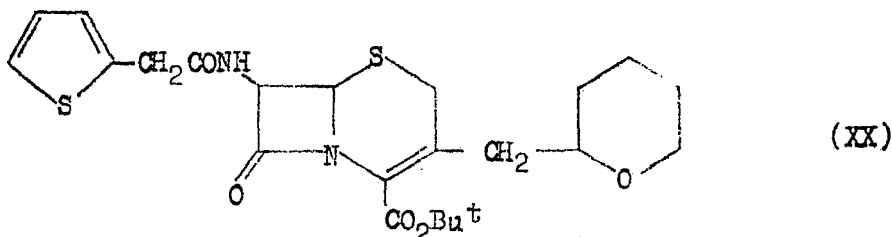


10 Se recogen 700 mg de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-trifenilmetilamino-4-[3-(2-tetrahidropiranyl)-prop-2-onatio]azetidín-2-ona en 20 ml de dioxano y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 26 horas. Después se separa el dioxano y el producto crudo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo (p.e. 60-80°)/acetato de etilo en mezclas 8:2, 7:3 y 6:4. Las primeras fracciones contienen 180 mg de la cefema (XIX).

15 $\nu_{\max} (\text{CHCl}_3): 1770, 1710, 1625 \text{ cm}^{-1}.$

20 Las últimas fracciones contienen material de partida recuperado. Estas se disuelven de nuevo en dioxano y se calienta a reflujo durante 3 días, dando 70 mg de la cefema (XIX).

(2) Preparación de 3-(2-tetrahidropiranylmetil)-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XX)



30 Se disuelven 260 mg de la trifenilmetilaminocefema

408439

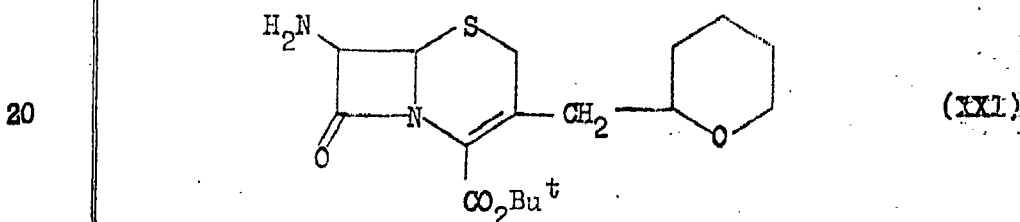
- 59 -

- 2 -



1 (XIX) en una pequeña cantidad de acetona (alrededor de
3 ml) y se enfría a unos -50° . Después se añaden 91 mg de
monohidrato de ácido p-toluensulfónico en la cantidad mí-
nima de acetona (alrededor de 0,75 ml) y la mezcla se deja
5 en reposo a -10° durante 18 horas y después a la temperatu-
ra ambiente durante 3 horas. Se evapora la acetona y el re-
siduo se recoge en acetato de etilo y se lava con solución
acuosa de bicarbonato sódico, seguido de salmuera. Después
de secar sobre sulfato magnésico, se separa el acetato de
10 etilo y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice,
eluyendo con cloroformo, seguido de mezclas 7:3 y 3:7 de
éter de petróleo (p.e. $60-80^{\circ}$) y acetato de etilo. Esto con-
duce al aislamiento de 120 mg de 3-(2-tetrahidropiranilme-
til)-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (XXI).

15 ν_{\max} (CHCl_3): 3300 cm^{-1} ($-\text{NH}_2$), 1775 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ de
 β -lactama), 1710 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ de éster α,β -insaturado), 1620
 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).



25 Se recogen 120 mg de la base libre (XXI) en 5 ml de
cloruro de metileno, se enfría a -13° y se añaden a la so-
lución 0,13 ml de trietilamina seguido de 100 mg de cloruro
de 2-tienilacetilo recién destilado en 1 ml de cloruro de
metileno. La mezcla enfriada se agita durante 15 minutos,
después se añade salmuera, se separan las capas y la capa
orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para
30 dar un aceite. Por cromatografía sobre gel de sílice, elu-



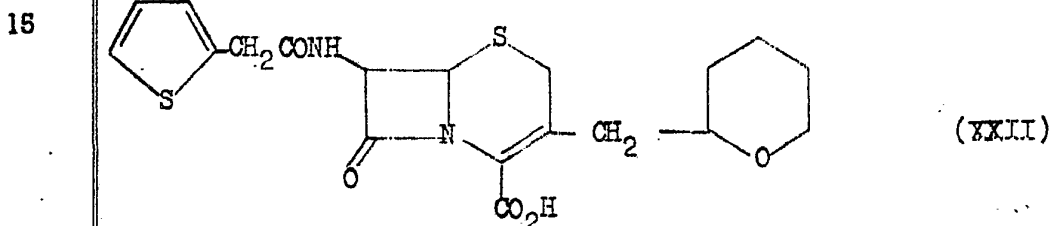
1 yendo con éter de petróleo (p.e. 60-80°)/acetato de etilo
(8:2 y después 7:3) se llega al aislamiento de la tienil-
acetamidocefema (XX) en forma de aceite.

5 ν_{\max} (CHCl₃): 3325 cm⁻¹ (NH), 1775 cm⁻¹ (C=O de β -
lactama), 1710 cm⁻¹ (C=O de éster α,β -insaturado), 1680
cm⁻¹ (C=O de amido).

Por trituración del aceite con éter se obtiene la
cefema (X) en forma de sólido blanco (29 mg), p.f. 175-
185° (desc.).

10 M⁺ m/e: 478 (pico madre) y la fragmentación esperada
para la cefema (X).

(3) Preparación de ácido 3-(2-tetrahidropiranylmetil)-7-(2-
tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico (XXII)



20 Se disuelven 28 mg del éster de cefema (XX) en 0,8 ml
de ácido trifluoroacético y se deja en reposo a la temperatu-
ra ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se
evapora azeotrópicamente en benceno seco para dar 25 mg del
ácido (XXII) en forma vítrea.

25 ν_{\max} (CHCl₃): 1775, 1730-1750, 1675 cm⁻¹.

Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de
este compuesto contra cinco bacterias Gram-positivas típi-
cas se encuentran en la siguiente tabla:

30

408439

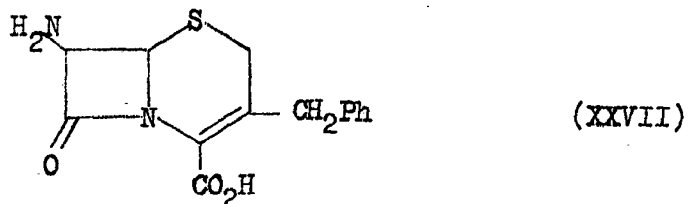
- 61 -



| | <u>Organismo</u> | <u>CMI ($\mu\text{g/ml}$ en agar)</u> |
|---|---------------------------------|--|
| 1 | B. subtilis | 0,5 |
| | Staph. aureus Oxford | 0,25 |
| | Staph. aureus Russell | 10 |
| 5 | Strep. CN10 β -hemolítico | 0,25 |
| | Strep. pneumoniae CN33 | 0,25 |

EJEMPLO 8Preparación de ácido 7- β -amino-3-bencil-3-cefem-4-carboxílico (XXVII)

10



15

Se disuelven 55 mg de 7 β -amino-3-bencil-cef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (preparado como en el Ejemplo 3 (2)) en 1 ml de ácido trifluoracético anhidro y la solución se deja a la temperatura ambiente durante 40 minutos. Se evapora el disolvente y el residuo se suspende en tolueno seco y se evapora de nuevo. Esto se repite dos veces más para dar 60 mg de un sólido cristalino amarillo pálido, es decir la sal de ácido trifluoracético de (XXVII).

20

ν_{max} (Nujol): 1790, 1680, 1600 cm^{-1} .

25

Algo de la sal (46 μg) se suspende en 5 ml de metanol acuoso al 10 % y se añade gota a gota trietilamina al 10 % en metanol hasta pH 3,4. La mezcla se enfría durante 60 minutos a 0° y el sólido se filtra y seca para dar (XXVII) como sólido amorfo.

30

IR: ν_{max} (Nujol): 3150, 2600, 1801, 1620, 1540 cm^{-1}
 ν_{max} (KBr): 3430 (ancho), 3150, 3020, 2870, 2600, 1795, 1602, 1530 (ancho) cm^{-1} .

408439

- 62 -



1 U.V. (NaHCO₃ 0,1 N): 265 mμ (8660).

RMN: δ ppm (CDCl₃/ácido trifluoracético): 3,35 (s, 2H), 4,17 (centro de cuartete AB, J = 14 Hz), 5,05 (m, 2H), 7,0-7,5 (m, 8H, aromáticos más NH₃⁺).

5 De la misma forma se preparan los siguientes aminoácidos a partir de sus correspondientes ésteres terc-butílicos:

ácido 7-amino-3-β-feniletíl-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-amino-3-p-fluorbencil-3-cefem-4-carboxílico

10 ácido 7-amino-3-(2-tetrahidropiranimetil)-3-cefem-4-carboxílico.

Preparación del material de partida para el Ejemplo 1

(1) Se agitan 1,64 g de 6/β-(trifenilmetilamino)penicilinato de bencilo en 60 ml de tetrahidrofurano seco con
15 teniendo 0,69 g de 1-bromo-4-fenilbut-2-ino (1,1 equivalentes, obtenidos por tratamiento del compuesto hidroxilado correspondiente con PBr₃), bajo nitrógeno. A lo largo de 45 minutos se añaden 4,3 ml de una solución 0,778 M de terc-butóxido potásico en terc-butanól diluídos con 15 ml de tetrahidrofurano y se continúa agitando durante 1,5-2 horas.
20 El tratamiento se realiza como antes obteniéndose 639 mg (32 %) de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-trifenilmetilamino-4-(4-fenilbut-2-iniltio)azetidín-2-ona purificada cromatográficamente.

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

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

30

408439

- 63 -



1 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,01 (q, 2H), 7,0-7,8 (aromáticos).

5 (2) Se disuelven 5,40 g de 1-(1-benciloxycarbonil-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 finamente pulverizado. La mezcla enfriada se agita durante 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 bicarbonato sódico, salmuera, ácido clorhídrico N y salmuera. La capa orgánica secada sobre sulfato magnésico se evapora para dar 4,8 g de una goma cruda.

15 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-(trifenilmetilamino)azetidín-2-ona en forma de sólido cristalino. Por recristalización del producto se obtiene un sólido cristalino incoloro, p.f. 145-146°C.

20 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 3400 cm^{-1} (N-H), 1765 cm^{-1} (β -lactama).

25 $\delta_{\text{ppm}}(\text{CDCl}_3)$: 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).

30 (3) Se calientan a reflujo 2,1 g de monohidrato de glioxalato de terc-butilo y 25 ml de benceno seco, bajo ni

408439

- 64 -



1 trógeno, 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)azeti-
din-2-ona y la mezcla se calienta a reflujo bajo nitrógeno
5 durante 2 horas más. Se enfría la mezcla de reacción y se
lava cinco veces en 15 ml de agua cada vez. La capa orgáni-
ca secada sobre sulfato magnésico se evapora para dar una
goma.

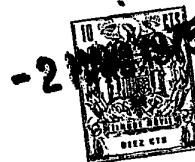
La goma se cromatografía sobre gel de sílice,
10 eluyendo con mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo
para dar 0,490 g (55 %) de 1-(1-hidroxi-1-terc-butoxicarbo-
nil-metil)-4-(4-fenilbut-2-iniltio)-3-(trifenilmetilamino)
azetidín-2-ona en forma de espuma sólida.

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

15 (4) Se disuelven 0,100 g de 1-(1-hidroxi-1-terc-
butoxicarbonilmetil)-4-(4-fenilbut-2-iniltio)-3-(trifenilme-
tilamino)azetidín-2-ona en una mezcla de 1 ml de tetrahidro-
furano seco y 1 ml de dioxano seco y la solución resultan-
te se enfría entre -52 y -102C. Se añaden 0,038 g de piridi-
na seca en 0,5 ml de dioxano seco, seguido de la adición
20 gota a gota, a lo largo de 3 minutos, de 0,058 g de cloru-
ro de tionilo en 0,5 ml de dioxano seco. La mezcla resul-
tante se agita a -52C durante 1 hora. Se filtra la mezcla
y el residuo se lava con 2 ml de tolueno seco. Se evaporan
25 los filtrados combinados y la goma residual se extrae cua-
tro veces con 5 ml de tolueno seco cada vez. Los extractos
combinados se filtran y evaporan para dar una goma. Por re-
evaporación de la goma en éter seco se obtienen 99 mg (96%)
de 1-(1-cloro-1-terc-butoxicarbonilmetil)-4-(4-fenilbut-2-
30 iniltio)-3-(trifenilmetilamino)azetidín-2-ona en forma de

408439

- 65 -



1 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 minutos, a una solución agitada de 99 mg de 1-(1-cloro-1-terc-butoxicarbonilmetil)-4-(4-fenilbut-2-iniltio)-3-(trifenilmetilamino)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 cloroformo exento de etanol y se lava sucesivamente con 5 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con 5 ml de salmuera. La capa orgánica secada sobre sulfato magnésico se evapora para dar una goma que, por reevaporación en éter seco, da 92 mg (91 %) de 1-(1-cloro-1-terc-butoxicarbonilmetil)-4-(4-fenilbut-2-inilsulfinil)-3-(trifenilmetilamino)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 procedente de (5), 37 mg de trifenilfosfina y 9 mg de 2,6-dimetilpiridina, y se calientan a 50°C en 1 ml de dioxano seco bajo nitrógeno, durante 12 horas. La mezcla se diluye con 20 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente con 5 ml de ácido clorhídrico N y dos veces con 5 ml cada vez de salmuera. La capa orgánica secada sobresulfato 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 9 mg (15 %) de 4-(4-fenilbut-2-inilsulfinil)-1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)azetidín-2-ona en forma sólida.

408439

- 66 -



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

Método B

5 Se agitan 50 mg del clorosulfóxido anterior procedente de (5), 40 mg de trifenilfosfina y 16 mg de 1,8-bis (dimetilamino)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

10 Se agitan 54 mg del clorosulfóxido anterior procedente de (5), 36 mg de bromuro de litio anhidro y 44 mg de trifenilfosfina en 2 ml de tetrahidrofurano seco, a la temperatura ambiente, durante 60 horas. Se añaden dos gotas de piridina y la mezcla se agita durante 10 minutos más. Se evapora 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

20 Se agitan 1,14 g del clorosulfóxido anterior procedente de (5), 0,76 g de bromuro de litio anhidro y 0,92 g de trifenilfosfina y se calienta a 60°C en 30 ml de tetrahidrofurano seco, bajo nitrógeno, durante 2 horas. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 0,14 g de piridina. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Por tratamiento como en el Método A, se obtienen 0,244 g (17%) del fosforano deseado en forma sólida.

25 (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-(trifenilmetilamino)azetidín-2-ona en 5 ml de piperidina. La

30

408439

- 67 -



1 mezcla se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se lava
tres veces con 20 ml de ácido clorhídrico N cada vez, se-
guido de salmuera. La capa orgánica secada sobre sulfato
5 se cromatografía 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-
trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)azetidín
-2-ona en forma de espuma sólida.

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

Preparación de los materiales de partida del Ejem-
plo 2

15 (1) Se agitan 2,74 g de 6 β -(trifenilmetilamino)
penicilanoato de bencilo en 50 ml de tetrahidrofurano seco
conteniendo 1 g de 1-bromo-3-fenilprop-2-ino bajo nitróge-
no. Se añaden 0,48 g de una dispersión al 60 % en aceite
de hidruro sódico y la mezcla se agita a la temperatura am-
20 biente durante 48 horas. Después la mezcla de reacción se
diluye con acetato de etilo y la capa orgánica 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 1,05 g de material de par-
25 tida inalterado. Por cromatografía de las aguas madres so-
bre sílice, eluyendo con una mezcla 1:9 de acetato de etilo
/éter de petróleo, se obtienen otros 230 mg del éster de
partida inalterado y 905 mg de una espuma de 1-(1-bencilo-
xicarbonil-2-metil-1-propanil)-3-(trifenilmetilamino)-4-
30 (3-fenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona.

ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (β -lactama), 1715 (éster),

408439

- 68 -



1 1625 (doble enlace).

5 δ_{ppm} ($CDCl_3$): 2,07 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,95 (cuartete AB, $J = 17$ Hz), 2,95 (b, 1H, intercambiado por D_2O), 4,55 (señal ensanchada que se aplasta a un doblete, 1H, $J = 5$ Hz, después de intercambio con D_2O), 4,93 (d, $J = 5$ Hz), 4,98 (s, 2H), 7-7,7 (m, 25H).

10 (2) Se disuelven 3,24 g del 1-(1-benciloxicarbonyl-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona (I) en 30 ml de piridina y 2 ml de 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 manganeso. Este último se separa por filtración a través de kieselguhr, lavando bien la torta del filtro con acetato de etilo. Se separa la capa orgánica, se lava con ácido clorhídrico 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-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona en forma 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°.

20 ν_{max} ($CHCl_3$): 3300, 3230, 1765 cm^{-1} .

25 (3) Se calientan a reflujo 526 mg de 3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona y 1,17 g de glioxilato de metilo en 25 ml de benceno seco, disponiendo de medios para separar el agua. Al cabo de 1½ ho-

30

408439



1 ras se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía sobre sílice para dar 399 mg de 1-(1-hidroxi-1-metoxi-carbonilmetil)-2-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona como sólido amorfo.

5 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 tetra hidrofurano seco y dioxano y la solución, bajo nitrógeno, se enfría a -10°. Se añaden después 176 mg de piridina en 1 ml de dioxano seco, seguido de la adición gota a gota de 0,153 ml de cloruro de tionilo en 4 ml de dioxano seco, du-
15 rante 2 ó 3 minutos. Después de 15 minutos más, el preci- pitado sólido se separa por filtración y el filtrado se e- vapora a sequedad. Se añade tolueno seco y se decanta de cualquier sólido. La solución orgánica se evapora para dar 419 mg de 1-(1-cloro-1-metoxi-carbonilmetil)-3-(trifenilmeti-
20 lamino)-4-(3-fenilprop-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-metoxi-carbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)-azetidín-2-ona en 12 ml de una mezcla 1:1 de te- trahidrofurano seco y dioxano, bajo nitrógeno. Se añaden 370 mg de trifenilfosfina y 111 mg de piridina seca y la mezcla se calienta a 55° durante 13 horas. Se filtra la
30 mezcla de reacción y se evapora el filtrado. El residuo

408439

-70 -



1 se recoge en tolueno seco y se evapora de nuevo. Por cro-
matografía sobre sílice se obtienen 419 mg de 1-(1-metoxi-
carbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetila-
mino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona en forma de
5 sólido blanco.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1750 (ancho), 1615 (ancho cm^{-1}).

(6) Se calientan a reflujo 346 mg de 1-(1-meto-
xicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmeti-
lamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)-azetidín-2-ona en 8 ml
10 de piperidina conteniendo 242 mg de cloruro mercúrico, du-
rante 8,5 horas. La mezcla se agita a la temperatura ambien-
te 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 orgánica se lava con ácido clorhídrico diluí-
do y salmuera, se seca y evapora hasta dar un sólido
15 amorfo.

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

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1775 (ancho), 1720 (ancho), 1615
(ancho) cm^{-1} .

Preparación de los materiales de partida del Ejemplo 3

25 Se sigue el procedimiento usado para la prepara-
ción de los materiales de partida del Ejemplo 1, a excepción
de que en la etapa (3) se utiliza glioxalato de terc-butilo
en 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 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1755, 1720, 1635 cm^{-1} .

408439

- 71 -



1

Preparación de materiales de partida para el Ejemplo 4

5

10

15

20

25

30

(1) Se agitan 6,1 g de 6 β -(trifenilmetilamino)penicilano 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-benciloxicarbónil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona, que se recristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo para dar cristales blancos, p.f. 123-124°.

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-benciloxicarbónil-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,

408439

-72 -



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-
fre hasta que se vuelve incolora. Se separa la capa orgánica,
5 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-
prop-2-iniltio)azetidín-2-ona.

10

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-
7,58 (aromáticos).

15

(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
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.

20

ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1735 cm⁻¹.

25

(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

408439

-73 -



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 tetrahidrofurano 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)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona, en forma de
20 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-

408439 - 74 -



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)penicilanoato 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 15 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.

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 simplete, 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, 20H).

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



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
agua y la mezcla se sacude. Después de filtrar a través de
5 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

408439

-76-



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
tolueno seco al residuo y se separa por decantación de cual-
5 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.

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

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.

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

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.

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

30



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

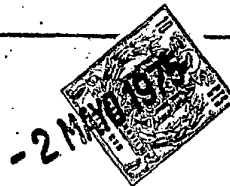
15 (1) Se agitan 7,17 g de 6β-(trifenilmetilamino)peni-
cilanato de bencilo en 90 ml de tetrahidrofurano seco conte-
niendo 3,1 g de 1-bromo-4-tetrahidropiraniloxi-but-2-ino,
bajo nitrógeno y se añade gota a gota, a lo largo de 30 mi-
nutos, una solución de 1,4 g de terc-butóxido potásico en
12,5 ml 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-
tetrahidropiraniloxibut-2-iniltio)azetidín-2-ona como sólido
amorfo.

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

30 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
cada señal con J = 1,5 Hz), 2,9 (m, 1H, intercambiado con

408439

-78-



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-benciloxycarbonil-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).

25 (2) Se calientan a reflujo 934 mg de 3-(trifenilmetilamino)-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-(trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
30 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.

ν_{\max} (CHCl₃): 3500, 3350, 1770, 1738 cm⁻¹.

5 (4) Se disuelven 646 mg de 1-(1-hidroxi-1-terc-buto-
xicarbonilmetil)-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.

20 ν_{\max} (CHCl₃): 1780, 1745 cm⁻¹.

(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-
lienta a 55° durante 15,5 horas. Se filtra la mezcla de reac-
25 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
1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-

30

408439

- 2110195



1 (trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
loxi-2-ona)azetidina 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-ona)azetidina 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-(trifenil-
metilamino)-4-(4-tetrahidropirani-
loxi-2-oxobutil-
tio)azetidina, como sólido amorfo.

15

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

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-ino)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
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-

20

25

30



408439

1 benciloxicarbonil-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-benciloxicarbonil-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 for-
20 mar 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-
nyl)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
120 mg de 4-[3-(2-tetrahidropiranyl)prop-2-iniltio]-3-(tri-

30

408439



1 fenilmetilamino)azetidín-2-ona en 4 ml de benceno y la mez-
 5 cla se refluje. Al cabo de 2 horas y tres cuartos, la mez-
 cla se enfría y se añade benceno. La solución bencénica se
 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-
 10 butoxicarbonilmetil)-3-(trifenil-metilamino)-4-[3-(2-tetra-
 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 hidrocioruro 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 trifenilfosfina y 0,5 ml de piridina.
 Después de agitar a 55° durante 21 horas, se separan los di-
 30

408439

- 83 -



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
5 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-
(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.

25 En resumen la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de análo-
gos de cefalosporina de fórmula (VIII):

30

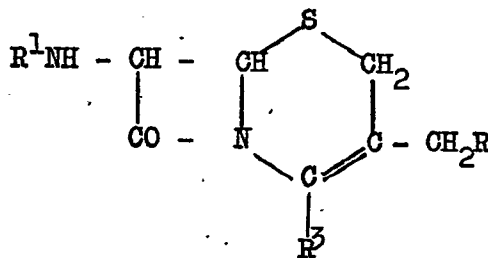
ME

408439

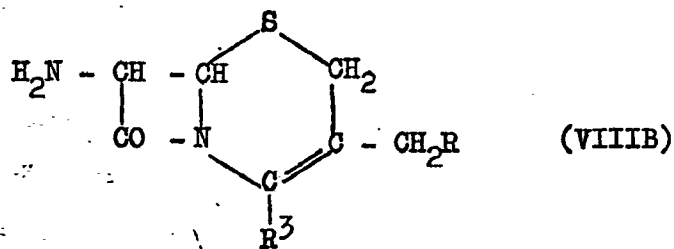
- 84 -



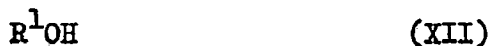
-2M



donde R^1 es un grupo acilo orgánico como los que se encuentran en las penicilinas y cefalosporinas activas contra las bacterias R es un grupo alquilo o alquilo sustituido C_2 a C_{10} 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 monocíclico conteniendo de 5 a 7 átomos en el anillo que esta unido al grupo metileno adyacente a través de un enlace entre átomos de carbono; R^3 es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster de un grupo ácido carboxílico; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII B).



o una sal de adición con ácido o un derivado silílico del mismo, en cuya fórmula R y R^3 son los definidos al tratar de la fórmula (VIII C) con un derivado acilante reactivo de un ácido de fórmula (XII):



ME

408439



1 donde R¹ es un grupo acilo orgánico como los que se encuen-
tran en las penicilinas y defalosporinas activas contra las
bacterias y, si se emplea un derivado silílico de un compues-
to de fórmula (VIII B), posteriormente separar el grupo sili-
5 lo por alcoholisis o hidrólisis para formar el compuesto de-
seado de fórmula (VIII C).

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que el grupo R¹ en el compuesto (XII) es fenilacetilo,
2- ó 3-tienilacetilo, fenoxiacetilo, α-azidofenilacetilo o
10 un grupo de fórmula (XII A).



15 donde R¹¹ es un grupo fenilo y R¹¹¹ es un grupo N-protector
que puede ser separado por hidrogenación catalítica o hi-
drólisis ácida o básica suave.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó
2, en el que el derivado acilante reactivo del ácido (XII)
es un cloruro, bromuro, anhídrido, anhídrido mixto o el in-
termediario reactivo formado a partir del ácido y una car-
20 bo-di-imida o un carbonil-di-imidazol.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANALOGOS DE CEFALOS-
25 PORINA.

30

ME

408439



1

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

5

Madrid, 9 de noviembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.D.

A large, stylized handwritten signature in dark ink is written over the typed name "BERNARDO UNGRIA". The signature is slanted and appears to be a cursive or semi-cursive script.

10

15

20

25

30

Handwritten initials, possibly "me", are written in dark ink at the bottom left of the page, near the number 30.