

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA
404.197 del 23 Junio 1.972.

Int. Cl. ² <u>C07D/A61K</u>
<u>Nº 432.977.</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una
CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

15 OCT. 1976

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

OSAKA - Japón.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION

DE DERIVADOS DE PENAMA Y CEFAMA.-

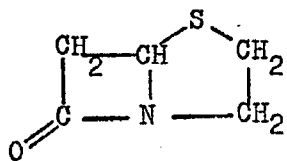
Prioridad: Patente japonesas nº 61776/1971 del 14.8.71
" " nº 61777/1971 del 14.8.71
" " nº 62687/1971 18.8.71

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

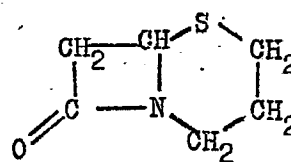
Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a un método para la producción de derivados de penama y cefama antibacteriamente activos. Más especialmente, esta invención se refiere a un procedimiento único que comprende la halogenación de derivados de oxoazetidina o de sus productos básicos de reacción, para producir derivados halogenados únicos de cefama o penama que poseen actividad antibacteriana.

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



Penama



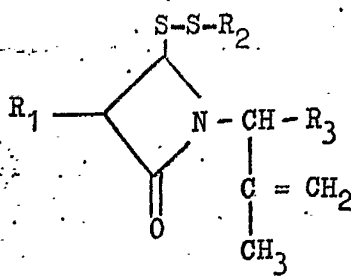
Cefama

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

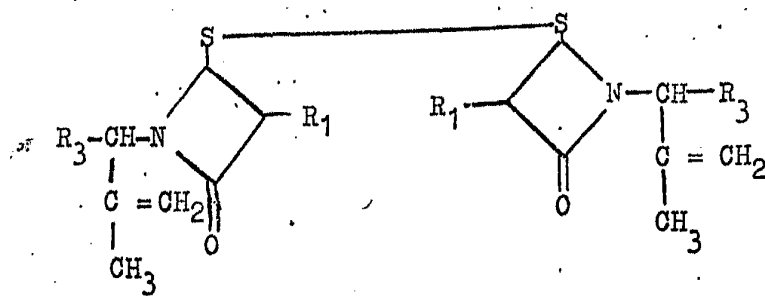
DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

El procedimiento de esta invención consiste en hacer reaccionar con un agente halogenante un derivado de oxoazetidina de fórmula (IV) o un derivado de bis-oxoazetidina de fórmula (V):

1



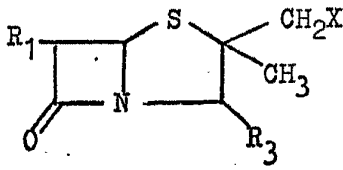
5



10

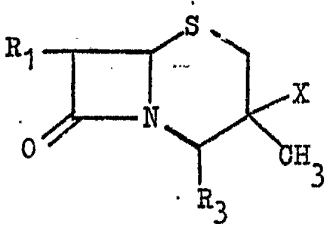
para producir una β -lactama dicíclica de fórmulas:

15



(VI)

20



(VII)

25

donde R₁ representa un radical amino sustituido o no sustituido, -SR₂ representa un resto de un nucleófilo sulfurado tiofílico, R₃ representa un radical seleccionado entre el grupo formado por carboxi, carboxi protegido, éster, amida de ácido, anhídrido, haluro de ácido, azida y sal carboxi y X es un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, cloro

30

1 o yodo.

5 Aquí puede utilizarse cualquier reactivo halogenante comúnmente empleado para escindir los enlaces entre los átomos de azufre. Por ejemplo, los reactivos adecuados son los halógenos (v.g. bromo, cloro, yodo, etc), pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, haluro de azufre, dihaluro de azufre, N-halosuccinimida (v.g. N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, N-clorosuccinimida etc), perbromuro de hidrobromuro de piridinio (Fisher: Reagent for Organic Synthesis, pág. 967), ácido N-haloisocianúrico, yododichloruro de fenilo, haluro de sulfenilo, (v.g. cloruro de benzotiazol-2-sulfenilo, 15 bromuro de benzotiazol-2-sulfenilo, cloruro de benzosulfenilo, bromuro de benzosulfenilo, cloruro de o-nitrobenzosulfenilo, cloruro de quinolein-2-sulfenilo, yoduro de quinolein-2-sulfenilo, bromuro de 1,3,4-tiadiazol-2-sulfenilo, etc) o similares. 20 milares.

La reacción se efectúa preferiblemente en condiciones suaves, utilizando un disolvente como acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, disulfuro de carbono, tetraclo 25 roetano, cloruro de etileno, benceno, tolueno, dioxano, dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, piridina o similares. Naturalmente, también puede emplearse cualquier disolvente inerte. Es especialmente preferible llevar a cabo la reac- 30

1 ción en presencia de una amida, como acetamida, y, si se
desca, la reacción puede ser efectuada además en presencia
5 de un catalizador.

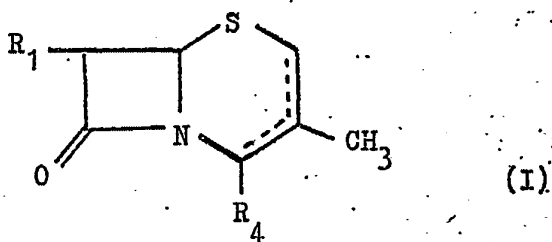
Las cantidades relativas y la selectividad para los
compuestos halogenados (VI) o (VII) dependerán del derivado
10 de oxoazetidina o de bis-oxoazetidina particular empleado.

La reacción de transposición a partir del compuesto (VI)
a compuesto (VII) transcurrirá habitualmente si se deja
15 en reposo a la temperatura ambiente, durante un periodo
prolongado, el compuesto (VI). Sin embargo, esta reacción
es acelerada mediante la aplicación de calefacción suave
20 en presencia de un disolvente como acetonitrilo, tetrahidro-
furano, terc-butanol, isopropanol, benceno, dioxano, dime-
tilformamida, dimetilsulfóxido, piridina o similares o
cualquier otro disolvente inerte frente al sistema de
25 reacción.

La presencia de un catalizador como un ácido de
Lewis o una base de Lewis, puede acelerar todavía más la
30

1. reacción.

5 Los productos halogenados de la reacción son com-
puestos útiles por sí mismos, ya que poseen una notable
actividad antibacteriana. También son útiles como interme-
diarios para la producción de compuestos derivados de
cefema de fórmula (I):



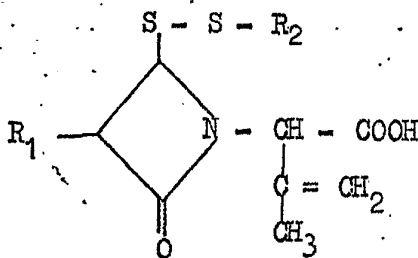
15 donde R_1 es un radical amino o amino sustituido y R_4 es
hidrógeno o el radical R_3 definido anteriormente.

20 Habiendo descrito la invención en términos genera-
les, se puede alcanzar una mayor comprensión de la misma
mediante ciertos ejemplos específi-
cos que incluimos aquí con fines ilus-
25 trativos solamente y que no deben ser
considerados como limitativos salvo
indicación en contrario.

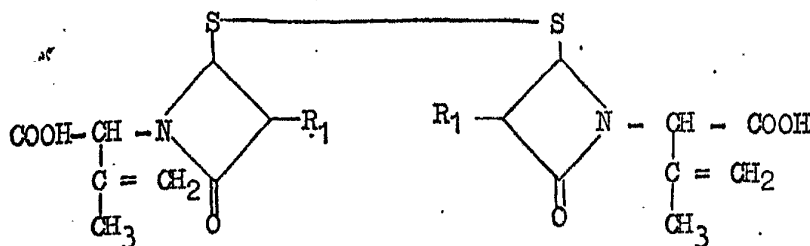
1

Reacción de:

5



10



EJEMPLO 1

15

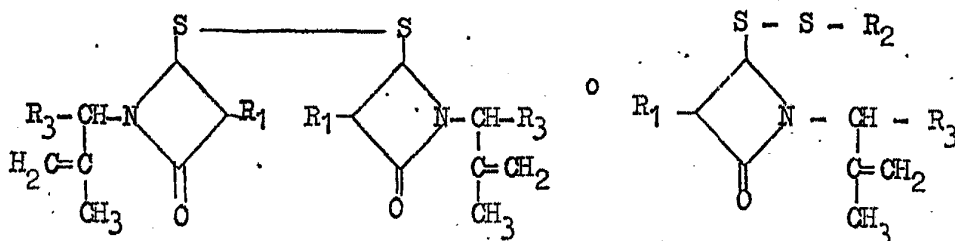
Se disuelven 1,0 g de ácido 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acético en agua que contiene 126 mg de bicarbonato sódico, a 30°C. La mezcla se agita durante 30 minutos y el precipitado se separa por filtración. El filtrado se acidula mediante una solución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

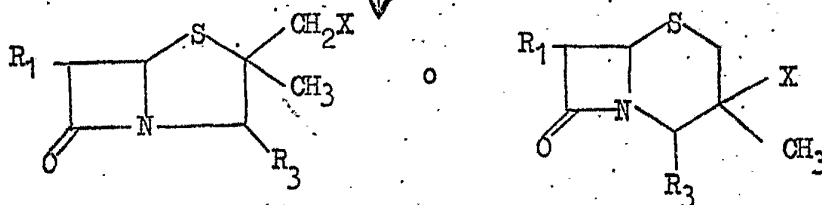
20

25

Reacción de:

30





EJEMPLO 1

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

15
20

Espectro infrarrojo (Nujol): 3320, 1790, 1767, 1658 cm^{-1} .

EJEMPLO 2

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

30

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

10

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

EJEMPLO 3

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

15

EJEMPLO 4

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

25

30

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

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

EJEMPLO 5

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

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

EJEMPLO 6

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

30

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

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

EJEMPLO 7

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

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

EJEMPLO 8

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

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

EJEMPLO 9

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

EJEMPLO 10

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

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

EJEMPLO 11

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

EJEMPLO 12

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

EJEMPLO 13

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

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

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

15 EJEMPLO 14

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

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

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

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

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

1 propenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo;

(e) 4-(Benzoxazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo;

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

EJEMPLO 15

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

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

EJEMPLO 16

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

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

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

EJEMPLO 17

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

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

EJEMPLO 18

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

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

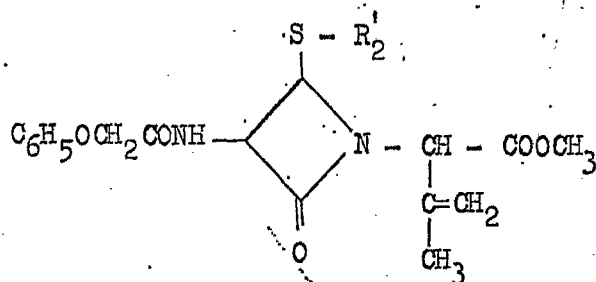
Espectro infrarrojo: 1780, 1740, 1693 cm^{-1} .

10 EJEMPLO 19

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

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

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



Compuesto	R ₂ ¹	Propiedad
a	benciltio-	aceite
b	feniltio-	aceite
c	tiazol-2-iltio-	aceite
d	benzoxazol-2-iltio-	aceite
e	quinoleín-2-iltio-	aceite

EJEMPLO 20

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

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

EJEMPLO 21

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

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

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

EJEMPLO 22

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

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

EJEMPLO 23

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

30

1

Productos de partida

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

5

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

10

4-(benzotiazol-2-il)ditio-
3-[2-(p-hidroxifenil)-2-(1-
ciclopropiletóxi)carbonilami-
noacetamido]- α -isopropenil-
2-oxoazetidín-1-aceta-
to de 2,2,2-tricloroetilo

15

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

Productos finales

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

7-(2-cianoacetamido)-3-metil-
3-bromocefam-4-carboxilato
de 2,2,2-tricloroetilo. Espec-
tro infrarrojo (película lí-
quida): 3350, 1780, 1760,
1680 cm^{-1}

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

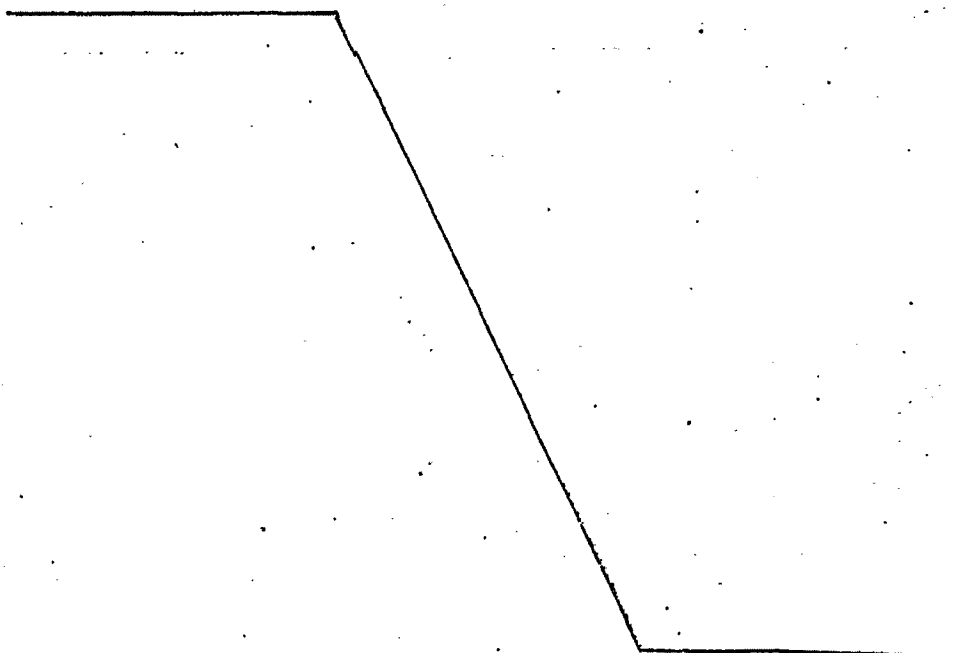
6-(2-cianoacetamido)-2-metil-
2-bromometilpenam-3-carboxi-
lato de 2,2,2-tricloroetilo.
Espectro infrarrojo (película
líquida): 3300, 1780, 2250,
1765, 1690 cm^{-1} .

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

20

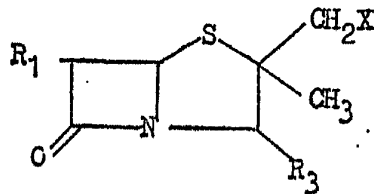
25

30

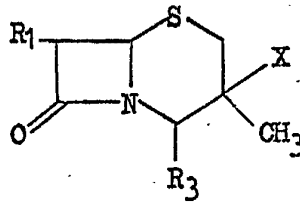


REIVINDICACIONES

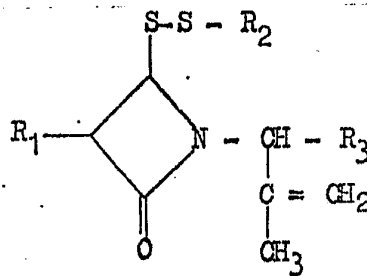
1. Un procedimiento para la producción de derivados de penama ycefama seleccionados entre el grupo formado por un derivado halogenado de penama de fórmula:



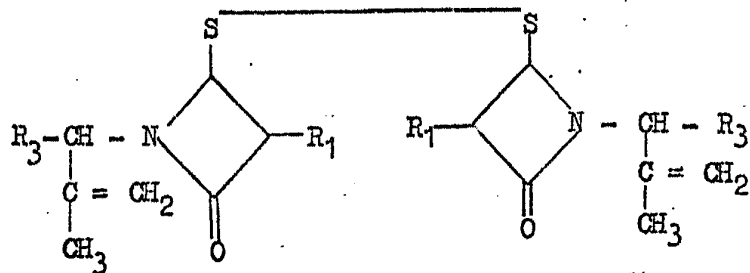
un derivado halogenado de cefama de fórmula:



y mezclas de los mismos, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto seleccionado entre el grupo formado por:



y



1. donde X representa un átomo de halógeno y R_1 representa un radical amino sustituido o no sustituido, $-SR_2$ representa un resto de un nucleófilo sulfurado tiofílico y R_3 representa un radical seleccionado entre el grupo formado por carboxi, carboxi protegido, éster, amida de ácido, anhídrido, haluro de ácido, azida y sal carboxi, con un agente halogenante.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que dicho agente halogenante está seleccionado entre el grupo formado por un halógeno, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, haluro de azufre, dihaluro de azufre, N-halosuccinimida, perbromuro de hidrobromuro de piridinio, ácido N-haloisocianúrico, yododicloruro de fenilo y haluro de sulfenilo.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE PENAMA Y CEFAMA.

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

Madrid, 16 Diciembre 1.974
BERNARDO UNGRIA
P.P.