

24 SET. 1975

P.- 61.186
2 34450 CASE 5591

Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

1975

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva
York, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN COMPUESTO
6-(N-ALILNO PROTEGIDO)-2,2DIBUTIL-3-(5-ESTRAZOLIL)-PE
NAM"

P61186

Esta invención se refiere a 6-amino- y 6-(N-amino protegidos)-2,2-dimetil-3-cianopenams, a intermediarios para los mismos, y al empleo de los 3-cianopenams como reactivos para la preparación de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams mediante reacción con una fuente de ion azida. Más particularmente, esta invención se refiere a 6-amino- y 6-(N-amino protegidos)-2,2-dimetil-3-carbamilpenams, a su empleo como intermediarios para la preparación de 6-amino- y 6-(N-amino protegidos)-2,2-dimetil-3-cianopenams correspondientes, los cuales a su vez se convierten mediante reacción con una fuente de ion azida a 6-amino- y 6-(N-amino protegidos)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams. Los últimos compuestos son intermediarios valiosos para la preparación de agentes antibacterianos.

Las penicilinas, una clase de beta-lactama de an-

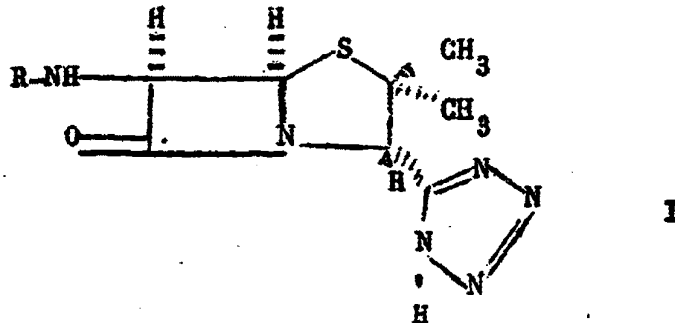
tibióticos, consisten de derivados N-acílicos del ácido 6-amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílicos. Ya que las propiedades físico-químicas y biológicas de las penicilinas se determinan en gran parte por la naturaleza del sustituyente C.6, la modificación química de los sustituyentes en el núcleo de penam se ha enfocado hacia la posición C.6.

Los esfuerzos para mejorar el valor terapéutico de las penicilinas ha conducido también a la modificación química en la posición C.3. El grupo 3-carboxi se ha convertido a un número de otros grupos tales como sales, anhídridos, carbamilo, ésteres, tioácido, hidroximetilo, azida de ácido, isocianato, carbamatos, hidroxámico y nitrilo [Khokhlov, y otros., Doklady Akad. Sci. Nauk. S.S.S.R. 135, 875-8 (1960); C.A. 55, 11394F (1961)]. Un resumen de dichas modificaciones ha sido presentado por Hamilton-Miller, Quimioterapia, 12, 73-88 (1967).

Además, el grupo 3-carboxi ha sido substituido por formilo [Gottstein y otros, J. Org. Chem. 31, 1922 (1966)], cloruro de ácido [Wolfe y otros., Can. J. Chem. 46, 2549 (1968)], hidroxí [Heusler, Helv. Chim. Acta 55, 388 (1972)]; Sheehan y Brandt, J. Amer. Chem. Soc. 87, 5468 (1965)], diazoacetona [Kleiver, Khim. Geterotsikl. Soed, 1966, 702; Ramsey y Stoodley, J. Chem. Soc. (C) 1969, 1319], carboximetilo [Kleiver referencia citada], clorocetonas (3-COCH₂Cl) [Ramsey y Stoodley, Chem. Commun. 1970, 1517], y las N-sul-

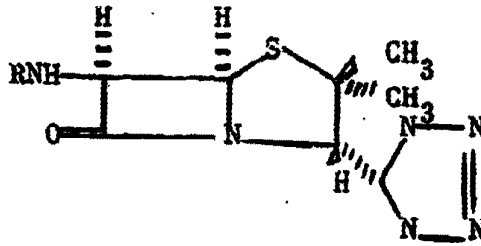
fonilamidas (3-CONHSO₂Me) [Patente de los Estados Unidos 3,641,000]. Con excepciones triviales de sales, ciertos tio-ácidos y ésteres fácilmente hidrolizables, todos estos cambios dan como resultado una actividad antibacteriana grandemente disminuida.

La conversión del grupo 3-carboxi de los ácidos 6-amino- o 6-(N-amino protegidos)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílicos a un grupo 3-tetrazolilo, se ha encontrado que produce derivados de penam de gran valor como intermediarios para agentes antibacterianos. Los compuestos tienen la fórmula (I)

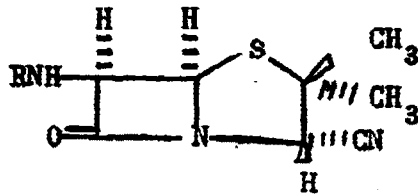


en donde \bar{R} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un grupo de protección de amino. Estos compuestos se describen con detalle en la Solicitud Mexicana 154417.

De conformidad con la invención se proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto 6-(N-amino protegido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam de la fórmula

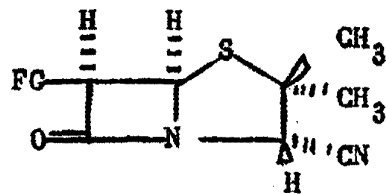


en donde R es un grupo de protección de amino, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un ion azida en un solvente inerte a la reacción, en presencia de una fuente de ácido.

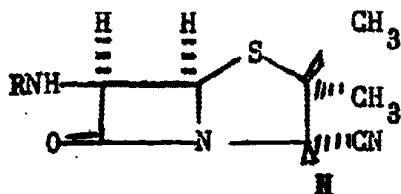
Se proporcionan también nuevos compuestos que son productos de partida, y que son de la fórmula



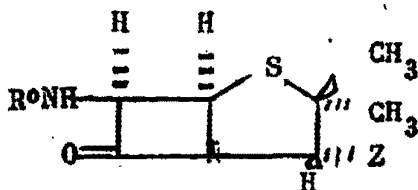
en donde G es un grupo nitrogenado RNH- o R'-C^X=N-, en donde R es hidrógeno o un grupo de protección de amino, R' es bencilo o fenoximetilo y X es Cl, Br o OR₄ en donde R₄ es alquilo de 1 a 4 carbonos y las sales de adición de ácido de aquellos compuestos en donde G es H₂N-.

Se describe también un procedimiento para la preparación de materiales de partida que son 3-cianopenams de la

fórmula



en donde R es un H o un grupo de protección de amino; en donde se somete a condiciones de deshidratación un 3-carbamilpenam de la fórmula



en la cual R^o es R o R"

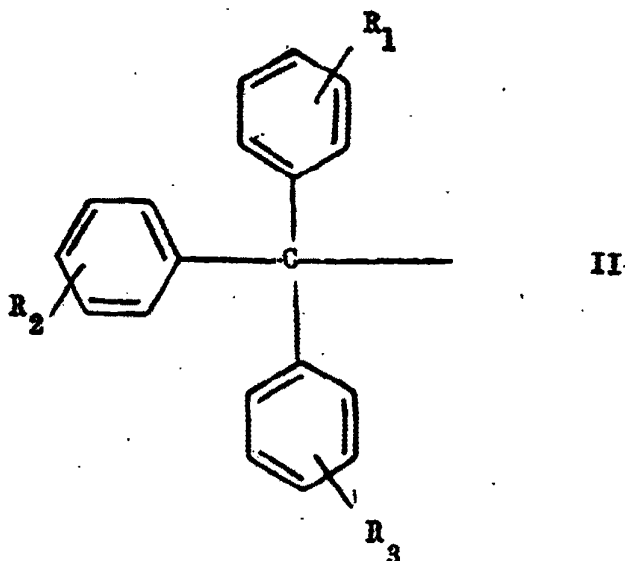
R" es 2-fenilacetilo o 2-fenoxiacetilo;

Z es CONH₂;

El término "grupo de protección de amino" según se utiliza en la presente, se pretende que incluya cualquier grupo que permitirá la síntesis de los compuestos de la fórmula I bajo las condiciones, v.gr. de acidez y de temperatura de este procedimiento y que puede separarse bajo condiciones en donde el anillo de beta-lactama permanece substancialmente intacto. La naturaleza del grupo de protección de amino no es crítico para esta invención. El grupo R no está involucrado en la formación de la porción tetrazolilo. Su función es

proteger el grupo amino y el sistema de anillo penam del 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam durante el procedimiento descrito con detalle a continuación para la formación de compuestos de la fórmula I. Este se separa subsecuentemente en un punto apropiado, generalmente en la última o penúltima etapa del procedimiento de esta invención, en el cual punto no es ya necesaria su función protectora. La selección e identificación de los grupos de protección individuales se logra fácilmente por un experto en el arte. La adecuabilidad y efectividad de un grupo como un grupo de protección de amino en esta invención, se determina simplemente sometiendo el 6-(N-amino protegido)-2,2-dimetil-3-cianopenam en donde el grupo de protección es el grupo en cuestión al procedimiento de la presente invención. Se considera dentro del alcance de esta invención a la totalidad de tales grupos. En general, todos los grupos conocidos u obvios en la técnica como grupos de protección de amino en la síntesis de los péptidos son operantes en el procedimiento de esta invención. Un interés particular reside en los grupos de protección enumerados a continuación debido a su efectividad para proteger el grupo 6-amino y a su facilidad de separación bajo condiciones en donde el anillo de beta-lactama permanece substancialmente intacto, a saber los grupos 2,2,2-trihalogenoetoxicarbonilo, (v.gr. el 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y el 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo) y el trifenilmetilo (tritilo) especialmente

aquellos de la fórmula II siguiente



en donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan cada uno del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y fenilo.

Cuando R de la fórmula I es hidrógeno, el grupo-amino se transforma bajo las condiciones ácidas de este procedimiento, a un grupo amonio, y de esta manera se protege.

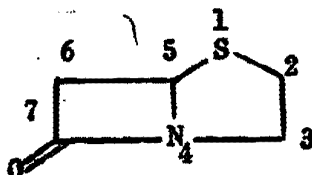
Adicionalmente, en un sentido amplio, el "grupo de protección de amino" según se utiliza en la presente también abarca las porciones acilo de los ácidos carboxílicos orgánicos. Se otorga una preferencia especial a los grupos 2-fenil-acetilo y 2-fenoxiacetilo, ya que estos son los grupos acilo de la penicilina G y de la penicilina V que sirven como precursores convenientes a los compuestos de la fórmula I (ver esque-

na de reacción I siguiente) en donde R es hidrógeno.

Los 6-(N-amino protegidos)-2,2-dimetil-3-cianopenams preferidos para emplearse en el procedimiento de esta invención, son aquellos en donde R es un grupo trifenilmetilo (Fórmula II) ya que dichos compuestos se obtienen fácilmente mediante titilación del 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam o 6-APA con el derivado halogenado apropiado de la fórmula II, v.gr. el cloruro o el bromuro de trifenilmetilo. Se le otorga preferencia especial al grupo trifenilmetilo como grupo de protección de amino, debido a su disponibilidad.

Los compuestos de la fórmula I son intermediarios valiosos para la síntesis de los 6-acilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams, una clase efectiva de agentes antibacterianos, por los métodos descritos en la presente.

Por conveniencia, los compuestos descritos en la presente se identifican como derivados de penam. El término "penam" ha sido definido en J. Am. Chem. Soc., 75 3293 (1953), como referente a la estructura:

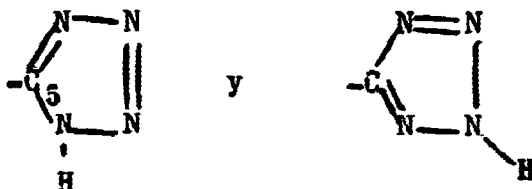


Penam

Utilizando esta terminología, la penicilina G antibiótica bien conocida se designa como ácido 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico. El sustituto 3-tetrazolilo de la penici-

lina G, fórmula I anterior, en donde R es 2-fenilacetilo, se designa como 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)-penam.

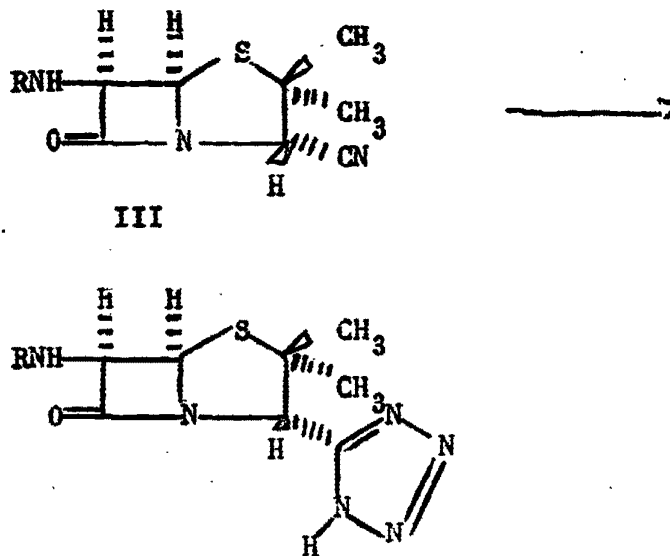
Como se conoce, los tetrazoles 5-substituidos, pueden existir en dos formas isoméricas, esto es:



las cuales coexisten en una mezcla en equilibrio, tautomérica, dinámica.

Se describe en la literatura una variedad de métodos para las síntesis de tetrazoles: Benson, Chem. Rev. 41, 1-61 (1947) y "Compuestos Heterocíclicos", Vol. 8, editado por Elderfield, John Wiley e Hijos, Inc. Nueva York (1967). La preparación de los tetrazoles 5-substituidos mediante la reacción de un alquil o arilnitrilo con ácido hidrazoico se describe en las referencias anteriores, por Buckler y otros, J. Med. Chem. 13, 725-9 (1970) y por Juby y otros, J. Med. Chem. LL, 111-7- (1968). Los métodos de la literatura emplean condiciones de reacción bastante onérgicas tales como temperaturas elevadas y tiempos de reacción prolongados los cuales, si se aplican a los 6-(N-amino protegidos)-2,2-dimetil-3-cianopenams de esta invención, darían como resultado una degradación considerable de los reactivos y de los productos.

Esta invención comprende un procedimiento para la conversión, bajo condiciones relativa y sorprendentemente moderadas, de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenams a los 6-amino- y 6-(N-amino protegidos)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams correspondientes, mediante reacción con un ion azida en presencia de un ácido. El procedimiento se ilustra por la siguiente ecuación:



en donde R es como se definió anteriormente.

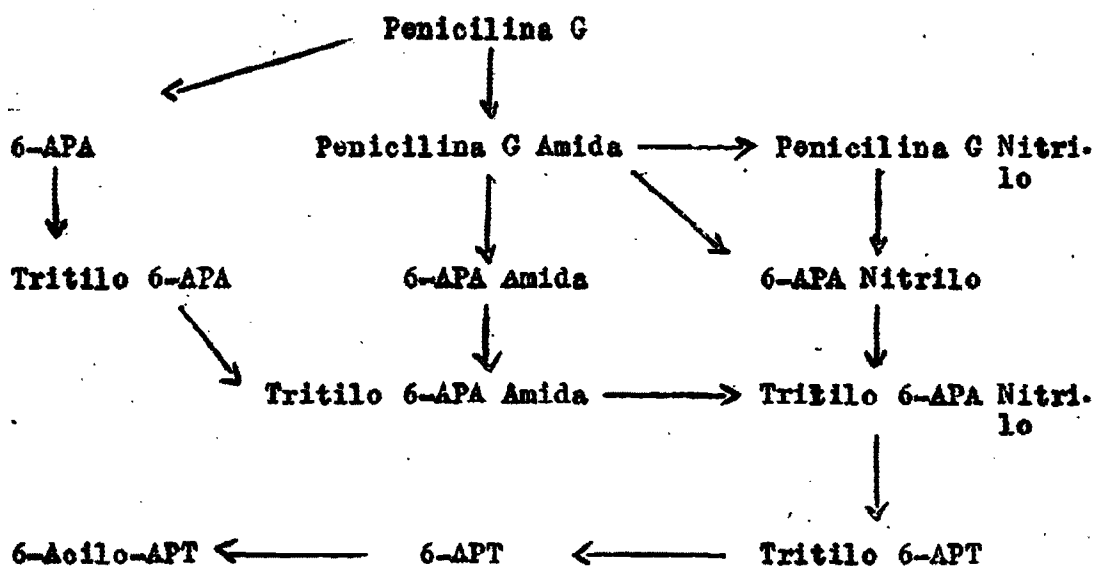
Los compuestos de la fórmula III, en donde R es hidrógeno, forman fácilmente sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales compuestos, así como también el compuesto original, están incluidos dentro del alcance de esta invención.

En general, el procedimiento de esta invención -

comprende hacer reaccionar un 6-amino o 6-(N-amino protegidos)-2,2-dimetil-3-cianopenam de la fórmula III con una fuente de ion azida, en un solvente inerte a la reacción.

El presente procedimiento es ampliamente aplicable a una gran variedad de precursores para los compuestos de la fórmula I, como se hace evidente del esquema de reacción I.

ESQUEMA DE REACCION I^(a)



(a) En este esquema, la penicilina G puede substituirse por la penicilina V; el tritilo puede substituirse por cualquier grupo de protección de amino adecuado.

6-APA = 6-amino-2,2-dimetil-3-carboxipenam;

6-APA-nitrilo = 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam;

6-APA-amida = 6-amino-2,2-dimetil-3-carbamoilpenam;

6-APT = 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam.

El ion azida puede derivarse de una variedad de fuentes. El único criterio parece ser aquel de que la fuente -

particular seleccionada sea capaz de liberar ion azida bajo las condiciones; esto es, solvente, temperatura, de una reacción dada. Las fuentes adecuadas de iones azida son azidas orgánicas e inorgánicas. En el caso de azidas orgánicas, la porción orgánica debe ser de naturaleza fuertemente extractora de electrones. Las fuentes representativas de los iones azidas son - azidas de metal, especialmente azidas de metal alcalino, azidas de trialquilsililo que tienen de uno a cuatro átomos de carbono en cada uno de los grupos alquilo, tales como azida de trimetilsililo y azida de trietilsililo, azida de tetra-n-butilamonio, azida de tetrametilguanidinio, ácido hidrazoico, azida de amonio, azida de trifluorometilo, azida de N,N-dimetilanilinio, azida de N-metil-morfolinio y azida de trietilamonio.

La relación molar de azida a reactivo decianopenam se mantiene generalmente en la escala de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, para disminuir a un mínimo la destrucción del sistema de anillo de penam. Pueden utilizarse relaciones más elevadas pero están generalmente acompañadas por rendimientos reducidos del producto de tetrazol deseado.

Es deseable la presencia de una fuente de ácido como catalizador, durante la reacción. En algunos casos, como cuando se utiliza una azida de metal como fuente de ion azida, es necesaria una fuente de ácido para que tenga lugar la reacción. Los ácidos de Lewis tales como el trifluoruro de boro funcionan también como catalizadores en las reacciones que in-

volucran al ácido hidrazónico y a las azidas de metal, v.gr. a la azida de sodio.

Puede utilizarse una gran variedad de fuentes de ácido tales como ácidos orgánicos o inorgánicos, como catalizador en el procedimiento cuando se utiliza una azida de metal. El requisito principal es que el ácido sea lo suficientemente soluble en el sistema solvente utilizado, para permitir que ocurra la reacción. Este aspecto, por supuesto, se determina fácilmente mediante un experimento simple. Los ácidos representativos son los ácidos alcansulfónicos tales como los ácidos metano y etansulfónicos, el ácido p-toluen-sulfónico, el ácido bencensulfónico, los ácidos naftalensulfónicos, los ácidos alcanóicos tales como los ácidos acético, n-butírico, octanoico, benzoico y benzoico sustituido, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y las resinas de intercambio de cationes.

Las sales de adición de ácido de amina, especialmente los clorhidratos de amina, parecen ser equivalentes a los ácidos tales como aquellos enumerados anteriormente en este procedimiento, y pueden utilizarse en lugar de dichos ácidos. Pueden utilizarse las sales de adición de ácido de una gran variedad de aminas, incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias. La naturaleza de la porción ácida de la sal de adición de ácido no es importante para la operabilidad de este procedimiento. Sin embargo, ciertas sa-

les de adición de ácido son preferidas sobre otras por razones tales como disponibilidad, facilidad de preparación y solubilidad en la mezcla de reacción. La adecuabilidad de una sal de adición de ácido de amina dada, se determina fácilmente llevando a cabo el procedimiento de esta invención, utilizando la sal de adición de ácido de amina como la fuente de ácido.

Se prefieren las aminas no nucleofílicas ya que no entran en reacciones laterales con la beta-lactama con el reactivo de nitrilo. Son sales de adición de ácido preferidas, las sales con ácidos minerales y otros ácidos enumerados anteriormente bajo las fuentes de ácidos. Las sales de adición de ácido de amina preferidas son las sales clorhidrato, de las aminas terciarias no nucleofílicas tales como la trietilamina, la tri-n-propilamina, la tri-n-butilamina, la trimetilamina, N,N-dimetilanilina, la N-metilpiperidina y la N-metilmorfolina, debido a las conversiones satisfactorias de nitrilo a tetrazol que producen en este procedimiento.

Son solventes inertes a la reacción adecuados para este procedimiento, hidrocarburos tales como tricloroetanos, cloroformo y cloruro de metileno, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetilo y éteres dietílicos de etilenglicol y dietilenglicol, poliésteres macrocíclicos (compuestos de corona), benceno, xileno, tetralina y piridina. El cloroformo es un solvente preferido en vista de los rendimientos favorables que producen y de la facilidad de recuperación

de los tetrazolilpenams, del mismo.

Es ventajoso, pero no necesario, emplear solventes anhidros a fin de evitar efectos dañinos en los rendimientos de los derivados deseados de tetrazol. Parece que es permisible hasta 5% en volumen de agua.

A fin de hacer expédita la reacción, el solvente debe ser deseablemente uno que disuelva completamente todos los reactivos. Como apreciará un experto en la técnica, la solubilidad completa, sin embargo, no es necesaria. Una solubilidad parcial de los reactivos en el sistema solvente es suficiente para permitir que ocurra la reacción en un régimen aceptable.

La reacción se conduce generalmente sobre la escala de aproximadamente 20°C. a aproximadamente 110°C. La escala de temperatura preferida es de aproximadamente 25°C. a aproximadamente 80°C., y la escala preferida es de aproximadamente 40°C. a aproximadamente 70°C. La temperatura no es un factor crítico y pueden emplearse temperaturas inferiores o superiores. Las temperaturas inferiores, por supuesto, requerirán de tiempos de reacción más prolongados de lo que lo hacen las temperaturas superiores. Las temperaturas superiores a aproximadamente 110°C. son evitadas usualmente para disminuir a un mínimo la descomposición de los reactivos y de los productos.

El periodo de reacción depende en parte de los reactivos y del sistema solvente utilizado. Como regla general,

la reacción se completa en periodos que varían de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 24 horas.

La relación molar de los catalizadores o de los catalizadores de sal de adición de ácido de amina a la fuente de azida, varía generalmente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1. Se evitan usualmente relaciones superiores a fin de disminuir a un mínimo la degradación del sistema de anillo de penam. En un sentido estricto la sal de amina o de ácido es rigurosamente un catalizador. Sin embargo, es conveniente referirse a la misma como tal.

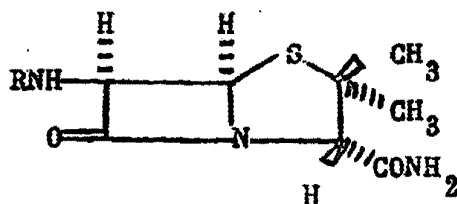
El rendimiento del producto de tetrazol se mejora mediante la presencia de una base en la mezcla de reacción, lo cual suprime el ataque de la azida en la beta-lactama del cianopenam. La naturaleza de la base puede variar ampliamente. Deseablemente debe ser soluble en la mezcla de reacción y no nucleofílica. Las bases preferidas son aminas orgánicas, primarias, secundarias o terciarias. Cuando se utiliza como catalizador una sal de adición de ácido de amina, es conveniente emplear un exceso de la amina correspondiente como la base. La cantidad de base, cuando se utiliza es generalmente no mayor que 3 moles por mol de azida ya que cantidades mayores parece que provocan degradación del sistema de anillo de penam. Son bases preferidas la trietilamina, la piperidina, la N,N-dimetilanilina, la anilina, la N-metilpiperidina y la N-metilmorfolina.

Los compuestos 3-(5-tetrazolil)penam de la fórmula I se convierten mediante procedimientos tales como la concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida y cromatografía del producto de reacción crudo sobre gel de sílice utilizando cloroformo 10% de metanol como eluyente seguidos por la evaporación del eluato y recristalización en un sistema solvente adecuado.

Un procedimiento de recuperación preferido, especialmente cuando se utiliza cloroformo como solvente, comprende lavar la mezcla de reacción sucesivamente con ácido acuoso y agua, seguido por el secado y la concentración de la solución clorofórmica. El producto se separa y se aísla mediante filtración o centrifugación.

En otras modificaciones del sistema de reacción I, el 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam, y los nitritos de penicilina G y penicilina V pueden ser utilizados en este procedimiento de conformidad con los procedimientos descritos - aquí para producir los sustitutos de tetrazol correspondientes.

Los 3-cianopenams de la fórmula III se preparan convenientemente mediante deshidratación de los 3-carbamilpenams correspondientes de la fórmula IV



IV

en donde R es como se definió antes. Son agentes de deshidratación adecuados, ácido acético, piridina, y un cloruro de arilsulfonilo (v.gr. cloruro de p-toluensulfonilo) o cloruro de metansulfonilo, cloruro de etansulfonilo, pentacloruro de fósforo y oxiclорuro de fósforo, junto con una base tal como piridina, mezclas de cloruro de tionilo y N,N-dimetilformamida y fósgeno en presencia de piridina. El procedimiento de deshidratación preferido comprende tratar el compuesto apropiado de la fórmula IV con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina a aproximadamente 65°-70°C., durante periodos de aproximadamente 30 a 60 minutos.

Alternativamente, se preparan convenientemente mediante desacilación de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-cianopenam o 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-cianopenam, mediante métodos químicos. La desacilación química se logra convenientemente mediante el procedimiento de la Patente de los Estados Unidos 3,499,909. Este procedimiento comprende hacer reaccionar uno de dichos 6-(acilamido)-2,2-dimetil-3-cianopenams en un solvente inerte a la reacción bajo condiciones anhidras a una temperatura inferior a aproximadamente 25°C., con un agente de halogenación adecuado en presencia de un agente de fijación de ácido para formar un halogenuro imino. Son solventes representativos el clorofórm, el cloruro de metileno, el 1,2-dicloroetanol, el tetrahidrofurano, el éter dimetílico de etilenglicol, el nitrometanol, el éter dietílico, el éter -

isopropílico, etc. Son agentes de halogenación adecuados, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, fósforo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de oxalilo, etc. Son aminas de fijación de ácido representativas, las aminas terciarias tales como la dimetilanilina, la quinolina, la lutidina y la piridina.

El cloruro imino, la forma preferida de halogenuro imino se convierte a un éter imino correspondiente mediante tratamiento con un alcohol primario a una temperatura inferior a aproximadamente 25°C., deseablemente a una temperatura entre aproximadamente -20°C. y aproximadamente -60°C., y preferiblemente aproximadamente -40°C. bajo condiciones anhidras. Son alcoholes adecuados, alcoholes de 1 a 12 átomos de carbono y, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, fenilalcoholes que tienen de 1 a 7 átomos de carbono en la porción de alcohol; alcanodiolos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, alcohalcoholes que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y otros tales como los enumerados en la Patente de los Estados Unidos 3,449,909. Son alcoholes representativos, metanol, etanol, propanol, n-butanol, alcohol amílico, decanol, beta-feniletanol de alcohol bencílico, 3-fenil-1-propanol, 1,3-propanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,2-metoxietanol, 2-butoxietanol. Los alcoholes preferidos son metanol, etanol, propanol y butanol. El éter imino se disocia después mediante

alcohólisis o hidrólisis moderada bajo condiciones ácidas.

En una modificación adicional y sorprendente, los 6-(2-fenilacetamido)- o 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-carbamilpenams se convierten directamente a 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenams mediante un procedimiento de "un recipiente" utilizando el procedimiento descrito anteriormente, pero utilizando por lo menos aproximadamente dos equivalentes molares de agente de halogenación por mol de 6-(2-fenilacetamido)- o 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-carbamil)penam.

Los precursores de amida (ver esquema I) se preparan de conformidad con el procedimiento de la Patente de los Estados Unidos 2,593,852 que comprende hacer reaccionar el anhídrido de 6-amino-2,2-dimetil-3-carboxipenam apropiado (v.gr. un anhídrido de penicilina G, penicilina V) con amoniaco en un solvente tal como isopropanol. El 6-trifenil-metilamino-2,2-dimetil-3-carbamilpenam es descrito por IKoe, Nature, 195, 1200-1 (1962). Alternativamente, se preparan de conformidad con el procedimiento descrito por Johnson, J. Am. Chem. Soc. 75, 3637-7 (1953) que comprende hacer reaccionar la sal de trietilamonio del compuesto de 6-amino-2,2-dimetil-3-carboxipenam apropiado con cloroformiato de etilo en un solvente inerte a la reacción tal como cloroformo o cloruro de metileno para formar un anhídrido mixto. La reacción del anhídrido mixto con hidróxido de amonio produce la amina. Puede utilizarse una variedad de sales de amonio en lugar de la sal de trietil-

amonio. Una sal preferida es la sal de N-metilmorfolinio del reactivo de 6-amino-2,2-dimetil-3-carboxipenam debido a los rendimientos satisfactorios que produce.

Los compuestos de la fórmula III, en donde R es un grupo de protección de amino (diferente al 2-fenilacetilo o 2-fenoxiacetilo) se prepara fácilmente mediante alquilación del 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam con el derivado halogenuro apropiado RX (X-Cl, Br, I) del grupo de protección de amino. El procedimiento comprende hacer reaccionar el 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam en solución de cloruro de metileno o cloroformo con el RCL y el RBr apropiado y una cantidad equivalente de un receptor de ácido. La reacción se conduce inicialmente a aproximadamente 0-5°C, durante de 0.5 a 2.0 horas y después a temperatura ambiente hasta 72 horas. El producto, si se desea, se aísla mediante procedimientos normales (v.gr. evaporación de solvente).

Cuando R de la fórmula III es 2,2,2-tricloro (o tribromo)etoxicarbonilo, se preparan los compuestos mediante reacción de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam con cloroformiato de 2,2,2-tricloro (o tribromo)etilo en un solvente inerte a la reacción tal como dioxano, a aproximadamente -20° a +25°C, en una reacción de Schotten-Baumann.

El grupo de protección de trifenilmetilo y los derivados substituidos de los mismos de la fórmula II, se separan tratando el compuesto protegido con una variedad amplia de

reactivos ácidos y las condiciones conocidas en la técnica para la separación del grupo trifenilmetilo son operables en este procedimiento. Por ejemplo, es posible utilizar un ácido sulfónico, tal como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico; un ácido halogenhídrico anhidro, tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; o un ácido alifático tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido cloroacético, ácido trifluoroacético, y similares. La reacción se lleva a cabo normalmente disolviendo el material de partida en un solvente apropiado y agregando aproximadamente dos equivalentes molares del reactivo ácido a, o aproximadamente a, la temperatura ambiente. La reacción se completa dentro de aproximadamente 1 hora, y el producto está presente en el medio de reacción en la forma de la sal de adición de ácido correspondiente al reactivo ácido utilizado. Debe seleccionarse un solvente que disolverá el penam de partida, y ejemplos de solventes que encuentran empleo son: éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos clorados, tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano; cetonas alifáticas inferiores, tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano y benceno; y alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y butanol. Aunque es común utilizar aproximadamente dos equivalentes molares de ácido en este procedimiento

es necesario únicamente un equivalente molar cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un equivalente molar de agua, o el ácido se introduce como un monohidrato. Sin embargo, como será observado por un experto en la técnica, el producto de esta reacción no debe exponerse a un exceso de ácido durante períodos prolongados, ya que en este caso existe el peligro de destruir el sistema de beta-lactama. Una forma particularmente conveniente de operación para este procedimiento, es seleccionar un sistema de ácido-solvente tal que sea soluble el material de partida, pero la sal de adición de ácido preparada durante la reacción precipita a medida que se forma. Esta puede después recuperarse mediante filtración y al final de la reacción. Cuando se utiliza la combinación de ácido p-toluensulfónico en acetona, a menudo precipita la sal p-toluensulfonato del producto.

Cuando el grupo de protección de amino es un grupo 2,2,2-trihalogenoetoxicarbonilo, éste se separa del compuesto de la fórmula I mediante una etapa de desbloqueo reductora. Esto comprende tratar el compuesto protegido con el polvo de zinc en ácido fórmico acuoso al 90% o el par zinc-cobre en ácido fórmico diluido con acetonitrilo en la forma descrita por Chauvette y otros, J. Org. Chem. 36, 1259-67 (1971).

El 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam, es, según se anotó anteriormente, un intermediario valioso para la preparación de 6-acilamido-2,2-dimetil-3-(5-atetrazolil)penams

agentes antibacterianos de una actividad significativa. Dichos compuestos se preparan mediante acilación de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam (6-APT) con un derivado activado del ácido carboxílico apropiado en un sistema solvente apropiado. Un derivado activado comúnmente utilizado es un halogenuro de ácido tal como un cloruro de ácido. En un procedimiento de acilación típico, se agrega aproximadamente un equivalente molar de un cloruro de ácido a una solución de 6-APT, o una sal del mismo, disuelto en un solvente tal como un hidrocarburo clorado, por ejemplo, cloroformo o cloruro de metileno; un éter por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano; un éster, por ejemplo, acetato de etilo o acetato de butilo; una cetona alifática inferior, por ejemplo acetona o metiletilcetona, o una amida terciaria, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; a una temperatura en la escala de aproximadamente -40°C . a aproximadamente 30°C ., y preferiblemente de aproximadamente -10°C . a aproximadamente 10°C ., opcionalmente en presencia de un equivalente molar de un aglutinante de ácido, - v.gr. trietilamina, piridina o bicarbonato de sodio. La reacción se completa en el transcurso de un período corto, esto es aproximadamente 1 hora, y el producto se aísla mediante técnicas bien conocidas en la técnica, habiéndose considerado totalmente la naturaleza sensible de la porción de beta-lactama del producto. Por ejemplo, la mezcla de reacción se evapora a sequedad, y se agrega un solvente orgánico inmiscible con el agua.

En aquellos casos en donde precipita el producto, éste se filtra. Si el producto no precipita, entonces el pH de la fase acuosa se ajusta a un valor apropiado y la fase que contiene el producto se evapora. El producto crudo así obtenido puede purificarse después adicionalmente, si se desea. Un procedimiento alternativo útil para la acilación con halogenuros de ácido involucra el empleo de un sistema solvente acuoso. En este procedimiento, que se aproxima al procedimiento de Schotten-Baumann, se agrega el halogenuro de ácido a una solución del material de partida en agua o una mezcla de agua y otro solvente inerte manteniéndose con la escala de aproximadamente 6.0 a aproximadamente 9.0, antes, durante y después de la adición. Al final de la reacción, el producto puede a menudo inducirse a precipitar mediante el ajuste del pH. - Alternativamente, puede extraerse a un solvente inmiscible con el agua, el cual se evapora después a sequedad. Otro derivado activado del ácido carboxílico útil como un agente de acilación es un anhídrido mixto. En este procedimiento, se hace reaccionar una solución del anhídrido mixto preformado con 6-APT, usualmente como una sal de amina terciaria, por ejemplo, la sal trietilamina, a una temperatura en la escala de aproximadamente -30°C . a aproximadamente -20°C ., y preferiblemente a aproximadamente -10°C . En la mayoría de los casos, el anhídrido mixto y el 6-APT se ponen en contacto substancialmente con una relación molar de 1:1.

El producto se aísla usualmente mediante evaporación de la mezcla de reacción a sequedad y después se agrega un solvente orgánico inmiscible con el agua y agua. Mediante el ajuste cuidadoso del pH, el producto precipita a veces. En otros casos las fases se separan y la fase que contiene el producto se evapora a sequedad. El producto crudo así obtenido puede purificarse adicionalmente si se desea.

Otra variación comprende la conversión del ácido carboxílico a un éster activo, seguida por tratamiento con 6-APT o una sal del mismo. Los ésteres activos que pueden utilizarse son, por ejemplo, ésteres fenílicos tales como ésteres p-nitrofenílicos y 2,4,5-triclorofenílico, ésteres tiolílicos tales como ésteres tiolfenílico y tiolmetílico; y ésteres N-hidroxi, tales como ésteres de N-hidroxisuccinimida y de N-hidroxitálmidina. Los ésteres se preparan mediante métodos bien establecidos en la técnica, y la acilación se conduce convenientemente disolviendo el éster activo y el 6-APT o una sal del mismo en un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. La solución se almacena a aproximadamente la temperatura ambiente durante varias horas, por ejemplo toda la noche, y después se aísla el producto mediante métodos normales. En algunos casos el producto puede aislarse muy simplemente forzándole a precipitar por la adición de un no solvente, tal como éter dietílico o acetona. Este se filtra después y puede purificarse, si se desea, adicionalmente. En muchos casos, el ésterreacti-

vo utilizado en este procedimiento puede reemplazarse por la azida de ácido correspondiente.

Una variación aun adicional comprende poner en contacto 6-APT con un ácido carboxílico en presencia de ciertos agentes conocidos en la técnica para formar uniones de péptido. Tales agentes incluyen carbodiimidias por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, alcoxiacetileno, por ejemplo metoxiacetileno y etoxiacetileno y N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado, esto es, uno que servirá para disolver los reactivos y no interactúe adversamente con los materiales de partida o el producto por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona.

Implícita en los métodos de acilación descritos anteriormente se encuentra la observación de que en un procedimiento para la acilación de 6-APT, los sustituyentes de hidrógeno colocados en el grupo 6-amino y la porción tetrazolilo, pueden reemplazarse exitosamente por sustituyentes de trialkilsililo. Dichos sustituyentes de trialkilsililo se separan después y se substituyen por hidrógeno al final de la acilación, simplemente mediante exposición breve del producto a un sistema solvente aprótico tal como agua o alcohol inferior, por ejemplo, metanol o etanol. En virtud de la fácil disponibilidad de los materiales de partida, el grupo de trimetilsililo es un miembro preferido. Este puede introducirse en el 6-APT de partida me-

diante métodos bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, utilizando trimetilclorosilano o N-trimetilsililacetamida, según se discute por Birkofer y Ritter en *Angewandte Chemie (International Edition in English)* 4, 417-418 y 426 (1965). Sin embargo, deben seleccionarse, condiciones las cuales sean compatibles con el grupo de beta-lactama del núcleo de penam.

Además de las reacciones en etapas en el esquema de reacción I, es frecuente y posiblemente ventajoso conducir - varias de las etapas en un procedimiento de "un recipiente" sin aislamiento de los intermediarios en el esquema I. Por ejemplo el 6-APA-nitrilo puede convertirse en un procedimiento de "un recipiente" a tritilo-6-APT. El tritilo-6-APT - puede a su vez destritolarse y acilarse en un procedimiento - de "un recipiente" para producir 6-acilo-APT. Además, la penicilina G amida puede desacilarse y deshidratarse en una - reacción individual para producir 6-APA nitrilo. Estos procedimientos de "un recipiente" eliminan la necesidad de aislar y/o purificar los intermediarios y son más convenientes simples y económicos de operar y frecuentemente producen rendimientos mejorados sobre aquellos observados procediendo en una forma en etapas.

Los 6-acilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams, para los cuales el procedimiento descrito en la presente sirven como intermediarios, son agentes antibacterianos valiosos

según se anotó previamente. Son activos in vitro e in vivo - contra una amplia variedad de bacterias gram-positivas y gram-negativas. Su actividad útil puede fácilmente demostrarse en pruebas in vitro contra varios organismos en un medio de infusión de cerebro-cornú mediante la técnica de dilución en serie doble, usual. Su actividad in vitro los hace fétiles para aplicación tópica en la forma de ungüentos, cremas y similares o para propósitos de esterilización, v.gr. utensilios de cuarto de enfermo.

Son también agentes antibacterianos efectivos in vivo en mamíferos, incluyendo el hombre, no únicamente a través de la ruta de administración parenteral sino también por la ruta de administración oral.

Los niveles de dosis oral y parenteral para los compuestos descritos en la presente son en general, del orden de hasta 200 mg/kg y 100 mg/kg. del peso del cuerpo por día, respectivamente.

Para tales propósitos, pueden emplearse los materiales puros o mezclas de los mismos con otros antibióticos. Pueden administrarse solos o en combinación, de acuerdo con la práctica farmacéutica. Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc. o en cápsulas, solos o en mezcla con los mismos excipientes o excipientes equivalentes. Pueden administrarse también oralmente en -

la forma de elixires o suspensiones orales que pueden contener agentes colorantes o saborizantes, o inyectarse parenteralmente, esto es, intramuscular o subcutáneamente. Para administración parenteral, se utilizan mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede ser ya sea acuosa tal como agua, solución salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer o no acuoso tal como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuete, maíz, ajonjolí) y otros vehículos no acuosos que no interferirán con la eficiencia terapéutica de la preparación y que no son tóxicos en el volumen o proporción utilizados (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Adicionalmente, pueden hacerse ventajosamente composiciones adecuadas para preparaciones extemporáneas de soluciones antes de la administración. Tales composiciones pueden incluir, diluyentes líquidos, por ejemplo, dietilcarbonato de propilenglicol, glicerol, sorbitol, etc; agentes reguladores del pH así como también anestésicos locales y sales inorgánicas para producir propiedades farmacológicas deseables.

Ejemplo I

6-Trifenilmetilamino-2, 2-Dimetil-3-Cianopenam

A. Sal de trietilamina del ácido 6-trifenilmetilamino-2, 2-dimetil-penam-3-carboxílico.

Se agrega cloruro de tritilo (61.2 g., 0.22 moles) a una mezcla de ácido 6-aminopenicilánico (43.3 g., 0.20 moles) y trietilamina (5.56 ml.) en cloroformo (300 ml.) a aproximadamente 5°C. La reacción un poco exotérmica se agita y se deja gradualmente elevar a la temperatura ambiente. Esta se agita a temperatura ambiente durante tres días. La evaporación de la mezcla de reacción produce el producto del título que se utiliza sin purificación adicional.

B. 6-Trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(carbamil)penam.

Se agrega cloroformiato de etilo (35.8 g., 0.33 moles) a una solución de acetona (300 ml.) que contiene 0.3 moles (137.8 g.) de la sal preparada en el Procedimiento A anterior, y se enfría en un baño de hielo a aproximadamente 0°C. La temperatura se eleva a aproximadamente 10°C. y se forma un precipitado de clorhidrato de trietilamina. La temperatura desciende pronto a aproximadamente 0°C., y la agitación de la mezcla de reacción se continúa durante 45 minutos. Esta se filtra después y el filtrado se lava con acetona (10-20 ml.). Los lavados y el filtrado combinados se colocan en un matraz de fondo redondo de 5 litros que contiene una solución de fosfato de diamonio (311.4 g.) en agua (1750 ml.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 35 minutos y después se extrae con cloroformo (2 x 800 ml.). Los extractos cloroformicos combinados se lavan sucesivamen-

-3 JUN 1954

440.703

te con ácido clorhídrico 0.1 normal enfriado con hielo (1.5), solución de bicarbonato de sodio al 5% (2 x 1.5 litros), agua (1.1) y solución saturada de cloruro de sodio (750 ml.) y después se secan (Na_2SO_4).

La solución cloroformica se concentra bajo presión reducida a temperatura ambiente a un aceite viscoso amarillado claro. El aceite se recupera en benceno (350 ml.) y la solución resultante se agrega gota a gota con agitación a hexano (3000 ml.). El precipitado blanco que se forma, se filtra, se lava con hexano y se seca al vacío. Rendimiento: 138 g. (100.5%) de amida cruda.

Esta se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, como sigue. Se deja correr producto crudo (55 g.) disuelto en cloroformo (100 ml.) en una columna de gel de sílice (malla 70-230) (85 mm. x 350 mm.) y la columna se eluye con cloroformo. El eluato se evapora a sequedad para dar el producto puro (40 g.).

C, Deshidratación de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-8-(carbamil)penam.

Se disuelve el derivado de 8-carbamilo de la preparación B anterior (10.4 g., 0.0227 moles) en piridina (45 ml.) y se agrega cloruro de metansulfonilo (2.7 ml.) gota a gota, durante un período de cinco minutos. La mezcla de reacción se agita durante dos días y después se concentra a sequedad al vacío. El residuo se recupera en cloroformo (200 ml.).

y la solución se lava con una solución acuosa saturada de sulfato de cobre (2 x 250 ml.). Esta se seca (Na_2SO_4) y se evapora a sequedad. El residuo oleoso se purifica mediante disolución en cloroformo (200 ml.), y la solución se lava con una solución acuosa saturada de sulfato de cobre (2 x 250 ml.). Esta se seca (Na_2SO_4) y se evapora a sequedad. El residuo oleoso se purifica mediante disolución en cloroformo y cromatografía sobre una columna de gel de sílice (malla 70-230; 50 mm. x 450 mm) utilizando cloroformo como eluyente. La evaporación del eluato da el producto el 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-cianopenam.

La trituración del producto en benceno produce un solvato de benceno; p.f. 103°-112°C.

El espectro de resonancia magnética nuclear en $\text{DMSO}-d_6$) muestra bandas de absorción a 1.49 + 1.57 (s, cada 3H, C-2 metilos) 3.15 (d, $J =$ aprox. 11 H_2 , 1H, NH), 4.20-2.72 (m, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$), 4.55 (s, 1H, H_3), y 7.10-7.80 (m, 15H, protones aromáticos) ppm.

EJEMPLO 2

Tosilato de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam

Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, una mezcla de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-cianopenam (2.2 g., 5 mmoles), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (681 mg., 5 mmoles) y acetona anhidra (20 ml.). Se forma un precipitado blanco espeso después de media hora de agitación.

y se agrega acetona anhidra (20 ml.) para facilitar la agitación. El sólido se filtra, se lava primero con acetona y después con éter, y después se seca al aire. P.F. 171°-172°C.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO-D₆) muestra bandas de absorción a 1.52 + 1.65 (s, cada 3H, C-2 metilos), 2.30 (s, 3H, toluilo-CH₃), 5.10 + 5.54 (d, - cada 1H, J=5.0 H_z, H₅ + H₆), 5.47 (s, 1H, H₃), 7.15 + 7.47 (2d, J= 8.0 H_z, 4H tosilo protones aromáticos), y 8.03 (s, 3H, NH₃) ppm.

La repetición del procedimiento anterior, pero - utilizando los siguientes ácidos en lugar de monohidrato de ácido p-toluensulfónico produce 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam. HA en donde HA corresponde al ácido utilizado:

ácido bencensulfónico

ácido metansulfónico

ácido clorhídrico

ácido bromhídrico

ácido acético

ácido trifluoroacético

ácido cloroacético.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam

(a partir de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-cianopenam, - Penicilina G Nitrilo).

A una suspensión de pentacloruro de fósforo (520

mg., 2.5 mmoles), quinolina (645 mg., 5 mmoles) y cloroformo (8 ml.) a -5°C ., se agrega 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-cianopenam (730 mg., 2 mmoles). La mezcla se agita a -5°C . - durante una hora y después se trata con n-propanol (1.12 g.). La agitación se continúa durante media hora a -5°C . después de lo cual la mezcla se separa del baño de enfriamiento y se deja calentar a temperatura ambiente. Esta se diluye después con una solución de acetona-éter isopropílico (15 ml. de una solución al 25-75) y el precipitado que se forma se separa mediante filtración y se lava con acetona-éter isopropílico (30 ml. de una solución de 25-75). Esta se tritura después con cloroformo (25 ml.), se filtra y se seca en una placa porosa. El producto es un sólido ceroso blanco desvaído (783 mg., 77%). (p.f. $140-200^{\circ}$ (descomposición lenta)).

El espectro de resonancia magnética nuclear (en $\text{DMSO}-D_6$) muestra bandas de absorción a 1.58 + 1.68 (2, cada 3H C-2 metilos), 5.10 + 5.60 (d, $J=4.0 \text{ H}_2$, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$), 5.50 (s, 1H, H_3) y aproximadamente 7.30 (amplio s, 3H, NH_3) ppm.

La repetición de este procedimiento pero utilizando tribromuro de fósforo en lugar de pentacloruro de fósforo y metanol, etanol o n-htanol en lugar de n-propanol, da origen al mismo producto.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam

(De penicilina G amida)

Se disuelve trihidrato de penicilina G amida (20 g., 0.0516 moles) en cloroformo (300 ml.), y la solución se seca con sulfato de sodio anhidro. La solución se evapora después a sequedad al vacío y el residuo se seca azeotrópicamente mediante la adición y destilación de benceno (30 ml.). Se repite el secado azeotrópico.

El residuo seco se disuelve en cloroformo (300 ml) y se agrega quinolina (33.32 g., 0.258 moles). La mezcla se enfría a -5°C ., y se agrega una suspensión de PCl_5 (24.13 g., 0.116 moles, 2.25 equivalentes) en cloroformo (75 ml.) en porciones durante un período de veinte minutos. La suspensión resultante se agita a -5°C ., durante una hora y después a $+5^{\circ}$., durante una hora. Se calienta después a temperatura ambiente y se agita durante 45 minutos adicionales. La mezcla de reacción se enfría a -3°C ., y se agrega n-propanol (37.22 ml.). La temperatura se eleva a aproximadamente 4°C .. Se quita el baño de enfriamiento y la mezcla se deja calentar a 13°C ., se agrega cloruro de sodio acuoso saturado (3 ml.) y la mezcla se enfría y se agita vigorosamente. El sólido blanco que se forma se filtra se lava con cloruro de metileno y se seca al aire (4.72 g., 37.5%).

El espectro de resonancia magnética nuclear (en $\text{DMSO}-D_6$) muestra bandas de absorción de este compuesto que son idénticas a aquellas del ejemplo 3.

La repetición de este procedimiento pero utilizando

do metanol, etanol o n-butanol en lugar de n-propanol, se da origen al mismo producto.

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam
(depenicilina G Amida)

Se agrega pentacloruro de fósforo (45.7 g., 0.22 moles) durante un período de tres minutos a una mezcla de quinolina (64.5 g., 0.5 moles) en cloroformo seco (500 ml.), enfriado a 10°C. La mezcla resultante se enfría a -10°C., y se agrega después la penicilina G amida (33.4 g., 0.1 moles) durante un período de 10 minutos, mientras se mantiene la temperatura de -5° a -10°C. La mezcla se agita durante una hora y después se enfría a -50°C. (hielo seco-acetona). Se agrega después gota a gota l-propanol seco (66 g., 1.1 moles) a la mezcla durante un período de diez minutos mientras se mantiene la temperatura por debajo de -40°C. El baño de enfriamiento se separa y la temperatura se deja elevar a -30°C. Después de 30 minutos a -30°C., la mezcla de reacción se calienta a -5°C. Se agrega solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), llevándose la temperatura a, y manteniéndose en, +5°C. durante 30 minutos.

El producto cristaliza y se recoge mediante filtración, se lava con cloroformo y se seca al vacío. Rendimiento = 16.2 g., (70%). P.F. = 200°C. (desc.).

El espectro de resonancia magnética nuclear (en

DMSO-D₆) muestra bandas de absorción de este compuesto que son idénticas a aquellas del ejemplo 3.

La repetición de este procedimiento pero utilizando penicilina V amida en lugar de penicilina G amida, se da origen al mismo producto.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam

Se agrega una solución de penicilina G amida anhidra (33.3 g., 0.10 moles) en etanol seco libre de cloroformo (343 ml.) a -5°C., con enfriamiento y agitación, a una suspensión fría (-5°C.) de pentacloruro de fósforo (48.2 g., 0.232 moles) en cloroformo (170 ml.) que contiene quinolina (68.99 g., 0.535 moles) durante un período de 15 minutos. La mezcla rojiza-anaranjada se agita durante 45 minutos a aproximadamente -1°C. Esta se enfría después a de -30° a -35°C., y se agrega etanol absoluto (85.5 ml.). La temperatura se mantiene a de -30°C. a -35°C. durante la adición rápida, de aproximadamente 3 minutos, del alcohol. El baño de enfriamiento se separa y la mezcla de reacción se deja calentar a aproximadamente -5°C. en el cual punto se agrega rápidamente con agitación salmuera (8.55 ml.). La mezcla se agita continuamente mientras se deja elevar la temperatura. El precipitado blanco que se forma se filtra, se lava con cloroformo, y después esteriliza y se seca. El rendimiento del producto del título crudo es igual a 18.39 g. El contaminante principal es el cloruro de sodio.

Con base a un análisis cuantitativo del producto crudo, está presente en el crudo 18.4% en peso de cloruro de sodio. El rendimiento del producto del título, corregido en cuanto al contenido de sal, es entonces de 64.2%. Este puede utilizarse como está en reacciones subsecuentes o, si se desea puede purificarse.

La purificación se logra convirtiendo la sal - clorhidrato a la base libre como se describe en el ejemplo 8.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO-D₆) muestra bandas de absorción de este compuesto que son idénticas a aquellas del ejemplo 3.

EJEMPLO 7

6-Trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-cianopenam

Se agrega trietilamina (44.5 g., 0.44 moles) a una suspensión de clorhidrato de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam (46.6 g., 0.2 moles) en cloruro de metileno (1500 ml.) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agita durante 20 minutos. Se agrega cloruro de trifenilmetilo (66.9 g., 0.25 moles) en una porción a la mezcla que se agita a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La capa de cloruro de metileno se separa y lava con agua (5 x 100 ml.). Esta se seca después (Na₂SO₄) y se concentra al vacío a un aceite anaranjado-rojo viscoso. Se agrega metanol (50 ml.) y la mezcla se agita durante media hora para dar un sólido amarillo-blanco. El sólido se filtra, se resuspende en metanol nuevo y la suspensión se -

agita durante media hora. El sólido se recupera mediante filtración y se seca en un horno al vacío, a temperatura ambiente. Rendimiento del crudo = 47 g., P.f. 116-119°C.

Se purifica como sigue:

Se disuelve nitrilo crudo (53 g.) en isopropano. (424 ml.) y se deja reposar a temperatura ambiente. El sólido cristalino que se separa se filtra y se seca en un horno al vacío a temperatura ambiente (18 g.). El sólido adicional que se separa del filtrado por reposo se redisuelve calentando el filtrado. El filtrado caliente se filtra para separar una pequeña cantidad de insolubles y se deja reposar para producir una segunda cosecha de cristales que se filtra y se seca como la primera cosecha (9.13 g.). Rendimiento total 27.13 g. P.f. 160.-163°C.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra bandas de absorción a 1.40 + 1.57 (s, cada 3H, C-2 metilos), 3.15 (d, J=aprox. 11.0 H_2 , 1H, NH), 4.20-4.72 (m, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$), 4.55 (s, 1H, H_3); y 7.10-7.82 (m, 15H aromáticos) ppm.

EJEMPLO 8

6-Amino-2,2-dimetil-3-cianopenam

Se agrega trietilamina (666 mg., 6.6 mmoles) a una suspensión de clorhidrato de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam (1.3 g., 6.0 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml.), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos.

La mezcla turbia se concentra después al vacío a un sólido. Se agrega éter (100 ml.) al residuo sólido que se agita concienzudamente y después se filtra para separar clorhidrato de trietilamina. La torta del filtro se lava con éter (25 ml.) y las soluciones etéreas combinadas se concentran al vacío a un sólido blanco. El sólido se suspende en hexano (50 ml.), se filtra y se seca al aire. Rendimiento 750 mg. (64%); p.f. 80-84°C.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra bandas de absorción a 1.60 + 1.75 (s, cada 3H, C-2 metilos), 1.89 (s, 2H, NH_2), 4.62 (s, LH, H_3) 4.60 y 5.48 (d, $J=4.0\text{H}_z$, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$)ppm.

EJEMPLO 9

6-(Di-2-metilfenil)fenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-cianopenam

Se agrega trietilamina (444 mg., 4.4 mmoles) a una suspensión de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam (468 mg., 2 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml.) y la mezcla resultante se enfría a -10°C . Se agrega una solución de cloruro de alfa, alfa-di(2-metilfenil)bencilo (614 mg., 2 mmoles) en cloruro de metileno (12 ml.) durante un período de 10 minutos, y la solución amarilla resultante se agita durante 1 hora a -10°C . Se quita el baño de enfriamiento, y la mezcla se agita y se deja calentar a temperatura ambiente. Esta se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentra bajo presión reducida a un lodo café. El lodo se cromatografía sobre una colu

na de gel de sílice (malla 70-23, columna de 380 x 20 mm), utilizando cloroformo como eluyente. Se recogen las fracciones (15 ml. cada una). Se combinan las fracciones 13-19 y se concentran al vacío a sequedad para dar 155 mg. de producto como una espuma.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra bandas de absorción a 1.55 + 1.68 (s, cada 3H, C-2 metilos), 2.02 + 2.08 (s, cada 3H Ar- CH_3), 3.2 (d, J=10 H_2 , 1H, NH), 4.58 (s, 1H, H_3), 4.20-4.80 (m, 2H, H_5 + H_6), y 7.00-7.88 (m, 13H aromáticos) ppm.

EJEMPLO 10

6-(Difenil- \sqrt 2-bromofenil/metilamino)-2,2-dimetil-3-cianopenam

Se repite el procedimiento del ejemplo 9, pero utilizando cloruro de alfa, alfa-difenil-2-bromobencilo, como agente de tritilación en lugar de cloruro de alfa, alfa-di(2-metilfenil)bencilo.

El producto se obtiene como un aceite pegajoso, amarillo claro. Por reposo cristaliza el aceite a un sólido blanco que se suspende en hexano, se filtra, se lava con hexano y se seca al aire. Rendimiento = 250 mg. (24%). P.f. = 192°-195°C.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra bandas de absorción a 1.55 + 1.63 (s, cada 3H, C-2 metilos), 3.57 (amplio D, J= aprox. 10 H_2 , 1H, NH), 4.28-4.66 (m, 3H, H_3 , H_5 , + H_6) y 7.02-8.06 (m, 14H, aromático) ppm.

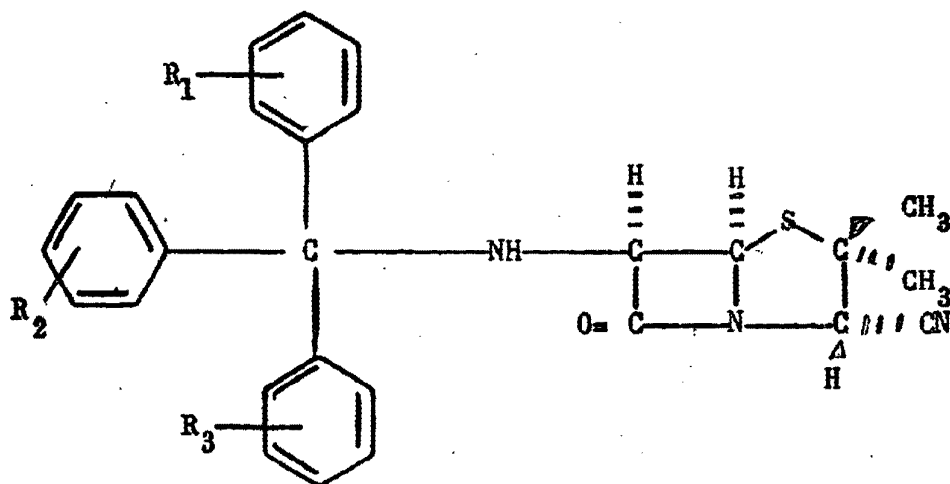
EJEMPLO 11

6-(Difenil-2-metilfenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-cianopenam

A una mezcla de clorhidrato de 6-amino-2,2-dimetil-3-cianopenam (9.06 g., 0.039 moles) en etanol libre de cloroformo (100 ml.) a -15°C ., se agrega trietilamina (11.2 ml., 0.08 moles) seguido por cloruro de difenil-2-metilfenilmetilo (11.4 g., 0.039 moles). La mezcla se agita durante dos horas y después se lava sucesivamente con agua (2 x 50 ml.), ácido acuoso diluido (HCl) de un pH de 3.0 (2 x 50 ml.) y salmuera (1 x 50 ml.). Esta se seca después con sulfato de magnesio y se agrega sílice (5 g.). Esto se filtra inmediatamente, y el filtrado se evapora bajo presión reducida a una espuma. La espuma se recupera en un volumen mínimo de acetonitrilo. Por reposo se separan los cristales. Los cristales blancos se separan mediante filtración, se lavan con hexano y se secan. Rendimiento = 10.49 g.; p.f. $169-172^{\circ}\text{C}$.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra bandas de absorción a 1.57 + 1.67 (2s, 3H, C_2 metilos), 2.03 (s, 3H, Ar-CH_3), 3.23 (d, $J=12\text{H}_2$, 1H , NH), 4.60 (m, 3H, H_3 , H_5 + H_6) y 7.44 (m, 14H, protones aromáticos) ppm.

La repetición de este procedimiento pero utilizando el reactivo de cloruro de trifenilmetilo apropiadamente - substituido en lugar de cloruro de difenil-2-metilfenilmetilo, se producen los siguientes compuestos:



R_1	R_2	R_3	R_1	R_2	R_3
4-Cl	H	H	4-Cl	4-OCH ₃	H
4-Br	H	H	3-OCH ₃	3-OCH ₃	H
4-F	H	H	4-OCH ₃	4-OCH ₃	H
3-OCH ₃	H	H	3-CH ₃	3-CH ₃	3-CH ₃
4-OCH ₃	H	H	2-Br	4-Br	4-Br
3-Br	H	H	2-Cl	4-Cl	4-Cl
3-Cl	H	H	4-Cl	4-Cl	4-Cl
2-F	H	H	4-CH ₃	3-OCH ₃	3-OCH ₃
2-OCH ₃	H	H	3-OCH ₃	3-OCH ₃	3-OCH ₃
4-CH ₃	H	H	4-F	4-F	4-C ₆ H ₅
4-n-C ₄ H ₉	H	H	4-CH ₃	4-CH ₃	4-CH ₃
3-O-n-C ₄ H ₉	H	H	4-C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅
2-OC ₂ H ₅	H	H	3-C ₆ H ₅	H	H
4-n-C ₃ H ₇	H	H	3-CH ₃	H	H

R_1	R_2	R_3	R_1	R_2	R_3
3-Cl	3-Cl	H	3-F	H	H
4-Cl	4-Cl	H	4-t-C ₄ H ₉	4-t-C ₄ H ₉	4-t-C ₄ H ₉

Aquellos cloruros de trifenilmetilo substituidos no descritos en la literatura se preparan mediante reacci3n de la benzofenona apropiada con un reactivo de Grignard de un bromobenceno apropiadamente substituido, v.gr. m-fluoro-bromobenceno en la forma descrita en J. Chem. Soc. 4257-62 (1957).

Los grupos de protecci3n se separan mediante el m3todo del ejemplo 2.

EJEMPLO 12

6-(Difenil-2-[2-metilfenil]metilamino)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se agrega azida de sodio finamente molida (325 mg. 5 mmoles) a una soluci3n de 6-(difenil-2-[2-metilfenil]metilamino)-2,2-dimetil-3-cianopenam (45.5 mg., 1 mmol) en etanol exento de cloroformo (5 ml.) que contiene (271 mg. 2 mmoles) de clorhidrato de N-metilpiperidina y 5 gotas de N-metilpiperidina. La mezcla se calienta a reflujo durante una hora, despu3s de lo cual se agrega un segundo equivalente de clorhidrato de N-metil-piperidina. El reflujo se contina durante otra hora. La mezcla de reacci3n se deja reposar a temperatura ambiente toda la noche. Se agrega cloroformo (15 ml.), seguido por agua (a un pH de 2.5) (15 ml.). La mezcla se agita, la fe-

se acuosa se separa y el lavado con agua se repite cuatro veces más. La fase clorofórmica se seca ($MgSO_4$) y se evapora - bajo presión reducida para dar una espuma. Rendimiento 25%; 124 mg.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) muestra bandas de absorción a 1.0 + 1.60 (2s, cada 3H, C-2 metilos), 1.97 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.04 (d, $J = 11$ Hz, 1H NH), 4.40 + 4.67 (m, 2H, $H_5 + H_6$), 5.17 (s, 1H, H_3) y 7.16 (m, 14H protones aromáticos) ppm.

En una forma similar, los productos restantes del ejemplo 2 y aquellos de los ejemplos 10 y 11 se convierten a los 6-(N-amino protegidos)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams correspondientes.

EJEMPLO 13

6-Trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-cianopenam (5.58 g., 12.7 mmoles), clorhidrato de N-metilpiperidina (1.72 g., 12.7 mmoles), azida de sodio (826 mg., 12.7 mmoles) y dioxano (150 ml.). La mezcla de reacción café se concentra bajo presión reducida a un lodo café obscuro. El lodo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice (70-230) (38.1 x 44.45 cm) utilizando cloroformo-10% de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones (60 ml. cada una). El producto del título se eluye en fracciones 12-50 y se recupera de las mismas -

mediante concentración bajo presión reducida, a un aceite - café anaranjado pegajoso. (El aceite se tritura en cloroformo y los cristales blancos resultantes se filtran y se lavan con cloroformo (830 mg, 13.6%)).

Esto se purifica adicionalmente mediante disolución en un volumen mínimo de acetona caliente seguida por adición de 1.5 volúmenes de hexano y enfriamiento. El producto cristalino blanco se filtra, se lava con hexano y se seca al vacío a 56°C. durante cuatro horas. (780 mg. de crudo da 513 mg. de producto purificado P.F. 118°C. (desc.)). Los análisis cuantitativo y de resonancia magnética nuclear indican que el producto se obtiene como un hemi-hidrato, aparentemente como un resultado del agua en los reactivos y solventes.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO-D₆) muestra bandas de absorción a .92 + 1.60 (2s, cada 3H, C-2 metilos), 3.35 (d, J= aprox. 11 H₂, 1H, NH), 4.48 + 4.68 (m, 2H, H₅ + H₆), 5.32 (s, 1H, H₃), 6.15 (s, 1H, tetrazol-NH), 7.10-7.80 (m, 15H, aromáticos) ppm.

EJEMPLO 14

6-Trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se agita y se calienta a reflujo durante tres horas una mezcla de solvato de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-cianopenambenceno (258 mg. 0.5 mmoles), azida de sodio (33 mg. 0.5 mmoles), clorhidrato de trietilamina (69 mg. 0.5 mmoles) y cloroformo (10 ml.). Se agrega después azida de sodio

(0.5 mmoles) a la mezcla y el reflujo se continúa toda la noche. Se agrega un equivalente de cada uno de azida de sodio y clorhidrato de trietilamina a la mezcla, la cual se pone a reflujo durante dos horas adicionales. Estas adiciones se repiten dos veces más después de lo cual la mezcla se pone a reflujo nuevamente toda la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agrega cloroformo (10 ml.) seguido por agua (10 ml.). El pH se ajusta a 2.0 con ácido clorhídrico 6 normal, la mezcla se revuelve concienzudamente y las capas se separan. La fase clorofórmica se lava con agua (10 ml.) y se siembra después con un cristal del producto del ejemplo 13. - La cristalización ocurre en el transcurso de cinco minutos. La suspensión se agita durante diez minutos y después se agrega lentamente un volumen igual de hexano. La suspensión resultante se agita durante 15 minutos y después se filtra, la torta del filtro se lava con hexano y después se seca al aire. Rendimiento = 124 mg. 51.5%.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO-D₆) muestra bandas de absorción de este compuesto que son idénticas a aquellas del ejemplo 13.

EJEMPLO 15

6-Trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se calienta a 53°C. (temperatura interna) durante 80 minutos, una mezcla de clorhidrato de N-metilpiperidina seca (8.14 g., 0.06 moles) etanol anhidro exento de cloroformo -

(180 ml.), 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-cianopenam (13.2 g. 0.03 moles), azida de sodio finamente pulverizada (3.9 g., 0.06 moles) y N-metilpiperidina (8.9 g., 0.09 moles). Esta se enfria después a temperatura ambiente y se diluye con etanol exento de cloroformo (750 ml.) y agua (800 ml.). Esta se sacude concienzudamente, la fase clorofórmica se separa y se lava sucesivamente con HCl 1.5 normal (1 x 1000 ml.) y agua (1 x 800 ml.). La solución clorofórmica se filtra a través de sulfato de sodio anhidro y se concentra después bajo presión reducida a aproximadamente 300 ml. Se separan cristales blancos. El concentrado se diluye con hexano (350 ml), y se filtra después de 15 minutos. El producto cristalino se lava con hexano y se seca en aire durante 15 minutos, segundo después bajo vacío a 56°C. durante una hora. Rendimiento = 7.66 g. (52.9%).

El espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO-D₆) muestra bandas de absorción de este compuesto que son idénticas a aquella del ejemplo 13.

EJEMPLO 16

6-Trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se calienta a 58°-60°C. (temperatura interna) - una mezcla de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-cianopenam (4.39 g., 0.01 moles), etanol anhidro exento de cloroformo (20 ml.), azida de sodio pulverizada (650 mg., 0.01 moles) y N-metilpiperidina seca (2.98 g. 0.03 moles). A la mezcla

se agregan con agitación 5 ml. de una solución de clorhidrato de N-metilpiperidina seca (1.5 g., 0.011 moles) en etanol libre de cloroformo (20 ml.) cada 15 minutos durante un periodo de una hora. La mezcla se agita y se calienta durante 1.5 horas a 58°-60°C., después de las adiciones de N-metilpiperidina y se carga entonces con azida de sodio finamente pulverizada (650 mg.) y clorhidrato de N-metilpiperidina (1.5 g., 0.011 moles) en etanol libre de cloroformo (20 ml.). La mezcla de reacción se calienta durante una hora adicional y después se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (150 ml.) y etanol libre de cloroformo (250 ml.). La mezcla se sacude concienzudamente y la fase clorofórmica se separa entonces y se lava sucesivamente con HCl 1 normal (1 x 250 ml.) y agua (1 x 150 ml.).

La solución clorofórmica se filtra a través de sulfato de sodio anhidro y después se concentra al vacío a aproximadamente 100 ml. de volumen, después de lo cual se separan algunos cristales. El concentrado se diluye con hexano (150 ml.) y se filtra después de 20 minutos. El producto cristalino se lava con 50 ml. de una solución de 1:1 de cloroformo:hexano. Este se seca al aire después en un horno al vacío a 40° durante una hora. Rendimiento = 2.93 g. de cristales blancos (60.7%). P.F. 133°-137°C. (desc.).

El espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO-D₆) muestra bandas de absorción de este compuesto que son

idénticas a aquellas del ejemplo 13.

EJEMPLO 17

6-Trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se pone a reflujo durante cuatro horas una mezcla de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-cianopenam (10 g., 0.0193 moles), azida de sodio (7.41 g., 0.114 moles), clorhidrato de N-metilpiperidina (3.39 g., 0.025 moles) y cloroformo (100 ml.) en un matraz de fondo redondo equipado con un agitador, condensador y tubo de secado. La mezcla de reacción se enfría después y se agrega agua (300 ml.) y cloroformo (100 ml.). La mezcla se revuelve concienzudamente, la capa cloroéfrica se separa y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 normal (100 ml) y salmuera saturada (100 ml.). Esta se filtra entonces rápidamente a través de sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida a aproximadamente 75 ml. Se agrega hexano (20 ml.) al concentrado para precipitar el producto como cristales blancos. Los cristales se recuperan mediante filtración, se lavan con cloruro de metileno-hexano al 20% (50 ml.) y se secan al vacío, a temperatura ambiente. Rendimiento = 2.7 g. (29.6%), p.f. 133-136°C.

El espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO-D₆) muestra bandas de absorción de este compuesto que son idénticas a aquellas del ejemplo 13.

EJEMPLO 18

6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente, una mezcla de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (788 mg., 4.14 mmoles), acetona (35 ml.) y 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam (2.0 g., 4.14 mmoles) y después se diluye con agua (100 ml.) y éter isopropílico (100 ml.). La mezcla bifásica se agita vigorosamente y se ajusta a un pH de 7 con hidróxido de sodio 2 normal. Se agrega cloruro de fenilacetilo (700 mg., 4.55 mmoles recientemente destilado) y la mezcla de reacción se mantiene a un pH entre 5.5 y 6.5 mediante la adición de hidróxido de sodio 2-normal según sea necesario. La reacción se continúa hasta que los niveles de pH descienden a 6.5. Las dos fases se separan y la fase acuosa se lava con éter (2 x 50 ml.). Esto se separa después en capas con cloroformo (100 ml.) y se ajusta un pH de 2 mediante la adición de HCl 6 normal. La mezcla se agita, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con cloroformo (2 x 50 ml.). Se combinan las fases cloroformicas, se secan (Na_2SO_4) y después se concentran bajo presión reducida a aproximadamente 50 ml. de volumen. Se agrega gota a gota una solución de 1:1 de éter-hexano con agitación vigorosa al concentrado hasta que es completa la precipitación del producto. El precipitado blanco se filtra y se seca al aire. Rendimiento: = 850 mg. (57.4%) p.f. 168-170°;

El espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO-D_6) muestra bandas de absorción a 1.10 + 1.68 (2s, 3H ca-

da uno, C-2 metilos), 3.60 (s, 2H, β -CH₂), 5.28 (s, 1H, CH₃)
5.42-5.80 (m, 2H, H₅ + H₆) y 7.30 (s, 5H, protones aromáticos)
ppm.

EJEMPLO 19

6-Amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

A una suspensión de acetona seca (5 ml.) y 6-tri-
fenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam (483 mg., 1.0
mmoles) a temperatura ambiente, se agrega monohidrato de áci-
do p-toluensulfónico (209 mg., 1.1 mmoles). La solución re-
sultante se agita durante 10 minutos y después se agrega éter
(30 ml.) durante un período de cinco minutos. La mezcla se -
agita durante diez minutos, después de lo cual se decanta el
solvente del sólido pegajoso. El sólido se disuelve en tetra-
hidrofurano (30 ml.) y se coloca en una columna (300 x 6 mm),
empacada con 10 g. de Florisil (silicato de magnesio sintéti-
co). La columna se lava con tetrahidrofurano hasta que se re-
coge un total de 125 ml. El eluato se concentra a sequedad ba-
jo presión reducida a 40° para dar 210 mg. de sólido. El
sólido se suspende en éter (30 ml.), se filtra, se lava con -
éter y se seca al aire. Rendimiento = 121 mg. (50%).

El espectro de resonancia magnética nuclear (en
DMSO-D₆) muestra bandas de absorción a 1.08 + 1.59 (2s, 3H
cada uno, C-2 metilos), 4.60 + 5.52 (2d, J=4.0 H_z, 2H, H₅ +
H₆), 5.10 (s, 1H H₃) y 5.88 (s, 3H, NH₃ ppm).

EJEMPLO 20

Tosilato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, los derivados de trifenilmetilo y de trifenilmetilo substituido de los ejemplos 12-17, se convierten al producto del título mediante reacción con ácido p-toluensulfónico.

El empleo de otros ácidos en lugar de ácido p-toluensulfónico también destritila los productos de los ejemplos 12-17, pero, por supuesto, produce la sal ácida de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam correspondientes al ácido utilizado; v.gr. ácido bencensulfónico, ácido metansulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético y ácido acético.

EJEMPLO 21

A una solución de penicilina G anhidra (3.6 g., 0.0108 moles) y quinolina (6.97 g., 0.054 moles) en deuterocloroformo (50 ml.) a -5°C ., se agrega pentacloruro de fósforo (5.05 g., 0.0243 moles) en una porción. La mezcla de reacción se agita a -5°C . durante media hora y después se deja calentar a temperatura ambiente. Un espectro de resonancia magnética nuclear de la mezcla indica una formación completa de 6-(1-cloro-2-feniletilidenimino)-2,2-dimetil-3-ciano-penam. Se presentan bandas de absorción a 1.54 + 1.72 (s, 3H cada uno C-2 metilos); 3.98 (s, 2H, $\delta\text{CH}_2\text{-C}=\overset{\text{Cl}}{\text{C}}$); 4.79 (s, 1H, H_3); 5.25-5.70 (m, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_2$); 7.35 (s, 5H, δ).

La mezcla de reacción se vuelve a enfriar a -5°C . y se trata con n-propanol seco (7.8 ml.) y la mezcla resultante se agita durante una hora. Un escudriñamiento de la resonancia magnética nuclear de la mezcla de reacción, muestra que han desaparecido los protones de beta-lactama de cloruro imino, y están substituidos con un nuevo grupo de protones asignables al éter imino correspondientes. El tratamiento de la mezcla de reacción con agua (1 ml.), da como resultado la precipitación del clorhidrato de 6-amino-2,2-dimetil-3-ciano-penam (1.60 g., 64% de rendimiento).

EJEMPLO 22

6-(2-Fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se enfría a 0°C . una suspensión agitada de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam (480 mg.) en agua (10 ml.) y después el pH se ajusta a 8.0 utilizando hidróxido de sodio 1 normal. A esta solución se agrega después cloruro de fenoxiacetilo (0.25 ml.) en porciones, manteniéndose el pH de la solución entre 7 y 8 durante la adición, utilizando hidróxido de sodio 0.1 normal. La solución se agita a 30 minutos adicionales a 0°C . a un pH de 8. Esta se extrae después con cloroformo y los extractos se desechan. La fase acuosa se acidifica a un pH de 2 con ácido clorhídrico diluido y después se extrae adicionalmente con cloroformo. Los últimos extractos se secan utilizando sulfato de calcio y después se evaporan al vacío para dar el producto crudo como un sólido -

gomoso. Este se purifica disolviéndolo en cloroformo (20 ml), y agregando la solución resultante gota a gota a hexano (250 ml.). El precipitado que se forma se filtra, dando 385 mg. de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam como un sólido amorfo, blanco. El espectro infrarrojo (disco de KBr) del producto muestra bandas de absorción a 1785 cm^{-1} (beta-lactama carbonilo), 1670 cm^{-1} (banda de amida I) y 1540 cm^{-1} (banda de amida II). El espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO- d_6) muestra bandas de absorción a 7.50-6.70 ppm (multiplete, hidrógenos aromáticos), 5.70 ppm (multiplete C-5 y C-6 hidrógenos), 5.35 ppm (singlete, C-3 metilo hidrógenos), 4.66 ppm (s, 2, β -OCH₂) y 1.66 + 1.16 (s, 3H cada uno, C-2 metilos) ppm.

Su actividad antibacteriana in vitro expresada como la concentración inhibitoria mínima (CIM) en mg/ml., contra una cepa de Streptococcus piogenes e menor que 0.1.

EJEMPLO 23

6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

La repetición del procedimiento del ejemplo 22, pero utilizando una cantidad equivalente de cloruro de fenilacetilo como agente de acilación en lugar de cloruro de fenoxiacetilo, proporciona el compuesto del título. Su CIM (mg/ml.) contra Streptococcus pyogenes es menor que 0.1.

EJEMPLO 24

6-(D-2-Amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

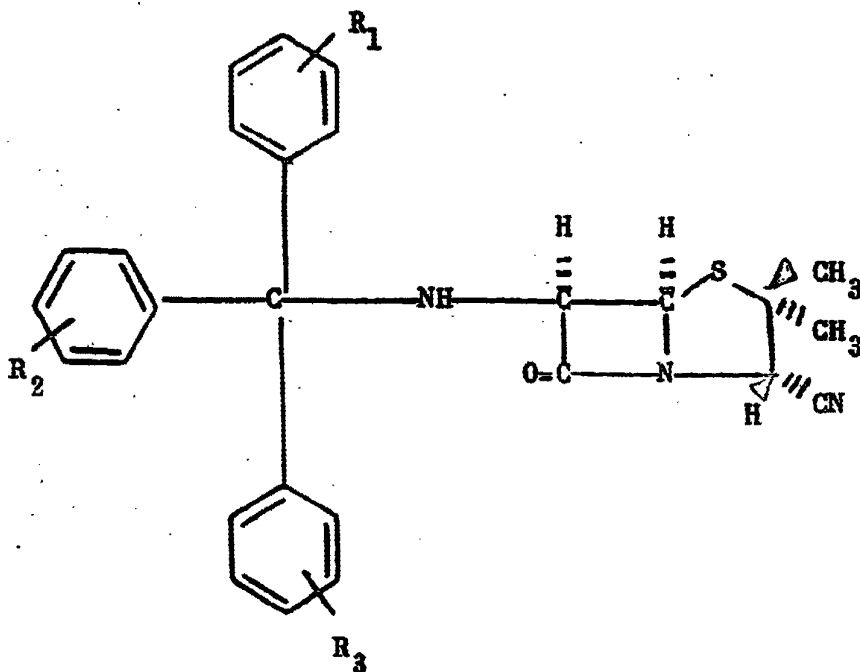
Se enfría a 0-5°C, en un baño de hielo, una suspensión agitada de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam (200 mg.) en agua (5 ml.). El pH se ajusta después a 7.0, utilizando solución diluida de hidróxido de sodio. En este momento, se agrega en porciones clorhidrato de cloruro de D-2-amino-2-fenilacetilo (274 mg., Hardecastle y otros, Journal of Organic Chemistry, 31, 897 [1966]) durante 15 minutos a 0-5°C, y manteniéndose el pH entre 6 y 7 mediante la adición de hidróxido de sodio diluido. Al final de la adición, la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos adicionales y después se filtra. El pH de los licores madre se ajusta a 4.4 con ácido clorhídrico diluido y después la solución se almacena toda la noche en el refrigerador. La solución se filtra después y los licores madre se colocan en una columna de 25 g de Sephadex LH-20 (Pharmacia Fin Chemicals, Inc.) llevándose en agua. La columna se eluye con agua, se toman las fracciones, y la composición de las fracciones se analiza mediante cromatografía en capa delgada. Las fracciones que contienen el producto crudo se combinan y se evaporan bajo alto vacío a un volumen de aproximadamente 1 ml. Después de que se ha apartado esta solución durante un período corto, cristaliza el producto. Este se filtra, se lava brevemente con agua, y se seca. El rendimiento es de 55 mg. de 6-(D-2-amino-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam puro, p.f. 192-196°C. El espectro infrarrojo (disco de KBr) muestra absorciones a

1770 cm^{-1} (beta-lactama carbonilo), 1680 cm^{-1} (banda de amida I) y 1520 cm^{-1} (banda de amida II).

La CIM (mg/ml.) contra *Streptococcus pyogenes* is menor que 0.1.

EJEMPLO 25

Se repite el procedimiento del ejemplo 1, pero - utilizando el cloruro de tritilo sustituido apropiado en lugar de cloruro de tritilo, para proveer los siguientes compuestos:



R_1	R_2	R_3	R_1	R_2	R_3
H	H	3-OCH ₃	3-Cl	3-Cl	3-Cl
4-Cl	4-Cl	H	4-Br	H	H
4-CH ₃	4-CH ₃	4-CH ₃	3-OC ₂ H ₅	H	H
4-OCH ₃	H	H	4-CH ₃	3-OCH ₃	3-OCH ₃
2-F	H	H	3-C ₆ H ₅	H	H
3-OCH ₃	3-OCH ₃	H	4-n-C ₃ H ₇	H	H
2-OC ₂ H ₅	H	H	3-CH ₃	H	H
3-CH ₃	3-CH ₃	3-CH ₃	3-C ₂ H ₅	H	H
4-C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅	2-Cl	4-Cl	4-Cl
4-t-C ₄ H ₉	4-t-C ₄ H ₉	4-t-C ₄ H ₉	4-F	4-F	4-C ₆ H ₅

EJEMPLO 26

6-Trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-cianopenam

Se agita una mezcla de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-carbamilpenam (11.01 g., 0.024 moles), piridina seca (4.9 g., 0.062 moles) y cloroformo seco (250 ml.) durante cinco minutos, y la solución resultante se enfría a 0°C. en un baño de hielo normal/acetona. Se agrega por medio de una jeringa fósgeno (8.8 ml. de una solución 3.41 molar en cloroformo). La mezcla de reacción se agita a 5°C. durante 10 minutos después de lo cual se separa el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Esta se agita durante 30 minutos y después se lava sucesivamente con agua (300 ml), ácido clorhídrico 1 normal (300 ml.) y agua (300 ml.). La solución de cloroformo

se seca ($MgSO_4$) se trata con carbón activado y se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se recupera con cloruro de metileno (450 ml.). La solución de cloruro de metileno se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 normal (150 ml.) y agua (300 ml.) y después se seca utilizando sulfato de sodio anhidro. La solución seca se filtra después y se concentra bajo presión reducida para dar el producto como una espuma dorada (7.1 g. 67.3%).

Esta se purifica mediante el procedimiento del ejemplo 7.

EJEMPLO 27

6-Trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-cianopenam

Se agita durante 5 minutos, una mezcla de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-carbamilpenam (11.01 g., 0.024 moles), piridina seca (5.6 g., 0.072 moles) y cloroformo seco (40 ml.) y la solución resultante se enfría a $0^{\circ}C$. en un baño de hielo normal/acetona. Se agrega pentacloruro de fósforo (8 g.) y la mezcla de reacción se agita a $0^{\circ}-5^{\circ}C$. durante diez minutos, después de lo cual se separa el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Esta se agita durante 90 minutos, y después se agrega pentacloruro de fósforo (2 g.) y la agitación se continúa durante otros 90 minutos. La mezcla de reacción se agrega al agua (320 ml.) y la mezcla se lava sucesivamente con ácido clorhídri-

co 1 normal (320 ml) y agua (320 ml.). La solución clorofórmica se seca ($MgSO_4$), se trata con carbón activado y se filtra a través de tierra de diatomáceas. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se recupera en cloruro de metileno (250 ml.). La solución de cloruro de metileno se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 normal (150 ml.) y agua (250 ml.) y después se seca. La solución seca se filtra entonces y se filtra bajo presión reducida para dar el producto como una espuma dorada (6.33 g., 60%).

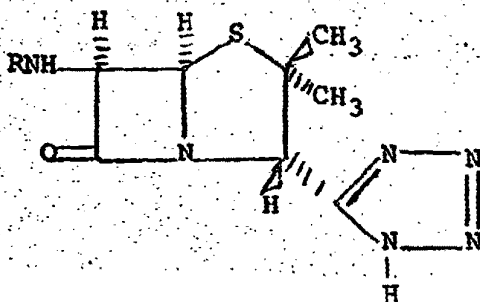
Esta se purifica mediante el procedimiento del ejemplo 7.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 5 de Septiembre de 1974, bajo el nº 503.281, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

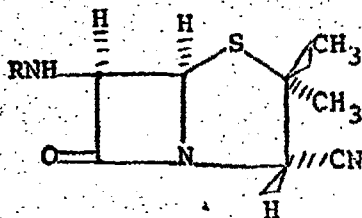
REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para la producción de un compuesto 6-(N-amino protegido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)-penam de la fórmula



15 en donde R es un grupo de protección de amino, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un ion azida en un solvente inerte a la reacción, en presencia de una fuente de ácido.

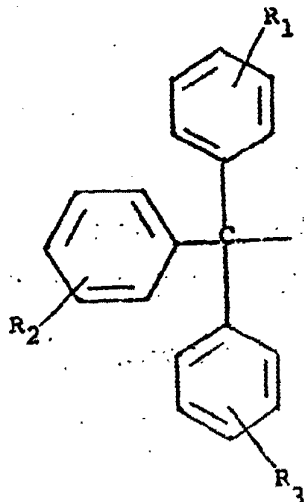
5 2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la temperatura es de 20°C. a 110°C.

3ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la fuente de ácido es una sal de adición de ácido de amina.

10 4ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3ª, caracterizado porque la sal de adición de ácido de amina es un clorhidrato de amina terciaria.

15 5ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3ª, caracterizado porque está presente una amina en la mezcla de reacción.

20 6ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque R es un grupo de protección de amino que tiene la fórmula



11-11-76

en donde cada uno de R_1 , R_2 y R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y fenilo.

5

7^a.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 6^a, caracterizado porque R es trifenilmetilo.

8^a.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6^a y 7^a, caracterizado porque el grupo de protección de amino se separa mediante el tratamiento del compuesto 6-(N-amino protegido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam con un reactivo ácido.

15

9^a.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 8^a, caracterizado porque el reactivo ácido es ácido p-toluensulfónico.

10^a.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN COMPUESTO 6-(N-AMINO PROTEGIDO)-2,2-DIMETIL-3-(5-TE TRAZOLIL)-PENAM.

20

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y cinco hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19. NOV. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

11-11-76

MCC.