

443180

-3 DIC. 1975

P.- 61.803

2 353 39

TETRAZOLYL PENAMS

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07D//A61K

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: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-ACILAMINO-2,2-
DIMETIL-3-(5-TETRAZOLIL)-PENAMS"

Prioridad reivindicada: Estados Unidos de América, 4 de
Diciembre de 1.974 N° 529.398.

2-12-75

Antecedentes de la Invención

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona a un procedimiento para la preparación de 6-acilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams y ciertos derivados de los mismos substituidos con tetrazol. Más particularmente, se relaciona a un procedimiento de transacilación química para la conversión de 6-(2-fenilacetamido)- ó 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[substituido])con tetrazol-5-il)penams y/o los correspondientes -3-(2-[substituidos])con tetrazol-

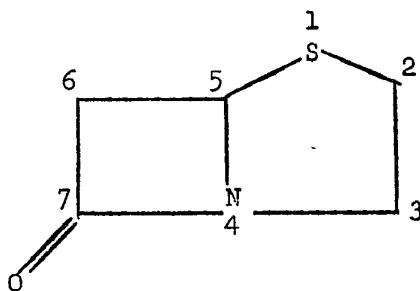
5-il)penams a diferentes 6-acilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams y ciertos derivados de los mismos substituidos con tetrazol.

Descripción del Arte Anterior

Los 6-acilamino-2,2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil) penams y ciertos derivados de los mismos substituidos en la posición 1 o en la posición 2 del radical de tetrazol son una nueva clase valiosa de agentes antibacterianos. Dichos compuestos se describen en las solicitudes de Patentes de los Estados Unidos Nos. 407,097, 450,435 y 491,510 presentadas en Octubre 10 de 1973, Marzo 12 de 1974 y Julio 24 de 1974, respectivamente.

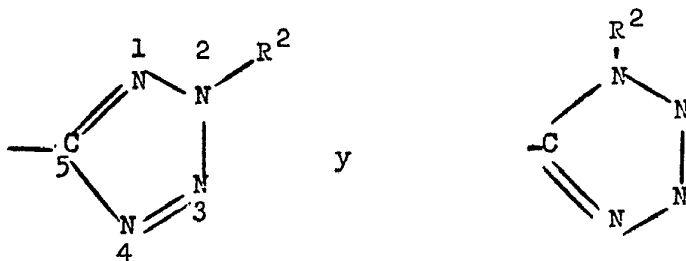
La transacilación de la penicilina G y del Penicilán V se describe en la Patente Alemana No. 2,255,401. El procedimiento comprende la protección de los grupos carboxilo de las Penicilán de partida por la formación de un anhídrido ácido dimérico, la reacción con pentacloruro de fósforo en la presencia de una amina terciaria para formar un cloruro de imino, el que, a su vez, se reacciona con un alcohol para formar un éter imínico. El éter imínico se reacciona después con un haluro de acilo que contiene la cadena lateral deseada y subsecuentemente se trata con agua para obtener el ácido 6-acilaminopenicilánico deseado.

Para conveniencia los compuestos descritos en la presente han sido identificados como derivados de penam. El término "penam" ha sido definido por Sheehan y colaboradores, en el Journal of the American Chemical Society, 75, 3293 (1953), como refiriéndose a la estructura

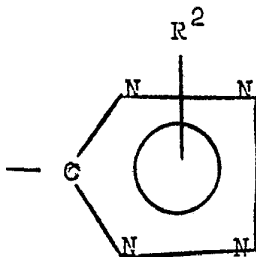


Aun cuando el término penam normalmente no lleva ninguna implicación estereoquímica, la estereoquímica de los compuestos penam de la presente invención corresponden a los que se encuentran en las penicilinas de origen natural. Utilizando esta terminología, el bien conocido antibiótico penicilina G (benzilpenicilina) se designa como el ácido 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico.

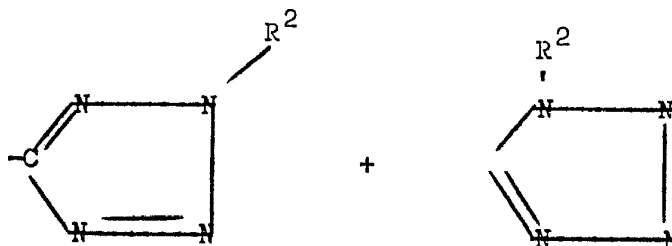
Muchos de los compuestos de esta invención también son tetrazoles substituidos en la posición 5, y los tetrazoles substituidos en la posición pueden existir en dos formas tautoméricas, es decir:



Como apreciarán las personas hábiles en el arte, cuando el sustituyente R^2 es hidrógeno, las dos formas coexisten en una mezcla dinámica, tautomérica, de equilibrio. Sin embargo, en el caso en el que R^2 es un sustituyente diferente de hidrógeno, las dos formas representan entidades químicas diferentes, que no se interconvierten espontáneamente. Así mismo, para fin de conveniencia, la estructura

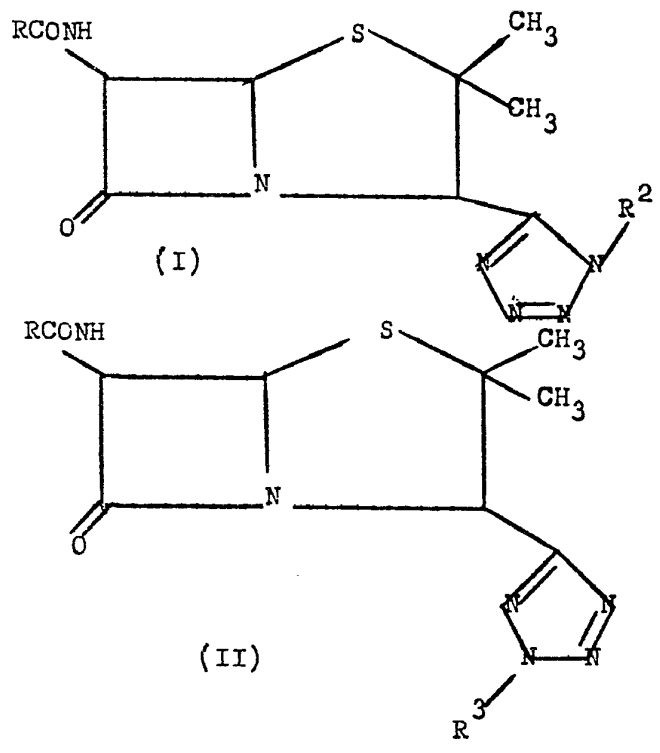


es utilizado en la presente como la equivalente a la mezcla

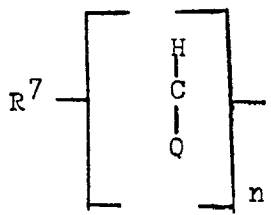


Resumen de la Invención

La invención se relaciona a un procedimiento novedoso para la preparación de valiosos compuestos de 6-acilaminopenam de las estructuras I y II



y las sales de los mismos;
en las que R es:



en las que n es 0 ó 1;

R⁷ está seleccionada del grupo que consiste de alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, cicloheptatrieno, 1,4-ciclohexadieno, 1-aminocicloalquilo que tienen de 4 a 7 átomos de carbono, cianometilo, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(o-clorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isoxazolilo, 2-alcoxi-1-naftilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en los mencionados alcoxi, fenilo, fenoxi, feniltio, piridiltio, benzilo, sidonilo, tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, fenilo sustituido, fenoxi sustituido, feniltio sustituido, piridiltio sustituido, benzilo sustituido, tienilo sustituido, furilo sustituido, piridilo sustituido, tetrazolilo sustituido, tiazolilo sustituido, isotiazolilo sustituido, pirimidinilo sustituido, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, y pirazolilo sustituido, cada uno de cuyos radicales sustituyentes está sustituido hasta por dos miembros seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, hidroximetilo, amino, N,N-dialquilamino que tienen de 1 a 4

átomos de carbono en cada uno de los mencionados grupos alquilo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, aminometilo, aminoetilo, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltío que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, 2-aminoetoxi y N-alquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

y Q está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, azido, carbamoilo, sulfoamino, aminometilo y amino;

con la condición de que cuando R^7 es 1-aminocicloalquilo, n es 0;

y con la condición de que cuando R^7 está seleccionada del grupo que consiste de fenoxi, feniltío, piridiltío, fenoxi substituido, feniltío substituido y piridiltío substituido, y n es 1, Q está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, carbamoilo, y aminometilo;

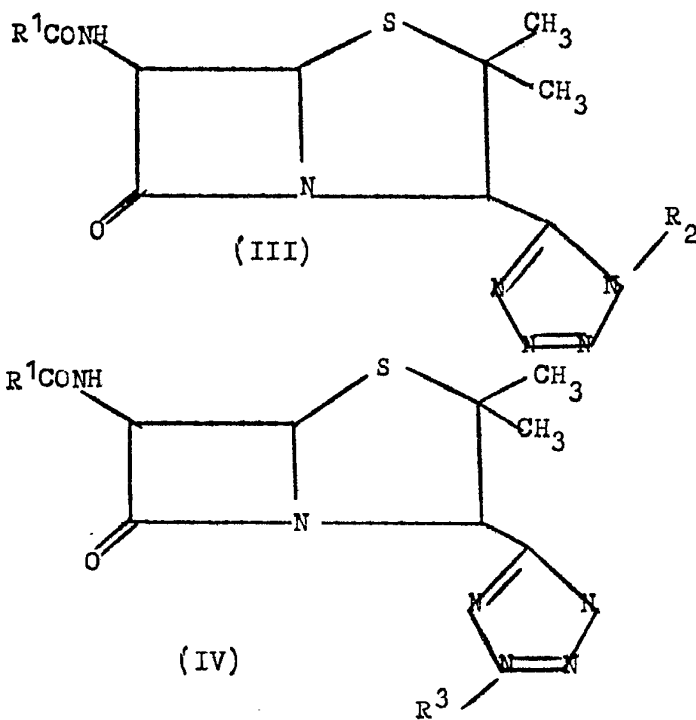
R^3 está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alcanoiloximetilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, 1-(alcanoiloxi) etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, ftalidilo y un grupo protector de nitrógeno de trialquilsililtetrazolilpenam removible del mencionado com puesto de la mencionada fórmula, en el que cada uno de

los grupos alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

y R^2 está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alcanoiloximetilo, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, L-(alcanoiloxi) etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, ftalidilo y un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam removible del mencionado compuesto de la mencionada fórmula;

que comprende,

(a) reaccionar un compuesto de las fórmulas



en la que R^1 es $C_6H_5CH_2-$ o $C_6H_5OCH_2-$

y R^2 y R^3 son como se definen previamente; bajo condiciones anhidras con un agente halogenante en la presencia de cuando menos un equivalente molar de una amina terciaria a una temperatura inferior a $25^\circ C$ para formar un haluro de imino;

(b) reaccionar el mencionado haluro de imino a una temperatura inferior de aproximadamente $25^\circ C$ con un alcohol de la fórmula



en el que R^6 es alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono para formar un éter imínico;

(c) reaccionar el mencionado éter imínico a una temperatura inferior a $25^\circ C$ con un haluro de acilo de la fórmula

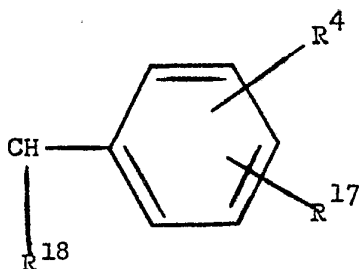


en la que R es como se define previamente y

X es Cl o Br,

y (d) tratar la mezcla resultante con agua bajo condiciones ácidas a una temperatura inferior a $25^\circ C$. Cuando R^2 o R^3 es un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam, el mencionado grupo protector se remueve del mencionado compuesto de la mencionada fórmula.

Cuando R^2 es el mencionado grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam, se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)-O-R^{14}$, $-SO_2-R^{14}$, trialquilsililo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en cada uno de los mencionados grupos de alquilo, $-CH_2CH_2Y$ y



en la que R^{14} está seleccionada del grupo que consiste de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, benzilo, fenilo y fenilo sustituido hasta con dos radicales seleccionados del grupo que consiste de nitro, flúor, cloro, bromo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

Y está seleccionada del grupo que consiste de ciano, alcóxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, fenóxicarbonilo, alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenilsulfonilo y $-SO_2-NR^{15}R^{16}$, en la que R^{15} y R^{16} están cada una de ellas seleccionadas del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, benzilo y fenilo;

R^4 y R^{17} están cada una de ellas seleccionadas del grupo que consiste de hidrógeno, nitro, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoloxi que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, formiloxi, alcóximetoxi que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, fenilo y benziloxi;

y R^{18} está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y fenilo.

El procedimiento de la presente proporciona convenientemente una amplia variedad de agentes antibacterianos valiosos de las estructuras I y II de alta calidad con un alto rendimiento. Adicionalmente proporciona un método para preparar estos agentes substancialmente exentos de impurezas derivadas de los materiales de partida, especialmente aquellas impurezas que se presentan durante la remoción de ciertos grupos de bloqueo tales como trifenilmetilo, o trifenilmetilo substituido, por métodos estándares y grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilpenam tales como p-metoxibenzilo y p-hidroxibenzilo cuando se remueven por el tratamiento de anisol, ácido trifluoroacético, previamente descrito.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona a un procedimiento novedoso para la preparación de 6-acilamido-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams de las estructuras I y II en las que R^2 y R^3 son cada una de ellas hidrógeno o derivados substituidos con tetrazol de los compuestos I y II en los que R^2 y R^3 son cada una de ellas alcanoiloximetilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, 1-(alcanoiloxi) etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, o ftalidilo.

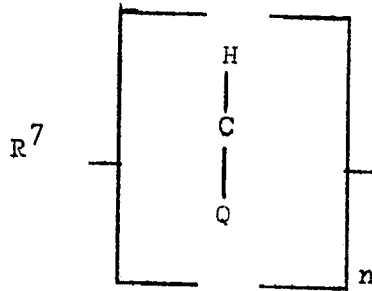
El procedimiento de esta invención se aplica a ciertos materiales de partida de las fórmulas III y/o IV en las que R^1 de preferencia es $C_6H_5CH_2-$ o $C_6H_5OCH_2-$, R^2 y/o R^3 son diferentes a hidrógeno y cuando III y IV están ambos presentes, R^2 y R^3 de preferencia son las mismas, y se lleva a cabo en un solvente inerte a la reacción bajo condiciones anhidras a temperaturas inferiores a 25°C. En la primera etapa se reaccionan los materiales de partida anteriores con un agente halogenante apropiado en la presencia de un agente ligador de ácido para formar un haluro de imino. Solventes representativos son diclorometano, cloroformo, tricloroetileno, tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico de etilenglicol, nitrometano, éter dietílico, éter isopropílico, etc. Agentes halogenantes apropiados son pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tricloruro

de fósforo, tribromuro de fósforo, oxiclورو de fósforo, fosgeno, cloruro de tionilo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de oxalilo, etc. Agentes ligares de ácido representativos son aminas terciarias tales como piridina, N,N-dimetilanilina, quinolina, isoquinolina y lutidina.

En la segunda etapa, el cloruro de imino, la forma preferida del haluro de imino, se convierte a un éter imínico correspondiente por la reacción con un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, propanol y butanol. Sin embargo, pueden emplearse otros alcoholes primarios que tengan más de cuatro átomos de carbono, y se prefieren los que tengan de 1 a 4 átomos de carbono debido a su fácil disponibilidad y por razones de economía. La conversión al éter imínico también se lleva a cabo bajo condiciones anhidras a temperaturas inferiores de 25°C y ordinariamente se efectúa sin aislamiento anterior del cloruro de imino.

El éter imínico se reacciona después con un haluro de acilo, $RCOX$, en el que X es Cl o Br. El ácido dicarboxílico del cual se deriva el grupo acilo puede ser un ácido mono- o policarboxílico. Incluidos dentro del alcance de "acilo" están los radicales acilo de ácidos carboxílicos que en sí mismos no pueden ser aislados, pero que sin embargo existen en la forma de sus ésteres, amidas, cloruros de ácido, etc. Una configuración particularmente favorable

del radical acilo es:



en la que n es 0 ó 1;

R^7 está seleccionada del grupo que consiste de alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, cicloheptatrienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1-aminocicloalquilo que tienen de 4 a 7 átomos de carbono, cianometilo 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(o-clorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isoxazolilo, 2-alcoxi-1-naftalilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en los mencionados alcoxi, fenilo, fenoxi, feniltio, benzilo, sidnonilo, tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, fenilsubstituido, fenoxi substituido, feniltio substituido, piridiltio substituido, benzilo substituido, tienilo substituido, furilo

substituido, piridilo substituido, tetrazolilo substituido, tiazolilo substituido, isotiazolilo substituido, pirimidinilo substituido, triazolilo substituido, imidazolilo substituido y pirazolilo substituido, cada uno de cuyas mitades substituidas está substituida hasta con 12 miembros seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, hidroximetilo, amino, N,N-dialquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada uno de los grupos mencionados alquilo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, aminometilo, aminoetilo, alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, 2-aminoetoxi y N-alquilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono;

y Q está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, azido, carbamoilo, sulfoamino, aminometilo y amino;

con la condición de que cuando R^7 es 1-aminocicloalquilo, n es 0;

y con la condición de que cuando R^7 está seleccionada del grupo que consiste de fenoxi, feniltio, piridiltio, fenoxi substituido, feniltio substituido y piridiltio substituido y n es 1, Q está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, carbamoilo y aminometilo.

En aquellos casos definidos anteriormente en los que el grupo acilo contiene una función básica tal como la de amino, el cloruro de acilo puede ser introducido en la forma de una sal de adición de halohidrato, de preferencia la sal de clorhidrato.

Después de que el haluro de acilo, $RCOX$ ha reaccionado substancialmente, se introduce a la reacción agua fría o una solución de cloruro de sodio acuosa fría. La hidrólisis suave que se desprende sirve para generar una concentración modesta de los ácidos derivados del agente halogenante y del haluro de acilo. Los productos de las fórmulas I, II o mezclas de los mismos se aíslan después por métodos bien conocidos a las personas hábiles en el arte. Por ejemplo, para aquellos productos que no contienen un grupo funcional básico, el producto puede extraerse a partir de la fase acuosa acidificada con un solvente orgánico apropiado, evaporando el solvente y cristalizando el residuo o precipitando el residuo de tetrahidrofurano acuoso a un pH aproximado de 7 como la sal de sodio. Para aquellos productos que contienen un grupo funcional básico la fase acuosa acídica se lava con un solvente orgánico inmisible en agua, la fase acuosa se ajusta hasta un pH aproximado de 9, después de lo cual el producto se extrae en un solvente orgánico del cual puede aislarse por evaporación o conversión a una

sal de adición de ácido.

En aquellos casos en los que los materiales de partida empleados son compuestos de las estructuras III y IV y en los que R^2 y R^3 , respectivamente, son grupos protectores sililo como se describe posteriormente, el tratamiento de ácido diluido acuoso sirve para remover los grupos a fin de proporcionar el producto de la estructura V

En aquellos casos en los que los productos son compuestos de la estructura I en los que R^2 es el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam como se describe en la presente, los grupos protectores se remueven subsecuentemente por los métodos que se describen posteriormente.

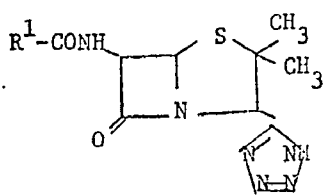
Aun cuando el proceso completo de la invención puede llevarse a cabo satisfactoriamente a temperaturas inferiores a aproximadamente 25°C, se prefieren las temperaturas en las gamas de entre aproximadamente -60°C y 25°C, y especialmente entre aproximadamente -35°C y 0°C. La temperatura óptima para la formación del cloruro de imino puede diferir de la temperatura óptima para la formación del éter imínico que a su vez puede diferir de aquella que da la mejor conversión a los productos transacilados. En cada caso la temperatura óptima variará dentro de la gama

preferida dependiendo de la naturaleza del agente halogenante, del solvente, del alcohol, del cloruro de acilo, de los productos, etc., que se emplee. Como es natural, también prevalece aquí la relación usual entre tiempo y temperatura común a todas las reacciones químicas. De esta manera, la secuencia de reacción produce resultados óptimos cuando cada una de las etapas se lleva a cabo a la más alta temperatura dentro de la gama de temperatura preferida que permita que la reacción deseada proceda hasta completarse substancialmente con reacciones laterales mínimas.

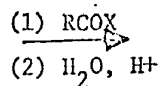
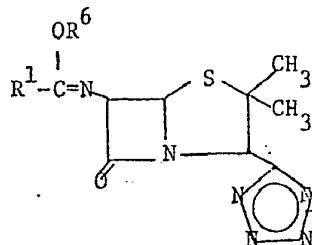
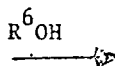
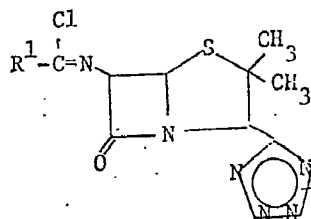
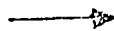
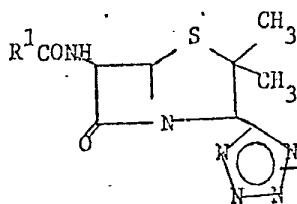
El procedimiento de la invención puede llevarse a cabo sobre varios materiales de partida de las estructuras III y IV que difieren en la estructura de los grupos de R^2 y R^3 . Esto se ilustra por medio de los siguientes esquemas de reacción.

ESQUEMA A

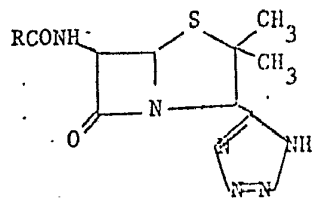
Protección del nitrógeno de tetrazolilpenam con un agente de sililación



agente de
→
de sililación



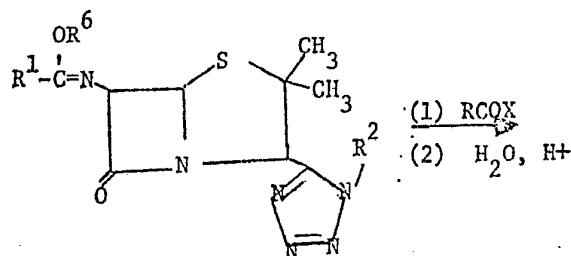
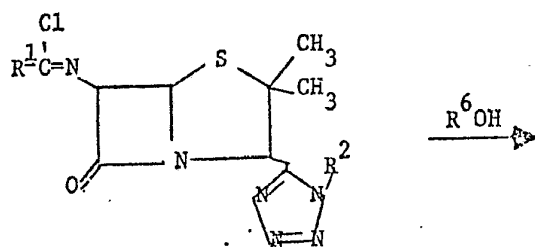
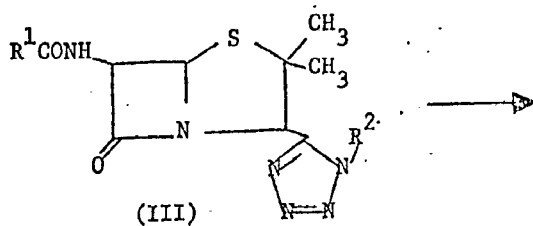
(Grupo protector de sililo)

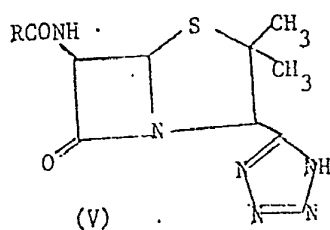
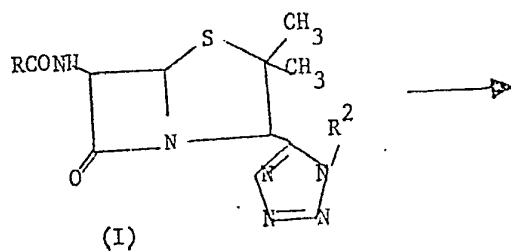


(V)

ESQUEMA B

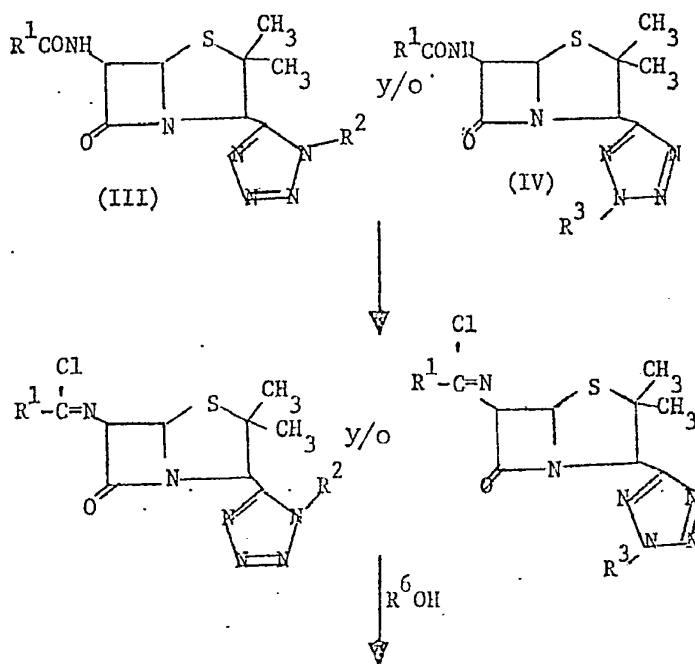
Cuando R^2 es un grupo protector del nitrógeno del tetrazolilpe-
nam diferente al grupo protector de sililo

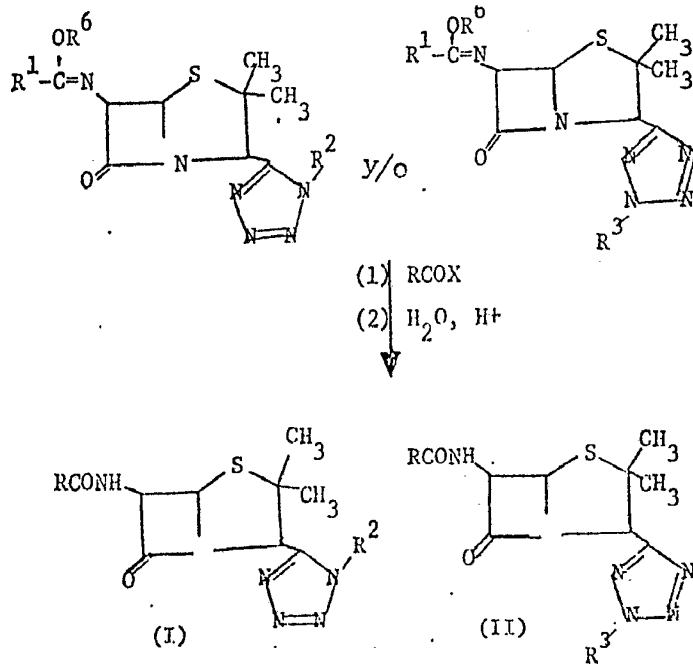




ESQUEMA C

Productos sustituidos con tetrazol en los que R^2 y R^3 son cada una de ellas alcanoiloximetilo, alcanoiloximetilo o ftalidilo. Cuando se emplea una mezcla de tetrazolilpenam sustituido con R^2 y de tetrazolilpenam sustituido con R^3 , de preferencia R^2 y R^3 son iguales.





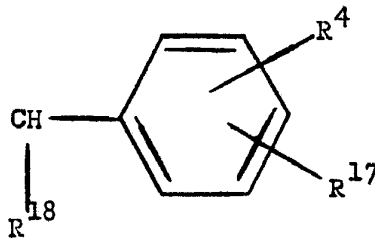
Cuando se desean los productos de la fórmula V, el átomo de hidrógeno en el anillo de tetrazol del 6-(2-fenilacetamido)- o 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam se reemplaza por un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam como se define en la presente. Un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam preferido es el trialquilsililo puesto que dicho grupo es fácilmente substituido en el radical de tetrazol y se elimina fácilmente bajo condiciones suaves como se describe en la presente. Grupos protectores especialmente preferidos son los radicales de trialquilsililo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en cada uno de los grupos alquilo.

Con el contexto de esta invención un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam se define como cualquier grupo conocido, u obvio, a las personas hábiles en el arte, que puede ser utilizado para (a) permitir la síntesis de los compuestos de la fórmula I y II en los que R^2 y R^3 son diferentes de hidrógeno por medio del procedimiento descrito en la presente, y (b) que puedan ser eliminados bajo condiciones que dejen los sistemas de beta-lactama y de anillo de tetrazol substancialmente intactos para proporcionar compuestos de la fórmula V. La fórmula V es equivalente a las fórmulas I y II en las que R^2 y R^3 , respectivamente, son hidrógenos.

La naturaleza del grupo protector del nitrógeno

de tetrazolilpenam no es crítica a esta invención. Es su habilidad de llevar a cabo esta función específica, en vez de ser de estructura, la que es importante. La selección e identificación de los grupos protectores apropiados puede hacerse fácilmente por una persona hábil en el arte. La apropiabilidad y efectividad del grupo como grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam en esta invención se determina empleando un compuesto de la fórmula III ó de la fórmula IV en la que R^2 y R^3 es el radical en cuestión como reactivo en el procedimiento descrito en la presente para preparar compuestos de la fórmula V.

Los grupos preferidos, que se ha encontrado tienen el criterio que se establece anteriormente para los grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilpenam son $-C(=O)-O-R^{14}$, $-SO_2-R^{14}$, trialquilsililo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en cada uno de los mencionados grupos alquilo, $-CH_2CH_2Y$ y



en la que R^{14} está seleccionada del grupo que consiste de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, benzilo,

fenilo y fenilo substituido por hasta dos radicales seleccionados del grupo que consiste de nitro, flúor, cloro, bromo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

Y está seleccionada del grupo que consiste de ciano, alcóxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, fenóxicarbonilo, alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenilsulfonilo y $-SO_2-NR^{15}R^{16}$, en la que R^{15} y R^{16} están cada una de ellas seleccionadas del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, benzilo y fenilo;

R^4 y R^{17} están cada una de ellas seleccionadas del grupo que consiste de hidrógeno, nitro, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcancóiloxi que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, formiloxi, alcóxime-tóxi que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, fenilo y benziloxi;

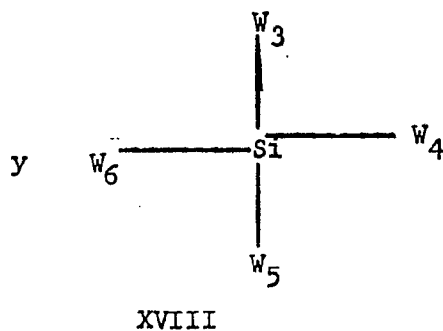
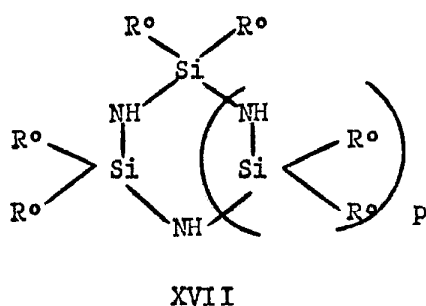
y R^{18} está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y fenilo.

Como se reconocerá en el arte, otros grupos tales como fenacilo, fenacilo substituido, trifenilmetilo y trifenilmetilo substituido también pueden servir como grupos

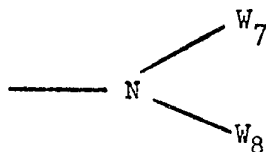
protectores del nitrógeno de tetrazolilpenam.

Como reconocerán las personas hábiles en el arte, las variables R^2 y R^3 cuando se definen como alcanoiloximetilo, 1-(alcanoiloximetilo) etilo y ftalidilo son, en un sentido, grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilpenam. Sin embargo, dichos grupos no pueden ser eliminados sin degradación substancial del anillo de beta-lactama y, por lo tanto, dejan de llenar el criterio establecido anteriormente para un "grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam")

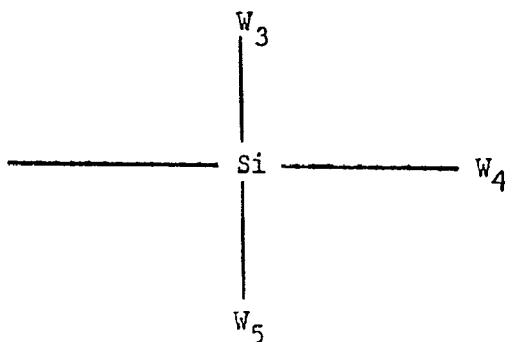
En el esquema A, anterior, se ilustra la protección del nitrógeno de tetrazolilpenam con grupos sililo. Aun cuando los grupos protectores de trialkilsilo son los preferidos, otros grupos de sililo conocidos en el arte son útiles como grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilpenam, particularmente los que se derivan de los agentes de sililación seleccionados del grupo que consiste de



en las que W_3 se selecciona del grupo que consiste de halógeno y W_4 y cada una de W_4 y W_5 están seleccionadas del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, benzilo, toliilo y dimetilamino benzilo, siendo cuando menos una de las mencionadas W 's diferente de halógeno e hidrógeno; R° es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; p es un entero de 1 a 2; y W_6 está seleccionada del grupo que consiste de halógeno y



y W_7 está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; y W_8 está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono y



Los grupos sililo se introducen dentro del radical de

tetrazolilo por métodos conocidos a las personas hábiles en el arte, véase por ejemplo, "Silylation of Organic Compounds", Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois. Las reacciones de sililación se llevan a cabo en un solvente anhidro inerte a la reacción, es decir, un solvente anhidro no hidroxílico del tipo mencionado anteriormente, y de preferencia a una temperatura comprendida entre -40° y $+10^{\circ}\text{C}$. La reacción a menudo se lleva a cabo en la presencia de un agente ligador de ácido, es decir, una base tal como un carbonato de metal alcalino o una amina terciaria, por ejemplo, dietilamina, piridina, quinolina y lutidina. La base puede ser una parte de 1 agente de sililación como es el caso en el que el agente sililante es de la fórmula XVIII en la que W_6 es $-\text{NW}_7\text{W}_8$ o de la fórmula XVII, y el mencionado agente se utiliza en combinación con un compuesto de la fórmula XVIII en el que W_6 es halógeno. Representantes de agentes sililantes apropiados son aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos número 3,499,909, tales como trimetilclorosilano, hexametildisilazano, trietilclorosilano, metiltriclorosilano, dimetildiclorosilano, trietilbromosilano, tri-n-propilclorosilano, bromometildimetilclorosilano, tri-n-butylclorosilano, metildietilclorosilano, dimetiletildiclorosilano, fenildimetilbromosilano, benzilmetiletildiclorosilano, feniletilmetilclorosilano, trifenilclorosilano, trifenilfluorosilano,

tri-o-tolilclorosilano, tri-p-dimetilaminofenilclorosilano, N-etiltriethylsililamina, hexaetildisilazano, trifethylsililamina, tri-n-propilsililamina, tetraetildimetildisilazano, tetrametildietildisilazano, tetrametildifenildisilazano, hexafenildisilazano, hexa-p-tolildisilazano, etc., y mezclas de éstos. Se produce el mismo efecto con hexa-alquilciclotrisilazano u octa-alquilciclotetrazilazanos. Otros agentes de sililación o acilantes apropiados son sililamidas y sililureidos, tales como tri-alquilsililacetamida y bis-tri-alquilsililacetamida como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3.499,909. Sin embargo, los agentes de sililación preferidos son cloruros de tri-alquilsililo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en cada uno de los grupos alquilo y hexametildisilazano, así como mezclas de ellos, debido a su reactividad, obtenibilidad, facilidad de manejo y rendimiento satisfactorio totales. Para fines de conveniencia, el solvente y el agente ligador de ácido utilizado para producir al grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam de preferencia es el mismo solvente que el agente ligador de ácido utilizado en el procedimiento de la invención para preparar el haluro de imino.

Después del sililo se introduce el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam. Los productos, una mezcla de compuestos de las estructuras III y IV en los que

R^2 y R^3 son cada una de ellas un grupo silylo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam, se llevan a cabo a través del procedimiento de la invención. Esto se hace de preferencia sin aislamiento de los compuestos silylados.

La formación del intermediario de haluro de imino se logra por la reacción de los compuestos de las estructuras III y IV en los que R^1 de preferencia es $C_6H_5CH_2-$ ó $C_6H_5OCH_2-$ y R^3 y R^4 son diferentes de hidrógeno con un agente halogenante. El uso del compuesto en el que R^1 es diferente a $C_6H_5CH_2-$ y $C_6H_5OCH_2-$ será obvio a las personas hábiles en el arte, por ejemplo, CH_3 , CH_3CH_2 , $CH_3(CH_2)_5-CH_2-$, ciclohexilmetilo, naftilo, estearilo, furilo, etc. Sin embargo se prefieren el $C_6H_5CH_2-$ y el $C_6H_5OCH_2-$ debido a su fácil obtenibilidad, facilidad de manejo y de reacción, y debido al grado de protección que producen para el anillo de beta-lactama durante el procedimiento de la invención.

Los solventes preferidos para el procedimiento de la invención son el cloruro de metileno, cloroformo, tricloroetileno, y tolueno. Los agentes ligadores de ácido preferidos son aminas terciarias, piridina, N,N-dimetilani-lina, quinolina, isoquinolina y lutidina. Aun cuando puede emplearse cualquiera de los agentes halogenantes antes men-cionados, se prefieren el PCl_5 , $SOCl_2$ ó $COCl_2$, y especial-mente se prefiere el PCl_5 por razones de economía y de

facilidad de manejo.

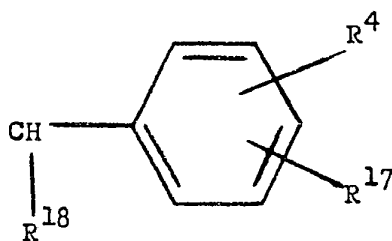
Las cantidades relativas de agente ligador de ácido y de reactivos generadores de ácido de preferencia se calculan de tal manera que ninguno de los dos esté presente en un gran exceso en cualquier momento determinado y que proporcionen condiciones ácidas suaves, a la hidrólisis en la etapa final. Aproximadamente y de ordinario se emplean cantidades equimolares de los materiales de partida de la fórmula III, IV o mezclas de los mismos, del agente halogenante y del haluro de acilo. Sin embargo, se prefieren ligeros excesos del agente halogenante y del haluro de acilo a fin de asegurar una reacción completa de los materiales de partida más caros. La cantidad de alcohol introducida para convertir el haluro de imino a éter imínico ordinariamente es una cantidad en exceso para asegurar que la reacción quede completa y para que reaccione con cualquier exceso del agente halogenante. Como se mencionó anteriormente, el procedimiento de la invención de preferencia se lleva a cabo a temperaturas en la gama comprendida entre aproximadamente -60°C y 25°C especialmente a temperatura comprendidas entre aproximadamente -35°C y 0°C .

Cuando el procedimiento de la invención se lleva a cabo de acuerdo con el Esquema A, en el que el grupo

protector de nitrógeno de tetrazolilpenam es un grupo sililo, la etapa de hidrólisis final de la reacción también sirve para eliminar eficientemente el grupo sililo a fin de proporcionar directamente productos de la estructura V. Además de la facilidad de la eliminación del grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam, el Esquema A tiene la ventaja adicional de que puede ser utilizado para proporcionar productos que contienen azufre no fácilmente obtenidos utilizando los materiales de partida que proporcionan productos de los cuales el grupo protector de nitrógeno se elimina mejor por hidrogeno_lisis catalítica.

Cuando el procedimiento de la invención se lleva a cabo de acuerdo con el Esquema B el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam, R^2 se incorpora dentro del material de partida de la estructura III durante la formación del anillo de tetrazol como se describe posteriormente. El material de partida de la estructura III se lleva después a través del procedimiento que se describe en la presente para formar el haluro de imino correspondiente, el éter imínico y la reacción con $RCOX$ ($X=Cl$ o Br) para obtener compuestos de la fórmula I en los que R^2 es un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam como se define anteriormente. Preferidos como grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilpenam, R^2 es el

Esquema B, son los grupos $-\text{COO R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{-R}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$ y



en la que R^{14} , Y , R^4 , R^{17} y R^{18} son como se definen anteriormente.

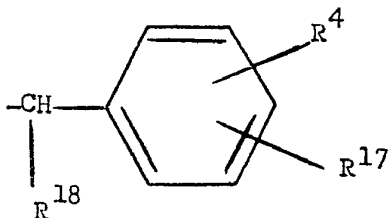
Los compuestos de la fórmula I en las que R^2 es uno de los grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilpenam se tratan subsecuentemente bajo condiciones suaves para eliminar el grupo protector y obtener los productos deseados de la fórmula V. Cuando R^2 es $-\text{COOR}^{14}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, en la que R^{14} es como se define previamente, el grupo protector de preferencia se elimina por hidrólisis alcalina suave, sin embargo, puede emplearse aquí también un tratamiento con un nucleófilo, tal como una amina, un tiol o un anión de tiolato. La hidrólisis normalmente se lleva a cabo poniendo en contacto el material de partida con un sistema de solvente acuoso o parcialmente acuoso, a una temperatura normalmente comprendida en la gama de entre aproximadamente -5° y aproximadamente 30°C , y de preferencia entre aproximadamente 10°C y 25°C , a un pH en la gama de entre aproximadamente 7.5 y 9.5, y usualmente a

aproximadamente 8.5, hasta que quede substancialmente completa la hidrólisis. La reacción usualmente tarda una hora para llegar a completarse. Es usual, aun cuando no esencial, utilizar un cosolvente en este procedimiento. Los cosolventes que pueden utilizarse son aquellos que son miscibles en agua, y que servirán para disolver el compuesto penam de partida. Ejemplos típicos de cosolventes que pueden ser utilizados son la acetona; alcoholes inferiores, tales como metanol y etanol; etilenglicol; mono- y diéteres(alquílicos inferiores) de etilenglicol, tales como 2-metoxietanol y 1,2-dimetoxietano; tetrahidrofurano; dioxano y acetonitrilo. El producto se aísla por métodos bien conocidos en el arte.

Cuando el proteger el nitrógeno de tetrazolil penam, R^2 se emplea el grupo $-CH_2CH_2Y$ en el que Y es un grupo separador de electrones, el grupo $-CH_2CH_2Y$ puede ser eliminado por la reacción retrógrada de Michael. Dicha reacción es bien conocida en el arte. Por ejemplo, consúltese "Modern Synthetic Reactions" de House, publicada por W. A. Benjamin, Incorporated, Nueva York, 1965, página 207. Grupos típicos separadores de electrones son ciano, alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxicarbonilo, alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenilsulfonilo y $SO_2-NR^{15}R^{16}$, en la que R^{15} y R^{16} cada una de ellas está seleccionada del grupo que consiste

de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono benzilo y fenilo. La reacción retrógrada de Michael comprende tratar un compuesto de la fórmula I, en el que R es como se define anteriormente y R^2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$, con aproximadamente un equivalente de una base, utilizando condiciones conocidas en el arte para las reacciones retrógradas de Michael, pero que son compatibles con el sistema de anillo de penam. Típicamente, el mencionado compuesto de la fórmula I se trata con aproximadamente un equivalente de una base relativamente no nucleofílica, en un solvente no hidroxílico, a una temperatura comprendida en la gama de entre aproximadamente 0° y 20°C , durante un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y dos horas. (Consúltese adicionalmente el Journal of the Chemical Society, (Londres), Parte B, 5867 (1970)).

Cuando se utiliza el Esquema B para producir un compuesto de la fórmula I, en el que R es como se define previamente y R^2 es



en la que R^4 y R^{17} están cada una de ellas seleccionadas del grupo que consiste de hidrógeno, NO_2 , R, Cl, Br, I, alquilo

que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, formiloxi, alcoximetoxi que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, fenilo y benziloxi; y R¹⁸ está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono y fenilo, el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam de preferencia se elimina por hidrogenólisis catalítica. Este grupo también puede removerse por solvólisis en ácido trifluoroacético. La hidrogenólisis catalítica preferida puede llevarse a cabo por medio de una variedad de procedimientos bien conocidos en el arte de este tipo de transformación, tales como los que se explican en "Catalytic Hydrogenation", de Augustine, Marcel Dekker, Incorporated, Nueva York, 1965 páginas de 139 a 142. Sin embargo, como apreciarán las personas hábiles en el arte, las condiciones deben escogerse de tal manera que sean compatibles con el radical beta-lactama del núcleo de penam. Un procedimiento particularmente conveniente comprende agitar una solución del reactivo en un solvente inerte a la reacción tal como metanol, etanol, acetato de etilo o agua, o mezclas de estos solventes, en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón activo y en la presencia de hidrógeno. Cuando la hidrogenólisis queda completa, el catalizador se elimina por filtración y el producto se recupera por medio

de evaporación del solvente. El catalizador normalmente está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 100 por ciento por peso, basado en el material de partida de penam, y la presión del hidrógeno puede variar desde la presión ambiente hasta aproximadamente 100 atmósferas. A la temperatura ambiente o aproximadamente a la temperatura ambiente, la reacción tarda unas cuantashoras para llegar a completarse.

Los productos antibacterianos substituidos con tetrazol de las estructuras I y II en los que R^2 y R^3 son cada una de ellas alcanoiloximetilo, alcanoiloxietilo o ftalidilo y R es como se define previamente, se obtienen cuando el procedimiento de la invención se lleva a cabo de acuerdo con el Esquema C. Los materiales de partida de la fórmula III ó IV de preferencia son aquellos en los que R^2 y R^3 , respectivamente, son alcanoiloximetilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, l(alcanoiloxi) etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, o ftalidilo. Alternativamente, los materiales de partida pueden ser mezclas de los compuestos de las fórmulas III y IV en los que R^2 y R^3 son como se definen inmediatamente en lo anterior. La preparación de dichos materiales de partida se describirá posteriormente en la presente. Los materiales de partida anteriores se llevan a cabo a través del procedimiento de la

invención como se describe previamente para proporcionar los productos deseados substituidos con tetrazol que son potentes agentes antibacterianos. Cuando se emplean las mezclas descritas anteriormente de materiales de partida en el Esquema C, los productos son una mezcla en la que R es acilo y R² y R³ son como se definen para los materiales de partida. La mencionada mezcla de los productos pueden ser separada por métodos conocidos en el arte tales como cromatografía de gel de sílice.

Los 6-acilamido-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams de la fórmula V y de las fórmulas I y II en los que R² y R³ son cada una de ellas alcanoiloximetilo, alcanoiloxietilo o ftalidilo son valiosos agentes antibacterianos in vitro e in vivo contra una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas. Su útil actividad puede demostrarse fácilmente por pruebas in vitro contra varios organismos en un medio de infusión de brainheart por la técnica de dilución en serie doble usual. Su actividad in vivo los hace útiles para la aplicación tópica en la forma de ungüentos, cremas y similares, o para fines de esterilización, por ejemplo utensilios en los cuartos de los enfermos. También son agentes antibacterianos efectivos in vivo en animales, incluyendo el hombre, no sólo a través de la vía parenteral de administración, sino también por administración por la vía oral. Los niveles de dosificación oral y

parenteral para los compuestos descritos en la presente, en general, son del orden de hasta 200 miligramos/kilogramo y 100 miligramos/kilogramo de peso de cuerpo por vía, respectivamente.

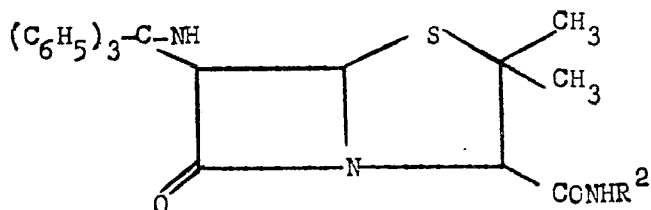
Para dichos fines, pueden emplearse los materiales puros o mezclas de los mismos con otros antibióticos. Pueden ser administrados solos o en combinación con portadores farmacéuticos sobre la base de la ruta elegida de administración y de la práctica farmacéutica estándar. Por ejemplo, pueden ser administrados oralmente en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón, azúcar de leche, ciertos tipos de arcilla, etc, o en cápsulas solos o mezclados con excipientes iguales o equivalentes. También pueden ser administrados oralmente en la forma de elixires o suspensiones orales que pueden contener agentes proporcionadores de sabor y colorantes, o pueden ser inyectados parenteralmente, es decir, intramuscular o subcutáneamente. Para la administración parenteral, se utilizan mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede ser ya sea acuosa tal como el agua, agua salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer, o no acuosa tal como aceites grasos de origen vegetal (de semilla de algodón, aceite de cacahuate, de maíz, de ajonjolí) y otros vehículos no acuosos que no interfieran con la eficiencia terapéutica de la

preparación y que no sean tóxicos en el volumen o proporción utilizados (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Adicionalmente, pueden hacerse ventajosamente composiciones apropiadas para preparación extemporánea de las soluciones antes de la administración. Dichas composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbonato de dietilo, glicerol, sorbitol, etc.; agentes tamponadores, así como anestésicos locales y sales inorgánicas para producir las propiedades farmacológicas deseables.

P REPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

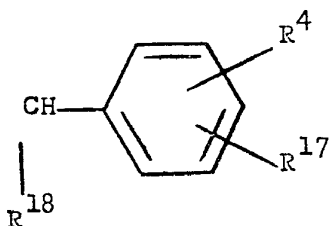
Los materiales de partida de la estructura III, en la que R^2 es el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam que no sea un grupo silylo, se preparan por la secuencia de reacción que se describe en seguida.

En la primera etapa, se convierte el ácido 6-(trifenilmetilamino)-penicilánico (Sheehan y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 81, 5838, 1959) a una amida de la fórmula XIX



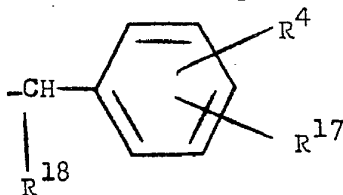
(XIX)

en la que R^2 está seleccionada del grupo que consiste de $-COOR^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-CH_2CH_2Y$ y



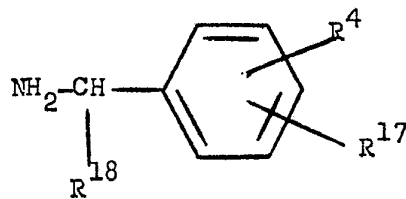
en la que R^4 , R^{14} , R^{17} , R^{18} y Y son como se definen previamente.

En el caso en el que R^2 sea $-CH_2CH_2Y$ o



la amida se prepara por la activación del grupo 3-carboxi del ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico, por ejemplo, por medio de la formación de anhídrido mezclado, seguido por la reacción del anhídrido mezclado con una

cantidad equimolar de una amina de las fórmulas
 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$ o



De esta manera, la formación del anhídrido mezclado implica reaccionar una sal de carboxilato apropiada del ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico en un solvente orgánico inerte a la reacción, con proporciones aproximadamente molares de cloruro de pivaloilo o de cloroformatos de alquilo inferior. Las sales apropiadas son, por ejemplo, sales de metal alcalino, tales como sales de sodio o de potasio, y sales de amina, tales como sales de trietilamonio, piridinio, N-etilpiperidinio o de N,N-diethylanilinio. Los solventes apropiados son hidrocarburos clorados, tales como cloroformo, cloruro de metileno; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano y 1,2-dimetoxietano. La reacción usualmente se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente -50°C y aproximadamente 30°C , y de preferencia aproximadamente a 0°C y se completa aproximadamente dentro de un periodo de 1 hora. El producto se aísla simplemente

filtrando los materiales insolubles, y luego evaporando el solvente al vacío para dar el anhídrido crudo. El producto de anhídrido no necesita ser aislado. Puede utilizarse in situ para que reaccione con la amina simplemente poniendo en contacto los reactivos en un solvente inerte, entre aproximadamente media hora y aproximadamente dos horas, a una temperatura en la gama comprendida entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 30°C y de preferencia aproximadamente a 0°C . Los mismos solventes identificados anteriormente para la formación del anhídrido mezclado son útiles para la presente reacción.

Cuando esta reacción se lleva a cabo en un solvente inmiscible en agua, el producto usualmente se aísla lavando la mezcla de reacción con agua y luego concentrando el solvente orgánico hasta secarse al vacío, para dar el producto crudo. Este último producto puede ser utilizado inmediatamente para la Etapa 2, o si se desea, puede ser purificado por medio de métodos bien conocidos. A veces es conveniente simplemente lavar la mezcla de reacción con agua, y luego utilizar la solución de amida producida de esta manera directamente en la etapa 2.

En el caso en el que R^2 sea $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-R^{14}$ ó $-\text{SO}_2R^{14}$, la amida de la fórmula XIX se prepara por la reacción del ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico con el isocianato

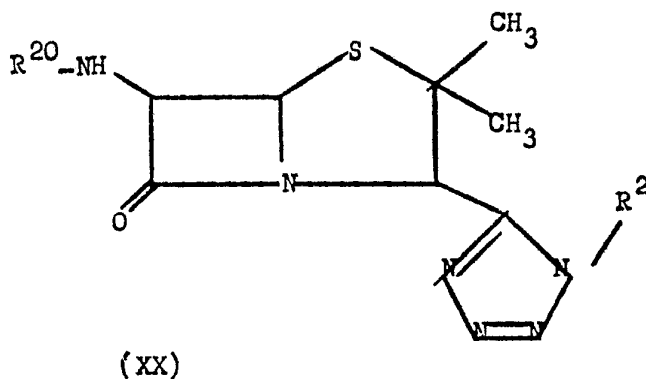
apropiado de la fórmula $R^{14}-O-C(=O)-N=C=O$ ó $R^{14}-SO_2-N-C=O$. La reacción usualmente se lleva a cabo poniendo en contacto cantidades substancialmente equimolares de los reactivos, en un solvente orgánico inerte a la reacción, a una temperatura en la gama comprendida entre aproximadamente $0^{\circ}C$ y aproximadamente $30^{\circ}C$, y durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente veinte horas. El producto puede aislarse simplemente por la eliminación del solvente al vacío o la solución de la amina puede ser utilizada in situ para la Etapa 2. Los isocianatos de la fórmula $R^{14}-O-(C=O)-N=C=O$ se preparan por la reacción de un carbamato de la fórmula $R^{14}-O-C(=O)-NH_2$, con cloruro de oxalilo.

En la Etapa 2, el producto de la Etapa 1, o un simple producto de transformación del mismo en el que cualquiera de los grupos hidroxí fenólicos se protegen por la conversión a grupos formiloxi, alcañoiloxi o alcoxi metilo, se convierten a cloruro de imidoilo reaccionando la mencionada amida en un solvente orgánico inerte a la reacción con fosgeno y una amina terciaria. Usualmente se utiliza una cantidad aproximadamente equimolar de fosgeno, pero a veces se emplean cantidades hasta de aproximadamente 2 ó 3 equivalentes molares. La amina terciaria de preferencia está presente en una cantidad igual o mayor a la

cantidad del fosgeno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en la gama comprendida entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 30°C , y de preferencia a aproximadamente 25°C . Usualmente requiere unas cuantas horas para llegar a completarse. Pueden utilizarse una amplia variedad de aminas terciarias en este procedimiento, por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolino y piridina. Los solventes típicos que pueden ser utilizados son hidrocarburos clorados, tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano, y éteres tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano. Si se desea, el cloruro de imidoilo puede aislarse por la evaporación de la mezcla de reacción filtrada, pero en muchos casos es conveniente utilizar el cloruro de imino in situ.

Hay otros varios reactivos, por ejemplo, cloruro de tionilo o haluro de fósforo tal como pentacloruro de fósforo que son operativos en la reacción de formación de cloruro de imidoilo. Adicionalmente, si se desea, se puede hacer uso del bromuro de imidoilo correspondiente.

En la Etapa 3 del procedimiento, el cloruro de imidoilo anterior se convierte a un compuesto de tetrazolilpenam de la fórmula XX,



en la que R^{20} es trifenilmetilo y R^2 es como se define previamente. Esta transformación comprende tratar el cloruro de imidoilo en un solvente inerte a la reacción con una cantidad aproximadamente equimolar, o a veces un pequeño exceso, de un ión de azida. La mezcla de reacción se almacena después aproximadamente a la temperatura ambiente durante varias horas, por ejemplo, durante toda la noche, hasta que la conversión a tetrazol quede substancialmente completa. Hay una amplia variedad de fuentes de iones de azida que pueden ser operativos en este procedimiento, tales como la azida de trimetilsililo, azida de trietilsililo, azida de potasio y de sodio, azida de tributilamonio, azida de N,N-dimetilanilinio, azida de N-metilmorfolinio y azida de piridinio; y azida de tetrametilguanidinio. Los solventes apropiados en los casos en los que la fuente de ión de azida es una azida de trialquilsililo o una azida de amonio trisubstituida, son el

cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y solventes aprióticos dipolares tales como N-metilpirrolidona. En las reacciones en las que una sal de metal de ácido hidrazoico constituye la fuente de ión de azida, los solventes aprióticos dipolares se convierten en el tipo de solvente de elección. El aislamiento del producto se logra utilizando métodos estándares. Cuando un hidrocarburo clorado de bajo punto de ebullición es el solvente, la mezcla de reacción se lava con álcali diluido y luego el solvente orgánico se evapora eliminándolo. Cuando el solvente es un solvente apriótico dipolar, la mezcla de reacción se diluye con un gran exceso de álcali diluido y luego después del ajuste apropiado del pH, el producto se aísla por la extracción del solvente.

Los compuestos de la fórmula XX en los que R^{20} es trifenilmetilo se convierte a los correspondientes compuestos 6-amino(XX, $R^{20}=H$) por tratamiento con un ácido tal como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido acético, ácido propiónico, ácido cloroacético o ácido trifluoroacético. La reacción normalmente se lleva a cabo disolviendo el material de partida en un solvente apropiado y añadiendo aproximadamente dos cantidades equimolares del reactivo del ácido aproximadamente a la temperatura ambiente. La reacción queda completa dentro de

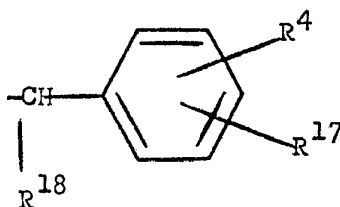
aproximadamente 1 hora, y el producto está presente en el medio de reacción en la forma de la sal de adición de ácido que corresponde al reactivo ácido utilizado. Los solventes apropiados son éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, acetato de butilo, hexano, ciclohexano, benceno, metanol, etanol y butanol. Un procedimiento preferido comprende el uso de ácido *p*-toluensulfónico en acetona puesto que el ácido *p*-toluensulfónico del producto se precipita a menudo.

Los compuestos de la fórmula XX en los que R²⁰ es hidrógeno se convierten después a derivados de acilo de la fórmula III por la acilación con un derivado activado de un ácido carboxílico, tal como un cloruro de ácido, un anhídrido mezclado, o un éter activado o un intermedio reactivo formado por el ácido y dicitclohexilcarbodiimida u otro reactivo formador de ligadura de péptido. Un procedimiento de acilación típico comprende reaccionar la 6-aminotetrazolilpenam de la fórmula XX, en la que R²⁰=H, con un solvente inerte a la reacción, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de butilo, acetona metiletilcetona, o *N,N*-dimetilformamida, con una cantidad equimolar de un cloruro de ácido apropiado, de preferencia cloruro de fenacetilo o

cloruro de fenoxiacetilo, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -40°C y aproximadamente 30°C , y de preferencia a una temperatura de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 10°C . El producto se aísla por métodos estándares por medio de la evaporación de la mezcla de reacción hasta secarse y el tratamiento del residuo con un solvente inmiscible en agua y agua. El producto acilado si es insoluble, se filtra; de otra forma, se ajusta el pH de la fase acuosa a un valor apropiado y la fase que contiene el producto se separa y se evapora.

Los materiales de partida de las fórmulas III y IV en los que R^2 y R^3 son cada una de ellas hidrógeno, se preparan a partir de los compuestos de la fórmula XX, en los que R es H, por la eliminación del grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam seguido por la acilación de los compuestos resultantes de la fórmula XX, en los que $\text{R}^2 = \text{R}^2\text{O}=\text{H}$, por medio de los métodos descritos anteriormente. El método preferido de acilación en tal caso es por medio de un cloruro ácido R^1COCl . El cloruro de ácido se añade a una solución del reactivo XX, en el que $\text{R}^2 = \text{R}^2\text{O}=\text{H}$, en agua y un solvente miscible en agua a una temperatura comprendida entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 30°C . El pH se mantiene a entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por la adición de hidróxido de sodio o de potasio. El producto se aísla por medio de procedimientos conocidos.

La eliminación del grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam, R^2 , de los compuestos de la fórmula XX en los que R es H, puede lograrse por medio de los métodos previamente descritos. El procedimiento preferido emplea un compuesto de la fórmula XX en el que R^{20} es hidrógeno y R^2 es



y especialmente p-metoxibenzilo, por tratamiento con ácido trifluoroacético, de preferencia en la presencia de un alcoxibenceno tal como anisol, fenetol o vetratrol. La reacción convenientemente se lleva a cabo disolviendo el material de partida en un pequeño volumen de ácido trifluoroacético, conteniendo anisol, manteniendo la solución a una temperatura en la gama comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 70°C, y de preferencia entre aproximadamente 30°C y 40°C, hasta que la reacción quede substancialmente completa y luego precipitando el producto por la adición de un no solvente. El producto puede ser recuperado después por filtración, luego acilado con cloruro de ácido, R^1COCl , como se describe anteriormente para

Producir los compuestos de las fórmulas III ó IV en los que R^2 y R^3 , respectivamente, son hidrógeno y R^1 es como previamente se define. Los productos obtenidos de esta manera pueden ser utilizados para proporcionar materiales de partida para el procedimiento de la invención de acuerdo con el Esquema A por medio de los procedimientos de silylación descritos anteriormente, o puede ser convertido a un tetrazol substituido con alcanoiloximetilo, alcanoiloxietilo o ftalidilo para utilizarse en el Esquema C.

Los materiales de partida empleados cuando el procedimiento de la invención se lleva a cabo de acuerdo con el Esquema C, se preparan por la alquilación del compuesto correspondiente de las fórmulas III ó IV en el que R^2 y R^3 , respectivamente, son hidrógeno y R^1 es un grupo acilo como se define previamente, con un haluro de alcanoiloximetilo, alcanoiloxietilo o ftalidilo. Los haluros preferidos son los de alcanoiloximetilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono de 1-(alcanoiloxi)etilo que tienen de 4 a 9 átomos de carbono y haluros de ftalidilo.

En este contexto, el término "haluro" tiene la intención de abarcar yoduro, bromuro y cloruro. La reacción se lleva a cabo convenientemente disolviendo una sal de tetrazolato del compuesto mencionado de las fórmulas III ó IV, en las que R^2 y R^3 son cada una de ellas hidrógeno, en

un solvente orgánico polar apropiado, tal como N,N-dimetilformamida, y luego añadiendo una cantidad aproximadamente equimolar del haluro de alcanoiloximetilo. Cuando la reacción se prepara esencialmente hasta que quede completa, el producto se aísla por medio de técnicas estándar. A menudo es suficiente simplemente diluir el medio de reacción con un exceso de agua, y luego ajustar el pH hasta un valor apropiado. Si el producto se precipita, se extrae en un solvente orgánico inmiscible en agua y luego se recupera por medio de la evaporación del solvente. El valor al que debe ajustarse el pH variará de acuerdo con la estructura del sustituyente R^1 , pero aproximadamente es un valor que será fácilmente conocido a las personas hábiles en el arte. Las sales del material de partida que comúnmente se utilizan son las sales de metal alcalino, tales como las sales de sodio y de potasio, y las sales de amina terciaria, tales como las sales de trietilamina, N-etilpiperidino, N,N-dimetilanilina y N-metilmorfolina. La reacción usualmente se lleva a cabo aproximadamente a la temperatura ambiente, y el periodo de tiempo necesario para llegar a completar varía de acuerdo con una variedad de factores, tales como la concentración de los reactivos y la reactividad de dichos reactivos. De esta forma, cuando se considera el compuesto halógeno, el yoduro reacciona más rápidamente que el bromuro, el

que a su vez reacciona 'más rápidamente que el cloruro. De hecho, es costumbre, cuando se utiliza un compuesto de cloro, añadir hasta un equivalente molar de un yoduro de metal alcalino. Esto tiene el efecto de acelerar la reacción, y se postula que esta técnica trae un intercambio de halógeno, con lo que se genera in situ parte del compuesto de yodo más reactivo. Con referencia en forma más completa a los factores anteriores, se usan muy comúnmente tiempos de reacción de varias horas, por ejemplo que abarcan toda la noche. Como se explicó anteriormente, para cualquier sustituyente R^1 determinado, los compuestos de las fórmulas III y IV en los que R^2 y R^3 son cada una de ellas hidrógeno, coexisten en mezcla de equilibrio, y se ha encontrado que el producto crudo obtenido de la alquilación de esta mezcla también comprende una mezcla. La mezcla consiste de productos monoalquilados en los que el grupo alcanoiloximetilo recién introducido está colocado o bien en la posición N-1 o bien en la posición N-2 del radical de tetrazol. La relación de los productos varía de acuerdo con variedades de factores, tales como la estructura del penam, la estructura del agente alquilante, y las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo la reacción. En algunos casos puede producirse un isómero casi exclusivamente. Aun cuando esta mezcla de los productos puede separarse por medios convencionales, por ejemplo por

medio de cromatografía, ambos isómeros tienen propiedades antibacterianas.

Los haluros de alcanoiloxialquilo o bien son compuestos conocidos, o pueden ser preparados por medio de procedimientos conocidos (Ulich y Adams, Journal of the American Chemical Society, 43, 662 (1921); Daehne et al., Journal of Medicinal Chemistry, 13, 607 (1970)).

En seguida se proporcionan ejemplos ilustrativos del procedimiento de esta invención y preparaciones representativas para hacer los materiales de partida requeridos.

EJEMPLO 1

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

A un matraz conteniendo 35.9 gramos (0.10 mol) de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam disuelto en una mezcla de 150 mililitros de cloroformo y 50 mililitros de piridina y enfriado a 0°C, se añadieron 10.9 gramos (0.10 mol) de cloruro de trimetilsililo. El baño de enfriamiento se removió y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas para lograr una solución de tetrazol protegido por trimetilsililo. La solución resultante se enfrió hasta una temperatura comprendida entre -10 y -15°C y se añadieron 21.9 gramos

(0.105 mol) de pentacloruro de fósforo durante un periodo de 15 minutos con agitación. La mezcla resultante se dejó agitando durante dos horas adicionales a esta temperatura para producir una solución de cloruro de imino. Se añade después una mezcla de 20 mililitros de piridina en 50 mililitros de metanol, gota a gota, durante un periodo de 15 minutos, mientras se mantiene la mezcla de reacción en la temperatura dentro de la gama de -10° y -15°C . La agitación se continúa durante otras dos horas para obtener una solución del éter imínico. Después de enfriar la solución agitada hasta una temperatura de -30°C , se añaden, en porciones durante un periodo de 30 minutos, 25.0 gramos (0.12 mol) de clorhidrato de cloruro de D-2-amino-2-fenilacetilo (Hardcastle y colaboradores, Journal of Organic Chemistry, 31, 897, (1966)) y la agitación se continúa a esta temperatura durante toda la noche.

Se añade después una mezcla fría de 200 mililitros de agua y 5.0 mililitros de piridina y la mezcla de reacción resultante se deja calentar hasta 0°C , y se agita durante una hora a una temperatura comprendida entre 0° y -5°C , luego se deja reposar y las capas se separan. La fase acuosa se ajusta a un pH de 4.4 con hidróxido de amonio frío concentrado, luego se extrae con 100 mililitros de CHCl_3 fresco. La fase acuosa se filtra para remover la

materia en partículas luego se hace pasar a través de un lecho de 55 x 5.0 centímetros de Sephadex LH-20 formado en agua. La columna se eluye con agua y las fracciones se observan por cromatografía de capa delgada. Las fracciones del producto combinado se concentran hasta aproximadamente 75 mililitros y se dejan reposar en el frío. El producto se cristaliza y se recoge por filtración, se lava con agua fría y se seca para producir un buen rendimiento de 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam puro.

Cuando se utiliza una cantidad equivalente de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam en lugar del 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam, los resultados son substancialmente iguales.

EJEMPLO 2

6-(3-fenil-5-metil-4-isoxazolcarboxamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se disuelven 3.174 gramos (0.010 mol) de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam, en una mezcla de 20 mililitros de diclorometano y 2.5 mililitros de piridina. La solución se enfría a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C y el grupo de tetrazol se silila por la adición de 1.10 gramos de cloruro de trimetilsililo.

Después de agitar durante 90 minutos a una temperatura de 25°C, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de -10°C y se añade 1.0 mililitros de cloruro de tionilo, gota a gota, con agitación durante un periodo de 15 minutos. Después de agitar durante dos horas a una temperatura de -10°C, la solución de cloruro de imino se trata con 15 mililitros de etanol y la mezcla se agita a una temperatura comprendida entre -10° y 15°C durante 3 horas adicionales. La solución del éter imínico se enfría adicionalmente a -25°C y se añaden, gota a gota, durante un periodo de 20 minutos, 2.7 gramos de cloruro de 3-fenil-5-metil-4-isoxazolcarbonilo y la mezcla resultante se agita durante un periodo de dos horas a una temperatura de -25°C. La mezcla de reacción se vacía sobre 350 mililitros de agua helada y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos mientras se deja calentar hasta la temperatura ambiente. La solución se ajusta hasta un pH de 2 y se extrae con cloruro de metileno, los extractos se secan (Na_2SO_4), se filtran y el filtrado se evapora al vacío para producir una goma cruda. La goma se disuelve en 50 mililitros de acetato de etilo y se añaden 1.13 gramos de N-etilpiperidina. Después de filtrar a través de Celite, el filtrado se enfría después de lo cual se cristaliza el compuesto del título como la sal de N-etilpiperidina.

Cuando se utiliza una cantidad equivalente de

6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam en vez del 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam, los resultados son substancialmente iguales.

Cuando se utiliza una cantidad equivalente de quinolina, isoquinolina o lutidina en lugar de la piridina en el ejemplo anterior, la reacción procede de la misma manera.

EJEMPLO 3

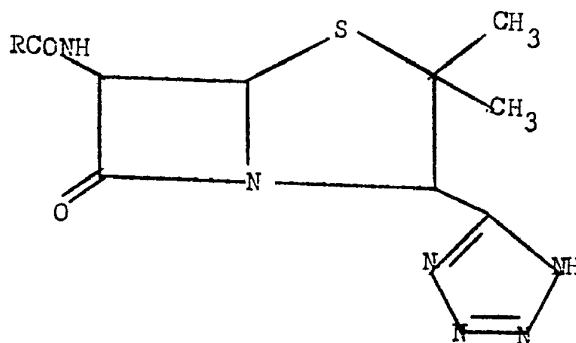
Se repiten los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2 utilizando cloruro de trietilsililo, cloruro de tripropilsililo, cloruro de tributilsililo o hexametildisilazano en vez del cloruro de trimetilsililo substancialmente con los mismos resultados.

EJEMPLO 4

Cuando se lleva a cabo el procedimiento del Ejemplo 1 empleando cantidades equivalentes de fosgeno o cloruro de tionilo en vez del pentacloruro de fósforo los resultados quedan substancialmente sin cambios. De manera similar, cuando se emplean cantidades equivalentes de pentacloruro de fósforo o de fosgeno en el procedimiento del Ejemplo 2 para reemplazar el cloruro de tionilo, los resultados quedan substancialmente sin cambios.

EJEMPLO 5

Cuando se repiten los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2 y se utiliza cloruro de D-2-amino-2-fenil acetilo y cloruro de 3-fenil-5-metil-4-isoxazolcarbonilo en lugar de una cantidad equivalente del clorhidrato de cloruro del ácido apropiado o el cloruro del ácido apropiado en cada caso, se producen los siguientes compuestos.



R

CH₃-
CH₂CH₂-
CH₂=CH-
Ciclohexilo
C₆H₅-
4-ClC₆H₄
3-BrC₆H₄-
2-FC₆H₄

R

2-furilmetilo
5-tetrazolilmetilo
4-CNC₆H₄CH₂-
CH₃(CH₂)₁₀-
CH₃(CH₂)₄CH=CH-
CH₂=CH(CH₂)₈-
CH₂=CH(CH₂)₉-
C₆H₅SCH₂

EJEMPLO 5 (continúa)

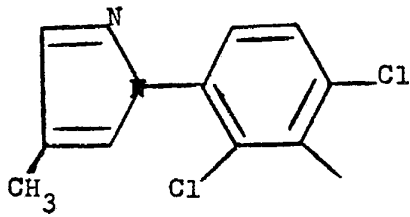
<u>R</u>	<u>R</u>
$C_6H_5CH_2-$	$C_6H_5OCH_2-$
$C_6H_5CH_2CH_2-$	2-tienilmetilo
4- $CH_3C_6H_4CH_2-$	3-furilmetilo
4- $(CH_3)_2CHC_6H_4CH_2-$	2,6- $(CH_3CH_2O)_2C_6H_3-$
3- $ClC_6H_4CH_2-$	2-etoxinaftilo
3,5- $Br_2C_6H_3CH_2-$	2-n-butoxinaftilo
2,6- $(CH_3O)_2C_6H_3-$	4-isotiazolilo
4- $ClC_6H_4OCH_2$	cicloheptilmetilo
2-tienilo	ciclohex-3-enilmetilo
3-tienilmetilo	1-pirazolilmetilo
1-pirrolilmetilo	pirrolilmetilo
1,2,4-triazol-1-ilmetilo	ciclohex-3-enilmetilo
3-sidnonilmetilo	ciclohept-1-enilmeti- lo
2,4-dimetiltiazol-5-il-metilo	2-imidazolilo
$BrCH_2-$	5-metiltiazol-2-il- metil
Cicloheptatrienilo	3-metilpirrol-2-il- metilo
C_6H_5CH- CH_2CH_3	4- $ClC_6H_4CH_2-$
4-piridilo- SCH_2	3- $CH_3CC_6H_4CH_2-$
	$NH_2COCH=CH-$

EJEMPLO 5 (continúa)

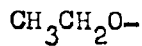
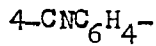
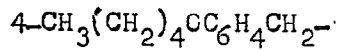
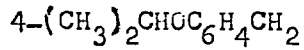
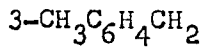
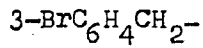
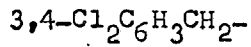
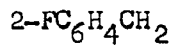
R



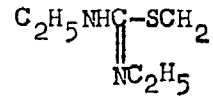
1-tetrazolilmetilo



ciclobutilo



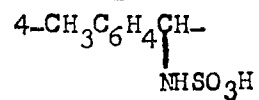
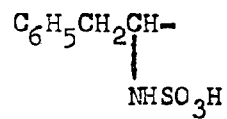
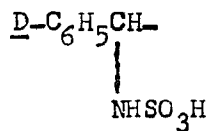
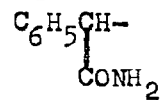
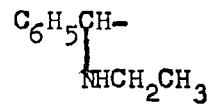
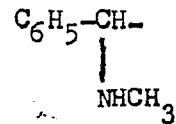
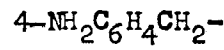
R



2-piridilmetilo

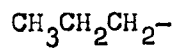
3- "

4- "



EJEMPLO 5 (continúa)

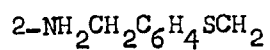
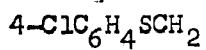
 R



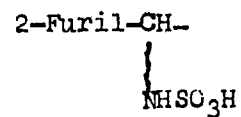
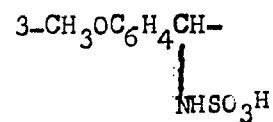
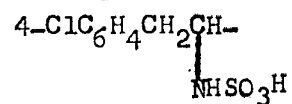
ciclopentilo

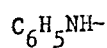
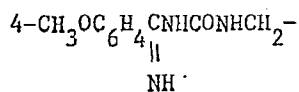
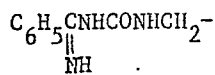
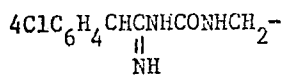
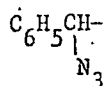
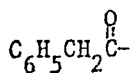
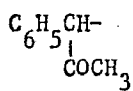
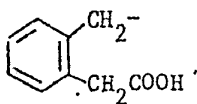
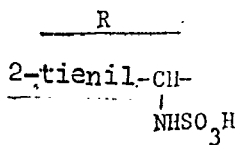
1,4-ciclohexadienilo

2-tetrazolilmetilo



 R

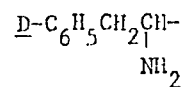
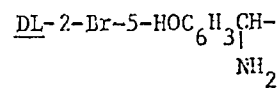
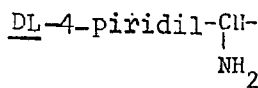
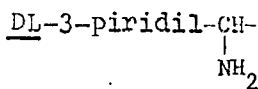
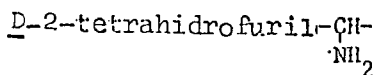
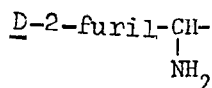
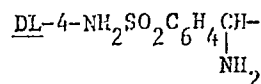
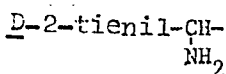
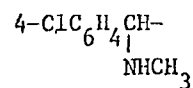
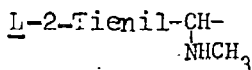
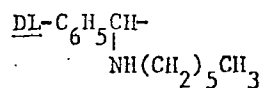
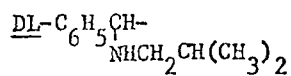
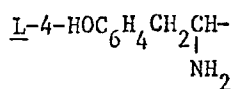
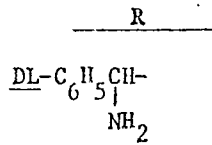
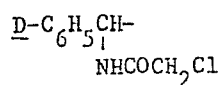
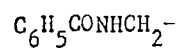




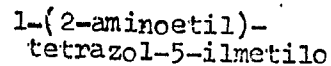
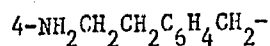
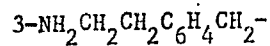
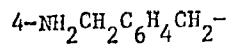
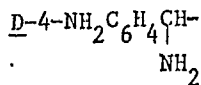
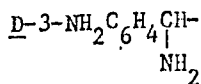
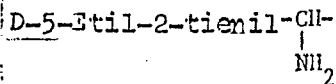
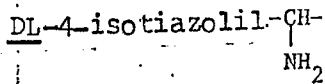
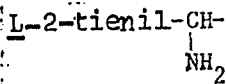
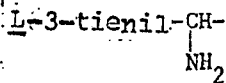
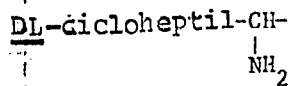
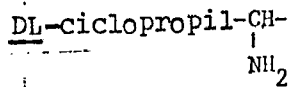
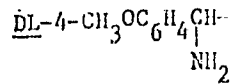
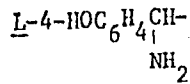
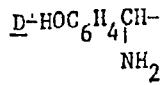
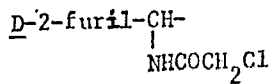
5-Metil-3-(2-clorofenil)-
4-isoxazolilo

5-Metil-3-(2-cloro-6-
fluorofenil)-4-isoxazolilo

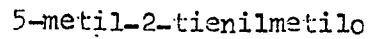
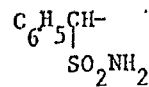
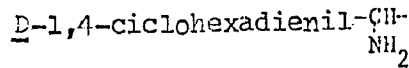
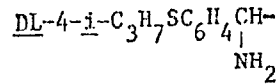
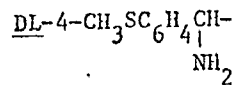
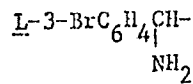
5-Metil-3-(2,6-dicloro-
fenil)-4-isoxazolilo



R



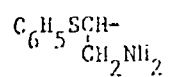
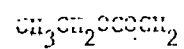
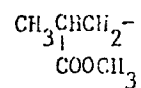
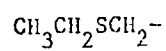
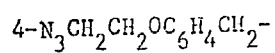
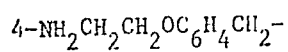
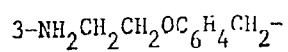
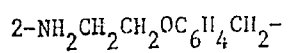
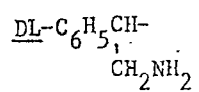
R



R

2-(2-Aminoetil)-
tetrazol-5-ilmetilo

1-Aminociclohexilo



Los cloruros de ácido utilizados en este ejemplo se preparan a partir de los ácidos correspondientes, utilizando métodos bien conocidos en el arte (Buehler and Pearson "Survey of Organic Syntheses", Wiley-Interscience, 1970, páginas de 859 a 867). Se prepara ácido 2-(Cicloheptil)-acético y ácido 2-(Ciclohex-1-enil)acético a partir de los nitrilos correspondientes (que son artículos de comercio) por hidrólisis, utilizando los métodos explicados por Buehler y Pearson (citado anteriormente, páginas de 752 a 753). El ácido 2-(ciclohex-3-enil)acético se prepara por medio del método de Boehme, Journal of Organic Chemistry 26, 2107 (1961). Los ácidos 2,6-dialcoxibenzoicos se preparan de acuerdo con las enseñanzas de Doyle, y colaboradores en Journal of the Chemical Society (Londres), 1453 (1962), y los ácidos 2-alcoxi-1-naftoicos de acuerdo con la Patente Británica número 880,400. El ácido 2-(3-Sidnonil)acético se prepara por medio del método de Stewart, Chemistry and Industry (Londres), 1411 (1961). El ácido 2-(3-tienil)acético, el ácido 2-(2-furil) acético el ácido 2-(3-metil-2-tienil)acético, el ácido 2-(1-pirazolil)acético, el ácido 2-(1,2,4-triazol-1-il)acético, el ácido 2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acético, el ácido 2-(N-metilpirrolil)acético, y el ácido 2-(1-pirrolil)acético se preparan por los métodos explicados en la Patente Belga número 618,663.

Los clorhidratos de cloruro de ácido de partida de los aminoácidos se preparan por medio del método de Hardcastle y colaboradores, Journal of Organic Chemistry, 31, 897 (1966). Aquellos aminoácidos que son descritos en la literatura se preparan por los procedimientos publicados. Los nuevos alfa-aminoácidos se preparan a partir de los correspondientes aldehídos a través de una síntesis de Strecker, cuyas técnicas son explicadas por Greenstein y Winitz en "Chemistry of Amino Acids", John Wiley and Sons, Incorporated, Nueva York/Londres, 1961, páginas de 698 a 700 y en las referencias citadas en dicho libro. La síntesis de Strecker produce DL-aminoácidos que se resuelven a sus isómeros ópticos por medios convencionales (consúltese Greensteins y Winitz, citados anteriormente, páginas de 715 a 755; Nishimura y colaboradores, Nippon Kagaku Zasshi, 82, 1688 (1961); Chemical Abstracts, 58, 11464 (1963); y la Patente Belga número 795,874). Véase también la Patente Británica número 1, 221,227.

El 5-(3-piridil)hidantoino se prepara por medio del método de Henze y Knowles Journal of Organic Chemistry, 19, 1127 (1954), y se hidroliza a ácido 2-amino-2-(3-piridil)acético por medio del método descrito por Davis y colaboradores, Archives Biochem And Biophys, 87, 88 (1960) para el 4-isómero correspondiente.

El ácido 2-(N-Metilamino)-2-fenilacético y los

ácidos estructuralmente similares se preparan por medio del método de Araga y colaboradores, Nippon Kagaku Zasshi, 86, 111 (1965); Chemical Abstracts, 62, 16365 (1965).

Los ácidos isoxazolcarboxílicos se preparan por medio de los métodos de Long y colaboradores, Journal of the Chemical Society (Londres), 5838 (1963); y la Patente de los Estados Unidos número 2,996,501.

El ácido DL-3-amino-2-fenilpropiónico se prepara por medio del método de Testa y colaboradores, Annalen der Chemic, 614, 167 (1958) y los ácidos (piridiltio) acéticos por los métodos descritos en la Patente Holandesa número 6.912.855; la Patente Alemana número 1,225,178; Chemical Abstracts, 65, 18565d (1966); y Kato y colaboradores, Bull. Chem. Soc. Japón, 39, 1248 (1966); Chemical Abstracts, 65, 13681b (1966). Los ácidos l-aminocicloalcanocarboxílicos se preparan por medio del método de Alburn y colaboradores, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 586 (1967).

El ácido 2-(2-[2-Aminoetoxi]fenil)acético se prepara por medio del método descrito en la Patente de los Estados Unidos número 3,759,905.

El ácido 2-(2-[aminometil]feniltio)acético por medio del método de la Patente de los Estados Unidos número 3,766,176.

La preparación del ácido 2-sulfamoil-2-fenil-acético se describe en la Patente Británica número 1,067,965. El ácido 2-Azido-2-fenilacético y el cloruro del ácido correspondiente, como lo describe Ekstrom y colaboradores, Acta Chemica Scandinavica, 19, 281 (1965).

EJEMPLO 6

6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-metoxibenzil]tetrazol-5-il)penam

6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-metoxibenzil]carbamoil)-penam. A una pasta agitada de 216 gramos (1.0 mol) de ácido 6-aminopenicilánico en 1500 mililitros de cloroformo anhidro se añaden 278 mililitros de trietilamina, y la mezcla se agita después a la temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución transparente. Esto requiere aproximadamente 15 minutos. La solución se enfría hasta aproximadamente 0°C y luego se añaden 306 gramos de cloruro de trifenilmetilo. La agitación se continúa a una temperatura aproximada de 0°C durante un periodo de 30 minutos, y luego a la temperatura ambiente durante 24 horas adicionales. La mezcla se enfría a una temperatura de 0°C nuevamente, y se añaden 14 mililitros de trietilamina, seguido por 95 mililitros de clorofornato de etilo. Durante este procedimiento la temperatura se eleva hasta aproximadamente 15°C, y se forma un precipitado. Para

facilitar la agitación se añaden 200 mililitros adicionales de cloroformo. La agitación se continúa durante 30 minutos. Luego, a una temperatura aproximada de 0°C, se inyectan 50 mililitros de 4-metoxibenzilamina (obtenible de Aldrich Chemical Company, Inc.) dentro del medio de reacción, por debajo de la superficie del solvente. A intervalos de 10 minutos, se inyectan tres alícuotas adicionales de 4-metoxibenzilamina (35 mililitros, 25 mililitros, y 21 mililitros) a la reacción, de manera similar. El volumen total de la 4-metoxibenzilamina añadida es 131 mililitros. El baño de enfriamiento se remueve, y la reacción se agita durante una hora adicional. La solución de cloroformo se lava sucesivamente con 5 porciones de 2,000 mililitros de agua y una porción de 2,000 mililitros de agua salina saturada. El cloroformo finalmente se seca utilizando sulfato de sodio anhidro.

El examen de la mezcla de reacción en este punto por espectroscopía de resonancia magnética nuclear, revela que la conversión a la amida está completamente aproximadamente en un 85 por ciento. De conformidad, la solución de cloroformo se enfría en un baño de hielo y se añaden 21 mililitros de trietilamina, seguido después de aproximadamente 5 minutos, por 14.2 mililitros de cloroformato de etilo. Después de 15 minutos adicionales, se añaden 9.8 mililitros de 4-metoxibenzilamina, y luego después

de otros 5 minutos otros 9.8 mililitros adicionales de 4-metoxibenzilamina. La reacción se concentra al vacío dando el 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-[4-metoxibenzil]carbamoil)penam, como un sólido blanco.

6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(cloro-[N-(4-metoxibenzil)-imino]metil)penam. La amida descrita anteriormente se disuelve en 480 mililitros de piridina, y luego se enfría la solución hasta una temperatura aproximada de -5°C . A esta solución se añaden, gota a gota con agitación durante un periodo aproximado de 10 minutos, 108 mililitros (1.48 mol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se deja calentar después lentamente hasta la temperatura ambiente durante 21 horas adicionales. Se remueven o se eliminan todos los componentes volátiles al vacío dejando el cloruro de imino crudo como un sólido amorfo. El espectro de resonancia magnética nuclear (CHCl_3) de este producto muestra bandas de absorción a 4.7 ppm (singlete, C-3 hidrógeno), 4.65 ppm (singlete, hidrógenos de benzilo), 4.30-4.60 ppm (multiplete, hidrógenos C-5 y C-6), 3.75 ppm (singlete, hidrógenos de metoxi), 1.57 ppm (singlete, hidrógenos de metilo C-2), y 1.38 ppm (singlete, hidrógenos de metilo C-2).

6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[4-metoxibenzil]tetrazol-5-il)penam. El cloruro de imino descrito

anteriormente se redissuelve en 500 mililitros de cloroformo y luego la solución se enfría a una temperatura aproximada de -5°C sobre un baño de hielo. A la solución se añaden después, con agitación, 160 mililitros de azida de trimetilsililo (obtenible de Aldrich Chemical Company, Incorporated). Después de dejarla que se caliente hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agita durante 22 horas adicionales. Luego se enfría hasta aproximadamente 0°C y se añaden 2,000 mililitros de una solución de hidróxido de sodio 1.5N , seguido por hidróxido de sodio 1.5N adicional suficiente como para hacer llegar el pH de la solución acuosa hasta 6.0. La fase acuosa se separa, y la fase de cloroformo se lava sucesivamente con 5 porciones de 2,000 mililitros de agua y una porción de 500 mililitros de agua salina saturada. El cloroformo se seca después por filtración a través de sulfato de sodio anhidro, y finalmente se concentra hasta secarse. El residuo se tritura con 1,000 mililitros de éter; y luego se filtra. Esto produce 150 gramos del producto crudo, punto de fusión entre 174 y 178°C . El producto crudo se purifica por redisolución en cloroformo y filtrando la solución a través de gel de sílice de calidad cromatográfica. El cloroformo se elimina por evaporación al vacío, y el residuo se tritura nuevamente con éter. Esto produce 128 gramos de 6-(trifenilmetilamino)2,2-dimetil-3-

(1-[4-metoxibenzil]tetrazol-5-il)penam como un sólido color canela claro, con punto de fusión de entre 193 y 195°C. El espectro infrarrojo (disco de KBr) del producto muestra una banda de absorción a 1,790 centímetros⁻¹ (carbonilo beta-lactama). El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) muestra bandas de absorción a 7.25 ppm (multiplete, hidrógenos aromáticos), 5.50 ppm (singlete amplio, hidrógenos de benzilo), 5.05 ppm (singlete, hidrógeno C-3), 4.40 ppm (singlete amplio, hidrógenos C-5 y C-6), 3.80 ppm (singlete, hidrógenos de metoxi), 1.45 ppm (singlete, hidrógenos de metilo C-2) y 0.70 ppm (singlete, hidrógenos de metilo C-2).

EJEMPLO 7

6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[4-metoxibenzil]tetrazol-5-il)penam

A una pasta agitada de 143 gramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[4-metoxibenzil]tetrazol-5-il)penam en 1,000 mililitros de acetona seca se añaden 45.0 gramos de monohidrato de ácido p-toluensulfónico, a la temperatura ambiente. Los sólidos se disuelven lentamente, dando una solución transparente. Después de aproximadamente 15 minutos, el producto comienza a precipitar. La agitación se continúa durante 45 minutos

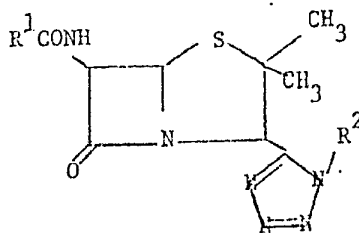
adicionales después de que comienza a aparecer el producto, y luego se filtra una primer cosecha del producto y se lava con cloroformo. La acetona se evapora hasta secarse, y se forma una pasta del residuo sólido durante 45 minutos en 300 mililitros de cloroformo. Esto da una segunda cosecha del producto. Las dos cosechas se combinan, se forma una pasta de ella durante una hora en 1,000 mililitros de cloroformo, se filtra se seca al vacío para dar 123 gramos de p-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-(4-metoxibenzil)tetrazol-5-il)penam, punto de fusión entre 174 y 175.5°C. El espectro de infrarrojo (disco de KBr) del producto muestra una banda de absorción a $17,95 \text{ cm}^{-1}$. El espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d_6) muestra bandas de absorción a 7.20 ppm (multiplete, hidrógenos aromáticos), 5.8 ppm (multiplete, hidrógenos de benzilo, hidrógenos C-5 e hidrógenos C-3), 5.20 ppm (doblete, hidrógeno C-6), 3.75 ppm (singlete, hidrógenos de metoxi), 2.35 ppm (singlete, hidrógenos de metilsulfonato), 1.70 ppm (singlete, hidrógenos de metilo C-2) y 0.85 ppm (singlete, hidrógenos de metilo C-2).

Una pasta de 106.9 gramos (0.20 mol) de la sal anterior de p-toluensulfonato en 1500 mililitros de agua, se enfría a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, y el pH se ajusta hasta 7 con hidróxido de sodio 2N. A ésta

se añaden después 34.0 gramos (0.22 moles) de cloruro de fenilacetilo recién destilado, en porciones, mientras el pH de la mezcla de reacción se mantiene en la gama comprendida entre 5.5 y 7.5 por la adición de una solución de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se agita durante una hora a un pH de entre 6.5 y 7.5 después de que la adición queda completa. Una muestra de la mezcla de reacción sobre cromatografía de capa delgada indica que la reacción ha quedado substancialmente completa. El compuesto titular se aísla por la extracción con CH_2Cl_2 se secan los extractos sobre Na_2SO_4 y la evaporación de solvente a presión reducida hasta un pequeño volumen. Se redissuelve en CH_2Cl_2 y se añade hexano, gota a gota, para precipitar el producto. Se filtra y se lava con éter isopropílico.

EJEMPLO 8

Se prepararon los siguientes compuestos repitiendo los procedimientos de los Ejemplos 6 y 7, con excepción de que donde se indica, la 4-metoxibenzilamina del Ejemplo 6 se reemplazó por una cantidad equimolar de la amina requerida y el cloruro de acetilfenilo en el Ejemplo 7 se reemplazó por una cantidad equivalente de cloruro de fenoxiacetilo.



cuando R¹ es C₆H₅CH₂-:

<u>R²</u>	<u>R²</u>
C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CHCH ₃
2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CHCH ₃
4-(CH ₃) ₂ CHOC ₆ H ₄ CH ₂ -	4-ClC ₆ H ₄ CH(CH ₂) ₂ CH ₃
3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CHC ₆ H ₅
2,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	3-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	2-furilmetilo
4-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	3-furilmetilo
3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂
4- <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄ CH ₂ -	2-tienilmetilo
4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ CH ₂ -	3-tienilmetilo
(C ₆ H ₅) ₂ CH-	

R²

- 3-ClC₆H₄CH₂-
- 3-Cl,4-CH₃OC₆H₃CH₂-
- 4-IC₆H₄CH₂-
- 4-BrC₆H₄CH₂-
- 4-FC₆H₄CH₂-

R²

- 2-CH₃COOC₆H₄CH₂-
- 4-CH₃COOC₆H₄CH₂-
- 4-(n-C₆H₁₃COOC₆H₄CH₂-
- 4-HCOOC₆H₄CH₂-
- 4-CH₃COOCH₂OC₆H₄CH₂-
- 4-(n-C₆H₁₃CH₂OC₆H₄CH₂-

cuando R¹ es C₆H₅OCH₂-:

R²

- 2-(4-CH₃OC₆H₄)C₆H₄CH₂-
- 4-(4-CH₃C₆H₄)C₆H₄CH₂-
- 4-CH₃OC₆H₄CH₂-
- 3-CH₃CH₂OC₆H₄CH₂-
- 3-CH₃C₆H₄CH₂-
- C₆H₅CH₂-
- 4-C₆H₅CH₂OC₆H₄CH₂-
- 2-furilmetilo
- 3-furilmetilo
- 4-(n-C₅H₁₁O)C₆H₄CH₂-

R²

- 5-metil-2-tienilmetilo
- 5-metil-2-furilmetilo
- 2-furilmetilbenzilo
- 3,5-Cl₂C₆H₃CH₂-
- 3-Cl,4-CH₃CH₂OC₆H₃CH₂-
- 4-(n-C₆H₁₃OCH₂)C₆H₄CH₂-

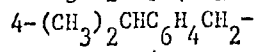
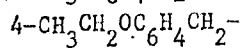
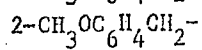
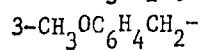
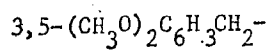
R²

- 4-C₆H₅CH₂OC₆H₄CH₂-
- 4-(iso-C₄H₉OC₆H₄CH₂-
- 2-CH₃CH₂OCH₂OC₆H₄CH₂-
- 4-CH₃OCH₂OC₆H₄CH₂-
- 4-(n-C₄H₉OC₆H₄CH₂-
- 3-CH₃OC₆H₄CH₂-
- 4-ClC₆H₄CH₂-

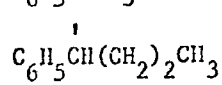
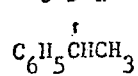
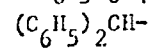
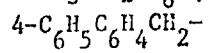
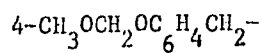
R²

- 4-n C₆H₁₃OCH₂OC₆H₄CH₂-
- 4-CH₃CH₂C₆H₄CH₂-
- 4-NO₂C₆H₄CH₂-
- 4-FC₆H₄CH₂-
- 3,5-Cl₂C₆H₃CH₂-
- 4-BrC₆H₄CH₂-
- 4-IC₆H₄CH₂-
- 4-(n-C₆H₁₃)C₆H₄CH₂-
- 4-(n-C₆H₁₃COO)C₆H₄CH₂-
- 4-HCOOC₆H₄CH₂-

R²



R²



EJEMPLO 9

6-(D-2-Amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-
3-(1-[4-metoxibenzil]tetrazol-5-il)penam

A una mezcla de 20 mililitros de diclorometano en 5 mililitros de N,N-dimetilanilina, se añaden 5.0 gramos de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[4-metoxibenzil]tetrazol-5-il)penam. Después de agitar durante 15 minutos, la solución resultante se enfría a una temperatura comprendida entre -10 y -15°C, y se añaden, en porciones durante un periodo de 20 minutos, 2.5 gramos de pentacloruro de fósforo y la mezcla resultante se agita durante un periodo de 1 1/2 hora adicionales. A esta solución de cloruro de imino, se añaden, gota a gota durante un periodo de 20 minutos mientras se agita, 20 mililitros de metanol, y la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene en -15°C. La agitación a esta temperatura se continúa durante un periodo de 2 1/2 horas adicionales. A la solución del éter imínico que se forma de esta manera, se añaden 5.0 mililitros de N,N-dimetilanilina y la solución se enfría adicionalmente hasta una temperatura comprendida entre -30 y -35°C. A esta temperatura se añaden 2.5 gramos de clorhidrato del cloruro del ácido D-2-amino-2-fenilacético en 3 porciones durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se deja agitando después

durante dos horas y se deja reposar durante toda la no
che a una temperatura comprendida entre -20 y -25°C .

Se añaden después 3 mililitros adicionales de
N,N-dimetilanilina seguido por 20 mililitros de agua helada. La mezcla resultante se agita vigorosamente mientras se deja que la temperatura se eleve a entre 0 y -5°C . Las capas se dejan separar y la capa de diclorometano se lava con 10 mililitros de agua helada y las capas acuosas se combinan y se ajustan hasta un pH de 3. La solución se concentra después al vacío sin calentamiento externo hasta que el volumen se ha reducido a entre 10 y 15 mililitros. Se añade después NH_4OH frío concentrado a una temperatura comprendida entre 0 y -5°C para hacer llegar el pH a 9. La mezcla resultante se extrae después con 3 x 30 mililitros de diclorometano frío, los extractos se combinan y se lavan con agua fría y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y luego se evaporan hasta secarse al vacío. El residuo se disuelve en etanol seco, se enfría a 0°C y se hace pasar cloruro de hidrógeno anhidro a través de la mezcla. La mezcla resultante se mantiene a una temperatura de 0°C durante un periodo de dos horas, se filtra, se lava con acetona fría y se seca para obtener el compuesto del título como la sal de clorhidrato.

EJEMPLO 10

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

Se disuelven 5.3 gramos del producto del Ejemplo 9 en 100 mililitros de acetato de etilo recién destilado. A esta solución se añaden 5 mililitros de trietilamina y 2.5 gramos de paladio al 10 por ciento sobre carbón activo. La mezcla resultante se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica. Después de dos horas la hidrogenólisis queda completa. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se evapora hasta secarse a presión reducida. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de agua y se ajusta hasta un pH de 5.2. La solución resultante se deja reposar en frío durante toda la noche, el sólido que se precipita se filtra, se lava con una pequeña cantidad de acetona fría y se seca para dar un buen rendimiento del compuesto titular como el trihidrato puro.

EJEMPLO 11

6-(D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido)-2,2-
dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se disuelven 5.70 gramos de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-(benziloxibenzil)tetrazol-5-il)penam en una mezcla de 35 mililitros de tolueno y 2.5 mililitros de piridina. La solución resultante se enfría a una temperatura de -25°C, se añaden 2.0 gramos de cloruro de tionilo, gota a

gota, durante un periodo de 10 minutos, y la mezcla resultante se agita durante dos horas a esta temperatura. SE añade 1 mililitro adicional de piridina seguido por la adición, gota a gota, de 20 mililitros de n-propanol durante un periodo de 15 minutos y a una temperatura de entre -25 y -20°C y la mezcla de reacción se agita durante tres horas adicionales. Luego la solución se enfría a -40°C y se añaden 3.4 gramos de clorhidrato de cloruro del ácido D-2-amino-2-(4-benziloxifenil)acético en porciones durante un periodo de 30 minutos y la mezcla de reacción se agita durante dos horas y media adicionales y se deja reposar durante toda la noche a una temperatura de -25°C.

A la mañana siguiente se añaden 25 mililitros de agua helada y la mezcla resultante se agita vigorosamente mientras se calienta hasta 0°C. La mezcla de reacción se trabaja como se describe en el Ejemplo 9 para obtener el 6-(D-2-amino-2-[4-benziloxifenil]acetamido))-2,2-dimetil-3-(1-[benziloxibenzil]tetrazol-5-il)penam que luego se reacciona con hidrógeno catalizado con paladio sobre carbón activo como se describe en el Ejemplo 10, para obtener el compuesto del título que se precipita de agua a un pH de 6.6

EJEMPLO 12

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

A una mezcla de 20 mililitros de tricloroetileno y 5 mililitros de piridina, se añaden 5.0 gramos de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[4-metoxibenzil]tetrazol-5-il)penam. Después de agitar durante 15 minutos la solución resultante se enfría hasta una temperatura de -35°C , se añaden 3.0 gramos de pentacloruro de fósforo, en porciones, aproximadamente en un periodo de 30 minutos, y la mezcla resultante se agita durante dos horas adicionales. Se añade, gota a gota, a una temperatura de -50°C , una mezcla de 30 mililitros de *n*-butanol seco y 2 mililitros de piridina, y se añade en porciones, durante un periodo de 20 minutos, 2.0 gramos de cloruro del ácido 2-ciclohexilacético. La mezcla de reacción se deja agitando durante 3 horas y se deja reposar durante toda la noche a una temperatura comprendida entre -45°C y -35°C .

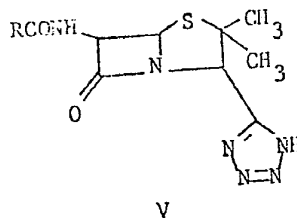
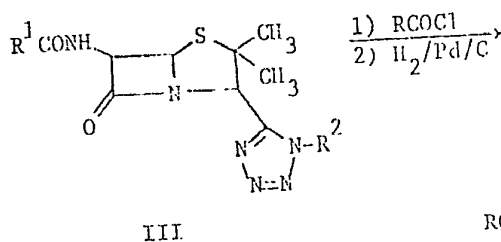
Se añade un incremento de 1.0 mililitros de piridina seguida por 30 mililitros de agua helada y la mezcla resultante se agita vigorosamente mientras se deja que la temperatura se eleve a entre 0° y -5°C . La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 25 mililitros de tricloroetileno. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y luego se secan sobre sulfato de sodio anhidro.

Los extractos secos se evaporan hasta secarse al vacío para obtener el 6-(2-ciclohexilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[4-metoxibenzil]tetrazol-5-il)penam, con alta pureza y buen rendimiento.

6 gramos del producto anterior se disuelven en 150 mililitros de etanol de calidad de reactivo y se añaden 5 gramos de paladio al 5 por ciento sobre carbón activo. La mezcla resultante se somete a hidrógeno a una temperatura de 25°C y a una presión de 1.406 kilogramos por cm² durante una hora y media. El catalizador se remueve por filtración, el filtrado se evapora al vacío hasta aproximadamente 25 mililitros y se guarda a una temperatura de 5°C durante toda la noche. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con etanol frío para dar un buen rendimiento del compuesto del título con alta pureza.

EJEMPLO 13

Se repiten los procedimientos de los Ejemplos 9, 10, 11 y 12, comenzando en cada caso con el compuesto apropiado de la estructura III que contiene los grupos R¹ y R² indicados, y empleando el cloruro de ácido apropiado o el clorhidrato de cloruro de ácido apropiado, RCOCl, para obtener los siguientes productos de la estructura V.



R	R ¹	R ²
CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ COOC ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₃ (CH ₂) ₇ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₃ (CH ₂) ₁₁ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₂ =C(CH ₃)-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
(CH ₃) ₂ C=CH-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{CH}-\text{CH}- \\ \\ \text{Ciclopentilmetilo} \end{array}$	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -
ciclohexilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-furilmetilo
cicloheptilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-furilmetilo
3-ciclohexenilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-CH ₃ CH ₂ COOC ₆ H ₄ CH ₂ -
1-Ciclohexenilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(<i>iso</i> -C ₃ H ₇ O)C ₆ H ₄ CH ₂ -
		4-HOC ₆ H ₄ -CH ₂ -

R	R ¹	R ²
2-(CH ₃ O)C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
2,6-(C ₂ H ₅ O) ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-furilmetil- benzilo
2,6-(C ₃ H ₇ O) ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(n-C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
2,6-(C ₄ H ₉ O) ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ COOC ₆ H ₄ CH ₂ -
2-Metoxinaftilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
2-n-Butoxinaftilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
2-Imidazolilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(n-C ₆ H ₁₃ O)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
3-Sidnonilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -
1-Pirazolilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-furilmetilo
1,2,4-Triazol-1-il-metilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
1-Metilpirrol-2-ilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
1-Pirrolilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
1-Aminociclohexilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
CNCH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
5-Metil-3-fenil-4- isoxazolilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
4-Piridilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
4-Piridil-CH NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
1-Tetrazolilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ CH ₂ -
4-Pirimidinilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	(C ₆ H ₅) ₂ CH-
D-C ₆ H ₅ -CH- OH	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -
D-4-HOC ₆ H ₄ -CH- OH	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -CH ₂ -
2-HOCH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
4-HOCH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
C ₆ H ₅ O-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(n-C ₆ H ₁₃)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-Cl, 4-Cl, 3,4-Cl ₂ OC ₆ H ₃ CH ₂ -

R	R ¹	R ²
4-NH ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -
2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -NH ₂ CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -
2-Piridilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₃
3-Piridilmetilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
4-NH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₃
L-Aminociclobutilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -
L-Aminocicloheptilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-Cl,4-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₃ CH ₂ -
3-CH ₃ NHC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ CH-C ₆ H ₄ CH ₂ -
4-CH ₃ (CH ₂) ₂ -NHC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-IC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -3-HOC ₆ H ₄ CH ₂ - NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OCH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -3,4-(HO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ - NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(n-C ₆ H ₁₃)C ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ - NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>L</u> -4-HOC ₆ H ₄ CH ₂ - NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ - NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(n-C ₆ H ₁₃ O)C ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -3-Cl-4-HOC ₆ H ₃ CH ₂ - NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ - NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -

<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
<u>DL</u> -3-ClC ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ CH ₂ -
<u>DL</u> -3-NO ₂ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -4-NH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -4-FC ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-HCOOC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -2-Tetrahydrofuril-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -3-Piridil-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-ClC ₆ H ₅ CHCH ₂ CH ₂ CH ₃
<u>DL</u> -2-Br-5-HOC ₆ H ₃ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
NH ₂ CH ₂ - <u>D</u> -(CH ₃) ₂ CH-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ - C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ - 2-(4-CH ₃ OC ₆ H ₄)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
<u>D</u> -C ₆ H ₅ CH ₂ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-(4-CH ₃ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
<u>D</u> -3-Indolil-CH ₂ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ COOC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -3-BrC ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	3-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -

<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
<u>L</u> -3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -4-(<u>iso</u> -C ₃ H ₇)C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -
<u>D</u> -4-(<u>n</u> -C ₅ H ₁₁)C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -4-(<u>iso</u> -C ₃ H ₇ O)C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-Furilmetilo
<u>D</u> -3-(<u>n</u> -C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-furilmetilo
<u>DL</u> -4-(<u>n</u> -C ₅ H ₁₁ O)C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(<u>n</u> -C ₅ H ₁₁ O)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
<u>DL</u> -3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -Ciclopropil-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -Ciclopentil-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -Ciclohexil-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -Cicloheptil-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -

<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
$\underline{\text{D-CH}_3\text{CH-}}$ NH_2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$
$\underline{\text{D-CH}_3\text{CH}_2\text{CH-}}$ NH_2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$
$\underline{\text{D-CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH-}}$ NH_2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$
$\underline{\text{DL-CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH-}}$ NH_2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$	$4\text{-(CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$
$\underline{\text{DL-CH}_3\text{CH}=\text{CH-}}$ NH_2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$	$3\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$
$\underline{\text{D-3-HOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH-}}$ NH_2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2^-$	$4\text{-C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$
$\underline{\text{D-4-HOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH-}}$ NH_2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2^-$	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$
$4\text{-NH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2^-$	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$
$3\text{-NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2^-$	$4\text{-(n-C}_6\text{H}_{13}\text{OCH}_2\text{O)-}$ $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2^-$	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$
5-Tetrazolimetilo	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2^-$	$4\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$
2-(2-Aminoetil)tetrazol- 5-ilmetilo	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2^-$	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$

EJEMPLO 14

6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1- γ -etoxicarbonil γ tetrazol-5-il)penam

(A) 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-etoxicarbonil-carbamoil)penam.

A una solución agitada de 4.58 gramos (10 milimoles de ácido 6-(Trifenilmetilamino)penicilánico y 1.45 mililitros (10 milimoles) de trietilamina, en 75 mililitros de acetonitrilo, se añaden 1.15 gramos (10 milimoles) de isocianato de etoxicarbonilo disuelto en 5 mililitros de acetonitrilo. La solución resultante se agita a una temperatura aproximada de 25°C durante un periodo de 16 horas, y luego el solvente se elimina por evaporación al vacío. El residuo se redissuelve en cloroformo, y la solución de cloroformo se lava sucesivamente con agua, una solución de bicarbonato de sodio y una solución de cloruro de sodio. La solución de cloroformo se seca después utilizando sulfato de magnesio anhidro y se evapora al vacío. El residuo se redissuelve nuevamente en cloroformo, y la solución de cloroformo se lava con ácido clorhídrico diluido, se seca utilizando sulfato de magnesio, y nuevamente se evapora al vacío. Esto da el producto crudo, que se purifica por cromatografía utilizando gel de sílice como absorbente y eluyendo la columna con cloroformo que contiene 4 por ciento por volumen de

etanol. El rendimiento final del 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-[etoxicarbonil]carbamoil)-penam es 2.54 gramos (48 por ciento de rendimiento).

(B) 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[etoxi-carbonil]tetrazol-5-il)penam

A una solución agitada de 529 miligramos (1 milimol) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-[etoxicarbonil]carbamoil)penam y 240 miligramos (3 milimoles) de piridina, en 25 mililitros de cloruro de metileno, se añaden 208 miligramos (1 milimol) de pentacloruro de fósforo a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante un periodo de media hora y luego a una temperatura aproximada de 25°C durante dos horas. Los solventes y el exceso de piridina se remueven por evaporación al vacío, y el residuo se redisuelve en 15 mililitros de cloroformo. Esta última solución de cloroformo se enfría a 0°C, y se añaden 0.47 gramos (3 milimoles) de azida de tetrametilguanidinio en diferentes porciones pequeñas con agitación. La agitación se continúa durante un periodo de dos horas a la temperatura ambiente, y luego a la mezcla de reacción se añaden 15 mililitros adicionales de cloroformo seguido por 30 mililitros de agua. El pH se ajusta hasta 6.5, y luego la capa de cloroformo se remueve. La solución de cloroformo se lava con agua seguida por agua salina, y luego se

seca utilizando sulfato de sodio anhidro. La remoción del solvente por evaporación al vacío produce el 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[etoxicarbonil]tetrazol-5-il)penam crudo. El producto crudo se purifica adicionalmente por cromatografía utilizando gel de sílice.

(C) 6-Amino-2,2-dimetil-3-(1-[etoxicarbonil]tetrazol-5-il)penam

A una solución agitada de 2.2 gramos (4 milimoles) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[etoxicarbonil]tetrazol-5-il)penam en 40 mililitros de acetona se añaden 760 miligramos de monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico, a la temperatura ambiente. Los sólidos se disuelven lentamente, dando una solución transparente. La agitación se continúa durante un periodo adicional de dos horas. Y el solvente se evapora al vacío. Se forma una pasta del residuo con éter, se filtra y se seca para producir el *p*-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-[etoxicarbonil]tetrazol-5-il)penam.

(D) Una pasta de 25.1 gramos (0.05 mol) de la sal anterior de *p*-toluensulfonato en 400 mililitros de agua se enfría a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, y el pH se ajusta a 7 con hidróxido de sodio 2N. A esto se añaden después 8.5 gramos (0.055 mol) de cloruro de fenilacetilo

recién destilado en porciones, mientras se mantiene el pH de la mezcla de reacción en la gama comprendida entre 5.5 y 7.5 añadiendo una solución de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se agita durante una hora a un pH de entre 6.5 y 7.5 después de que se ha completado la adición. Una muestra de la mezcla de reacción sobre cromatografía de capa delgada indica que la reacción ha quedado substancialmente completa. El compuesto del título se aísla por medio de extracción con CH_2Cl_2 secando el exceso sobre Na_2SO_4 y la evaporación del solvente a presión reducida hasta un pequeño volumen. A la adición, gota a gota, de hexano hasta el punto de turbidez, se obtiene un precipitado que se aísla por filtración y se lava con éter isopropílico.

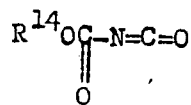
EJEMPLO 15

6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[etoxi-carbonil]tetrazol-5-il)penam

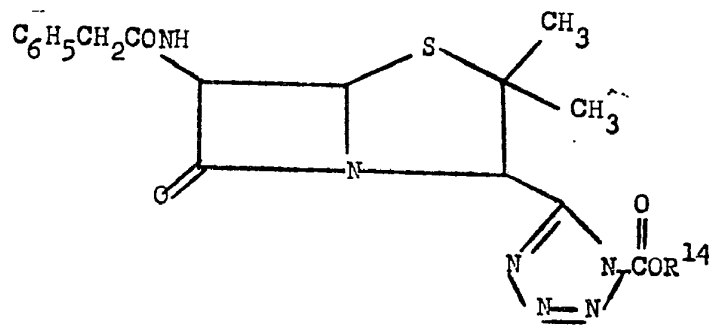
Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 14, utilizando una cantidad equivalente de cloruro de 2-fenoxiacetilo en lugar del cloruro de fenilacetilo en la Parte (D), se obtiene el compuesto del título con un buen rendimiento.

EJEMPLO 16

Comenzando con ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico y el isocianato requerido de la fórmula



y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, se preparan los siguientes compuestos de la estructura VI



(VI)

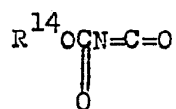
<u>R¹⁴</u>	<u>R¹⁴</u>
CH ₃ -	4-(n-C ₄ H ₉)C ₆ H ₄ -
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄ -
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -
C ₆ H ₅ CH ₂	3,4-(CH ₃ CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃ -
4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -

EJEMPLO 16 (continúa)

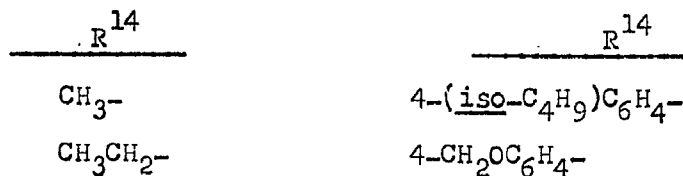
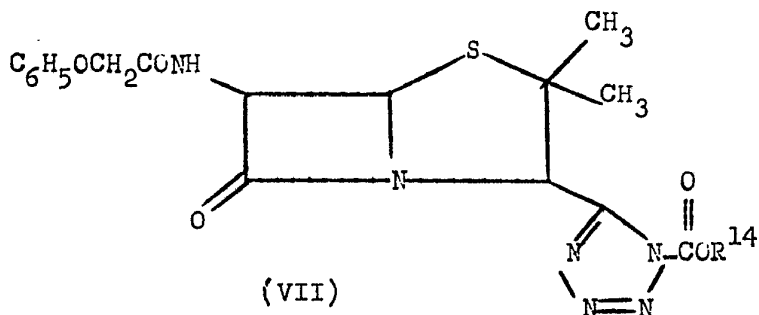


EJEMPLO 17

Comenzando con ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico y el isocianato requerido de la fórmula



y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, se preparan los siguientes compuestos de la estructura VII

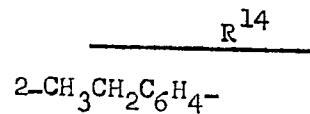
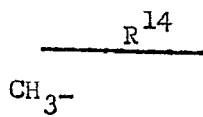
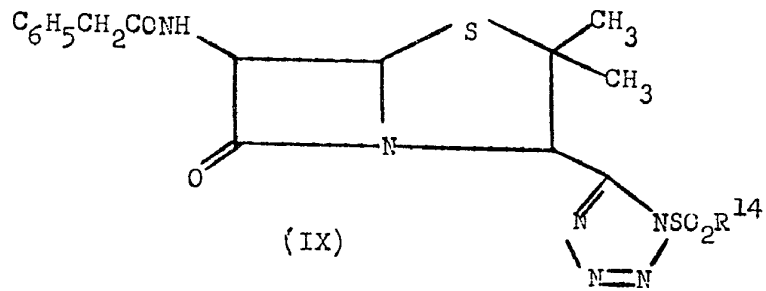


EJEMPLO 17 (continúa)

<u>R¹⁴</u>	<u>R¹⁴</u>
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	3,4-(CH ₃ CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃ -
(CH ₃ CH ₂) ₂ CH-	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃
C ₆ H ₅	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -
C ₆ H ₅ CH ₂ -	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -
4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-(<u>n</u> -C ₄ H ₉ O) ₂ C ₆ H ₄ -
4-FC ₆ H ₄ -	2-ClC ₆ H ₄ -
4-BrC ₆ H ₄ -	

EJEMPLO 18

Cuando se repite el Ejemplo 14 principiando con ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico y una cantidad equivalente del isocianato requerido de la fórmula R¹⁴-SO₂-N=C=O se substituye por el isocianato de etoxicarbonilo en la Parte A, se obtienen los siguientes compuestos de la estructura IX

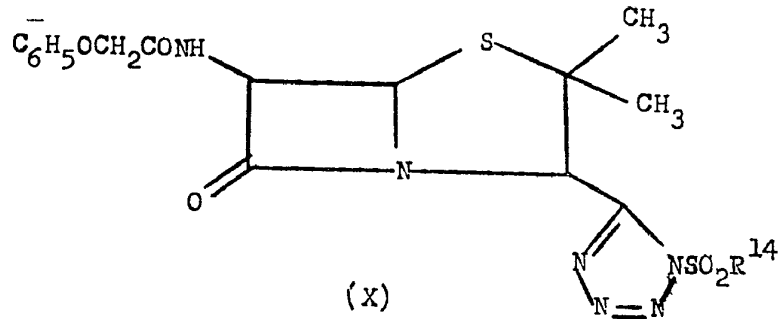


EJEMPLO 18 (continúa)

<u>R¹⁴</u>	<u>R¹⁴</u>
(CH ₃) ₂ CH-	3-(<u>n</u> -C ₄ H ₉)C ₆ H ₄ -
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-(<u>iso</u> -C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -
4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	3-CH ₃ -4-CH ₃ OC ₆ H ₃ -
3-FC ₆ H ₄ -	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ -
2-ClC ₆ H ₄ -	2-CH ₃ O-5-NO ₂ C ₆ H ₃ -
4-BrC ₆ H ₄ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ -

EJEMPLO 19

Quando se repite el Ejemplo 14, utilizando una cantidad equivalente del isocianato requerido de la fórmula R¹⁴SO₂N=C=O en lugar del isocianato de etoxicarbonilo en la parte A y una cantidad equivalente de cloruro de 2-fenoxiacetilo en lugar del cloruro de fenilacetilo de la Parte D, se obtienen los siguientes compuestos de la estructura X



R ¹⁴	R ¹⁴
CH ₃ -	2-CH ₃ C ₆ H ₄ -
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -
(CH ₃) ₂ CH-	4-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄ -
CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	4-(n-C ₄ H ₉)C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(iso-C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ -
4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ -
4-FC ₆ H ₄ -	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -
2-BrC ₆ H ₄ -	2-CH ₃ O-5-NO ₂ C ₆ H ₃ -

EJEMPLO 20

6-(D-2-amino-2-[2-tienil]acetamido)-2,2-dimetil-
3-(5-tetrazolil)penam

A un matraz conteniendo 4.38 gramos (0.01 mol) de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[etoxicarbonil]-tetrazol-5-il)penam, preparado por medio del método descrito

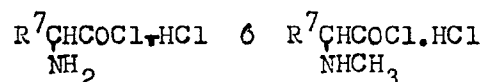
en el Ejemplo 14, disuelto en una mezcla de 30 mililitros de CHCl_3 y 5 mililitros de piridina y enfriada a una temperatura de -10°C , se añaden 2.4 gramos de pentacloruro de fósforo en porciones, a través de un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se agita durante una hora adicional mientras se enfría a una temperatura comprendida entre -20°C y 15°C . Se añade después una solución de 1 mililitro de piridina en 25 mililitros de n-propanol, gota a gota, durante un periodo de 30 minutos, y a una temperatura de -15°C . La mezcla de reacción se agita durante dos horas y media adicionales, y luego se enfría a una temperatura de -30°C . A esta temperatura, se añaden, en porciones y durante un periodo de 25 minutos, 2.4 gramos del clorhidrato del cloruro de ácido D-2-amino-2,2-(2-tienil)acético. La mezcla de reacción se deja agitando a una temperatura de -30°C durante un periodo de dos horas, y luego se deja reposar durante toda la noche a -20°C .

A la mañana siguiente se añaden 1 mililitro adicional de piridina, y luego 20 mililitros de agua helada y la mezcla resultante se agita rápidamente mientras se deja que la temperatura se eleve hasta 20°C . Las capas se separan y la capa orgánica se lava con 15 mililitros de agua helada. Las capas acuosas se combinan, se ajustan hasta un pH de 3, luego se concentran a presión reducida y a la

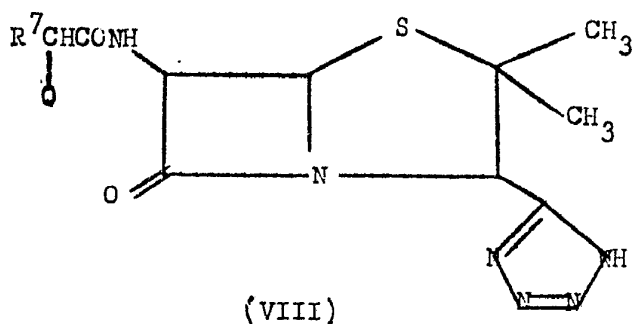
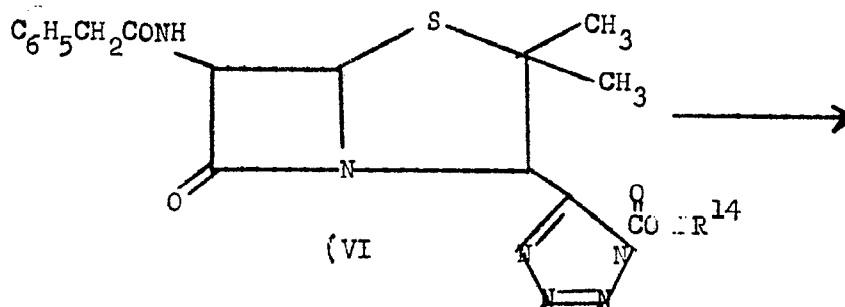
temperatura ambiente hasta que el volumen se reduce a 20 mililitros. SE añaden después 10 mililitros de tetrahidrofurano y el pH de la mezcla se ajusta hasta 9.5. Después de agitar durante 30 minutos a la temperatura ambiente, la solución se enfría sobre hielo y se ajusta el pH a 2. Se elimina el tetrahidrofurano por evaporación al vacío y el residuo acuoso se extrae con acetato de etilo, y luego con éter. Los extractos se desechan. El pH de la fase acuosa se eleva hasta 5.5, con lo que el producto comienza a cristalizarse. Después de granulación durante un periodo de dos horas, se obtiene el compuesto titular por filtración y se_cado.

EJEMPLO 21

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20 pero utilizando una cantidad equimolar del

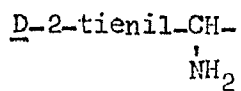
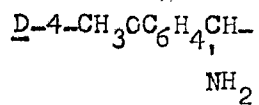
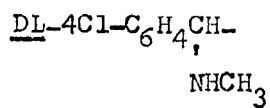
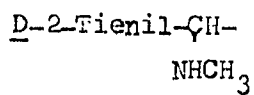
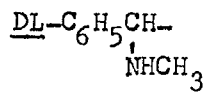
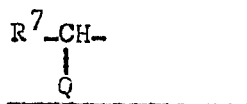


requeridas en lugar del clorhidrato del cloruro del ácido 2-amino-2-(2-tienil)acético y empleando en cada caso el compuesto apropiado de la estructura VI seleccionado del Ejemplo 16, como material de partida, se obtuvieron los siguientes compuestos de la estructura VIII en los que Q es -NH₂ o bien -NHCH₃



Q es $-\text{NH}_2$

δ $-\text{NHCH}_3$



R^{14}

CH_3

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$

$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-}$

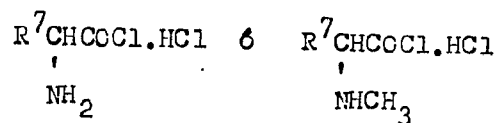
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-}$

$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$

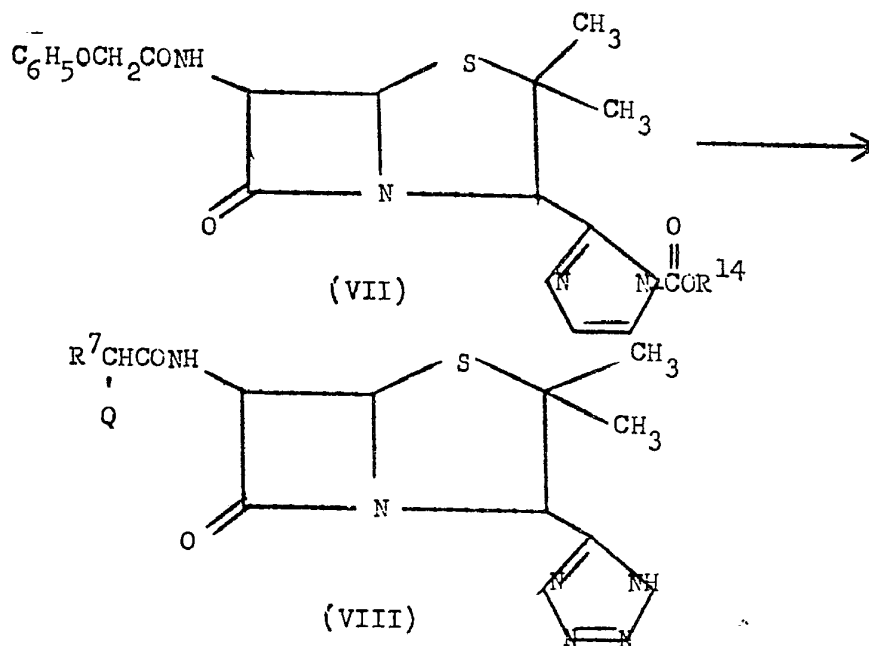
(1965). Los otros N-metilamino ácidos se preparan de manera análoga, utilizando el aldehído y la amina apropiados. Los clorhidratos del cloruro del ácido se preparan por medio del método de Hardcastle y colaboradores, Journal of Organic Chemistry, 31, 897 (1966).

EJEMPLO 22

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20 pero utilizando una cantidad equimolar del

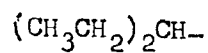
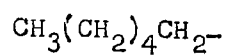
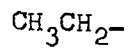
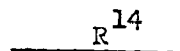
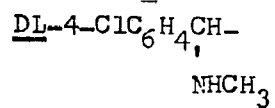
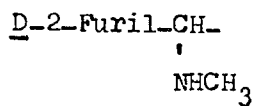
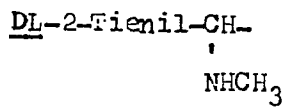
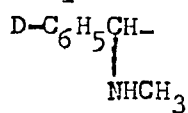
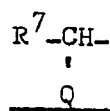


requeridas en vez del clorhidrato de cloruro de ácido 2-amino-2-(2-tienil)acético y empleando en cada caso el compuesto apropiado de la estructura VII seleccionado del Ejemplo 17 como material de partida, se obtienen los siguientes compuestos de la estructura VIII en los que Q es -NH₂ δ -NHCH₃



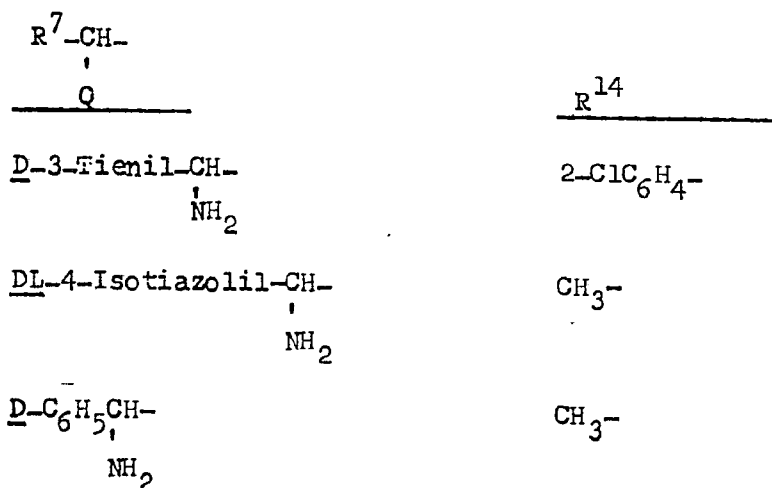
Q es -NH₂

δ -NHCH₃



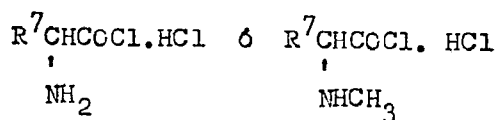
$\begin{array}{c} R^7-CH- \\ \\ \underline{Q} \\ D-4-CH_3OC_6H_4CH- \\ \underline{D}-4-FC_6H_4CH- \\ \\ NH_2 \\ \underline{D}-2-Furil-CH- \\ \\ NH_2 \\ \underline{D}-2-Tetraahidrofuril-CH- \\ \underline{DL}-3-Piridil-CH- \\ \\ NH_2 \\ \underline{DL}-2-Br-5-HOC_6H_3CH- \\ \\ NH_2 \\ \underline{D}-3-FC_6H_4CH- \\ \\ NH_2 \\ \underline{D}-(CH_3)_2CHCH- \\ \\ NH_2 \\ \underline{D}-C_6H_5CH_2CH- \\ \\ NH_2 \\ \underline{D}-3-Indolilmetilo \\ \underline{D}-3-NH_2C_6H_4CH- \\ \\ NH_2 \\ \underline{L}-4-HOC_6H_4CH- \\ \\ NH_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^{14} \\ \underline{\hspace{2cm}} \\ C_6H_5- \\ C_6H_5CH_2- \\ \\ 4-NO_2C_6H_4- \\ \\ 4-FC_6H_4- \\ 4-BrC_6H_4- \\ \\ 4-(iso-C_4H_9)C_6H_4- \\ \\ 4-CH_3OC_6H_4- \\ 3,4-(CH_3CH_2O)_2C_6H_3- \\ \\ 2,4-Cl_2C_6H_3- \\ \\ 2,4-(NO_2)_2C_6H_3- \\ 2,4-(CH_3)_2C_6H_3- \\ \\ 4-(n-C_4H_9O)C_6H_4- \end{array}$
--	--

EJEMPLO 22 (continúa)

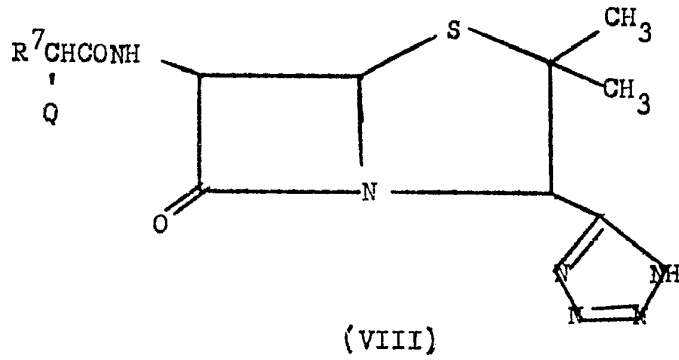
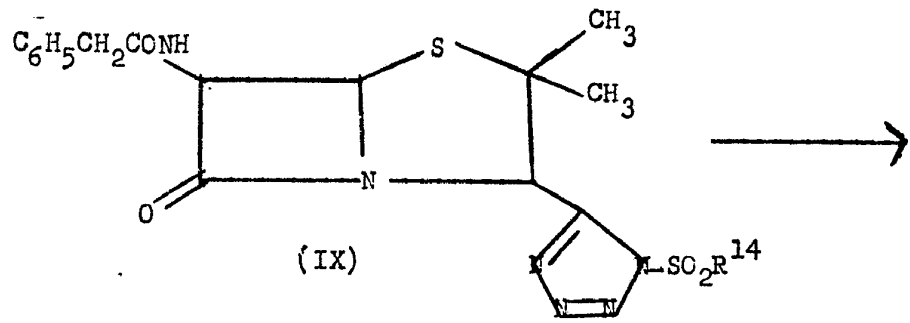


EJEMPLO 23

siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20, pero utilizando una cantidad equimolar del



requerido en vez del clorhidrato del cloruro del ácido 2-amino-2-(2-tienil)acético y empleando en cada caso el compuesto apropiado de la estructura IX seleccionado del Ejemplo 18 como material de partida, se obtienen los siguientes compuestos de la estructura VII I en los que Q es $-NH_2$ ó bien $-NHCH_3$



Q es $-\text{NH}_2$

'6 $-\text{NHCH}_3$

$\text{R}^7\text{-CH-}$
|
Q

L- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH-}$
|
 NHCH_3

DL-4-Piridil- CH-
|
 NHCH_3

DL-3-Fienil- CH-
|
 NHCH_3

L- $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH-}$
|
 NHCH_3

R^{14}

2- $\text{CH}_3\text{O-5-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3-$

$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$

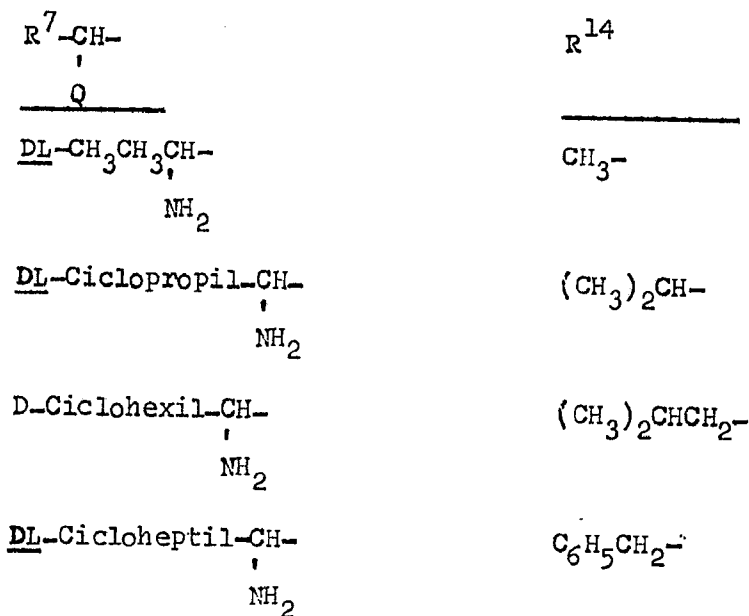
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$

2,4- $(\text{NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3-$

EJEMPLO 23 (continúa)

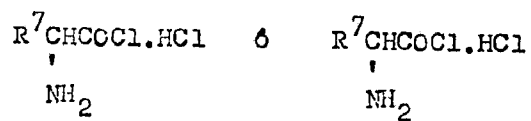
$\text{R}^7\text{-CH-}$ <u>Q</u>	R^{14}
<u>D-Ciclohexil-CH-</u> NHCH ₃	<u>2,4-Cl₂C₆H₃-</u>
<u>D-4-FC₆H₄-CH-</u> NHCH ₃	<u>3-CH₃-4-CH₃CC₆H₃-</u>
<u>DL-4-HOC₆H₄-CH-</u> NH ₂	<u>3-(<u>iso</u>-C₄H₉O) C₆H₄-</u>
<u>D-3-HOC₆H₄-CH-</u> NH ₂	<u>4-CH₃CC₆H₄-</u>
<u>DL-4-CH₃CC₆H₄-CH-</u> NH ₂	<u>3-(<u>n</u>-C₄H₉)C₆H₄-</u>
<u>DL-4-(CH₃)₂NC₆H₄-CH-</u> NH ₂	<u>2-CH₃CH₂C₆H₄-</u>
<u>D-3-Cl-4-HOC₆H₃CH-</u>	<u>4-BrC₆H₄-</u>
<u>L-4-ClC₆H₄-CH-</u> NH ₂ CH ₂ -	<u>2-ClC₆H₄</u> <u>3-FC₆H₄-</u>
<u>D-2-Br-5-HOC₆H₃-CH-</u> NH ₂	<u>4-NO₂C₆H₄-</u>
<u>L-3-Piridil-CH-</u> NH ₂	<u>C₆H₅-</u>
<u>L-2-Tetrahidrofuril-CH-</u> NH ₂	<u>C₆H₅-</u>

EJEMPLO 23 (continúa)



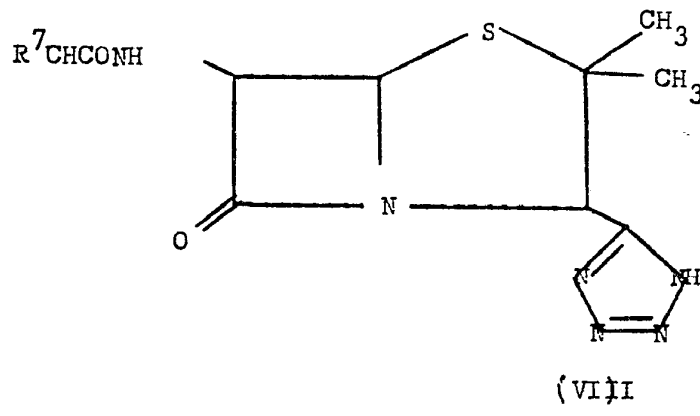
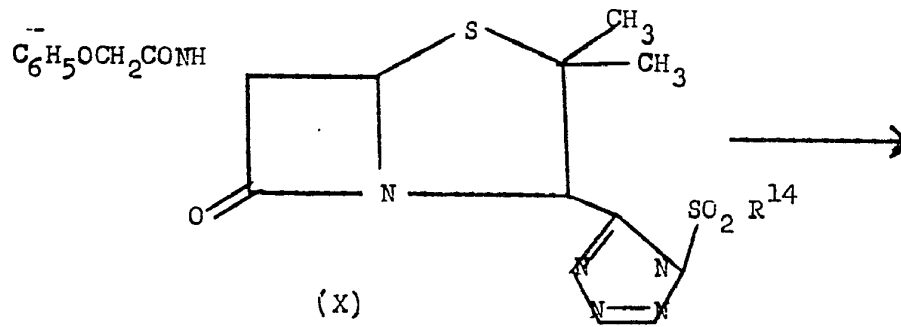
EJEMPLO 24

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20, pero utilizando una cantidad equimolar del



requeridos, en vez del clorhidrato del cloruro del ácido 2-amino-2-(2-tienil)acético y empleando en cada caso el compuesto apropiado de la estructura X seleccionado del Ejemplo 19 como material de partida, se obtienen los siguientes compuestos de la Estructura VIII en los que Q es $-NH_2$ ó $-NHCH_3$

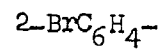
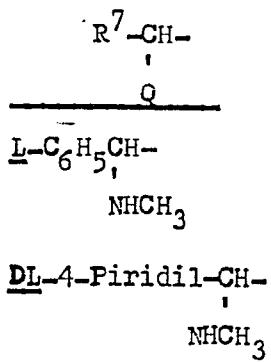
EJEMPLO 24 (continúa)



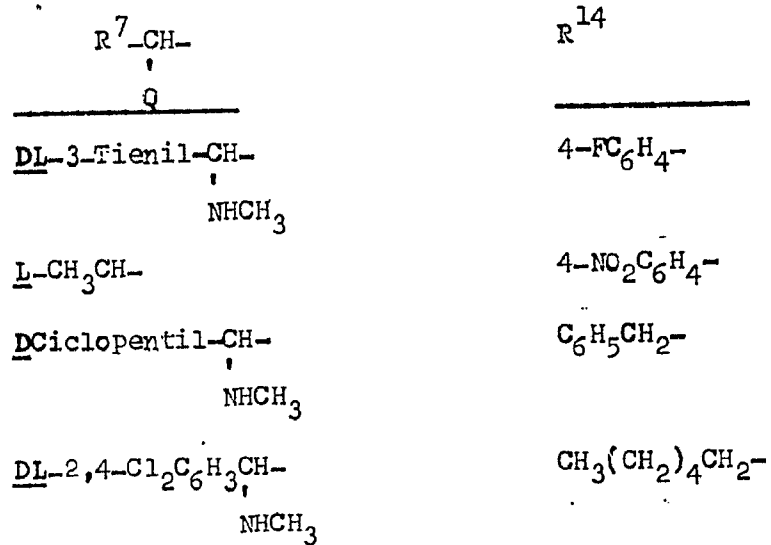
Q es $-\text{NH}_2$

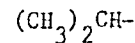
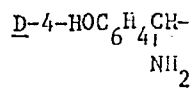
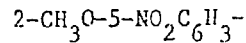
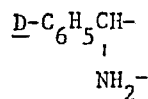
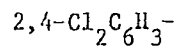
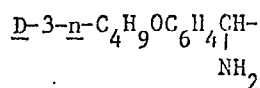
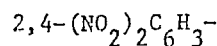
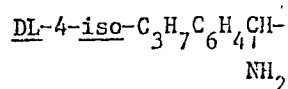
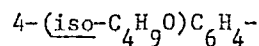
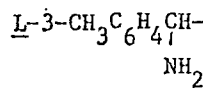
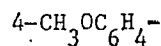
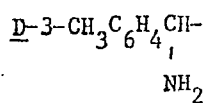
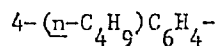
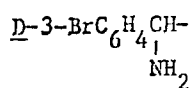
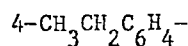
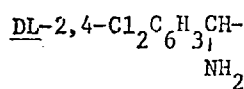
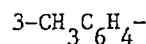
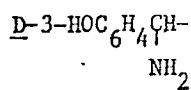
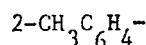
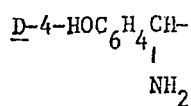
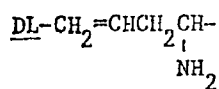
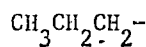
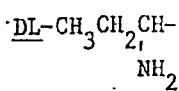
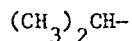
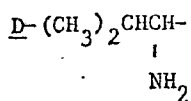
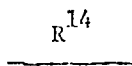
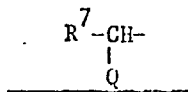
δ $-\text{NHCH}_3$

R^{14}



EJEMPLO 24 (continúa)





EJEMPLO 25

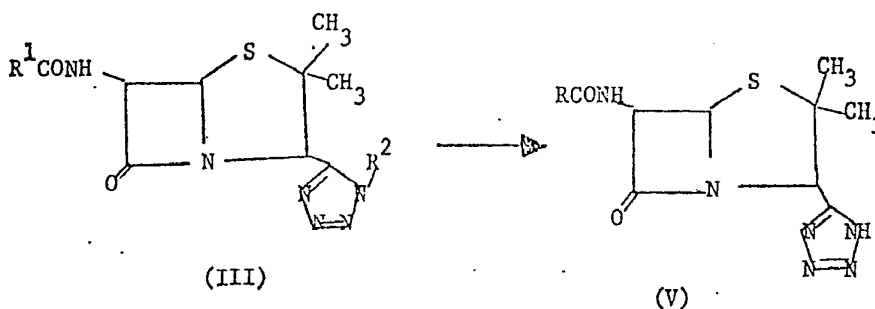
6-(2-[Feniltio]acetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Se reaccionan por medio del procedimiento del Ejemplo 20, 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-etoxycarbonil]tetrazol-5-il)penam, 0.01 mol, y cloruro de ácido 2-(feniltio)acético, 0.011 mol, con excepción de que después de que el extracto acuoso se ajusta a un pH de 9.5 y se agita durante un periodo de 30 minutos a la temperatura ambiente, el producto se aísla de la manera siguiente:

El volumen de tetrahidrofurano se elimina por evaporación al vacío y el residuo se divide entre agua y acetato de etilo a un pH de 9. Se desecha la capa de acetato de etilo. La fase acuosa se ajusta hasta un pH de 2.0 y se extrae con 3 x 50 mililitros de cloroformo. Los extractos de cloroformo se secan sobre Na₂SO₄ luego se concentran hasta aproximadamente 75 mililitros. Se añade, gota a gota, con agitación una solución de 1:1 de éter-hexano hasta que la precipitación del producto queda completa. El precipitado se filtra y se seca al vacío para obtener el compuesto del título con buena pureza y buen rendimiento.

EJEMPLO 26

siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, pero empleando cantidades equivalentes del cloruro del ácido requerido o el bromuro del ácido RCOX (en la que X es Cl, o Br) en lugar del cloruro del ácido 2-(feniltio)acético y empleando el compuesto apropiado de la estructura III como material de partida en cada caso, se obtienen de manera similar, los siguientes productos de la estructura V



R	R ¹	R ²
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-COOCH ₂ CH ₃
CH ₃ (CH ₂) ₅ -CH ₂ -	"	-COOCH ₃
CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH ₂ -	"	-COOCH ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₂ =CH-	"	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
CH ₂ =CH(CH ₂) ₉ CH ₂ -	"	-COOCH ₂ C ₆ H ₅
CH ₂ =CH(CH ₂) ₈ CH ₂ -	"	-COO-(4-NO ₂ C ₆ H ₄)
CH ₂ =CH(CH ₂) ₁₀ CH ₂ -	"	-COO-(2-FC ₆ H ₄)
Ciclopentilo	"	-COOCH ₂ CH ₃
Ciclobutilo	"	-COO-(3-BrC ₆ H ₄)
Ciclopropilo	"	-COOC ₆ H ₅
Ciclopropilmetilo	"	-COO-(4-[n-C ₄ H ₉]C ₆ H ₄)
Ciclobutilmetilo	"	-COO-(3-CH ₃ OC ₆ H ₄)
NH ₂ -C(=O)-CH-	"	-COO-(3-[CH ₃] ₂ CHC ₆ H ₄)
1-ciclohexenilmetilo	"	-COO(2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)
cicloheptatrienilo	"	-COO-(3,4-[CH ₃ CH ₂ O]C ₆ H ₃)

R	R ¹	R ²
1,4-Ciclohexadienilo	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-COO-(3,5-[CH ₃] ₂ C ₆ H ₃)
1-Aminociclobutilo 0	"	-COO-(4-Cl-5-CH ₃ C ₆ H ₃)
1-Aminocicloheptilo 0	"	-SO ₂ CH ₃
Cianometilo	"	-SO ₂ C ₆ H ₅
5-Metil-3-fenil-4-isoxazolilo	"	-SO ₂ -(4-NO ₂ C ₆ H ₄)
5-Metil-3-(2-clorofenil-4-isoxazolilo	"	-SO ₂ -(3-FC ₆ H ₄)
5-Metil-3-(2,6-dicloro-fenil)-4-isoxazolilo	"	-SO ₂ -(2-ClC ₆ H ₄)
5-Metil-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isoxazolilo	"	-SO ₂ -(4-BrC ₆ H ₄)
2-Metoxi-1-naftilo	"	-SO ₂ -(2-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄)
2-n-Butoxi-1-naftilo	"	-SO ₂ -(3-[n-C ₄ H ₉] ₂ C ₆ H ₄)
C ₆ H ₅ -	"	-SO ₂ -(4-CH ₃ OC ₆ H ₄)
C ₆ H ₅ OCH ₂ -	"	-SO ₂ -(3-[iso-C ₄ H ₉ O] ₂ C ₆ H ₄)
C ₆ H ₅ SCH ₂ -	"	-SO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-Sidnonilmetilo	"	-SO ₂ CH ₂ CH ₃
2-Tienilo	"	-SO ₂ CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
3-Tienilmetilo	"	-SO ₂ -(2,4-[NO ₂] ₂ C ₆ H ₃)
C ₆ H ₅ O-	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	-COOCH ₃
C ₆ H ₅ S-	"	-COOCH ₂ CH ₃
4-Piridiltio	"	-COOCH ₂ C ₆ H ₅
(4-Piridiltio)metilo	"	-COOC ₆ H ₅
2-Furilo	"	-COO-(4-NO ₂ C ₆ H ₄)
3-Piridilo	"	-COOCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
4-Isotazolilo	"	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
4-Tiazolilo	"	-COOCH(CH ₃) ₂
4-Pirimidinilmetilo 0	"	-COOC ₆ H ₅
1-Tetrazolilmetilo	"	-COO-(4-FC ₆ H ₄)
5-Pirazolilo	"	-COO-(4-BrC ₆ H ₄)

R	R ¹	R ²
2-Imidazolilmetilo	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	-COO-(4-iso-C ₄ H ₉]C ₆ H ₄)
5-Tetrazolilmetilo	"	-COO-(4-CH ₃ OC ₆ H ₄)
4-BrC ₆ H ₄ -	"	-COO-(2-ClC ₆ H ₄)
4-(n-C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ -	"	-COO-(2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)
2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ -	"	-COO-(3,4-[CH ₃ CH ₂ O]C ₆ H ₃)
4-BrC ₆ H ₄ OCH ₂ -	"	-COO-(2,4-[NO ₂] ₂ C ₆ H ₃)
3-CH ₃ C ₆ H ₅ SCH ₂ -	"	-COO-(2,4-[CH ₃] ₂ C ₆ H ₃)
2-Metil-4-piridil tiometilo	"	-COOCH ₂ CH ₃
4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	"	-SO ₂ C ₆ H ₅
2-(NH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄ CH ₂ - ⊕	"	-SO ₂ -(2BrC ₆ H ₄)
2-(CH ₃ CH[NH ₂])C ₆ H ₄ CH ₂ - ⊕	"	-SO ₂ -(4-FC ₆ H ₄)
5-Metil-2-tienilmetilo	"	-SO ₂ -(3-NO ₂ C ₆ H ₄)
5-Metil-2-furfunilo	"	-SO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
5-Hidroximetil-2-furfurilo	"	-SO ₂ CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
2-Metil-4-piridilo	"	-SO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-(2-aminoetil)-tetrazol-5- ilmetilo	"	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2,4-dimetiltiazol-5- ilmetilo	"	-SO ₂ -(4-CH ₃ C ₆ H ₄)
2-Metil-4-imidazolilo	"	-SO ₂ -(4-[tC ₄ H ₉]C ₆ H ₄)
C ₆ H ₅ CH- N ₃	"	-SO ₂ -(2-CH ₃ OC ₆ H ₄)
4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ CH- CH ₃ ⊕	"	-SO ₂ CH ₂ CH ₃
3-NH ₂ C ₆ H ₄ CH (CH ₂) ₅ CH ₃ ⊕	"	-SO ₂ CH ₂ CH ₃
3-CH ₃ NHC ₆ H ₄ CH ₂ ⊕	"	-SO ₂ CH ₃
4-(n-C ₄ H ₉ NH)C ₆ H ₄ CH ₂ - ⊕	"	-SO ₂ CH ₃

R	R ¹	R ²
DL-NH ₂ CH ₂ CH ₂ - ⁰ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	-COOCH ₂ CH ₃
4-(NH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄ CH ₂ - ⁰	"	-COOCH ₂ CH ₃
2-(NH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄ CH ₂ - ⁰	"	-COOCH ₂ CH ₃
1-(2-aminoetil)-5-tetrazolilmetilo ⁰	"	-COOCH ₂ CH ₃
C ₆ H ₅ SCH- ⁰ CH ₂ NH ₂	"	-COOCH ₃
2-(NH ₂ CH ₂ CH ₂ O)C ₆ H ₄ -CH ₂ - ⁰	"	-COOCH ₃
C ₆ H ₅ CH- SO ₂ NH ₂	"	-COOCH ₃

<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH-} \\ \\ \text{CONH}_2 \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{-}$	$\text{-COOCH}_2\text{CH}_3$
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH-} \\ \\ \text{NHSO}_3\text{H} \end{array}$	"	"
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CHCOOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$	"	"

o El clorhidrato del cloruro del aminoácido se empleó en lugar del cloruro del ácido 2-(feniltio)acético

EJEMPLO 27

6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1- \sqrt 2-metoxi-carboniletil- \sqrt tetrazol-5-il)penam

A. 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N- \sqrt metoxi-carboniletil- \sqrt carbamoil)penam.

A una solución agitada de 35 gramos de ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico en 250 mililitros de cloroformo seco, exento de etanol, se añaden 11.7 mililitros de trietilamina a una temperatura comprendida entre 0° y 3°C. La solución obtenida de esta manera se añade después, gota a gota, y con agitación, a una temperatura comprendida entre 0 y 6°C, a una segunda solución preparada a partir de 7.3 mililitros de cloroformato de etilo y 155 mililitros de cloroformo seco, exento de etanol. La agitación se continúa durante 10 minutos adicionales. Esto produce una solución de cloroformo del anhídrido mezclado del ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico

En un matraz por separado, se prepara una solución de éster beta-alaninmetílico añadiendo 11.7 mililitros de trietilamina a una pasta de 10.73 gramos de clorhidrato de éster beta-alaninmetílico y 2 gramos de sulfato de sodio anhidro en 115 mililitros de cloroformo seco, exento de etanol, a una temperatura aproximada de 10°C. La agitación

se continúa durante 10 minutos adicionales.

La última solución de aminoéster se añade después gota a gota, con agitación y a una temperatura comprendida entre 3 y 6°C, a la solución de anhídrido mezclado descrito anteriormente. Después de finalizar la adición, la agitación se continúa durante un periodo de dos horas adicionales.

En este momento, la solución de reacción se lava sucesivamente con tres porciones de agua y una porción de agua salina. La solución se seca después utilizando sulfato de sodio anhidro, y se evapora al vacío para dar 40.1 gramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-[metoxycarboniletíl]carbamoil)penam crudo como un sólido vidrioso, punto de fusión entre 60 y 70°C. El producto crudo se purifica extrayéndolo en éter refluente, tratando la solución filtrada con carbón activado, y luego reprecipitando el producto por la adición de éter de petróleo.

B. 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[metoxycarboniletíl]tetrazol-5-il)penam

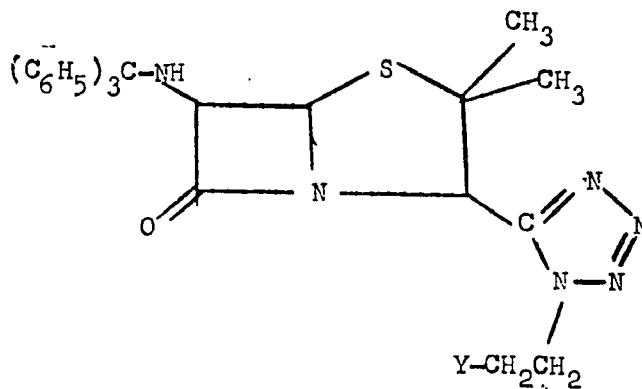
A una solución agitada de 2 gramos de la amida descrita bajo A anterior, en 5 mililitros de cloroformo seco, exento de etanol, se añaden, a una temperatura aproximada de 0°C, 1.36 mililitros de piridina, seguido por una solución de 620 miligramos de fosgeno en 4 mililitros de cloroformo

seco, exento de etanol. La solución se agita durante un periodo de dos horas y media a la temperatura ambiente, y luego el solvente se elimina por evaporación al vacío. El residuo se redissuelve en 9 mililitros de cloroformo seco exento de etanol, y se añaden 580 miligramos de azida de tetrametilguanidinio. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos, en cuyo momento se añaden 200 miligramos adicionales de azida de tetrametilguanidinio. La mezcla de reacción se agita después durante un periodo de 18 horas para completar la conversión a tetrazol. A la solución de reacción se añade después una solución saturada de bicarbonato de sodio, en cantidad suficiente como para que el pH de la fase acuosa sea de 7.6. Se remueve la capa de cloroformo, se lava con agua a un pH de 7, se seca utilizando sulfato de sodio anhidro, y finalmente se evapora al vacío. Esto produce 2.19 gramos del producto crudo, el que se recristaliza de metanol para dar 1.11 gramos (48 por ciento del rendimiento) del producto con punto de fusión de entre 100 y 105°C. El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) muestra absorciones a 7.40 ppm (m, 15H), 5.15 ppm (s, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.70 ppm (s, 3H), 3.10 ppm (t, 2H), 1.70 ppm (s, 3H) y 1.17 ppm (s, 3H), e indica adicionalmente que el producto contiene metanol de solvación.

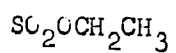
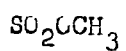
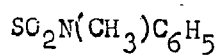
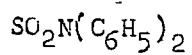
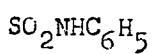
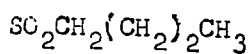
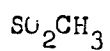
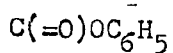
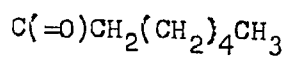
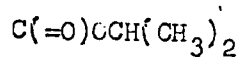
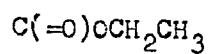
EJEMPLO 28

Se repite el procedimiento del Ejemplo 27, con

excepción de que el éster beta-alaninmetílico se reemplaza por la amina apropiada, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$, para producir los siguientes compuestos:

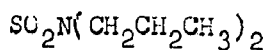
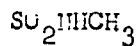
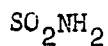
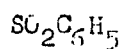
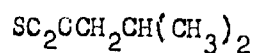


Y

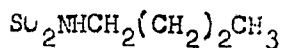
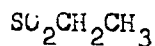
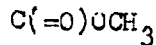


EJEMPLO 28 (continúa)

Y



CN



EJEMPLO 29

6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[2-metoxi-carboniletíl]tetrazol-5-il)penam

Cuando se lleva a cabo la Parte C del Ejemplo 14 con una cantidad equivalente de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[2-metoxicarboniletíl]tetrazol-5-il)penam en vez del 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[etoxicarbonil]tetrazol-5-il)penam y el 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-[2-metoxicarboniletíl]tetrazol-5-il)penam se acila con

cloruro de fenilacetilo como se describe en el Ejemplo 14, Parte D, se obtiene el compuesto del título.

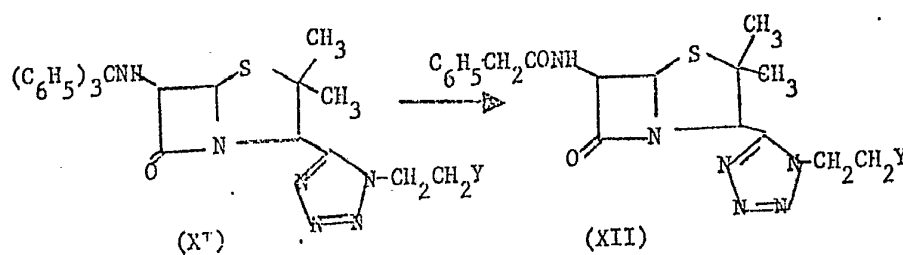
EJEMPLO 30

6-(2-Fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[2-metoxycarboniletill]tetrazol-5-il)penam

Se repite el procedimiento del Ejemplo 29 pero empleando una cantidad equimolar de cloruro de 2-fenoxiacetilo para reemplazar el cloruro de fenilacetilo en la última etapa para obtener el compuesto del título

EJEMPLO 31

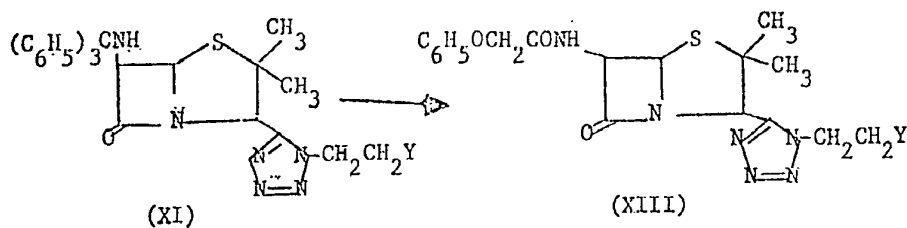
Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 29 con una cantidad equimolar del compuesto de partida requerido de la estructura XI en vez del 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[2-metoxicarboniletil]tetrazol-5-il)penam en cada caso, se obtienen los siguientes compuestos de la estructura XII



Y	Y
-COOCH ₃	-SO ₂ OCH ₃
-COOCH ₂ CH ₃	-SO ₂ OCH ₂ CH ₃
-COOCH(CH ₃) ₂	-SO ₂ OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
-COOCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	-SO ₂ C ₆ H ₅
-COOC ₆ H ₅	-SO ₂ NH ₂
-SO ₂ CH ₃	-SO ₂ NHCH ₃
-SO ₂ CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	-SO ₂ N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
-SO ₂ CH ₂ CH ₃	-SO ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅
-SO ₂ NHC ₆ H ₅	-CN
-SO ₂ N(C ₆ H ₅) ₂	-SO ₂ CH ₂ CH ₃
-SO ₂ N(CH ₃)C ₆ H ₅	-SO ₂ NHCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃

EJEMPLO 32

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 30 con una cantidad equimolar del compuesto de partida requerido de la estructura XI en vez del 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[2-metoxi-carboniletil]tetrazol-5-il)penam en cada caso, se obtienen así mismo los siguientes compuestos de la estructura XIII



Y	Y
-COOCH ₃	-SO ₂ OCH ₃
-COOCH ₂ CH ₃	-SO ₂ OCH ₂ CH ₃
-COOCH(CH ₃) ₂	-SO ₂ OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
-COOCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	-SO ₂ C ₆ H ₅
-COOC ₆ H ₅	-SO ₂ NH ₂
-SO ₂ CH ₃	-SO ₂ NHCH ₃
-SO ₂ CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	-SO ₂ N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
-SO ₂ CH ₂ CH ₃	-SO ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅
-SO ₂ NHC ₆ H ₅	-CN
-SO ₂ N(C ₆ H ₅) ₂	-SO ₂ CH ₂ CH ₃
-SO ₂ N(CH ₃)C ₆ H ₅	-SO ₂ NHCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃

EJEMPLO 33

6-(2-[2-aminoetil]fenilacetamido)-2,2-dimetil
-3-(1-[2-metoxicarboniletíl]tetrazol-5-il)penam

A una mezcla de 50 mililitros de cloroformo y 10 mililitros de piridina se añaden 10 gramos de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[2-metoxicarboniletíl]tetrazol-5-il)penam preparado por medio del procedimiento del Ejemplo 29. La solución resultante se enfría hasta -50°C , se añaden 4.7 gramos de PCl_5 en porciones durante un periodo de 15 minutos, y la mezcla se agita durante 2 1/2 horas a una temperatura comprendida entre -55°C y -45°C . Se añade después, gota a gota, una mezcla de 40 mililitros de metanol en 3.0 mililitros de piridina, y la agitación se continúa durante un periodo de dos horas y media adicionales a una temperatura de -50°C . Luego se añade un incremento adicional de 2.0 mililitros seguido por 4.9 gramos de clorhidrato de cloruro de 2-(2-[2-aminoetil]fenil)acetilo en 3 porciones durante un periodo de 30 minutos. La mezcla resultante se agita durante dos horas a una temperatura de -50°C y se deja reposar durante toda la noche aproximadamente a una temperatura de -40°C .

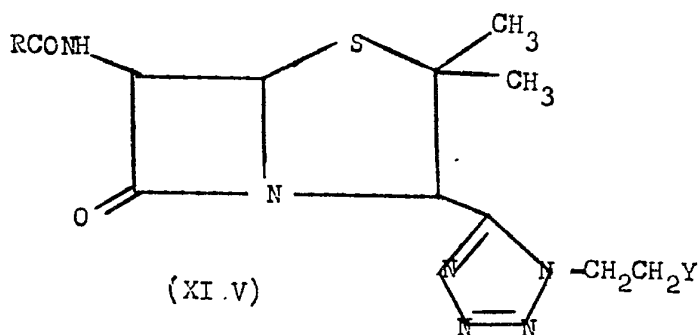
Se añade otro incremento de 1 mililitro de piridina seguido por 40 mililitros de agua helada. La mezcla resultante se trabaja como se describe en el Ejemplo 9 para obtener

el compuesto del título como la sal de clorhidrato.

Cuando el 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[2-metoxicarboniletíl]tetrazol-5-il)penam se sustituye en vez del compuesto 6-(2-fenilacetamido) anterior los resultados son esencialmente los mismos.

EJEMPLO 34

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 33 con una cantidad equimolar de uno de los compuestos apropiados de la estructura XII del Ejemplo 31 o de la estructura XIII del Ejemplo 32, se obtienen los siguientes compuestos de la estructura XIV al trabajar las mezclas de reacción por medio de los métodos descritos en los Ejemplos 9 y 12.



<u>R</u>	<u>Y</u>
Ciclohexilo	-COCH ₃
2-Fenilmetilo	-COCH ₂ CH ₃
3-Fenilmetilo	-COCH(CH ₃) ₂

EJEMPLO 34 (continúa)

<u>R</u>	<u>Y</u>
2-Metoxinaftilo	$-\text{COOCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
2- <u>n</u> -Butoxinaftilo	$-\text{COOC}_6\text{H}_5$
4-Isotiazolilo	$-\text{SC}_2\text{CH}_3$
Ciclohex-3-enilmetilo	$-\text{SO}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
4-Piridil-SCH ₂	$-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	$-\text{SC}_2\text{NHC}_6\text{H}_5$
4-Piridilmetilo	$-\text{SC}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
C ₆ H ₅ CH- CONH ₂	$-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$
C ₆ H ₅ CH- NH ₂	$-\text{SC}_2\text{OCH}_3$
4-HCC ₆ H ₄ CH- NH ₂	$-\text{SC}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3$

<u>R</u>	<u>Y</u>
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH- NH ₂	-SO ₂ OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
2-Tienil-CH- NHCH ₃	-SO ₂ C ₆ H ₅
2-Tienil-CH- NH ₂	-SO ₂ NH ₂
2-Furil-CH- NH ₂	-SO ₂ NHCH ₃
3-Pyridyl-CH- NH ₂	-SO ₂ N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
3-Cl-4-HOC ₆ H ₃ CH- NH ₂	-SO ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅
C ₆ H ₅ CH- NH(CH ₂) ₅ CH ₃	-CN
4-Isotiazolil-CH- NH ₂	-SO ₂ CH ₂ CH ₃
2-NH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	-SO ₂ NHCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃

EJEMPLO 35

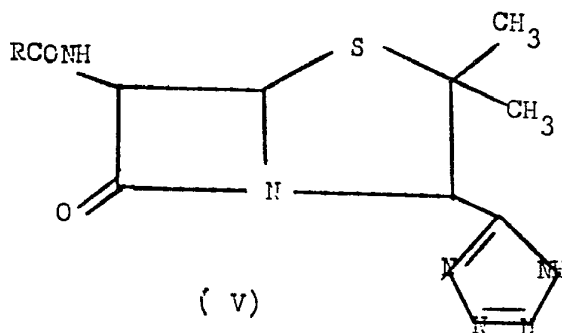
6-(2-Metoxinaftamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

A una solución agitada de 550 miligramos de 6-(2-Metoxinaftamido)-2,2-dimetil-3-(1-[2-n-hexiloxicarboniletil]tetrazol-5-il)penam (preparado como se describe en el ejemplo anterior) en 1 mililitro de cloroformo, se añade una solución de 375 miligramos de 1,5-diazobicyclo[4,3,0]non-5-eno en 0.5 mililitros de cloroformo. La agitación se continúa durante 3 horas, y luego se añaden 2 mililitros adicionales de cloroformo y la solución rápidamente se lava con 5 mililitros de ácido clorhídrico 2M. Se añade después una porción nueva de 5 mililitros de HCl 2N y la mezcla resultante se enfría hasta una temperatura aproximada de 0°C. El sólido de pronto se precipita se recoge por filtración, y se seca al vacío para producir el compuesto del título.

EJEMPLO 36

Cuando se repite el procedimiento anterior pero comenzando con una cantidad equivalente del compuesto apropiado (XIV) seleccionada del Ejemplo 34 en cada caso, se obtienen los siguientes productos de la estructura V

EJEMPLO 35 (continúa)



R

- Ciclohexilo
- 2-Fenilmetilo
- 3-Fenilmetilo
- 2-n-Butoxinaftilo
- 4-Isotiazolilo
- Ciclohex-3-enilmetilo
- 4-Piridil-SCH₂-
- 3,4-Cl₂C₆H₃CH₂-
- 4-Piridilmetil-
- C₆H₅CH-
- CONH₂

EJEMPLO 37

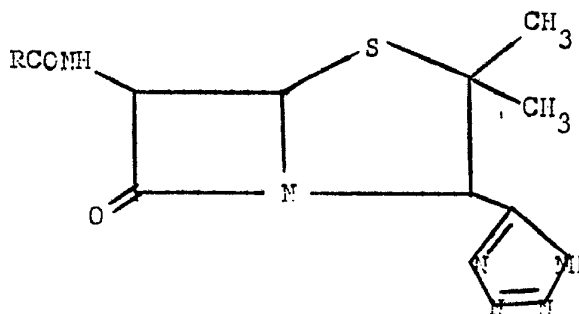
6-(2-[2-Aminometil]fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

A una solución agitada de 525 miligramos del clorhidrato de 6-(2-[2-aminometil]fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-

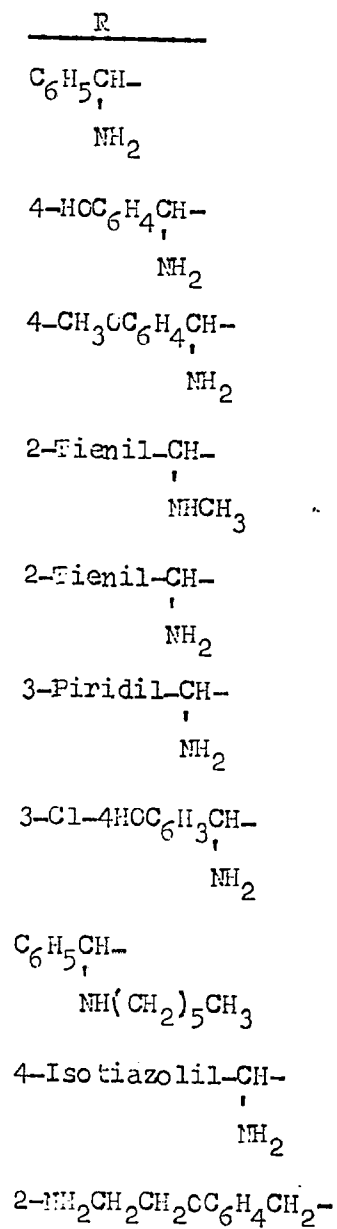
(1-[2-metoxicarboniletil]tetrazol-5-il)penam del Ejemplo 33 en 1 mililitro de cloroformo, se añaden 496 miligramos de 1,5-diazobicyclo[4.3.0]non-5-eno en 0.5 mililitros de cloroformo. La agitación se continúa durante un periodo de 3 horas y luego se añaden 5 mililitros adicionales de CHCl_3 . La solución resultante se lava rápidamente con 2 x 5 mililitros de agua fría. Luego se añade una cantidad adicional de 5 mililitros de agua y la mezcla se acidifica hasta un pH de 2 con $\text{HCl } 2\text{N}$. La capa de cloroformo se separa y se desecha. La capa acuosa se ajusta hasta un pH de 5.5 después de lo cual se obtiene el producto deseado como un precipitado cristalino.

EJEMPLO 38

Cuando se repite el ejemplo precedente pero comenzando con una cantidad equivalente del compuesto apropiado (XIV) seleccionado del Ejemplo 34 en cada caso, se obtienen los siguientes productos de la estructura V



EJEMPLO 38 (continúa)



EJEMPLO 39

Sal de Potasio de 6-(D-2-amino-2-[4-hidroxifenil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

A una solución agitada de 1.94 gramos de 6-(D-2-amino-2-[4-hidroxifenil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam en 100 mililitros de metanol, enfriado a una temperatura de -30°C, se añaden, gota a gota, 5 mililitros de una solución 1.0N e hidróxido de potasio en metanol. La mezcla se deja calentar hasta 0°C, y luego se añade, gota a gota, con agitación a 700 mililitros de éter. El sólido que se precipita se remueve por filtración y se seca bajo alto vacío. Esto produce 1.65 gramos (76 por ciento del rendimiento) de la sal de potasio del título, punto de fusión 185°C (descomposición).

Cuando se repite el procedimiento anterior, con excepción de que el hidróxido de potasio utilizado en el mismo se reemplaza por una cantidad equimolar de hidróxido de sodio, el producto es la sal de sodio de 6-(D-2-amino-2-[4-hidroxifenil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam.

EJEMPLO 40

Sal de Calcio del 6-(D-2-amino-2-[4-hidroxifenil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam.

A una solución agitada de 2.0 gramos de

6-(D-2-amino-2-[4-hidroxifenil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam en 20 mililitros de dimetilformamida, se añade una solución turbida de 0.19 gramos de hidróxido de calcio durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se calienta a una temperatura comprendida entre 35 y 40°C durante una hora, y luego se añaden 30 mililitros adicionales de dimetilformamida. El calentamiento a la temperatura de entre 35 y 40°C se continúa durante 30 minutos adicionales, y luego la solución enfriada se añade, gota a gota, a 700 mililitros de éter. Se precipita un aceite. El solvente se decanta eliminándolo y al residuo se añaden 100 mililitros de etanol, seguido por 400 mililitros de éter. El aceite se solidifica lentamente y luego se recupera por filtración y se seca bajo alto vacío. Esto produce 1.4 gramos (67 por ciento de rendimiento) de la sal de calcio del título.

EJEMPLO 41

Cuando se repiten los procedimientos de los Ejemplos 39 ó 40, pero con la substitución de otros compuestos de la estructura V en lugar del 6-(D-2-amino-2-[4-hidroxifenil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam, se obtienen las correspondientes sales de sodio, potasio o calcio.

EJEMPLO 42

6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[Pivaloiloximetil]tetrazol-5-il)penam y 6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(2-[pivaloiloximetil]tetrazol-5-il)penam

A una suspensión agitada de 10.0 gramos (0.0264 mol) de la sal de sodio de 6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam, en 105 mililitros de acetona, se añaden 2.6 mililitros de yoduro de sodio acuoso al 25 por ciento, seguido por 4.35 gramos (0.0290 mol) de pivalato de clorometilo. La mezcla se refluja durante un periodo de 4 horas y media, y luego se enfría a la temperatura ambiente. A la mezcla se añaden después 100 mililitros de agua, y la suspensión resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan y se evaporan para dar 6.3 gramos de una espuma blanca. El MIC de esta mezcla del compuesto titular contra Strep. pyogenes es de 0.2 microgramos/mililitro.

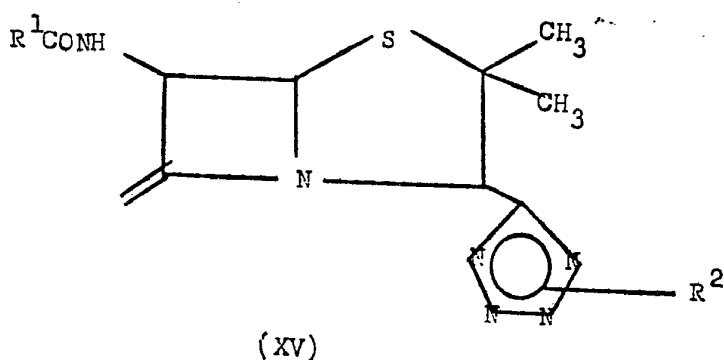
La espuma blanca se redisuelve en un pequeño volumen de 80:20 de cloroformo-acetato de etilo y se absorbe sobre una columna de 180 gramos de gel de sílice de calidad cromatográfica. La columna se eluye después con la mezcla de cloroformo-acetato de etilo de 80:20, tomando fracciones. Cada una de las fracciones consiste de 700 gotas del solvente.

Las fracciones 55 y 95 se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 2.03 gramos de 6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(2-[pivaloiloximetil]tetrazol-5-il)penam. Las fracciones de 100 a 164 se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0.80 gramos de 6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[pivaloiloximetil]tetrazol-5-il)penam.

<u>Compuesto</u>	<u>Espectro Infrarrojo (cm⁻¹)</u>	<u>Espectro de Resonancia Magnética Nuclear(DMSO-d₆/D₂O; partes por millón)</u>
isómero de 1-pivaloiloximetilo	1780, 1760 1670, 1515	7.50(s, 5H), 6.80 (s, 2H), 6.50 (s,2H), 5.60(3, 1H), 3.85(s,2H), 1.75 (s, 3H), 1.36 (s,9H), 1.34(s, 3H)
isómero de 2-pivaloiloximetilo	1785, 1760 1670, 1515	7.50(s,5H), 6.70(s,2H), 6.00-5.60(m,2H), 5.45(s, 1H) 3.85(s,2H), 1.65(s,3H), 1.36(s,9H), 1.20(s, 3H)

EJEMPLO 43

La reacción del 6-acilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam con el cloruro de alcanoiloxialquilo o con 3-bromoftaluro requeridos, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 42, proporciona los siguientes con géneres de la estructura XV. En cada caso, el producto es una mezcla de compuestos monoalquilados, en los que el sustituyente alcanoiloxialquilo o ftalidilo está ubicado en la posición ya sea 1 ó 2 del anillo de tetrazol



R¹

C₆H₅CH₂-

"

"

"

"

"

R²

-CH₂COCH₃

-CH₂COCH(CH₃)₂

-CH₂COCH₂CH₃

-CH₂CO(CH₂)₄CH₃

CH₂COCH₂CH₂CH₃

-CH-COCH₃

CH₃

EJEMPLO 43 (continúa)

<u>R¹</u>	<u>R²</u>
C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH- <u>CCC</u> CH ₂ CH ₂ CH ₃ CH ₃
"	-CH- <u>CCO</u> (CH ₂) ₄ CH ₃ CH ₃
"	ftalidilo
C ₆ H ₅ OCH ₂	"
"	-CH- <u>CCC</u> CH ₂ CH ₃ CH ₃
"	-CH- <u>CCO</u> CH(CH ₃) ₂ CH ₃
"	-CH ₂ <u>CCO</u> (CH ₂) ₄ CH ₃
"	-CH ₂ <u>CCO</u> CH ₃

EJEMPLO 44

6-(D-2-amino-2-[3-tienil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(2-[pivaloiloximetil]tetrazol-5-il)penam

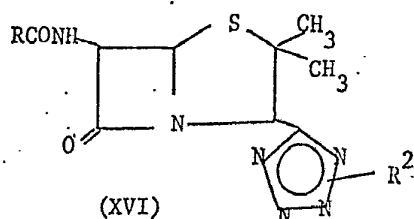
A una solución agitada de 0.932 gramos (7.21 milimoles) de quinolina en 8.0 mililitros de cloroformo, se añaden 0.840 gramos (4.05 milimoles) de pentacloruro de fósforo. La suspensión se enfría hasta una temperatura de -15°C, y luego se añaden 1.81 gramos (3.84 milimoles) de

6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(2-[pivaloiloximetil]tetrazol-5-il)penam. La agitación se continúa durante 30 minutos adicionales a una temperatura aproximada de -5°C , y luego se añaden 2.15 gramos (35.7 milimoles) de n-propanol. La agitación se continúa durante un periodo de 1 hora adicional a una temperatura de entre -15°C y -10°C , y luego se enfría hasta -25°C . A esta temperatura se añaden 0.5 gramos adicionales de quinolina seguidos por 890 miligramos (4.20 milimoles) del clorhidrato del cloruro del ácido D-2-amino-2-(3-tienil)acético. La mezcla de reacción se agita durante un periodo de 1 hora y media a una temperatura comprendida entre -25°C y -20°C y luego se deja reposar durante 18 horas a una temperatura de -20°C y -15°C .

Se añade otro incremento de 0.5 gramos de quinolina seguido por 6.0 mililitros de agua helada y la mezcla se agita mientras se calienta aproximadamente hasta 15°C . Las capas se separan y la capa orgánica se lava con 5 mililitros de agua fría. Las capas acuosas combinadas se ajustan hasta un pH de 3, luego se concentran hasta un volumen aproximadamente de entre 7 y 8 mililitros. La fase acuosa residual se satura con cloruro de sodio, y el producto se extrae en acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secan y se evaporan hasta secarse al vacío. El residuo sólido se tritura con éter y se seca al aire para producir el compuesto de clorhidrato

EJEMPLC 45

Cuando se lleva a cabo el método del Ejemplo 44 con un material de partida apropiado seleccionado de los compuestos preparados en el ejemplo 43, se obtienen los siguientes productos de la fórmula XVI en los que el sustituyente R² está ubicado en la posición ya sea 1 ó 2 del anillo de tetrazol.



<u>R</u>	<u>R²</u>	<u>Posición de R² en el anillo de tetrazol</u>
<u>D-C₆H₅CH-</u> NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	1
<u>D-C₆H₅CH</u> NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2
<u>D-2-Tienil-CH-</u> NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	1
<u>D-2-Tienil-CH-</u> NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2
<u>DL-3-Tienil-CH-</u> NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2
<u>D-3-Cl-4-HOC₆H₃CH-</u> NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2
<u>D-4-HOC₆H₄CH-</u> NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	1
<u>L-4-HOC₆H₄CH-</u> NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2
<u>D-4-HOC₆H₄CH-</u> NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2

R	R ²	Posición de R ² en el anillo de tetrazol
2-Tienil-CH- NH ₂	Ftalidilo	2
1,4-Ciclohexadienil-CH- NH ₂	Ftalidilo	Mezclas de 1 y 2
4-HOC ₆ H ₄ CH- NH ₂	Ftalidilo	2
3-Cl-4HOC ₆ H ₃ CH- NH ₂	Ftalidilo	1
2-Tienil-CH- NH ₂	-CH ₂ OCOCH ₃	2
3-Piridil-CH- NH ₂	-CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	2
3-Tienil-CH- NH ₂	-CH ₂ OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	1
C ₆ H ₅ -CH- NH ₂	-CHOCOCH ₃ CH ₃	1
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH- NH ₂	-CHOCOCH ₂ CH ₂ CH ₃ CH ₃	2
4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	-CHOCOCH(CH ₃) ₂ CH ₃	2
2-Furil-CH- NH ₂	-CHOCO(CH ₂) ₄ CH ₃ CH ₃	1
2-Isotiazolil-CH- NH ₂	-CHOCOCH ₃ CH ₃	2
5-Stil-2-tienil-CH- NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	Mezclas de 1 y 2

<u>R</u>	<u>R²</u>	<u>Posición de R² en el anillo de tetrazol</u>
CH ₃ -	-CH ₂ OCOCH ₃	Mezclas de 1 y 2
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCOCH(CH ₃) ₂	2
Ciclohexilo	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2
4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₂ OCOCH ₃	1
3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₂ OCOCH ₂ CH ₃	Mezclas de 1 y 2
3-Cl-4-HOC ₆ H ₃ CH ₂ -	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	1
2-Tienilmetilo	-CH ₂ OCOCH ₃	2
3-Furilo	-CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	Mezclas de 1 y 2
C ₆ H ₅ CH- 6 5 CH ₃	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2
CH ₃ -	-CHOCOCH ₃ CH ₃	Mezclas de 1 y 2
Ciclohexilmetilo	-CHOCOCH ₂ CH ₃ CH ₃	1
3-Tienilmetilo	-CHOCOCH ₃ CH ₃	1
CH ₃ CH ₂ -	Ftalidilo	Mezclas de 1 y 2
4-HOC ₆ H ₄ CH ₂ -	Ftalidilo	2
2-Furfurilo	Ftalidilo	2
5-Metil-2-tienilmetilo	Ftalidilo	1

PREPARACION A

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

Se mantiene una solución agitada de 32.0 gramos de p-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-[4-metoxibenzil]tetrazol-5-il)penam y 24 mililitros de anisol, en 96 mililitros de ácido trifluoroacético a una temperatura de $40^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante un periodo de 35 minutos. El ácido trifluoroacético se elimina después rápidamente por medio de destilación al vacío. SE añade una porción de 120 mililitros al residuo, lo que produce una suspensión floculenta blanca. La suspensión y el solvente se enfrían hasta aproximadamente 0°C , y a la misma, se añaden, en porciones, 80 mililitros de hidróxido de sodio 2N, dando dos fases transparentes. El pH de la fase acuosa en este momento es de aproximadamente 2.7 Las capas se separan y la fase de éter se desecha. El pH de la fase acuosa se eleva hasta 4.1 con hidróxido de sodio 2N. Esta fase acuosa se lava después con 100 mililitros de éter y se filtra. Se combina con las fases acuosas correspondientes de otros cuatro experimentos idénticos, y la solución acuosa total se liofiliza para dar el 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam. Se forma una pasta de este producto crudo con una pequeña cantidad de agua y se filtra. Y luego se resuspende en agua y se hace llegar hasta obtener una

solución elevando el pH a 7.4 por la adición de una solución de hidróxido de sodio. La solución transparente se extrae con éter y los extractos se desechan. El pH de la fase acuosa se ajusta hasta 4.1 utilizando ácido clorhídrico diluido, y el producto que se precipita se filtra. El espectro infrarrojo del producto muestra una absorción a 1795 cm^{-1} . Su espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO- d_6) muestra absorciones a 5.65 ppm (doblete, hidrógeno C-5), 5.20 ppm (singlete, hidrógeno C-3), 4.70 ppm (doblete, hidrógeno C-6), 1.65 ppm (singlete, hidrógenos de metilo C-2), y 1.10 ppm (singlete, hidrógenos de metilo C-2).

PREPARACION B

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

Una pasta agitada de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam (480 gramos) en agua (900 mililitros), se enfría hasta una temperatura de 0°C , y luego el pH se ajusta hasta 8.0 utilizando hidróxido de sodio 1N. A ESTA SOLUCIÓN se añaden después en porciones 25 mililitros de cloruro de fenoxiacetilo manteniendo el pH de la solución entre 7 y 8 durante la adición, utilizando hidróxido de sodio 1N. La solución se agita durante 30 minutos adicionales a una temperatura de 0°C y a un pH de 8. Se extrae después con

cloroformo, y los extractos se desechan. La fase acuosa se acidifica hasta un pH de 2 con ácido clorhídrico diluido, y luego se extrae adicionalmente con cloroformo. Los últimos extractos se secan utilizando sulfato de calcio y luego se evaporan al vacío para dar el producto crudo como un sólido gomoso. Este se purifica disolviéndolo en cloroformo (1000 mililitros) y añadiendo la solución resultante, gota a gota, a hexano (2000 mililitros). El precipitado que se forma se filtra, dando 385 gramos de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam como un sólido amorfo blanco. El espectro infrarrojo (disco KBr) del producto muestra bandas de absorción a 1785 cm^{-1} (carbonilo de beta-lactama), 1670 cm^{-1} (banda I de amida) y 1540 cm^{-1} (banda II de amida). 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 (hidrógeno C-5 y C-6), 5.35 ppm (singlete, hidrógenos de metilo C-3), 4.66 ppm (s, 2, ϕ -OCH₂) y 1.66 + 1.16 (s 3H cada una, metilos C-2) ppm.

PREPARACION C

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

Repetición del procedimiento anterior, pero utilizando una cantidad equivalente de cloruro de fenilacetilo como agente acilante en lugar del cloruro de fenoxiacetilo

Proporciona el compuesto titular.

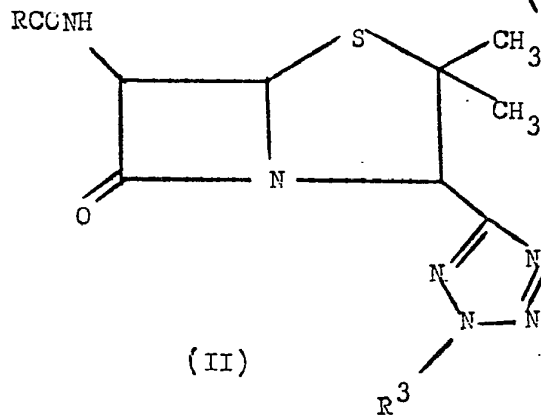
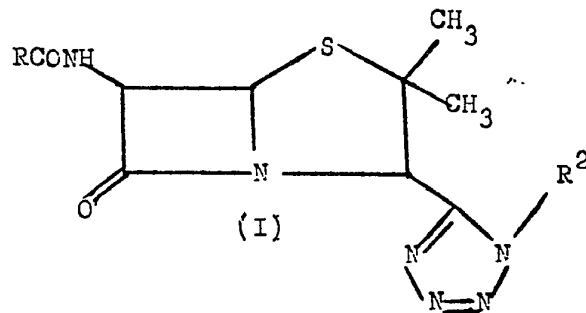
PREPARACION D

Cloruro Monoácido del ácido o-Fenilendiacético

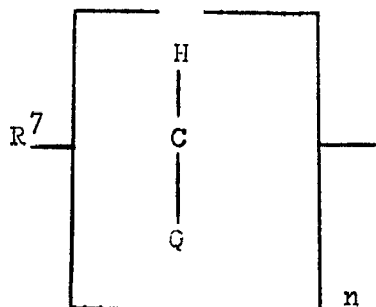
Se mezcla el ácido o-fenilendiacético (29.1 gramos, 0.15 mol) con éter seco (80 mililitros) y se trata con cloruro de tionilo (17.85 gramos, 0.015 mol) y dimetil formamida (4 gotas). La mezcla se refluja durante un periodo de tres horas en un baño de agua caliente. El solvente se evapora al vacío para producir el cloruro monoácido crudo que se utilizó como tal.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas



y las sales de los mismos;
en las que R es



en la que n es 0 ó 1;

R⁷ está seleccionada del grupo que consiste de alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, cicloheptatrienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1-aminocicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, cianometilo, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(o-clorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isoxazolilo, 2-alcoxi-1-naftilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en los mencionados alcoxi, fenilo, fenoxi, feniltio, piridiltio, benzilo, sidnonilo, tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, fenilo substituido, fenoxi substituido, feniltio substituido, piridiltio substituido, benzilo substituido, tienilo substituido, furilo substituido, piridilo substituido, tetrazolilo

substituido, tiazolilo sustituido, isotiazolilo sustituido, pirimidinilo sustituido, triazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, y pirazolilo sustituido, cada uno de cuyos radicales sustituidos está sustituido por hasta dos miembros seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, hidroximetilo, amino, N,N-dialquilamino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en cada uno de los mencionados grupos alquilo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, aminometilo, aminoetilo, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, 2-aminoetoxi y N-alquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

Q está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, azido, carbamoilo, sulfoamino, aminometilo y amino;

con la condición de que cuando R^7 es 1-aminocicloalquilo, n es 0; y

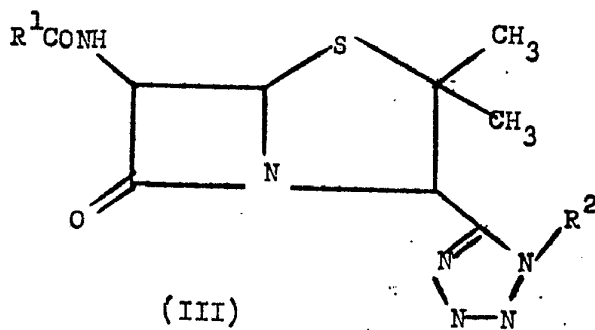
con la condición de que cuando R^7 está seleccionada del grupo que consiste de fenoxi, feniltio, piridiltio, fenoxi sustituido, feniltio sustituido, y piridiltio sustituido y n es 1, Q está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1, a 6 átomos de carbono, carbamoilo, y aminometilo;

R^3 está seleccionada del grupo que consiste de

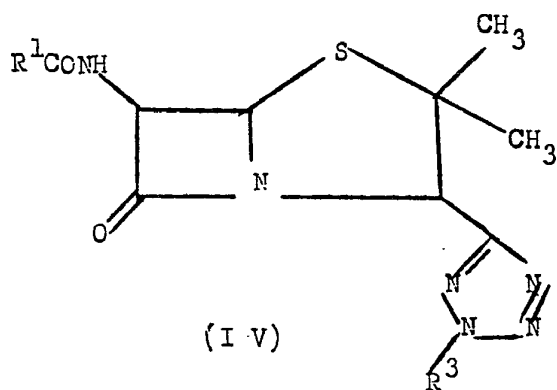
hidrógeno, alcanoiloximetilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, ftalidilo y un grupo protector de nitrógeno de trialquilsililtetrazolilpenam eliminable del compuesto de la fórmula en la que cada uno de los grupos alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

R^2 está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alcanoiloximetilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, ftalidilo y un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam eliminable del compuesto de la mencionada fórmula; caracterizado por

(a) reaccionar un compuesto de las fórmulas



6



en las que R^1 es $C_6H_5CH_2$ - o bien $C_6H_5CCH_2$ - y R^2 y R^3 son como se definen previamente; bajo condiciones anhidras con un agente halogenante en la presencia de cuando menos un equivalente molar de amina terciaria a una temperatura inferior a aproximadamente $25^\circ C$ para formar un haluro de imino;

(b) reaccionar el haluro de imino a una temperatura inferior a $25^\circ C$ con un alcohol de la fórmula



en la que R^6 es alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono para formar un éter imínico;

(c) reaccionar el éter imínico a una temperatura inferior a $25^\circ C$, bajo condiciones anhidras, con un haluro de acilo de la fórmula



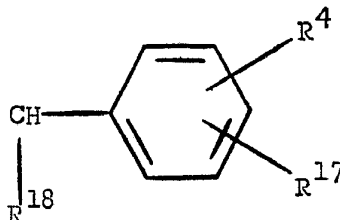
en la que R es como se define previamente y

X es Cl o Br; y

(d) tratar subsecuentemente la mezcla resultante con agua bajo condiciones ácidas a una temperatura inferior a 25°C;

(e) y, si se desea, eliminar cualquier grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam restante.

2.- El procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, caracterizado por el hecho de que R^2 y/o R^3 es el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam y está seleccionado del grupo que consiste de $-C(=O)-O-R^{14}$, $-SO_2-R^{14}$, trialkilsililo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en cada uno de los grupos alquilo, $-CH_2CH_2Y$ y



en la que R^{14} está seleccionada del grupo que consiste de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, benzilo, fenilo y fenilo substituido por hasta dos radicales seleccionados del grupo que consiste de nitro, flúor, cloro, bromo, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

Y está seleccionada del grupo que consiste de ciano, alcóxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, fenóxicarbonilo, alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenilsulfonilo y $-\text{SO}_2\text{N}^{\text{R}^{15}}\text{R}^{\text{R}^{16}}$, en la que $\text{R}^{\text{R}^{15}}$ y $\text{R}^{\text{R}^{16}}$ están cada una de ellas seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, benzilo y fenilo;

R^{R^4} y $\text{R}^{\text{R}^{17}}$ están cada una de ellas seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, nitro, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoihoxi que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, formilhoxi, alcóximetoxi que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, fenilo y benzilhoxi; y

$\text{R}^{\text{R}^{18}}$ está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y fenilo.

3.- El procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, caracterizado por el hecho de que el agente halogenante es PCl_5 , SOCl_2 , ó COCl_2 .

4.- El procedimiento de acuerdo con las cláusulas 1, 2 ó 3, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente -60°C y 25°C .

5.- El procedimiento de acuerdo con la cláusula 4, caracterizado por el hecho de que la mencionada temperatura está comprendida entre aproximadamente -35°C y 0°C .

6.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en la presencia de un solvente inerte a la reacción.

7.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-ACETILAMINO-2,2-DIMETIL-3-(5-TETRAZOLIL)-PENAMS.

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

Esta Memoria consta de ciento cincuenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 3 DIC. 1975

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder,
