

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(18) NÚMERO 443.828	(10) A1
	(22) FECHA DE PRESENTACION 23.12.75	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NÚMERO 536.273	24.12.74	Estadounidenses
632.732	19.11.75	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN CLORURO DE SULFINILO.

(71) SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana 46206, Estados Unidos.

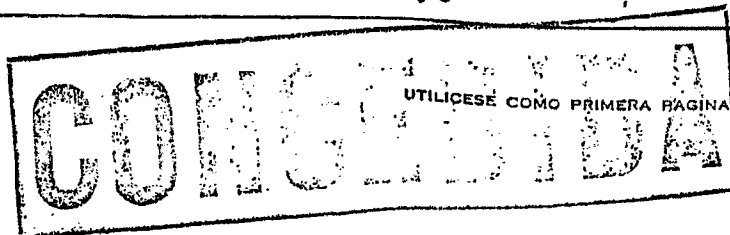
(72) INVENTOR (ES)
Stjepan Paul Kukolja, de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

13 ENE. 1977.

UNE A-4 MOD. 3108



POOR
QUALITY

1 La presente invención se relaciona con un nue-
vo procedimiento para preparar compuestos de 2-clorosulfini-
lacetidin-4-ona, el cual comprende hacer reaccionar un éster
de sulfóxido de penicilina con un agente de halogenación de
5 N-cloro a una temperatura de aproximadamente 75°C. hasta --
aproximadamente 135°C. Los cloruros de sulfinilo pueden tra-
tarse con cloruro estánnico para producir un sulfóxido de
3-exometilencefam, un producto intermediario en la prepara-
ción de antibióticos de cefalosporina.

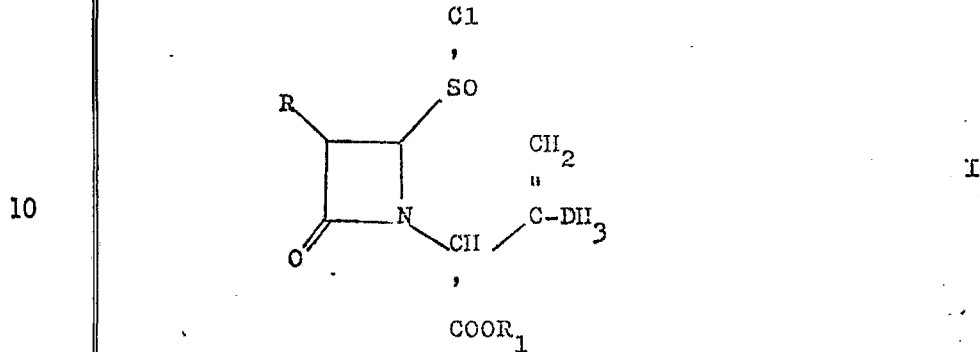
10 En la Patente de los Estados Unidos N° 3.843.682
recientemente concedida, se describe un procedimiento para
preparar ésteres de 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-
imido-1-azetidínil)-3-butenato, diversamente denominados
"2-clorosulfinil-3-imido-azetidín-4-onas". Estos compuestos
15 se preparan a partir de los ésteres de sulfóxido de penicili-
na correspondientes mediante reacción de los últimos con clo-
ruro de sulfurilo a una temperatura de aproximadamente 75°C.
hasta aproximadamente 120°C. Los compuestos que se prepa-
ran por medio de este procedimiento conocido son exclusiva-
20 mente las 2-clorosulfinilacetidin-4-onas -3-imido sustitui-
das, ya que, el procedimiento está limitado al uso de los
ésteres de sulfóxido de 6-imido-penicilina como material de
partida. No se describe el uso o la posibilidad de usar los
ésteres que serían preferidos y que más fácilmente se podrían
25 conseguir, es decir, los ésteres de sulfóxido de 6-amido-pe-
nicilina, incluyendo los derivados de sulfóxido de penicili-
na que se pueden obtener convenientemente de la Penicilina
G y/o de la Penicilina V de procedencia natural. Cuando se
30 intenta llevar a cabo la reacción descrita en la Patente de
los Estados Unidos N° 3.843,682 utilizando un éster de sulfó-

1 xido de 6-amido-penicilina como material de partida, el pro
ducto que se obtiene es una mezcla compleja que no contiene
el producto 2-clorosulfinilazetidín-4-ona, o, a lo sumo, lo
5 contiene en una cantidad tan pequeña que no se puede detec-
tar por medio de las técnicas analíticas ordinarias. Por lo
tanto, este método previamente descrito, puesto que requie-
re la ausencia de un hidrógeno de amida en la posición 6 del
material de partida de sulfóxido de penicilina, tiene desven-
tajas inherentes y significativas ya que requiere, en primer
10 lugar, el desplazamiento del 6-sustituyente de procedencia
natural de una penicilina por un sustituyente imido, y en
segundo lugar, la disociación del sustituyente imido con -
objeto de permitir la reacidación para introducir el sustituye-
yente del producto antibiótico final previsto. Ahora se ha
15 descubierto que es posible preparar intermediarios de cloru-
ro de sulfinilo a partir de ésteres de sulfóxido de 6-amido-
penicilina alterando las condiciones de la reacción así co-
mo el agente de halogenación que se emplea. De esta manera
se evita la necesidad anteriormente reconocida de bloquear
20 el hidrógeno de la amida en la posición 6 del material de
partida de sulfóxido de penicilina mediante la conversión a
un derivado de imida. Es a dicho procedimiento así como a
los compuestos hasta la fecha no obtenibles producidos a par-
tir del mismo a lo que está dirigida esta invención.

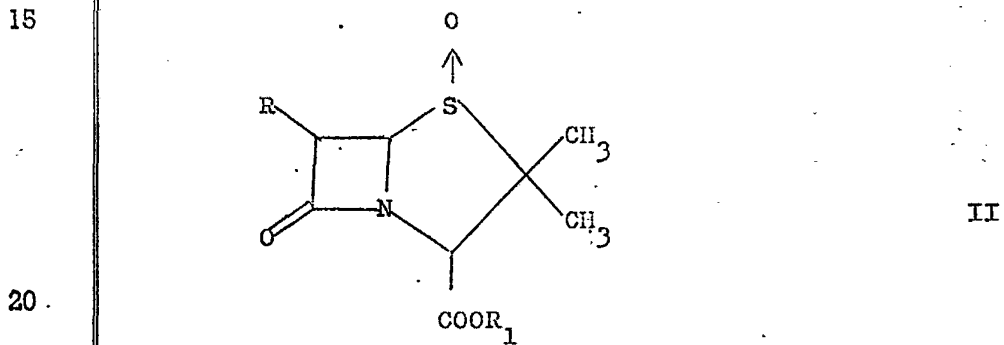
25 Las 2-clorosulfinilazetidín-4-onas producidas
por medio del procedimiento de esta invención pueden cicli-
zarse para producir un éster de sulfóxido de 3-exometilence-
fam. La ciclización de las 2-clorosulfinilazetidín-4-onas en
sus sulfóxidos de 3-exometilencefam correspondientes se lleva
30 a cabo por medio de una reacción intramolecular inducida por

1 un catalizador Friedel-Crafts que requiere las porciones
cloruro de sulfinilo y olefinicas del material de partida de
azetidín-4-ona.

5 Por lo tanto, un objeto de esta invención consis-
te en proporcionar un nuevo procedimiento para preparar un
cloruro de sulfinilo de la fórmula:



que comprende hacer reaccionar un sulfóxido de penicilina de
fórmula

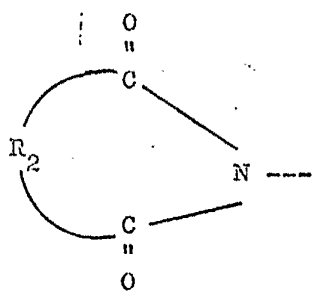


20 con un agente de halogenación de N-cloro a una temperatura
de aproximadamente 75°C. hasta aproximadamente 135°C., en
un disolvente inerte y bajo condiciones anhidras; en donde,
25 en las fórmulas anteriores, R₁ es un grupo protector de ácido
carboxílico; y R es

(1) un grupo imido de fórmula:

30

1

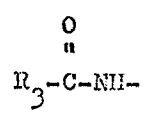


5

en donde R_2 es alquenileno de C_2-C_4 o 1,2-fenileno;

(2) un grupo amido de fórmula

10



en donde R_3 es

(a) hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , halometilo, benciloxi, 4-nitrobenciloxi, t-butiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxibenciloxi, 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo;

15

(b) el grupo R' en donde R' es 1,4-ciclohexadienilo, fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos, hidroxil protegido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4 ;

20

(c) un grupo de fórmula $R'-(O)_m-CH_2-$, en donde R' es como se definió anteriormente y m es 0 ó 1; o

(d) un grupo de fórmula $R'-CH-$

25

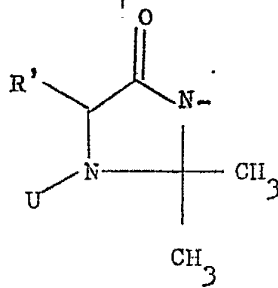


en donde R' es como se definió anteriormente, y W es hidroxil protegido, o amino protegido;

(3) un grupo imidazolidinilo de fórmula

30

1

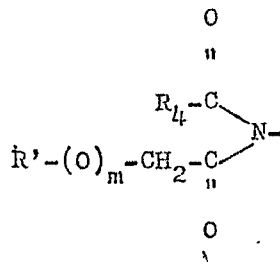


5

en donde R' es como se definió anteriormente y U es nitroso o aceto; o R es

(4) un grupo imido de fórmula

10

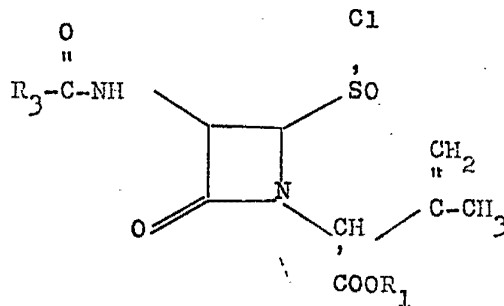


15

en donde R' y m son como se definieron anteriormente, y R4 es alquilo de C1-C3, haloalquilo de C1-C3, alcoxi de C1-C3, o 2,2,2-tricloroetoxi.

El procedimiento de la presente invención proporciona nuevos cloruros de sulfonilo que tienen la fórmula

20



III

25

en donde R1 es un grupo protector de ácido carboxílico, y R3 es como se definió anteriormente.

R1 en la fórmula anterior denota un grupo protector de ácido carboxílico y, de preferencia, uno que sea eli-

30

1 minable por medio de tratamiento con ácido o por medio de
hidrogenación. Los grupos protectores de ácido carboxílico
preferidos incluyen, por ejemplo, alquilo de C_1-C_4 , 2,2,2-
trihaloetilo, 2-yodoetilo, bencilo, p-nitrobencilo, succini-
5 midometilo, ftalimidometilo, p-metoxibencilo, benzhidrilo,
alcanciloximetilo de C_2-C_6 , dimetilalilo, fenacilo, o p-
halofenacilo, en cualquiera de los anteriores de los cuales
halo denota cloro, bromo o yodo.

10 Ilustraciones específicas de los grupos protec-
tores de ácido carboxílico preferidos de los cloruros de
sulfínilo de Fórmula I incluyen, por ejemplo, metilo, etilo,
n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, t-
butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, 2-yodo-
etilo, bencilo, p-nitrobencilo, succinimidometilo, ftalimi-
15 dometilo, p-metoxibencilo, benzhidrilo, acetoximetilo, piva-
loiloximetilo, propionoximetilo, fenacilo, p-clorofenacilo,
p-bromofenacilo.

Los grupos protectores de ácido carboxílico al-
tamente preferidos son metilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-
20 metoxibencilo, benzhidrilo y 2,2,2-tricloroetilo.

La función amida de los nuevos cloruros de sul-
fínilo de Fórmula III tiene la fórmula

25
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_3-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$$
 Una subclase preferida de esta función amida com-
prende esas porciones en donde R_3 es

(a) hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , halometilo,
benciloxi, 4-nitrobenciloxi, t-butiloxi, 2,2,2-tricloro-
etoxi, 4-metixobenciloxi, 3-(2-clorofenil)-5-metilisocazol-
4-ilo;

30 (b) el grupo R' en donde R' es 1,4-ciclohexa-

1 dieilo, fenilo, o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos,
hidroxi protegido, nitro, ciano, trifluormetilo, alquilo
de C_1-C_4 , o alcoxi de C_1-C_4 ; o

5 (c) un grupo de fórmula $R'-(O)_m-CH_2-$ en donde
 R' es como se definió anteriormente y m es 0 ó 1.

Ilustraciones específicas del grupo R_3 incluyen
por ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropi-
lo, clorometilo, bromometilo, benciloxi, 4-nitrobenciloxi,
t-butiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 4-metoxibenciloxi, 1,4-ci-
clohexadienilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo,
10 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-formiloxifenilo, 4-nitrofenilo,
2-cianofenilo, 4-trifluormetilfenilo, 3-metilfenilo, 2-
etilfenilo, 4-n-propilfenilo, 4-t-butilfenilo, 2-metoxife-
nilo, 4-etoxifenilo, 3-isopropiloxifenilo, 4-isobutiloxife-
nilo, 1,4-ciclohexadienilmetilo, bencilo, 3-bromobencilo,
15 2,5diclorobencilo, 4-cloroacetoxibencilo, 2-nitrobencilo,
3-cianobencilo, 4-trifluormetilbencilo, 3-metilbencilo,
4-n-butylbencilo, 2-metoxibencilo, 3-isopropoxibencilo,
1,4-ciclohexadieniloximetilo, fenoximetilo, 3-yodofenoxi-
metilo, 4-fluorofenoximetilo, 3-benciloxifenoximetilo,
20 4-benzhidriloxifenoximetilo, 3-tritiloxifenoximetilo,
4-nitrobenciloxifenoximetilo, 4-trimetilsililoxifenoxi-
metilo, 3-nitrofenoximetilo, 4-cianofenoximetilo, 2-tri-
fluorometilfenoximetilo, 3-metilfenoximetilo, 4-n-propil-
fenoximetilo, 4-n-butylfenoximetilo, 3-metoxifenoximetilo,
25 4-etoxifenoximetilo, alfa-(cloroacetoxi)-1,4-ciclohexa-
dienilmetilo, alfa-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-1,4-
ciclohexadienilmetilo, alfa-tritiloxibencilo, alfa-(4-metoxi-
benciloxi)bencilo, alfa-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-
bencilo, alfa-trimetilsililoxi)-4-bromobencilo, alfa-(tri-

1 metilsililamino)-4-fluorobencilo, alfa,4-di(formiloxi)-
bencilo, alfa-(4-metoxibenciloxicarbonilamino)-4-benzhidri-
loxibencilo, alfa-benciloxi-3-nitrobencilo, alfa-(t-butoxi-
carbonilamino)-4-trifluormetilbencilo, alfa-formiloxi-4-
5 metilbencilo, alfa-(benciloxicarbonilamino)-4-metoxibencilo,
alfa-formiloxi-3-isopropoxibencilo o 3-(2-clorofenil)-5-
metilisoxazol-4-ilo.

10 En las partes de la definición provista en la
presente para el grupo R_3 , se emplean los términos "amino
protegido" e "hidroxi protegido".

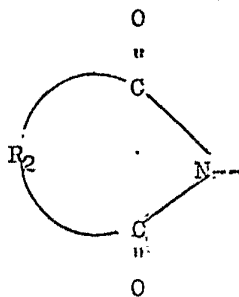
15 El término "amino protegido", cuando se emplea
en la presente, se refiere a un grupo amino sustituido con
uno de los grupos bloqueadores de amino comúnmente emplea-
dos tales como t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 4-
metoxibenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 2,2,2-
tricloroetoxicarbonilo, 1-carbometoxi-2-propenilo formados
con acetato de metilo o trimetilsililo. Grupos protec-
tores de amino típicos adicionales son descritos por J.W.
Barton en Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W.
20 McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973 Capítulo 2.
Cualesquiera de éstos están reconocidos como útiles dentro
del significado del término "amino protegido" empleado en
la presente.

25 El término "hidroxi protegido" cuando se emplea
en la presente, se refiere a grupos fácilmente dissociables
formados con un grupo hidroxilo tal como un grupo formiloxi,
un grupo cloroacetoxi, un grupo benciloxi, un grupo benzhi-
driloxi, un grupo tritiloxi, un grupo 4-nitrobenciloxi, o un
grupo trimetilsililoxi. Otros grupos protectores de hidroxilo,
30 incluyendo aquellos descritos por C.B. Reese en Protecting

1 Groups in Organic Chemistry, mencionados anteriormente, Ca-
pítulo 3, se considera que quedan dentro del término "hidro-
xi protegido" como se utiliza en la presente.

5 En las definiciones anteriores, desde luego no
se describen exhaustivamente los grupos protectores de hidro-
xi, amino y carboxi. La función de estos grupos consiste en
proteger los grupos funcionales reactivos durante la prepara-
ción de un producto deseado. Luego se separan sin la ruptura
del resto de la molécula. Muchos de tales grupos protectores
10 son bien conocidos en el arte, y su empleo es igualmente a-
plicable a esta invención.

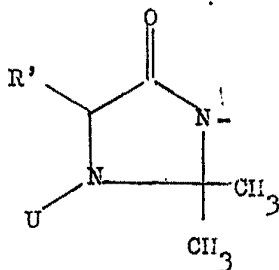
En los compuestos de la fórmula I, el grupo R
puede ser un grupo imido cíclico de la fórmula



Este grupo imida cíclico, definido por R_2 tomado
junto con la combinación de nitrógeno-carbonilo al cual se
une, puede formarse haciendo reaccionar el grupo 6-amino
del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) o un éster del 6-APA
25 con un ácido dicarboxílico o con un anhídrido u otra varian-
te reactiva del mismo, seguido por hacer reaccionar el deri-
vado resultante con un haloformiato de alquilo de C_1 a C_4 ,
por ejemplo, cloroformiato de etilo, en presencia de una
base orgánica. R_2 es alquenileno de C_2-C_4 ó 1,2-fenileno
30 y puede considerarse como que es el residuo de un ácido di-

1 carboxílico, la imida cíclica así representada se prepara a
partir de dicho ácido dicarboxílico, su anhídrido, o una va-
riante reactiva apropiada del mismo. Las imidas cíclicas pue-
den prepararse, por ejemplo, a partir de ácidos tales como
5 ácido maleico, ácido metilmaleico o ácido ftálico, o sus an-
hídridos respectivos, así como los compuestos relacionados y
los compuestos de reactividades similares. Ejemplos adicio-
nales de anhídridos cíclicos del tipo definido se encuentran
en el arte anterior tal como, por ejemplo, en el Journal of
10 Organic Chemistry, Volúmen 26, páginas 3365-3367 (septiembre,
1961). El ácido 6-ftalimidopenicilánico también puede prepa-
rarse a partir del 6-APA y N-carboetoxiftalimida de acuerdo
con el procedimiento de Y. G. Perron y colaboradores, Journal
of Medicinal Chemistry, Volúmen 5, (1962), página 1016.

15 Además, el grupo R puede ser un grupo imidazoli-
dinilo de la fórmula



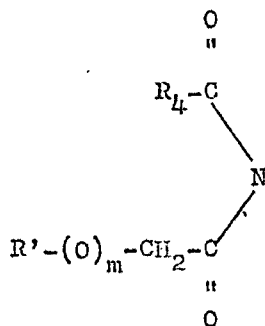
20 en donde U es nitroso o acetilo y R' es 1,4-ciclohexadienilo,
fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos, hidroxil pro-
tegido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₄, o
25 alcoxi de C₁-C₄,

El grupo así representado es un grupo 2,2-dimetil-
3-nitroso-5-oxo-4-(sustituido)-imidazolidin-1-ilo o un grupo
2,2-dimetil-3-acetil-5-oxo-4-(sustituido)-imidazolidin-1-ilo.
30 El 4-sustituyente (R') en la fórmula imidazolidinilo incluye

1 típicamente 1,4-ciclohexadienilo, fenilo, 3-bromofenilo,
2-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-yodofenilo, 3-cloro-4-fluoro
5 fenilo, 2-cloro-4-bromofenilo, 4-formiloxifenilo, 3-formiloxi
fenilo, 4-nitrofenilo, 2-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo,
4-metilfenilo, 3-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-t-butil-
fenilo, 3-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 4-n-propoxifenilo,
3-isopropoxifenilo o 4-isobutoxifenilo.

Además, el grupo R puede ser un grupo imido de
la fórmula

10



15

20

en donde R' es 1,4-ciclohexadienilo, fenilo o fenilo susti-
tuído con 1 ó 2 halógenos, hidroxí protegido, nitro, ciano,
trifluormetilo, alquilo de C₁-C₄, o alcoxi de C₁-C₄; m es
0 ó 1; y R₄ es alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alco-
xi de C₁-C₃ o 2,2,2-tricloroetoxi.

25

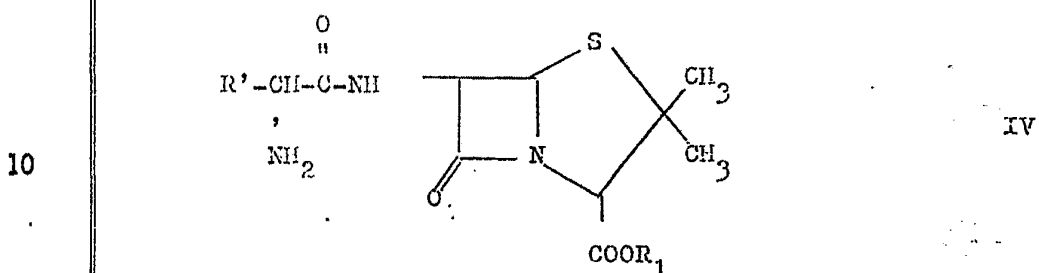
El grupo imido así definido representa un grupo
diacilamino en donde una de las porciones acilamino contien-
ne el grupo R'-(O)_m-CH₂- y por lo tanto es ilustrado especí-
ficamente por grupos descritos en lo que antecede.

30

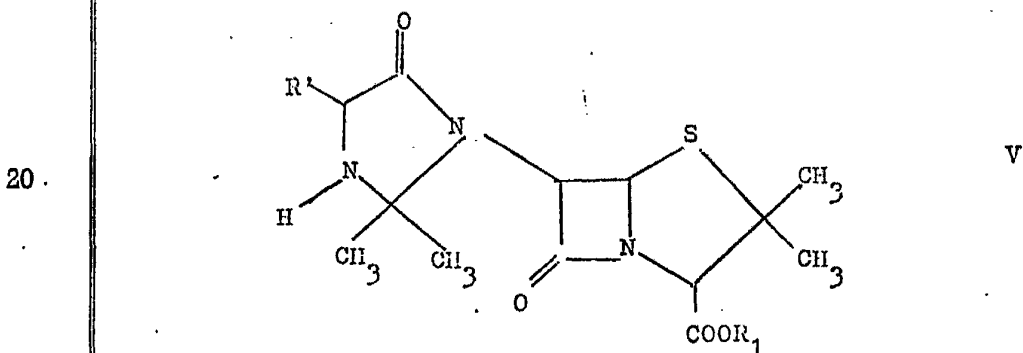
La otra porción acilamino contiene el grupo R₄,
que incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopro-
pilo, clorometilo, bromometilo, 2-cloroetilo, 2-yodoetilo,
3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 1-cloropropilo, 2-bromoetilo
fluorometilo, 2-fluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopro-

1 poxi o 2,2,2-tricloroetoxi.

Los materiales de partida de sulfóxido de penicilina del procedimiento de esta invención en donde R es el grupo imidazolidinilo anteriormente descrito, pueden prepararse de acuerdo con las técnicas conocidas haciendo reaccionar una penicilina de la fórmula



15 o su ácido libre correspondiente con acetona bajo condiciones moderadamente básicas para producir el intermediario lábil de la fórmula



25 Este producto luego se convierte en el derivado N-nitroso o de N-acetilo estable tratando el producto con nitrito de sodio o anhídrido acético bajo condiciones ácidas y con enfriamiento. El producto resultante luego puede oxidarse al sulfóxido correspondiente por medio de las técnicas bien reconocidas. Estas preparaciones se detallan en Gottstein

30

1 y colaboradores, J. Org. Chem., 37 (1972) 2765; y Heusler, Helvetica Chimica Acta, 55 (1972) 388.

5 Como será aparente a las personas entendidas en la materia de la penicilina y de la cefalosporina, cualesquiera de los materiales de partida de sulfóxido de penicilina utilizados en el procedimiento de esta invención, se pueden preparar fácilmente a partir de las fuentes de penicilina disponibles tales como a partir de la Penicilina G y/o de la Penicilina V de procedencia natural.

10 El ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) puede prepararse a partir de cualquiera de las penicilinas anteriores de procedencia natural mediante disociación de la función 6-acilo empleando las técnicas bien conocidas en el arte.

15 Es posible preparar, por medio de las técnicas ampliamente reconocidas y a partir del 6-APA, cualquiera de los materiales de partida del procedimiento de esta invención. Por ejemplo, el 6-APA puede convertirse en el éster deseado mediante esterificación de la función 3-carboxilo empleando cualquiera de las diversas técnicas de esterificación típicas.

20 Además, el grupo amino del 6-APA puede acilarse para producir cualquiera de los grupos definidos en la presente por el término R. Esto se obtiene haciendo reaccionar el 6-APA con una forma activada del ácido del grupo acilo previsto. Dichas formas activadas incluyen los haluros de ácido, los anhídridos o los ésteres activados correspondientes, tales como el éster de pentaclorofenilo.

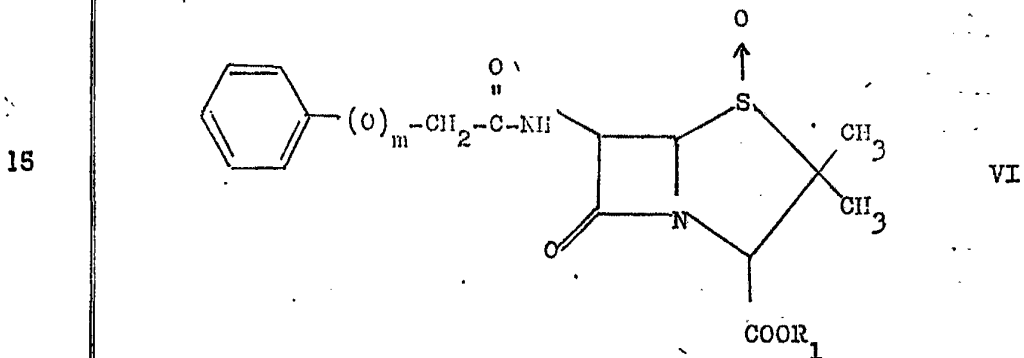
25 Igualmente la penicilina puede oxidarse en el sulfóxido bajo cualquiera de una variedad amplia de condiciones reconocidas, incluyendo el tratamiento de la penicilina con

30

1 ácido m-cloroperbenzoico o peryodato de sodio.

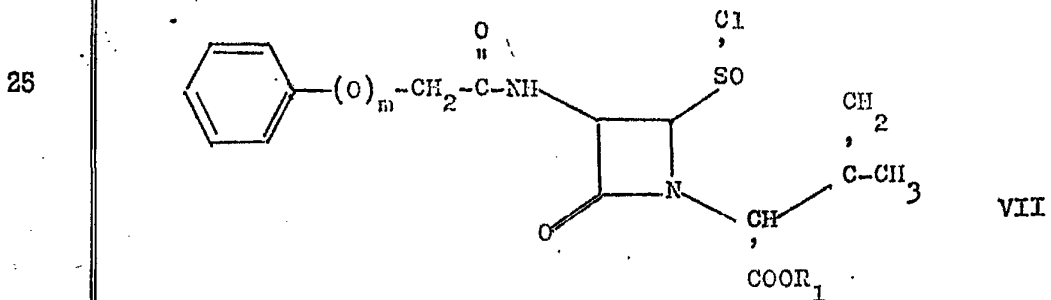
Estas conversiones, la disociación al 6-APA, la esterificación, la acilación y la oxidación, puede llevarse a cabo en cualquier secuencia de acuerdo con las modificaciones estructurales previstas. En cualquier caso, la totalidad de dichas conversiones puede llevarse a cabo empleando las técnicas, condiciones y reactivos fácilmente disponibles a y bien reconocidos por una persona entendida en la materia.

Los ésteres de sulfóxido de penicilina preferidos para usarse en el procedimiento de esta invención son aquellos que tienen la fórmula



20 en donde m es 0 ó 1 y R₁ es un grupo protector de ácido carboxílico.

Correspondientemente, los cloruros de sulfinilo preferidos de la fórmula I son aquellos de fórmula



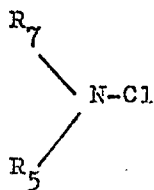
30

1 en donde m es 0 ó 1 y R₁ es un grupo protector de ácido carboxílico.

5 Los cloruros de sulfinilo producidos por medio del procedimiento de esta invención, algunos de los cuales son nuevos, resultan de la interacción de un éster de sulfóxido de penicilina con un agente de halogenación de N-cloro a una temperatura elevada.

10 Por el término "agente de halogenación de N-cloro" se quiere dar a entender un reactivo que tiene por lo menos un cloro unido directamente a un átomo de nitrógeno, teniendo la porción o porciones restantes de la estructura del reactivo resistencia extractora de electrones suficiente para producir, como subproducto a partir de la preparación del cloruro de sulfinilo, un compuesto que contiene nitrógeno que exhibe las siguientes características. El compuesto que contiene nitrógeno así producido, primero, será uno que corresponda al agente de halogenación de N-cloro pero que tiene el átomo de cloro reemplazado por un átomo de hidrógeno. En segundo lugar, el compuesto que contiene nitrógeno, debido principalmente a las propiedades de la porción extractora de electrones, será inerte al producto de cloruro de sulfinilo.

25 Los agentes de halogenación de N-cloro que se emplean en el procedimiento de esta invención preferiblemente son compuesto de fórmula



VIII

30

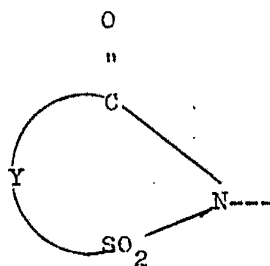
1 en donde R_7 es hidrógeno, cloro, alquilo de C_1-C_3 , ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo o nitro y R_5 es R_6-X- en donde R_6 es alquilo de C_1-C_3 , ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo,

5 metilo o nitro y X es $\overset{O}{\parallel}N-C-$, $-C-$, $-O-C-$, o $-SO_2-$; o R_7



y R_5 tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos definen una estructura heterocíclica de fórmula

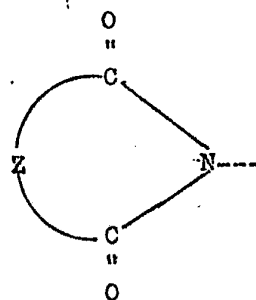
10



15

en donde Y es o-fenileno, $o-(CH_2)_n-$ en donde n es 2 ó 3; o una estructura de fórmula

20



25

en donde Z es Y como se definió en lo que antecede o un grupo

de fórmula $\overset{O}{\parallel}N-C-N-$ o $\overset{O}{\parallel}N-C-\overset{O}{\parallel}N-$, en donde A es hidrógeno



o metilo.

30

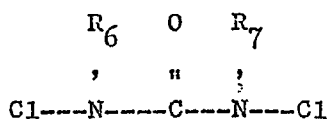
1

Diversos tipos de compuestos de N-cloro preferidos que pueden emplearse en la producción de los cloruros de sulfinilo se describen en la definición anterior. Estos compuestos de N-cloro incluyen (a) ureas, (b) amidas, (c) uretanos, (d) sulfonamidas, (e) sulfimidas, (f) imidas, (g) hidantoínas y (h) ácidos isocianúricos.

5

Las N-cloro-ureas preferidas que pueden emplearse en esta invención generalmente tienen la fórmula

10



en donde R_7 es hidrógeno, cloro, alquilo de C_1-C_3 , ciclohexilo, fenilo o, fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo o nitro, y R_6 es alquilo de C_1-C_3 , ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo o nitro.

15

Ilustrativas de estas ureas son

N,N'-dicloro-N-metilurea;

N,N'-dicloro-N-etil-N'-ciclohexilurea;

N,N'-dicloro-N-fenilurea;

20

N,N'-dicloro-N,N'-difenilurea;

N,N'-dicloro-N-(p-tolil)urea;

N,N'-dicloro-N-(m-clorofenil)-N'-metilurea;

N,N'-dicloro-N,N'-diciclohexilurea;

N,N'-dicloro-N-isopropil-N'-(p-tolil)urea;

25

N,N'-dicloro-N-fenil-N'-propilurea;

N,N'-dicloro-N-ciclohexil-N'-(p-nitrofenil)urea,

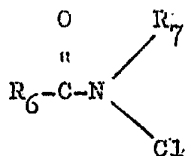
N,N,N'-tricloro-N-metilurea;o

N,N,N'-tricloro-N-fenilurea.

30

Las N-cloro-amidas preferidas que pueden emplearse

1 en esta invención generalmente tienen la fórmula



5

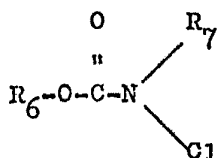
en donde R_7 y R_6 son como se definieron anteriormente.

Ilustrativas de estas amidas son N-cloroacetamida, N-cloropropionamida, N-cloro-N-metilacetamida, N,N-dicloroacetamida, N-cloro-N-ciclohexilacetamida, N-cloro-N-etilbenzamida, N-cloro-p-clorobenzamida, N-cloro-p-toluidamida, N-cloro-N-fenilpropionamida, N-cloro-N-(m-bromofenil)butiramida, N-clorohexahidroxibenzamida o N,2,4-tricloroacetanilida.

10

15

Los N-cloro-uretanos preferidos que pueden emplearse en la preparación de los cloruros de sulfinilo de acuerdo con esta invención generalmente tienen la fórmula



20

en donde R_7 y R_6 son como se definieron anteriormente.

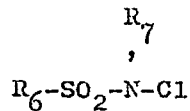
Ilustrativos de estos uretanos son N,N-diclorocarbamato de metilo, N,N-diclorocarbamato de etilo, N,N-diclorocarbamato de fenilo, N,N-diclorocarbamato de ciclohexilo, N-clorocarbamato de metilo, N-clorocarbamato de etilo, N-ciclohexil-N-clorocarbamato de etilo, N-clorocarbamato de fenilo, N-fenil-N-clorocarbamato de fenilo, N-clorocarbamato de p-tolilo, N-metil-N-clorocarbamato de m-clorofenilo, N-ciclohexil-N-clorocarbamato de ciclohexilo, N-p-tolil-N-clorocarbamato de isopropilo, N-propil-N-cloro-

25

30

1 carbamato de fenilo o N-p-nitrofenil-N-clorocarbamato de ciclohexilo.

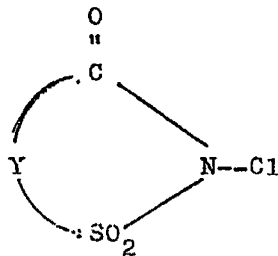
5 Las N-cloro-sulfonamidas preferidas que se pueden emplear para preparar los cloruros de sulfinilo de acuerdo con esta invención tienen la fórmula



10 en donde R_7 y R_6 son como se definieron anteriormente.

15 Ilustrativas de las sulfonamidas que pueden emplearse como agentes de halogenación son N,N-diclorobencenosulfonamida, N,N-diclotanosulfonamida, N,N-diclorociclohexanosulfonamida, N,N-dicloro-p-toluensulfonamida, N-clorometanosulfonamida, N-ciclohexil-N-clorobencenosulfonamida, N-ciclohexil-N-cloroetanosulfonamida, N-clorobencenosulfonamida, N-fenil-N-clorobencenosulfonamida, N-cloro-p-toluensulfonamida, N-etil-N-cloro-m-nitrobencenosulfonamida, N-metil-N-cloro-m-clorobencenosulfonamida, N-metil-N-cloro-p-toluensulfonamida, N-ciclohexil-N-clorociclohexanosulfonamida, N-p-tolil-N-cloroisopropanosulfonamida, N-propil-N-clorobencenosulfonamida, o N-p-nitrofenil-N-clorociclohexanosulfonamida.

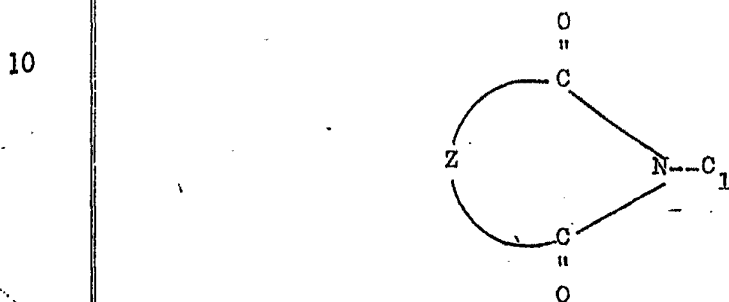
20 Otro tipo preferido adicional de agentes de halogenación de N-cloro que pueden emplearse en la preparación de los cloruros de sulfinilo es una sulfimida de fórmula



30

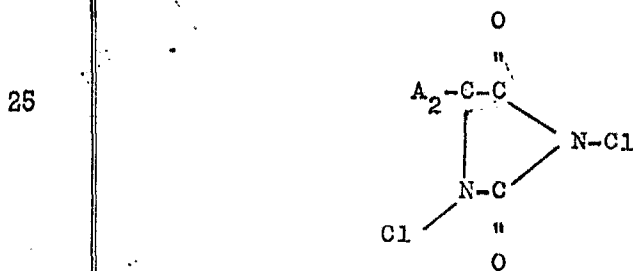
1 en donde Y es o-fenilenc, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.
Estos compuestos incluyen N-cloroimida o-sulfobenzoica,
N-cloroimida beta-sulfopropiónica y N-cloroimida gamma-
sulfobutírica.

5 También preferidas para usarse como agentes de
halogenación de N-cloro en la preparación de los cloruros de
sulfínilo de acuerdo con esta invención son las N-cloro-imai-
das de la fórmula



15 en donde Z es o-fenileno, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.
Estos compuestos incluyen N-cloroftalimida, N-clorosucci-
nimida y N-cloroglutarimida.

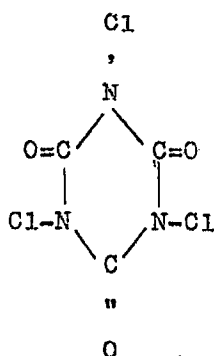
20 Las N,N-diclorohidantoinas también pueden emplear-
se como agentes de halogenación en la preparación de los clo-
ruros de sulfínilo de acuerdo con esta invención. Estas hidan-
toinas tienen la fórmula



30 en donde A es hidrógeno, o metilo, e incluyen 1,3-dicloro-

1 hidantoina, 1,3-dicloro-5-metilhidantoina y 1,3-dicloro-
5,5-dimetilhidantoina.

Otro tipo de agente de halogenación que puede em-
plearse es una clase de ácidos isocianúricos que incluye el
5 ácido N,N',N"-tricloroisocianúrico que tiene la fórmula



15 Muchos de los agentes de halogenación de N-cloro
empleados en el procedimiento de esta invención se pueden
conseguir comercialmente, y cualquiera de ellos puede prepa-
rarse por medio de los métodos bien conocidos en las artes
químicas. Típicas de las fuentes de la literatura que deta-
llan la preparación de los agentes de halogenación de N-cloro
20 son Bachand y colaboradores, J. Org. Chem. 39, (1974) páginas
3136-3138; Theilacker y colaboradores, Liebigs Ann. Chem. 703,
(1967) páginas 34-36; y Houben-Weyl, Methoden der Organischen
Chemie, Volumen V/3, páginas 796-810.

25 Los agentes de halogenación de N-cloro que más
se prefieren para usarse en el procedimiento de esta inven-
ción son las N-cloroimidaz y, particularmente, la N-cloro-
succinimida o N-cloroftalimida.

30 La reacción del sulfóxido de penicilina con el
agente de halogenación de N-cloro generalmente se lleva a
cabo mezclando por lo menos un mol y hasta aproximadamente

1 1,5 moles del agente de halogenación con cada mol del éster
de sulfóxido de penicilina. Se puede emplear un exceso aún
mayor del agente de halogenación ; sin embargo, no se obtie-
ne ninguna ventaja con ello. Por lo tanto, de preferencia,
5 la relación de los reactivos es de aproximadamente 1,0 a
aproximadamente 1,1 moles de agente de halogenación por mol
del éster de sulfóxido de penicilina. La mezcla resultante,
se disuelve de preferencia en un disolvente orgánico inerte
adecuado, se calienta a una temperatura de aproximadamente
10 75°C. hasta aproximadamente 135°C. Preferiblemente, la tem-
peratura de reacción es de aproximadamente 100°C. a aproxima-
damente 120°C., y, más preferiblemente, de aproximadamente
110°C.

15 Por "disolvente orgánico inerte" se quiere dar a
entender un disolvente orgánico que, bajo las condiciones de
formación del cloruro de sulfinilo, no reacciona apreciable-
mente ni con los reactivos ni con los productos. Disolventes
orgánicos inertes adecuados son aquellos que tienen un punto
de ebullición por lo menos tan alto como la temperatura de
20 reacción e incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos ta-
les como benceno, tolueno, etilbenceno o cumeno; hidrocarburo-
ros halogenados tales como tetracloruro de carbono cloroben-
ceno, bromoformo, bromobenceno, dicloruro de etileno, 1,1,2-
25 tricloroetano o dibromuro de etileno; nitrilos alifáticos,
tales como acetonitrilo o propionitrilo; y cualesquiera otros
disolventes inertes apropiados. Los disolventes preferidos
son aquellos que tienen un punto de ebullición dentro de la
escala de la temperatura a la cual se lleva a cabo la reac-
ción, permitiendo de esta manera que la mezcla de reacción sea
30 sometida a reflujo mientras se retiene el control de la tempe-

1 ratura. Condiciones particulares de la reacción incluyen el
empleo de tolueno o 1,1,2-tricloroetano como disolvente, la
temperatura de reacción siendo aquella desarrollada bajo
5 las condiciones de reflujo.

5 Un requisito del procedimiento de esta invención
es que la reacción se lleve a cabo bajo condiciones anhidras.
No se pretende dar a entender por el término "condiciones
anhidras" la ausencia total de cualquier humedad; en su lu-
gar, este término significa la evitación en la mezcla de
10 reacción de cualquier cantidad sustancial de humedad. Esto
se obtiene por el ejercicio de cualesquiera de los procedi-
mientos reconocidos para hacer anhidro un sistema de reac-
ción. El agente de halogenación, puesto que por lo general
reacciona con el agua, normalmente no será la fuente de hu-
15 medad en la mezcla de reacción; típicamente, cualquier can-
tidad excesiva de humedad en el sistema de reacción surge
de la presencia de humedad en el disolvente que se emplea.
Por lo tanto, generalmente el disolvente es pretratado para
eliminar las cantidades residuales de agua. El disolvente
20 puede hacerse anhidro hasta el grado contemplado en la pre-
sente poniéndolo en contacto con un agente secante que jun-
tará la humedad y de esta manera la eliminará en forma efec-
tiva del disolvente. Agentes secantes típicos incluyen sul-
fato de sodio anhidro, sulfato de magnesio, carbonato de so-
25 dio, car-bonato de potasio, carburo de calcio, cloruro de
calcio, hidruro de calcio, sulfato de potasio, óxido de cal-
cio o tamices moleculares.

30 En el caso de que el disolvente sea uno con el
cual el agua forme mezclas azeotrópicas, la humedad puede
eliminarse sometiendo el disolvente a condiciones de reflujo

1 utilizando los tipos conocidos de equipo químico incluyendo
la trampa Dean-Stark usual o los tipos de trampas de agua
Barrett que recogen la humedad del medio disolvente a medida
que se forman las mezclas azeotrópicas.

5 El propio material de partida de éster de sulfó-
xido de penicilina puede contener humedad. Esta puede elimi-
narse sometiendo el sulfóxido de penicilina a cualquiera de
las técnicas de secado típicas, incluyen secado al vacío en
un horno a una temperatura baja de hasta prosimadamente 50°C.
10 Adicionalmente, el éster de sulfóxido de penicilina puede
agregarse al disolvente y la mezcla puede someterse a la eli-
minación del agua azeotrópica.

15 La mezcla que contiene el éster de sulfóxido de
penicilina y el agente de halogenación de N-cloro general-
mente se calienta a una temperatura en la escala definida
durante un período de desde aproximadamente 0,5 hasta apro-
ximadamente 4 horas, y de proforencia de aproximadamente 1
a aproximadamente 2 horas, después de cuyo tiempo el cloru-
ro de sulfinilo puede aislarse de la mezcla de reacción,
20 típicamente mediante evaporación de la mezcla de reacción
al vacío para eliminar el disolvente. Aún cuando el cloruro
de sulfinilo puede aislarse de la mezcla de reacción, no es
necesario que se aisle antes de ser sometido a una reacción
25 ulterior (sujeto a una limitación que se discute posterior-
mente).

30 También se ha descubierto que en muchos casos es
conveniente incluir un eliminador de ácidos no alcalino en
la mezcla de reacción. Por alguna razón, que todavía no se
entiende, pueden liberarse al sistema de reacción pequeñas
cantidades de cloruro de hidrógeno. Un eliminador de ácidos

1 no alcalino permanecerá completamente inerte en el medio de
reacción exento de cloruro de hidrógeno normal; sin embargo,
será activado en el grado necesario para que reaccione con
cualquier cloruro de hidrógeno generado y lo elimine de esta
5 manera del medio de reacción.

Eliminadores de ácidos no alcalinos típicos in-
cluyen compuestos de epóxido tales como óxido de etileno,
óxido de propileno, epiclorohidrina o 1,2-epoxi-3-fenoxi-
propano. Estas sustancias exhiben propiedades no alcalinas
10 pero, sin embargo, reaccionan con y eliminar las sustancias
ácidas de un sistema de reacción. Una discusión más comple-
ta de estos reactivos se proporciona en Hunsberger y Tien,
Chem. Ind., 88 (1959) ; y también en Buddrus, Angew. Chem.
Internat. Edit., Vol. 11 (1972), páginas 1041-1050.

15 La cantidad de eliminador de ácidos no alcalino
que puede emplearse en la preparación del cloruro de sulfi-
nilo no es crítica. Sin embargo, de preferencia, debe ser
una cantidad suficiente por lo menos para dar cuenta de cual-
quier cloruro de hidrógeno que pueda formarse. . Aún cuando
20 puede emplearse un exceso del eliminador de ácidos no alca-
lino sin consecuencias adversas en la preparación del cloru-
ro de sulfinilo, la presencia de un exceso del eliminador
de ácidos no alcalino se volverá significativa en los casos
en donde la mezcla de reacción que contiene el producto de
25 cloruro de sulfinilo es utilizada en la conversión al sulfó-
xido de 3-exometilencefam correspondiente, como se discute
posteriormente en la presente. Por lo tanto, es altamente
preferible que, antes de la ciclización que utiliza cloruro
estánnico, el cloruro de sulfinilo sea separado de cualquier
30 exceso eliminador de ácidos no alcalino así como de cualquier

1 producto formado por la reacción del eliminador con el clo-
ruro de hidrógeno.

5 Una preparación típica de un cloruro de sulfini-
lo de acuerdo con el procedimiento de esta invención se lleva
a cabo mezclando equivalentes molares del sulfóxido de peni-
cilina y del agente de halogenación de N-cloro en un disol-
vente prosecado adecuado. La mezcla resultante se calienta a
10 la temperatura de reacción deseada, la cual de preferencia
es un poco más alta para un material de partida de sulfóxido
de 6-amido-penicilina que para un material de partida de sul-
fóxido de 6-imido-penicilina. La mezcla de reacción se calien-
ta a la temperatura de reacción deseada durante el período
de reacción previsto. De preferencia, el disolvente que se
emplea es uno que permite que la temperatura de reacción se
15 obtenga y se mantenga por medio del reflujo de la mezcla de
reacción. Al completarse el tiempo de reacción, la reacción
se termina mediante enfriamiento de la mezcla a aproximada-
mente la temperatura ambiente, lavando la mezcla con agua y
secándola sobre un agente secante inorgánico adecuado. Al
20 evaporarse el disolvente, el producto de cloruro de sulfini-
lo se recupera, por lo general en forma de un sólido amorfo.

Como alternativa del método de preparación típi-
co, anterior, el éster de sulfóxido de penicilina puede disol-
25 verse en el disolvente seleccionado, la mezcla se calienta a
la temperatura de reacción y el agente de halogenación de N-
cloro, ya sea sólo o en solución, se agrega gota a gota a la
mezcla calentada. Al completarse la adición, la mezcla resul-
tante usualmente se dejará reaccionar a las condiciones defi-
nidas. La elaboración puede ser similar o idéntica a la des-
30 crita anteriormente.

1

Ejemplos de los cloruros de sulfinilo de la fórmula I incluyen:

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-maleimido-1-azetidiniil)-3-butenato de metilo;

5

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidiniil)-3-butenato de t-butilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-formamido-1-azetidiniil)-3-butenato de bencilo;

10

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-acetamido-1-azetidiniil)-3-butenato de 2,2,2-tricloroetilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-butiramido-1-azetidiniil)-3-butenato de p-nitrobencilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-cloroacetamido-1-azetidiniil)-3-butenato de p-metoxibencilo;

15

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4-nitrobenciloxicarbamido)-1-azetidiniil]-3-butenato de p-nitrobencilo;

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-benciloxicarbamido-1-azetidiniil)-3-butenato de isobutilo;

20

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(t-butiloxicarbamido)-1-azetidiniil]-3-butenato de etilo;

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2',2',2'-tricloroetoxicarbamido)-1-azetidiniil]-3-butenato de 2-yodoetilo;

25

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-metoxibenciloxicarbamido)-1-azetidiniil]-3-butenato de acetoximetilo;

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(1,4'-ciclohexadienilcarbamido)-1-azetidiniil]-3-butenato de bencilo;

30

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-benzamido-1-azetidiniil)-3-butenato de etilo;

- 1 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-cloro-
benzamido)-1-azetidini] -3-butenato de fenacilo;
- 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-formiloxi-
benzamido)-1-azetidini] -3-butenato de p-clorofenacilo;
- 5 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-nitro-
benzamido)-1-azetidini] -3-butenato de pivaloiloximetilo;
- 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-ciano-
benzamido)-1-azetidini] -3-butenato de isopropilo;
- 10 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-trifluoro-
metilbenzamido)-1-azetidini] -3-butenato de succinimido-
metilo;
- 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(1'-metil-
benzamido)-1-azetidini] -3-butenato de ftalimidometilo;
- 15 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-metoxi-
benzamido)-1-azetidini] -3-butenato de sec-butilo;
- 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(1',4'-ciclo-
hexadienilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de n-butilo;
- 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(1',4'-ciclo-
hexadieniloxiacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de p-
20 nitrobencilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenilaceta-
mido-1-azetidini) -3-butenato de p-metoxibencilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiaceta-
mido-1-azetidini) -3-butenato de 2,2,2-tricloroetilo;
- 25 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2',5'-di-
clorofenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de p-nitro-
bencilo;
- 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-bromo-
fenoxiacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de bencilo;
- 30 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-cloro-

1 acetoxifenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de t-butilo;

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-formiloxifenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de isobutilo;

5 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-nitrofenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de p-nitrobencilo;

10 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-nitrofenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de p-metoxibencilo;

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-cianofenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de benzhidrilo;

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-cianofenoxiacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de p-bromofenacilo;

15 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-trifluorometilfenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de propionoximetilo;

20 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-trifluorometilfenoxiacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de 2,2,2-tribromoetilo;

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-etilfenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de 2-yodoetilo;

25 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-isopropilfenoxiacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de acetoximetilo;

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-etoxifenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de n-butilo;

30 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-isopropoxifenoxiacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de p-nitrobencilo;

1 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(alfa-formiloxifenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de p-nitrobencilo;

5 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(alfa-benzhidriloxifenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de p-metoxibencilo;

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(alfa-benciloxi carbonilaminofenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de p-nitrobencilo;

10 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(alfa-t-butiloxi carbonilaminofenilacetamido)-1-azetidini] -3-butenato de t-butilo;

15 3-metil-2-[3-clorosulfinil-4-oxo-3-[3'-(2"-clorofenil)-5'metilisoxazol-4'-il carbamido]-1-azetidini] -3-butenato de bencilo;

3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2',2'-dimetil-3'-acetil-5'-oxo-4'-fenilimidazolidin-1'-il)-1-azetidini] -3-butenato de p-nitrobencilo: y

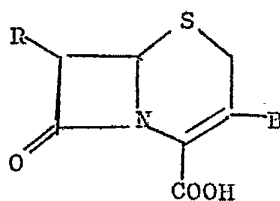
20 3-metil-2-[2-clorosulfinil-4-oxo-3-((2',2'-dimetil-3'-nitroso-5'-oxo-4'-(4"-formiloxifenil)-imidazolidin-1'-il))-1-azetidini] -3-butenato de bencilo.

25 Como se mencionó anteriormente, los cloruros de sulfinilo producidos por medio del procedimiento de esta invención son útiles como intermediarios y pueden ciclizarse a los sulfóxidos de 3-exometilencefam correspondientes sometiendo el cloruro de sulfinilo a un catalizador de Friedel-Crafts, por ejemplo, cloruro estánnico.

30 Los productos de ciclización de sulfóxido de 3-exometilencefam son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos antibióticos. Los sulfóxidos pueden

1 reducirse por medio de los procedimientos conocidos, típicamente con tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo en dimetilformamida, para proporcionar los 3-exometilencefams correspondientes.

5 Los exometilencefams pueden emplearse en la preparación de nuevos antibióticos de cefem de fórmula



10

15

en donde B es, por ejemplo, cloro, bromo o metoxi. Dichas conversiones químicas de los compuestos de 3-exometilencefam han sido descritas en la literatura química [(Robert R. Chauvette y Pamela A. Pennington, Journal of the American Chemical Society, 96, 4986 (1974))].

20

Esta invención se ilustra adicionalmente por medio de referencia a los ejemplos que siguen. No se pretende que esta invención quede limitada en su alcance en razón de ninguno de los ejemplos que se proporcionan en la presente.

25

EJEMPLO 1 -- Preparación del 3-metil-2-(2-cloro-sulfinil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidini)-3-butenato de metilo.

30

Una solución de 18,8 gramos (50 moles) de 1-óxido de 6beta-ftalimido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo y 6,7 gramos de N-clorosuccinimida en 1000 ml. de tetracloruro de carbono seco, se somete a reflujo durante 70 minutos. La mezcla se enfría y luego se lava con agua y salmuera. Después de secarse sobre $MgSO_4$, el disolvente se eva-

1 pora y se obtienen 19,5 gramos (95%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. El espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) indica que el producto es el cloruro de sulfinilo.

5 Resonancia magnética nuclear (CDCl_3) delta 1,97 (s amplio, 3), 3,86 (s, 3), 5,05 (s amplio, 2), 5,2 (d, 1, $J=2$ Hz), 5,77 (d, 1, $J=4$ Hz), 5,9 (d, 1, $J=4$ Hz), y 7,83 (m, 4).

10 EJEMPLO 2-- Preparación del 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobencilo.

15 Una solución de 49,7 gramos (0,1 mol) de 1-óxido de 6beta-ftalimido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobencilo y 13,4 gramos (0,1mol) de N-clorosuccinimida en 1,5 litros de 1,2-dicloroetano, se someto a reflujo durante 70 minutos. La mezcla se enfría, se lava con agua y con salmuera y luego se seca sobre MgSO_4 . Después se evapora el disolvente, y el residuo se seca al vacío durante 3 horas para obtener 52,0 gramos del compuesto del título.

20

 Resonancia magnética nuclear (CDCl_3) delta 1,97 (s, 3), (5,05) (s, 1) 5,4 (s, 2), 5,76 (d, 1, $J=t$ Hz), 5,91 (d, 1, $J=5$ Hz), 7,83 (m, 8 Ar H's).

25 EJEMPLO 3 -- Preparación del 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobencilo.

30 Una solución de 500 mg. (1 mmol) de 1-óxido de 6beta-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de

1 p-nitrobencilo y 134 mg. (1 mmol) de N-clorosuccinimida en
40 ml. de 1,1,2-tricloroetano bien seco, se somete a refluo-
jo durante 90 minutos. La mezcla se enfría, se lava con
5 agua y salmuera, se seca y el disolvente se evapora al vacío.
De acuerdo con el espectro de resonancia magnética nuclear
el compuesto del título se obtiene en un rendimiento casi
cuantitativo.

Resonancia magnética nuclear (CDCl₃) delta 1,91
(s amplio, 3), 4,53 (s, 2), 5,05 (s amplio, 1), 5,23 (m, 2),
10 5,33 (s, 2), 5,57 (d, 1, J=4.5 Hz), 6,18 (dd, 1, J=4.5 Hz)
y 6,9-8,1 (m. 9, Ar H).

15 EJEMPLO 4 -- Preparación del 3-metil-2-(2-clorosulfinil-
4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínil)-3-butenato de p-
nitrobencilo.

Una mezcla de 6,0 gramos (12 mmoles) de 1-óxido
de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-
nitrobencilo en 500 ml. de tolueno seco, se somete a refluo-
jo durante 10 minutos utilizando una trampa Dean-Stark para
20 eliminar los vestigios de agua. Al completarse la etapa de
secado se agregan 1,8 gramos de N-clorosuccinimida, y la
mezcla se somete a reflujo durante 90 minutos. La mezcla
luego se enfría a una temperatura de 50°C., y se evapora
para obtener el producto de cloruro de sulfinilo.

25 EJEMPLO 5 -- Preparación del 3-metil-2-(2-clorosul-
finil 4-oxo-3-formamido-1-azetidínil)-3-butenato de p-nitro-
bencilo.

30 Una solución de 1,43 gramos de 1-óxido de 6beta-
formamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobencilo

1 y 500 mg. de N-clorosuccinimida en 40 ml. de 1,1,2-tricloro-
etano seco, se somete a reflujo durante 90 minutos. La mez-
cla se enfría, se lava con agua y salmura, se seca sobre
5 $MgSO_4$, y el disolvente se evapora. El espectro de resonancia
magnética nuclear indica la conversión al compuesto del tí-
tulo.

10 Resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) delta 1,91
(s amplio, 3), 5,03 (s amplio, 1), 5,20 (m, 2) 5,34 (s, 2),
5,62 (d, 1, $J=4.5$ Hz), 6,12 y 6,3 (ABq, 1, $J=4.5$ Hz), y
7,4-8,4 (m, 4, Ar H's).

15 EJEMPLO 6 -- Preparación del 3-metil-2-(2-clorosulfinil-
4-oxo-3-fenilacetamido-1-azetidínil)-3-buteonato de 2,2,2-
tricloroetilo.

20 Una solución de 500 mg. de 1-óxido de 6beta-fenil-
acetamido-2,2-dimetilpeman-3-carboxilato de 2,2,2-tricloro-
etilo y 134 mg. de N-clorosuccinimida en 40 ml. de tolueno
seco, se somete a reflujo durante 90 minutos. La mezcla se
enfria, se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, y
el disolvente se evapora en un rotoevaporador. El compuesto
del título se recupera en forma de una espuma incolora.

25 Resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) delta 1,90
(s, 3), 3,55 (s, 2), 4,8 (m, 2), 4,95 (d, 1, $J=4.5$ Hz),
5,03-5,21 (m, 3), 5,65 y 5,70 (ABq, 1, $J=4.5$ Hz), 7,3 (s, 5)
y 7,5 (d, NI, $J=10$ Hz).

30 EJEMPLO 7 -- Preparación de 3-metil-2-[2-clorosulfinil-
4-oxo-3-(2',2'- dimetil-3'-nitroso-5'-oxo-4'-fenilimidazo-
lidin-1'-il)-1-azetidínil]-3-butenoato de metilo.

1 A 55 ml. de benceno seco que ha sido adicionalmen-
te secado mediante la eliminación azeotrópica de la humedad,
se agregan 0,896 gramos (2 mmoles) de 1-óxido de 6-(2,2-di-
5 metil-3-nitroso-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de metilo y 0,536 gramos (4 mmoles) de
N-clorosuccinimida. La mezcla se purga con nitrógeno y se
somete a reflujo durante aproximadamente una hora. La mez-
cla de reacción resultante es una solución de color amarillo
10 verdoso pálido. La mezcla se enfría y el disolvente de una
parte de la mezcla se evapora al vacío para obtener el pro-
ducto en forma de un residuo. Un análisis de resonancia mag-
nética nuclear del residuo indica la presencia del producto
de cloruro de sulfinilo.

15 EJEMPLO 8 -- Preparación del 3-metil-2-(2-clorosulfinil-
4-oxo-3-ftalimido-1-azetidínil)-3-butenato de metilo.

20 A 300 ml. de tetracloruro de carbono se agregan
3,7 gramos (10 mmoles) de 1-óxido de 6-ftalimido-2,2-dimetil
penam-3-carboxilato de metilo y 2,2 gramos (10 mmoles) de
N-cloro-N-metil-p-toluensulfonamida. La mezcla se calienta
a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción luego
se enfría a temperatura ambiente, se lava con agua y salmue-
ra, se seca sobre sulfato de magnesio y se divide en dos par-
tes iguales.

25 La primera parte se evapora hasta sequedad al va-
cío para obtener, en forma de residuo el compuesto del títu-
lo, la estructura del cual se verifica por medio de análisis
de resonancia magnética nuclear.

30 Resonancia magnética nuclear (CDCl_3) delta 2,0

1 (s, 3, CH₃ alílico), 3,84 (s, 3, éster de CH₃), 5,1 (s, 2) CH₂ vinílico), 5,2 (s, 1, C₄-H) y 5,6-6,0 (m, 2, C₆-H y C₇-H).

5 EJEMPLO 9 --- Preparación del 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínil)-3-butenato de p-nitrobencilo.

10 A 150 ml. de tolueno destilado y secado en tamiz molecular se agregan 3,0 gramos (6 mmoles) de 1-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobencilo y 1,3 gramos (6 mmoles) de N-cloro-N-metil-p-toluensulfonamida. La mezcla se calienta a reflujo durante 60 minutos. La mezcla de reacción resultante luego se enfría a temperatura ambiente. Se separa una alícuota (15 ml.), se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad al vacío. El espectro de resonancia magnética nuclear del residuo es congruente para el compuesto del título contaminado con un poco de N-metil-p-toluensulfonamida.

20 Resonancia magnética nuclear (CDCl₃) delta 1,88 (s, 3, CH₃ alílico), 5,0 (s, 2, CH₂ vinílico) y 5,12 (s, 1, H alílico).

25 EJEMPLO 10 -- Preparación del 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínil)-3-butenato de p-nitrobencilo.

30 Se calienta tolueno (425 ml.) en un equipo que contiene una trampa de agua Dean-Stark para eliminar azeotrópicamente cualquier humedad que pueda estar presente, y de esta manera se eliminan 25 ml. de tolueno. Al tolueno

1 restante se agregan 10,0 gramos (20 mmoles) de 1-óxido de
6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitro-
bencilo, manteniéndose el tolueno a una temperatura ligera-
mente inferior a la temperatura de reflujo. El tolueno (200
5 ml.) se destila por separado y se agregan 4,0 gramos (22
mmoles) de N-cloroftalimida. La solución resultante (ca-
liente) se agrega gota a gota a la solución del éster de
sulfóxido de penicilina durante un período de 30 minutos.
La mezcla deja una solución de color amarillo claro a tra-
vés de la adición. La mezcla luego se somete a reflujo du-
rante 55 minutos después de cuyo tiempo se extrae una mues-
tra, y el análisis de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$)
de la muestra indica la conversión virtualmente completa del
éster de sulfóxido de penicilina al compuesto del título.

15

EJEMPLO 11-- Preparación del 3-metil-2-(2-clorosulfinil-
4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínil)-3-butenato de benz-
hidrilo.

20

A 800 ml. de tolueno seco se agregan 20 gramos
de 1-óxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carbo-
xilato de benzhidrilo. La mezcla se somete a reflujo en
un sistema que contiene una trampa de agua Dean-Stark para
eliminar azeotrópicamente cualquier humedad que pueda estar
presente y de esta manera se eliminan 100 ml. de tolueno.

25

A la mezcla luego se agregan 13,2 gramos de N-clorosuccini-
mida. El reflujo se continúa durante 1,5 horas. El produc-
to se analiza por medio del análisis de resonancia magnéti-
ca nuclear, el cual es congruente con la estructura del com-
puesto del título.

30

1 Resonancia magnética nuclear (CDCl_3) delta 1,88
(s, 3), 4,53 (s, 2), 4,90 (s, 1), 5,14 (s, 2), 5,54 (s, 1,
J=4Hz), 6,24 (q, 1, J=4 Hz y 8 Hz), 6,95 (s, 1), 7,15-7,4
(m, 15), y 8,0 (d, 1, J=8 Hz).

5

EJEMPLO 12 -- Preparación del 3-metil-2-(2-clorosulfinil-
4-oxo-3-acetamido-1-azetidini1)-3-butenato de p-nitro-
bencilo.

10

Se calienta tolueno (500 ml.) en un equipo que con-
tiene una trampa de agua Dean-Stark para eliminar azeotrópi-
camente cualquier humedad que pueda estar presente. Al to-
lueno seco resultante se agrega 1,0 gramo (2.4 nmoles) de
1-óxido de 6-acetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de
p-nitrobencilo. La mezcla resultante se somete a reflujo
15 nuevamente utilizando una trampa de agua Dean-Stark para
eliminar cualesquiera cantidades adicionales de agua que pue-
dan estar presentes. La mezcla luego se enfría y se agregan
400 mg. (2.9 nmoles) de N-clorosuccinimida. La mezcla luego
se somete a reflujo durante una hora. Se retira una mues-
tra de la mezcla de reacción y el disolvente se elimina. El
20 producto que se obtiene es congruente por medio del análi-
sis de resonancia magnética nuclear con la estructura del
compuesto del título.

25

Resonancia magnética nuclear (CDCl_3) delta 1,86
(br, s, 3), 2,04, 2,09 (2s, 3), 4,80 (m, 1), 5,2 (m, 2),
5,28 (s, 2), 5,63 (m, 1), 6,05 (d, 1, J=4 Hz), y 7,4-8,4
(q, 4, ArH).

30

EJEMPLO 13 -- Preparación del 3-metil-2-[2-clorosulfinil-
4-oxo-3-(4'-nitrobenciloxicarbamido)-1-azetidini1]-3-bu-
tenato de 2,2,2-tricloroetilo.

1 Una mezcla de 300 ml. de 1,1,2-tricloroetano y
10,26 gramos de 1-óxido de 6-(4'-nitrobenciloxicarbamido)-
2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, se
5 prepara. La mezcla se somete a reflujo con eliminación de
aproximadamente 75 ml. del disolvente para promover el seca-
do del medio de reacción. La mezcla luego se enfría y se
agrega óxido de propileno seguido por 4 gramos de N-clorosuc-
cinimida. La temperatura de la mezcla se eleva a 102°C., y
la mezcla se somete a reflujo durante 2,5 horas. Se retira
10 una muestra de la mezcla de reacción, el disolvente se eva-
pora, y un análisis de resonancia magnética nuclear del re-
siduo es congruente con la estructura del compuesto del tí-
tulo.

15 Resonancia magnética nuclear (CDCl₃) delta 1,94
(s, amplio, 3), 4,83 (s, 2), 5,25 (s, 2), 5,0 - 5,4 (m,
3), 6,20 (d, 1, J=4 Hz), 7,55 (d, 2, J=8 Hz) y 8,24 (d, 2,
J=9 Hz).

20 EJEMPLO 14 -- Preparación del 3-metil-2-[2-cloro-
sulfinil-4-oxo-3-((N-fenoxiacetil)-N-(2',2',2'-tricloroetoxi-
carbonil)amino)-1-azetidini]l]-3-butenato de p-nitrobencilo.

25 Se prepara una mezcla de 4,855 gramos (10 mmoles)
de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-
nitrobencilo, 16,94 gramos (80 mmoles) de cloroformato de
2,2,2-tricloroetilo, 18 ml. de N,O-(bis-trimetilsilil)-tri-
fluorometilacetamida y 20 ml. de cloruro de metileno. Se
permite que la mezcla repose a temperatura ambiente durante
la noche. La mezcla luego se calienta a reflujo durante 7
30 horas después de lo cual se deja nuevamente que repose a tem-
peratura ambiente durante la noche. El calentamiento se con-

1 tinúa después durante un período adicional de 6 horas. Luego
la mezcla se evapora hasta obtener un residuo, y el residuo
se disuelve en benceno, el cual después se agrega a un gran
exceso de heptano. El material insoluble resultante se fil-
5 tra, se disuelve en benceno y se cromatografía sobre gel de
sílice utilizando un gradiente de elución de benceno-aceta-
to de etilo. Se obtiene como producto el 6-[N-(fenoxiacetil)
-N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-amino]-2,2-dimetilpenam-3-
carboxilato de p-nitrobencilo (4.76 gramos; 72 por ciento).

10 Resonancia magnética nuclear delta 1,41 (s, 3),
1,62 (s, 3), 4,61 (s, 1), 4,84 (d, 1, J=12 Hz), 4,99 (d, 1,
J=12 Hz), 5,20 (s, 2), 5,30 (s, 2), 5,56 (s, 2), 6,8-7,4
(m, 5), 7,53 (s, 2, J=9 Hz) y 8,22 (d, 2, J=9 Hz).

15 A aproximadamente 75 ml. de acetona se agregan
2,54 gramos (3,84 mmoles) del producto anterior. La mezcla
se enfría a temperatura de -70°C., y se admite un exceso de
ozono a la mezcla de reacción a aproximadamente 1,17 mmoles
por minuto durante nueve minutos, durante cuyo tiempo la
mezcla de reacción se vuelve azul. La mezcla se mantiene a
20 temperatura de -70°C., durante aproximadamente 35 minutos,
después de lo cual se calienta a temperatura ambiente y el
disolvente se elimina al vacío para obtener 2,76 gramos de
1-óxido de 6-[N-(fenoxiacetil)-N-(2,2,2-tricloroetoxicarbo-
nil)amino]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobencilo.

25 Resonancia magnética nuclear delta 1,22 (s, 3),
1,62 (s, 3), 4,60 (s, 1), 4,78 (d, 1, J=5 Hz), 4,93 (s, 2),
5,26 (s, 2), 5,30 (s, 2), 5,93 (d, 1, J=Hz), 6,8-7,4 (m, 5).
7,51 (d, 2, J=9 Hz), y 8,20 (d, 2, J=9Hz).

30 A 40 ml. de benceno seco se agregan 792 mg. (apro-
ximadamente de un mmol) del producto anterior y 155 mg. (apro

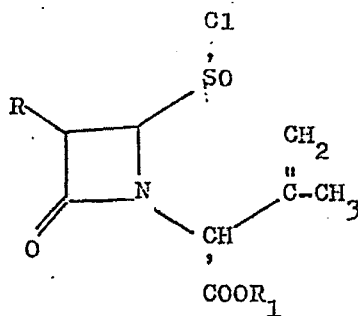
1 ximadamente 1,2 mmol) de N-clorosuccinimida. La mezcla resul-
tante se calienta a reflujo durante una hora, y la resonan-
cia magnética nuclear de la mezcla de reacción indica la pre-
sencia del compuesto del título.

5 Resonancia magnética nuclear delta 1,92 (s, 3),
4,87 (s, 1), 4,96 (s, 2), 5,05 (s, 2), 5,23 (s, 2) 5,26
(s, 1), 5,34 (s, 2), 5,64 (d, 1, J=5Hz), 5,95 (d, 1, J=5
Hz), 6,10 (d, 1, J=5 Hz), 6,8-7,5 (m, 5), 7,56 (d, 2, J=9
Hz), y 8,23 (d, 2, J=9 Hz).

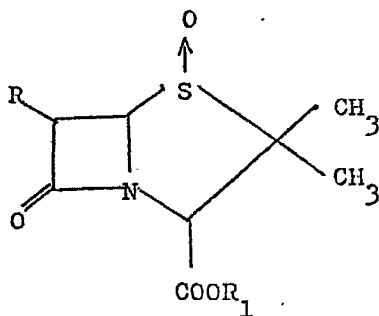
10 En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita deberá recar sobre las siguientes

REIVINDICACIONES:

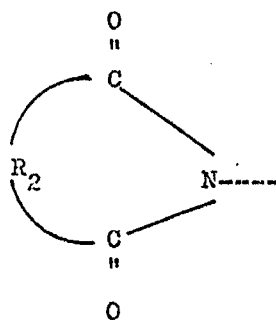
15 1.- Un procedimiento para preparar un cloruro de
sulfinilo de la fórmula



25 caracterizado por hacer reaccionar un sulfóxido de penici-
lina de la fórmula

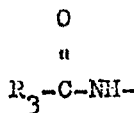


1 con un agente de halogenación de N-cloro a una temperatura
de desde aproximadamente 75°C. hasta aproximadamente 135°C.,
en un disolvente inerte y bajo condiciones anhidras; en don-
de, en las fórmulas anteriores, R₁ es un grupo protector de
5 ácido carboxílico; y R es (1) un grupo imido de la fórmula



en donde R₂ es alquileno de C₂-C₄ o 1,2-fenileno;

(2) un grupo amido de la fórmula



en donde R₃ es

20 (a) hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, halometilo, benciloxi, 4-nitrobenciloxi, t-butiloxi, 2,2,2-tricloro-
etoxi, 4-metoxibenciloxi, 3-(2-clorofenil)-5-metil-iso-
xazol-4-ilo;

25 (b) el grupo R' en donde R' es 1,4-ciclohexadig-
nilo, fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos, hi-
droxi protegido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo
de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄;

(c) un grupo de la fórmula R'-(O)_m-CH₂- en donde
R' es como se definió anteriormente y m es 0 ó 1; o

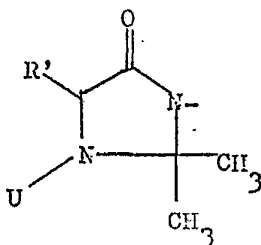
30 (d) un grupo de la fórmula R'-CH-

,
W

1 en donde R' es como se definió anteriormente y W es hidroxilo protegido o amino protegido;

(3) un grupo imidazolidinilo de la fórmula

5

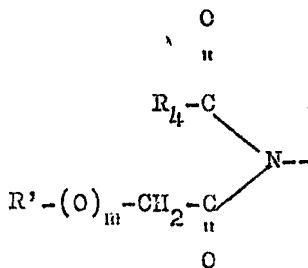


10

en donde R' es como se definió anteriormente y U es nitroso o acetilo: o R es

(4) un grupo imido de la fórmula

15



20

en donde R' y m son como se definieron anteriormente, y R4 es alquilo de C1-C3, haloalquilo de C1-C3, alcoxi de C1-C3, o 2,2,2-tricloroetoxi.

25

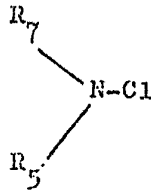
2.- El procedimiento de la Reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un eliminador de ácidos no alcalino.

30

3.- El procedimiento de la Reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de tolueno como disolvente.

4.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el agente de halogenación de N-cloro es un compuesto de la fórmula

1

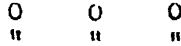


VIII

5

en donde R_7 es hidrógeno, cloro, alquilo de C_1-C_3 , ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo o nitro y R_5 es R_6-X en donde R_6 es alquilo de C_1-C_3 , ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo,

10

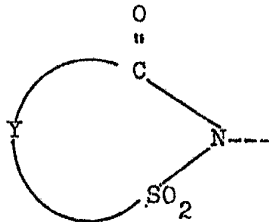


o nitro y X es $-N-C-$, $-C-$, $-O-C-$, o $-SO_2-$; o R_7 y R_5 to-



mados junto con el nitrógeno al cual se unen definen una estructura heterocíclica de la fórmula

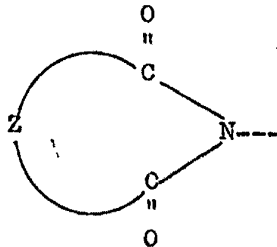
15



20

en donde Y es o-fenileno, o $-(CH_2)_n-$ en donde n es 2 ó 3; o una estructura de la fórmula

25



en donde Z es Y como se definió anteriormente o un grupo de

30

la fórmula $\begin{array}{c} O \\ " \\ -N---C---N- \\ | \quad | \\ Cl \quad Cl \end{array}$ ó $\begin{array}{c} -CA_2-N- \\ | \\ Cl \end{array}$, en donde A es hidró-

1 geno o metilo

5.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que el agente de halogenación de N-cloro es N-clorosuccinimida.

5

6.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que el agente de halogenación de N-cloro es N-cloroftalimida.

10

7.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, para preparar el 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidínil)-3-butenato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo con N-clorosuccinimida.

15

8.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidínil)-3-butenato de metilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo con N-cloro-N-metil-p-toluensulfonamida.

20

9.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidínil)-3-butenato de p-nitrobencilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobencilo con N-cloro succinimida.

25

10.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínil)-3-butenato de p-nitrobencilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-

30

1 fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitro-
bencilo con N-clorosuccinimida.

5 11.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-(2-clorosulfinil-
4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidini1)-3-butenato de p-nitro-
bencilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-
fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitro-
bencilo con N-cloro-N-metil-p-toluensulfonamida.

10 12.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-(2-clorosulfinil-
4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidini1)-3-butenato de p-nitro-
bencilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-
fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitro-
bencilo con N-cloroftalimida.

15 13.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-(2-clorosulfinil-
4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidini1)-3-butenato de benzhi-
drilo, caracterizado por hacer reaccionar el 1-óxido de 6-
20 fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de benzhidri-
lo con N-clorosuccinimida.

25 14.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-(2-clorosulfinil-
4-oxo-3-formamido-1-azetidini1)-3-butenato de p-nitrobenci-
lo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-formami-
do-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobencilo con N-
clorosuccinimida.

30 15.- El procedimiento de cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-
-oxo-3-fenilacetamido-1-azetidini1)-3-butenato de 2,2,2-

1 triclороетило, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de
6-fenilacetamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-
triclороетило con N-clorosuccinimida.

5 16.- El procedimiento de cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-[2-clorosulfinil-
4-oxo-3-(2',2'-dimetil-3'-nitroso-5'-oxo-4'-fenilimidazoli-
din-1'-il)-1-azetidini]l]-3-butenato de metilo, caracteriza-
do por hacer reaccionar 1-óxido de 6-(2,2-dimetil-3-nitroso-
5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-2,2-dimetilpenam-3-carboxi-
10 lato de metilo con N-clorosuccinimida.

15 17.- El procedimiento de cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-(2-clorosulfinil
-4-oxo-3-acetamido-1-azetidini]l)-3-butenato de p-nitroben-
cilo, caracterizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-aceta-
mido-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobencilo con
N-clorosuccinimida.

20 18.- El procedimiento de cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-[2-clorosulfinil-
4-oxo-3-(4'-nitrobenciloxicarbamido)-1-azetidini]l]-3-bute-
noato de 2,2,2-triclороетило, caracterizado por hacer reac-
cionar 1-óxido de 6-(4'-nitrobenciloxicarbamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de 2,2,2-triclороетило con N-clorosucci-
nimida.

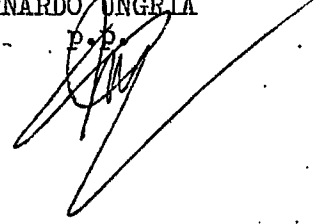
25 19.- El procedimiento de cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 4 para preparar el 3-metil-2-[2-clorosulfinil-
4-oxo-3-(N-fenoxiacetil)-N-(2,2,2-triclороetoxicarbonil)-
amino)-1-azetidini]l]-3-butenato de p-nitrobencilo, caracte-
rizado por hacer reaccionar 1-óxido de 6-[N-(fenoxiacetil)-
30 N-(2,2,2-triclороetoxicarbonil)amino]l]-2,2-dimetilpenam-3-

1 carboxilato de p-nitrobencilo con N-clorosuccinimida.

20. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención. que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN CLORURO DE SULFINILO.

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

Madrid, 23 diciembre 1.975
BERNARDO JINGRIA

P.P.


10

15

20

25

30