



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A I
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		451.529	
		15-9-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
512.426	7-10-74	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN 6-ISOCIANATO-2,2--DIMETIL-3-(5-TETRAZOLIL)PENAM".

71 SOLICITANTE (S)	(Case 5593 D1)
PFIZER INC.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.

72 INVENTOR (ES)
Ronnie D. Carroll

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 63.997)
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

1 Esta invención se relaciona con los 6-isocianato-
2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams y con su preparación.

 Las penicilinas, una clase de antibióticos de beta-
lactama, consisten de derivados de N-acilo del ácido 6-
amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico. Puesto que las pro-
5 piedades fisicoquímicas y biológicas de las penicilinas
se determinan principalmente mediante la naturaleza de
substituyentes C.6, la modificación química de los substi-
tuyentes en el núcleo de penam, se ha enfocado en la po-
sición C.6.

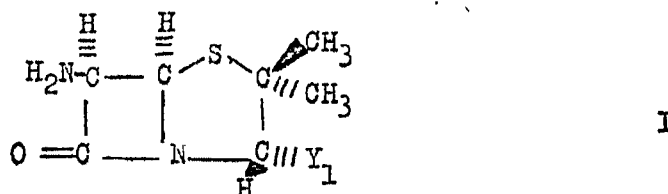
10 El grupo 6-amino de los ésteres del ácido 6-amino-
2,2-dimetilpenam-3-carboxílico se ha convertido, mediante
reacción con fosgeno, en el grupo isocianato. El éster del
ácido 3-carboxílico, se ha convertido en el ácido 3-carbo-
xílico, mediante métodos apropiados y el grupo isocianato
15 se ha transformado en ésteres de acilamido, ureído- o car-
boxiamino mediante reacción con compuestos que tienen un
enlace hidroxil, tiol, amino o C-H activo, ó con reactivos
semejantes al carbanión (patente Británica Número
1,268,536 y patente Norteamericana Número 3,741,958.

20 Los esfuerzos para mejorar el valor terapéutico
de las penicilinas, ha conducido también a la modificación
química en la posición C.3. El grupo 3-carboxi, se ha con-
vertido en un número de otros grupos tales como sales,
anhídridos, carbamilo, ésteres, tioácido, hidroximetilo,
25 azida de ácido, isocianato, carbonatos, grupos hidroxámi-
cos y nitrilo. Un resumen de dicha modificación se pre-
senta por Hamilton-Miller, Chemotherapy 12, 73-88 (1967).

 Además, el grupo 3-carboxi se ha reemplazado me-
diante formilo [Gottstein y otros, J. Org. Chem. 31,

1 1922 (1966)], cloruro de ácido [Wolfe et al., Can. J.
 Chem. 46, 2549 (1968)], hidroxilo [Heusler, Helv. Chim.
 acta, 55, 388 (1972; Sheehan y Brandt. J. Amer. Chem. Soc.
 87, 5468 (1965)], diazocetona [Kleiver, Khim. Geterotsil].
 Soed. 1966, 702, Ramsey y Stoodley, J. Chem. Soc. (C)
 5 1969, 1319], carboximetilo [Kleiver loc. cit.], cloro-
 cetonas (3-COCH Cl) Ramsey y Stoodley, Chem. Commun. 1970,
 1517], y las N-sulfonilamidas (3-CO²NHSO Me) [American
 Home Products, U.S. 3,641,000]. Con las excepciones tri-
 10 viales de las sales, ciertos ésteres fácilmente hidroliza-
 dos y tioácidos, todos estos cambios dan por resultado una
 actividad antibacteriana grandemente disminuída.

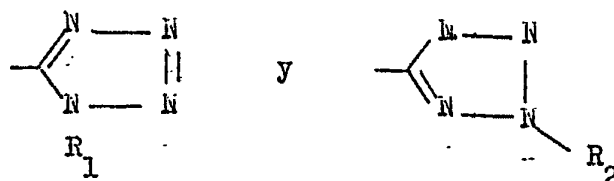
La conversión del grupo 3-carboxi del ácido 6-ami-
 no-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico en un grupo 5-tetrazo-
 lilo o un grupo 5-tetrazolilo substituído, se ha encontra-
 15 do, tal y como se describe en la Patente Española N.º.
 431.064, respectivamente que produce derivados de 6-amino-
 -2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam (fórmula I) de gran va-
 lor como intermedios para los agentes antibacterianos:



25 en donde Y₁ se selecciona del grupo que consiste de

30

1



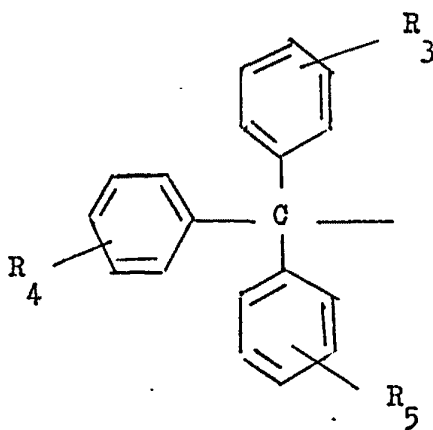
5

en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de R y un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam, R_2 la naturaleza del cual se define a continuación:

10

R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, trialquilsililo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono por grupo alquilo, alcanciloximetilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono, l-alcanciloxietilo que tiene de cuatro a nueve átomos de carbono, ftalidilo y

15



20

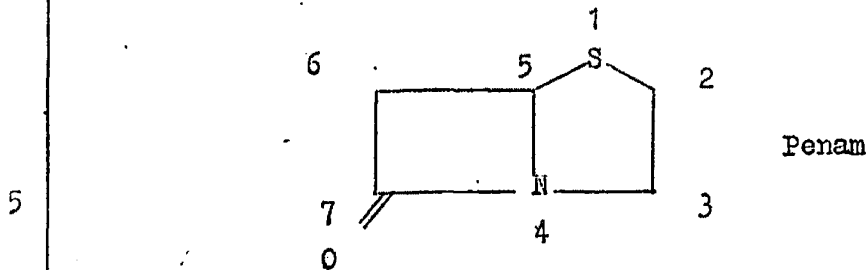
25

en donde R_3 , R_4 y R_5 cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y fenilo.

30

Por razones de conveniencia, los compuestos descritos en la presente, se identifican como derivados de penam. El término "penam" se ha definido en J. Am. Chem.

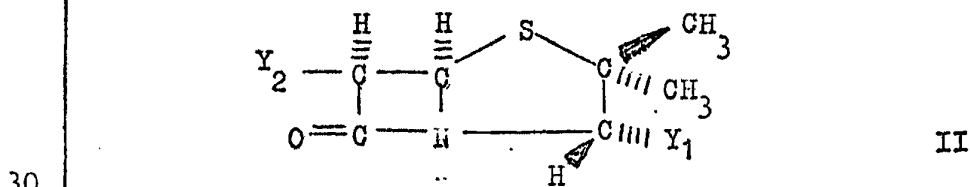
1 Soc. 75, 3293, (1953), como refiriéndose a la estructura:

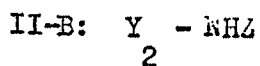
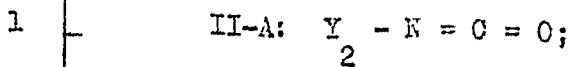


10 Usando esta terminología, el compuesto bien conocido, el ácido 6-aminopenicilánico, se designa como el ácido 6-amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico. Su sustituito de 3-tetrazolilo, fórmula I anterior en donde Y_1 es 5-tetrazolilo, se designa como 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam.

15 Cuando las variables R_1 y R_2 en las mitades de 5-tetrazolilo (a) y (b) anterior son hidrógeno, las mitades de tetrazolilo son isómeros uno del otro que co-existen en una mezcla de equilibrio tautomérica dinámica. Cuando R_1 ó R_2 representan otra cosa que no sea hidrógeno, las dos formas representan entidades químicas diferentes que no se interconvierten espontáneamente.

20 Se ha encontrado ahora que los derivados de 6-isocianato-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam nuevos y útiles de la fórmula II-A se preparan haciendo reaccionar los 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams de la fórmula II-B con fosgeno, en un solvente orgánico inerte a la reacción:



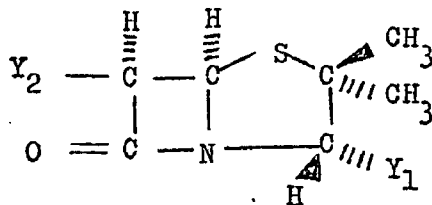


en donde Y_1 es como se ha definido en lo que antecede; y
 Z se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o un
 5 grupo que se remueve mediante reacción con fosgeno.

Tales compuestos de isocianato pueden ser conver-
 tidos en 3-tetrazolilpenams 6-acilados antibacterianos
 por el procedimiento descrito y reivindicado en la Peten-
 te Española No. 440.901, de la cual se ha separado como
 10 divisional la presente solicitud.

Se proporciona, para la preparación de estos com-
 puestos novedosos, un procedimiento para la preparación de
 un 6-isocianato-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam de la
 fórmula

15

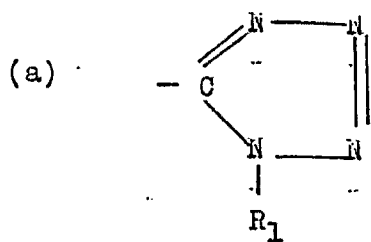


20

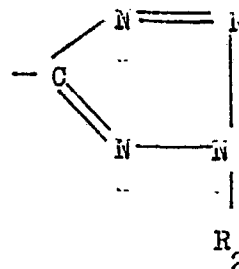
en donde Y_2 es $O=C-N-$ y

Y_1 es

25



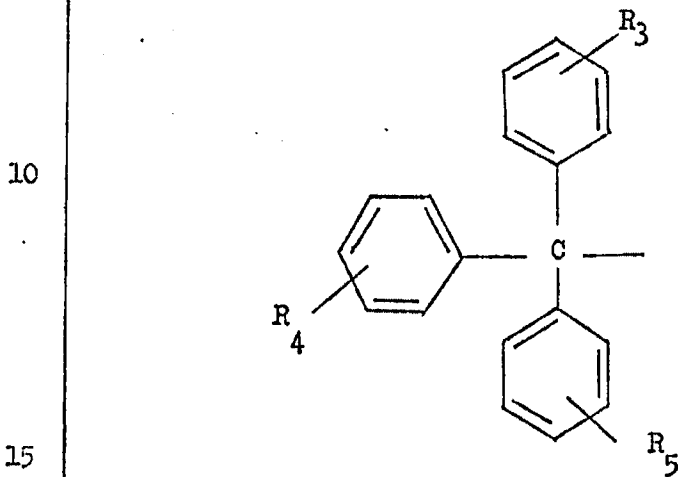
ó (b)



30

1 en donde R_1 es R_2 o un grupo protector de nitrógeno de te
 trazolilpcnam;

5 R_2 es hidrógeno, trialquilsililo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono por grupo alquilo, alcanoiloxi metilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono, 1-alca noiloxietilo que tiene de cuatro a nueve átomos de carbo no, ftalidilo ó



20 en donde cada R_3 , R_4 y R_5 es hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbo no, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono o fenilo, caracterizado en que un compuesto de la fórmula anterior en donde Y_2 es $Z-NH-$ en donde Z_2 es hidrógeno o trialquilsililo que tiene de uno a cuatro átomos de carbo no por grupo alquilo, se hace reaccionar con fosgeno en un solvente inerte a la reacción, seco.

25 De esta manera, el 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetra zolil)penam apropiado de la fórmula II-B en donde R_1 ó R_2 de la mitad (Y_1 de tetrazolilo, es otro que no sea hidró- geno, se hace reaccionar con fosgeno en un solvente iner- te a la reacción, seco, particularmente a una temperatura
 30 de aproximadamente $-10^{\circ}C.$, a aproximadamente $-60^{\circ}C.$ La

1 relación molar del compuesto de la fórmula II-B a fosgeno
no es crítica pero puede variar extensamente. En la prác
tica efectiva, generalmente se usa un exceso de fosgeno
para lograr una conversión máxima del compuesto de la fó
mula II-B en isocianato (II-A). Se usan generalmente rela
5 ciones molares de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)-
penam a fosgeno de aproximadamente 1:1 a aproximadamente
1:5. Las relaciones mayores de fosgeno imponen problemas
económicos.

La reacción se lleva a cabo deseablemente en pre
10 sencia de una base para unirse al cloruro de hidrógeno
producido. La base desde luego, debe ser una que no reac
cione con el isocianato. Las bases preferidas para esta
reacción son aminas terciarias, tales como tri(alquilo
inferior)aminas, v.gr., trietilamina, tri-n-butilamina,
15 piridina, N,N-dimetilanilina, lutidina y quinolina. Di
chas bases acentúan la solubilidad del 6-amino-2,2-dime
til-3-(5-tetrazolil)penam y su derivado de isocianato a
través de la formación de una sal. Por lo general se usan
en por lo menos una relación equimolar respecto al reacti
20 vo de 6-amino utilizado, aún cuando puede haber presente
un exceso de la base, sin detrimento para el procedimien
to. Se incluyen dentro de esta invención, las sales de
6-isocianato-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam con dichas
bases.

25 Son representativos de los solventes inertes a la
reacción útiles en el procedimiento de esta invención, los
hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y
xileno; hidrocarburos clorados tales como cloruro de meti
leno, cloroformo y clorobenceno, N,N-dimetilformamida;
30

1 - éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, dioxano,
anisol, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol y
n-propilfeniléter. La prueba sencilla para un solvente
5 apropiado desde luego es la de que sea (a) un solvente y
(b) inerte bajo las condiciones normales de esta reacción.
Cualquier químico puede identificar rápidamente de libros
de texto normales, los solventes orgánicos apropiados que
llenan estos criterios.

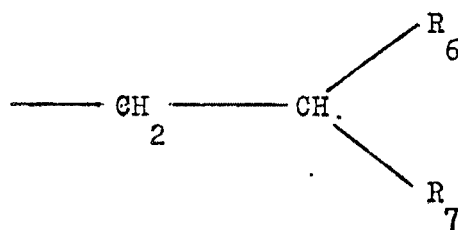
10 Cada uno de R_1 y R_2 se definen inter alia como
trialquilsililo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono
por grupo alquilo, alcanoiloximetilo que tiene de tres
a ocho átomos de carbono, l-alcanoiloxi que tiene de cua-
tro a nueve átomos de carbono, trifenilmetilo, trifenilme-
tilo substituído y ftalidilo. R_1 se define además como un
15 grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam. Se pre-
tende mediante este término, representar todos los grupos
conocidos o evidentes, para una persona experta en el ra-
mo, que pueden usarse (a) para permitir la síntesis de los
compuestos de la fórmula II-A y V de los compuestos de la
20 fórmula II-B mediante los procedimientos descritos a conti-
nuación, y (b) puede removerse bajo condiciones que dejan
virtualmente intacto el sistema de anillo de beta-lactama.

25 La naturaleza del grupo protector de nitrógeno de
tetrazolilpenam no es crítica para esta invención. En su
capacidad para llevar a cabo una función específica, en
vez de su estructura que es importante. La selección e
identificación de los grupos protectores apropiados, pue-
de efectuarse rápida y fácilmente, mediante una persona
experta en el ramo. La apropiabilidad y eficacia de un
30 grupo como un grupo protector de nitrógeno de tetrazolil

1 penam de esta invención se determinan empleando un compues
to de la fórmula II-B en donde Y₁ es la mitad de (R₁-subs-
tituido)-5-totrazolilo en cuestión como un reactivo en el
procedimiento descrito en la presente, para elaborar com-
puestos de la fórmula II-A.

5 Como lo reconocerá una persona experta en el ramo,
los valores R₁ y R₂, cuando se definen como alcanoiloxime
tilo, l-alcanoiloxietilo y ftalídilo son, en un sentido,
grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilpenam. Sin em
bargo, dichos grupos no pueden removerse, sin degradación
10 considerable del anillo de beta-lactama y por lo tanto, de
jan de llenar los criterios dados a conocer en lo que ante-
cede, para un "grupo protector de nitrógeno de tetrazolil-
penam".

15 Los grupos protectores de nitrógeno de tetrazolil-
penam ejemplarios son:



20 en donde R₆ es un grupo de retiro de electrones y R₇ es
hidrógeno o un grupo de retiro de electrones que puede ser
igual o diferente de R₆.

25 La función de los grupos de retiro de electrones
es hacer que el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono
adyacente, sea lo suficientemente ácido, de manera que
el grupo protector pueda ser removible en una reacción de
Michael retrógrada. Dicha reacción es bien conocida en el
ramo (v.gr., House, "Modern Synthetic Reactions", W. A.
30 Benjamin, Inc., New York/Amsterdam, 1965, página 207). Los

1 grupos de retiro de electrones típicos son ciano, alcoxi-
 carbonilo que tiene de dos a siete átomos de carbono, fe-
 noxicarbonilo, alquilsulfonilo que tiene de uno a seis
 átomos de carbono, fenilsulfonilo y $SO \overset{2}{N} \overset{1}{Z} \overset{2}{Z}$ en donde $Z \overset{1}$ y
 $Z \overset{2}$ cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidró-
 5 geno, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono,
 fenilo y bencilo. Una configuración particularmente conve-
 niente para este grupo protector, es aquella en donde $R \overset{7}$
 es hidrógeno; y los valores preferidos para $R \overset{6}$ son alcoxi-
 carbonilo que tiene de dos a siete átomos de carbono y
 10 fenilsulfonilo.

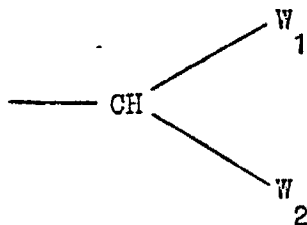
Un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpe-
 nam adicional que puede usarse, es el grupo de la fórmula
 $C(=O)-OR \overset{8}$. Dicho grupo puede removerse mediante hidróli-
 sis leve, tal como hidrólisis alcalina leve, o mediante
 15 tratamiento con un nucleófilo, tal como una amina, un tiol
 o un anión de tiolato. Aún cuando se pueden usar una am-
 plia variedad de dichos grupos conocidos en el ramo, son
 particularmente convenientes aquellos en donde $R \overset{8}$ es al-
 quilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, fe-
 20 nilo o fenilo substituído, por ejemplo fenilo substituído
 con hasta dos mitades, cada una de ellas seleccionada de
 uno a cuatro átomos de carbono y alcoxi que tiene de uno
 a cuatro átomos de carbono.

Un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpe-
 nam, todavía adicional, que puede usarse es un agrupamien-
 25 to de la fórmula $-SO \overset{2}{-}R \overset{8}$. Dicho grupo también se remueve
 mediante hidrólisis o mediante tratamiento con un agente
 nucleófilico, tal y como se indica para el grupo $C(=O)-O-$
 30 $-R \overset{8}$, y los valores convenientes para $R \overset{8}$ son también alqui-

1 lo que tiene de uno a seis átomos de carbono, bencilo, fe
 nilo y fenilo sustituido, por ejemplo fenilo sustituido
 mediante hasta dos mitades, cada una de ellas selecciona-
 da del grupo que consiste de nitro, flúor, cloro, bromo,
 alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y al-
 5 coxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

Otro grupo protector de nitrógeno de tetrazolil-
 penam que puede usarse

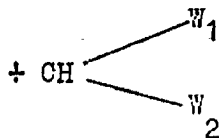
10



15

en donde W_1 es fenilo, fenilo sustituido, furilo, furilo
 sustituido, tienilo, o tienilo sustituido y W_2 es hidró-
 geno, alquilo, fenilo, fenilo sustituido, furilo, furilo
 sustituido, tienilo o tienilo sustituido. Cuando W_1 es
 fenilo o fenilo sustituido y W_2 es hidrógeno, alquilo,
 fenilo o fenilo sustituido, este grupo puede removerse
 20 mediante hidrogenólisis. Este grupo puede también remover-
 se mediante solvólisis en ácido trifluoacético, cuando el
 efecto combinado de W_1 y W_2 es suficiente para ofrecer el
 grado de estabilidad requerido para el ión de carbonio in-
 cipiente.

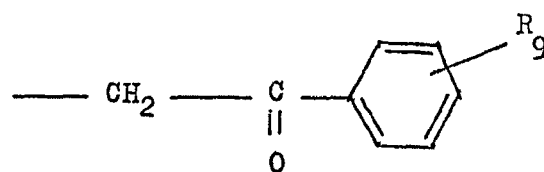
25



30

1 Las configuraciones particularmente preferidas para este grupo protector que proporcionan rendimientos satisfactorios de los compuestos de las fórmulas II-A, II-B y V y que pueden removerse rápidamente son (a) aquellas en donde W_2 es hidrógeno o alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono y W_1 es fenilo o fenilo sustituido con hasta dos grupos que se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, nitro, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a seis átomos de carbono, alcanciloxi que tiene de dos a siete átomos de carbono, formiloxi, alcoximetoxi que tiene de dos a siete átomos de carbono, fenilo y benciloxi; y (b) aquellos en donde W_2 es hidrógeno o metilo y W_1 es furilo, 5-metilfurilo, tienilo o 5-metiltienilo.

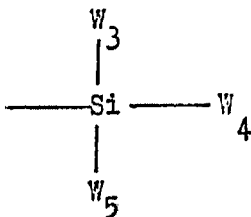
15 Todavía otro grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam que puede usarse es el fenacilo o el fenacilo sustituido. Dicho grupo se remueve mediante reacción con un reactivo nucleofílico, tal como tiofenóxido. Los grupos de fenacilo típicos que pueden usarse, son aquellos de la fórmula



25 en donde R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, nitro, flúor, cloro, bromo y fenilo.

30 Los grupos sustituyentes altamente útiles para la mitad de 5-tetrazolilo (Y_1) son los grupos sililo,

1 a 7 átomos de carbono y



5
 Los grupos sililo se introducen en la mitad de tetrazolilo mediante métodos conocidos para aquellas personas expertas en el ramo. La reacción de sililación se lleva a cabo en un solvente inerte a la reacción anhidro, es decir, un solvente no hidroxílico anhidro del tipo anteriormente mencionado y de preferencia en éter de isopropilo, a una temperatura de aproximadamente -10°C ., a aproximadamente 80°C ., y de preferencia a temperatura de -20°C ., a -60°C . La reacción frecuentemente se lleva a cabo en presencia de un agente ligador de ácido, es decir, una base tal como un carbonato de metal alcalino o una amina terciaria, v.gr., trietilamina, dietilanilina, piridina, quinolina y lutidina. La base puede formar parte del agente de sililación tal como es el caso cuando el agente de sililación es de la fórmula IV en donde W_6 es $-W_7W_8$ o de la fórmula III, y el agente se usa en combinación con un compuesto de la fórmula IV en donde W_6 es halógeno.

20
 Son representativos de los compuestos de sililo apropiados: trimetilclorosilano, hexametildisilazano, trietilclorosilano, metiltriclorosilano, dimetildiclorosilano, trietilbromosilano, tri-n-propilclorosilano, bromometildimetilclorosilano, tri-n-butylclorosilano, metildietilclorosilano, dimetiletilclorosilano, fenildimetilbromosilano, bencilmetilclorosilano, feniletilmetil-

1 clorosilano, trifenilclorosilano, trifenilfluorosilano,
tri-o-tolilclorosilano, tri-p-dimetilaminofenilclorosila
no, N-etiltriethylsililamina, hexaetilidisilazano, trifenil
5 sililamina, tri-n-propilsililamina, tetraetildimetildisi
lazano, tetrametildietildisilazano, tetrametildifenildisi
10 lazano, hexafenildisilazano, hexa-p-tolildisilazano, etc.
y las mezclas de los mismos. Se produce el mismo efecto
mediante los hexa-al-quilciclotrisilazanos u octaalquil-
ciclotetrasilazanos. Otros agentes de sililación apropia
dos son las sililamidas y sililureídos, tales como una
trialquilsililacetamida y una bis-trial-quilsililacetami
da, tal y como se da a conocer en la patente Norteamerica
cana Número 3,499,909.

15 Los agentes de sililación preferidos son el clo
ruro de trimetilsililo y hexametildisilazano, y especial
mente las mezclas de éstos, debido a su reactividad, to
tal, disponibilidad, facilidad de manejo, rendimientos
satisfactorios producidos y con respecto a las mezclas
la generación de amoníaco mediante el disilazano que sir
ve como un agente ligador de ácido. Los procedimientos
20 ilustrados en la presente, son aquellos que se describen
por Pierce en "Silylation of Organic Compounds", Pierce
Chemical Company, Rockford, Illinois.

25 Los grupos protectores de nitrógeno de tetrazo
lilpenam favoritos son aquellos que pueden removerse me
diante otras condiciones que no sean las condiciones áci
das. Las condiciones ácidas por lo general se evitan a
fin de impedir o reducir al mínimo la degradación de la
beta-lactama, después de la remoción del grupo protector
de un compuesto de la fórmula II-A ó V. Son ilustrativos

1 de dichos grupos protectores aquellos capaces de removerse por métodos tales como hidrogenólisis (R_1 es bencilo o bencilo substituído), tratamiento con una base (R_1 es p-hidroxibencilo), ó un grupo sililo substituído (R_1 ó R_2 es trialkilsililo).

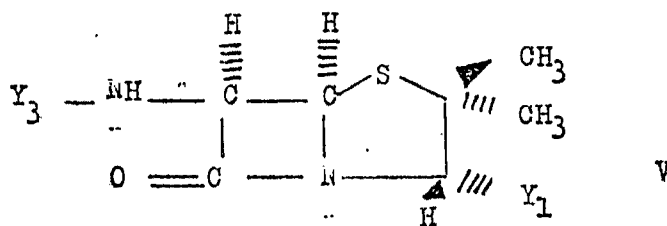
5 El término "grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam", se destina en el sentido general a amparar aquellos grupos que protegen el anillo de tetrazol durante o después de la formación del mismo y durante la reacción del compuesto de tetrazolilpenam protegido de esta
10 manera. Por lo tanto, un grupo puede considerarse como un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam, cuando (a) puede fijarse al grupo tetrazolilo durante o después de la formación del mismo; (b) permitirá la reacción del grupo amino C.6 o isocianato del tetrazolilpenam; y (c)
15 puede removerse de la mitad de tetrazolilo sin degradación considerable del sistema de anillo de tetrazolilpenam. Son ilustrativos de aquellos grupos además de aquellos enumerados específicamente en la presente como grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilpenam, los grupos trialkilsililo, trifenilmetilo y trifenilmetilo substituído.
20

La variable Z en el grupo 6-amino representa hidrógeno o un grupo fácilmente removible después de hacerse reaccionar con fosgeno. Son representativos de dichos grupos fácilmente removibles, los grupos sililo, del tipo
25 descrito en lo que antecede. Los grupos sililo preferidos, Z, R_1 y R_2 son grupos trialkilsililo, especialmente trimetilsililo. Cuando R_1 y/o R_2 son otro que no sea hidrógeno o un grupo sililo, Z puede ser hidrógeno o un grupo sililo tal y como se define en lo que antecede. La sili-
30

1 lación del grupo 6-amino de un compuesto 5-tetrazolilo
 protegido (fórmula I, R_1 , R_2 son otro que no sea hidró-
 geno) se logra, tal y como se describe en lo que antecede.
 Sin embargo, la protección del grupo 6-amino median-
 te sililación no es necesaria, pero frecuentemente es ven-
 5 tajoso puesto que sirve para moderar la reacción con fos-
 geno. La sililación de la mitad de tetrazolilo, también
 da por resultado la sililación del grupo 6-amino. En di-
 chos casos, las variables Z , y R_1 ó R_2 son iguales.

Los compuestos isocianato de la fórmula II-A se
 10 recuperan mediante evaporación de la mezcla de reacción
 bajo presión reducida, a una temperatura menor de aproxi-
 madamente 25°C.

Los derivados de isocianato de la fórmula II-A
 son intermedios valiosos para la preparación de los com-
 15 puestos de la fórmula V:



en donde Y_1 es como se ha definido en lo que antecede e
 Y_2 es el radical de acilo de un agente de acilación de
 3 ácido orgánico, carbamilo o carbamilo sustituido.

25 Los compuestos de la fórmula V en donde R_1 y R_2
 de las mitades de 5-tetrazolilo son hidrógeno, 1-alcancilo
 ximetilo, alcanciloxietilo o ftalidilo son útiles como
 agentes antibacterianos. Los compuestos de la fórmula V
 en donde los grupos R_1 y R_2 de las mitades de 5-tetrazo-
 30

1 lilo, son otros que no sean hidrógeno, 1-alcanoiloxietilo
o ftalidilo, a su vez son intermedios para la producción
de 6-acilamido-2,2-dimetil-3(5-tetrazolil)penams (fórmula
V, compuestos en donde R₁ y R₂ son hidrógeno, alcanoilo-
ximetilo, 1-alcanoiloxietilo o ftalidilo que son agentes
5 antibacterianos considerablemente útiles.

Los compuestos de las fórmulas I, IIA y IIB en
donde R₁ y R₂ cada uno es hidrógeno, coexisten en una mez-
cla de equilibrio y se encuentra que el producto crudo ob-
tenido de la alquilación de esta mezcla, constituye tam-
10 bién una mezcla. La mezcla consiste de productos monoal-
quilados, en donde el grupo alcanoiloximetilo, 1-alcanoilo-
xietilo ó ftalidilo recién introducido, se colocan ya sea
en la posición N-1 ó N-2 de la mitad de tetrazol. La re-
lación de los productos varía de acuerdo con una variedad
15 de factores, tales como la estructural del penam, la es-
tructura del agente de alquilación, y las condiciones ba-
jo las cuales se lleva a cabo la reacción. En algunos ca-
sos, un isómero puede producirse casi exclusivamente.

Aún cuando esta mezcla de productos puede separar
20 se mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante
cromatografía, ambos isómeros tienen propiedades antibac-
terianas y la mezcla de isómeros puede usarse para reac-
ciones adicionales, tal y como se describirá a continua-
ción, si es que se desea.

25 Los derivados de trifenilmetilo y de trifenilme-
tilamina substituído de la fórmula II-A se producen a
partir de los compuestos de la fórmula II-B que tienen
dichos substituyentes para R₁ y R₂ en la mitad de tetra-
zolilo.

30

1 Los compuestos de la fórmula II-B que tienen dichos
grupos se obtienen mediante alquilación del 6-amino-2,2-
-dimetil-3-(5-tetra:olil)penam con el reactivo de cloruro
de trifenilmetilo apropiado, en un solvente inerte a la
reacción tal como cloroformo exento de etanol, seco, en
5 presencia de un aceptor de ácido tal como amina terciaria,
v.gr., trietilamina. Se produce una mezcla de isómeros N-1
y N-2.

El compuesto de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1[2]-tri-
fenilmetiltetrazol-5-il)penam producido de esta manera, se
10 hace luego reaccionar con fosgeno tal y como se describe
en la presente, para producir el derivado de 6-isocianato
correspondiente. El derivado 6-isocianato, subsecuente-
mente se convierte en un 6-acilamido o 6-ureído-2,2-dime-
til-3-(1[2]-trifenilmetiltetrazol-5-il)penam, tal y como
15 se describe en la presente. La remoción del grupo trifenil
metilo se logra como se describe en la presente.

Las condiciones que serán necesarias para usarse
en la remoción de un grupo protector de nitrógeno de te-
trazolilpenam, determinado, ya son conocidas o serán evi-
20 dentes para una persona experta en el ramo. Además las
condiciones de reacción que pueden usarse sin ocasionar
la descomposición del sistema de anillo de penam, son tam-
bién bien conocidas y evidentes, haciendo referencia al
ramo anterior relacionado con los compuestos de penam.

25 Los grupos protectores R₁ y R₂ cuando están pre-
sentes, por lo general son retenidos en las mitades de
tetrazolilo de los derivados de isocianato de esta inven-
ción, y se remueven después de convertir al isocianato en
30 un grupo acilamido o ureído. La excepción es el grupo

1 trialquilsililo, que si se desea, puede removerse rápidamente mediante el tratamiento leve con un solvente prótico, sin efecto en el grupo de isocianato.

5 Cuando R_1 ó R_2 son sililo, v.gr., trialquilsililo, el tratamiento del compuesto de acilamido o ureído de la fórmula V con un sistema de solvente prótico tal como agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol o ácido acético remueve el grupo protector.

10 La remoción de los grupos protectores (R_1) tales como bencilo, hidroxilo, andalcanoiloxi, bencilo substituído, se logra mediante hidrogenación catalítica bajo condiciones que son compatibles con la mitad de beta-lactama del núcleo de penam. Un procedimiento particularmente conveniente, consiste de agitar o menear una solución del reactivo
15 en un solvente inerte a la reacción tal como metanol, etanol, acetato de etilo o agua o mezclas de estos solventes, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono al 10 por ciento bajo una atmósfera de hidrógeno. Cuando se completa la hidrogenación, el catalizador se filtra
20 y el producto se recupera mediante evaporación del solvente. El catalizador normalmente está presente en una cantidad de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 100 por ciento en peso, basado en el material de partida de penam y la presión de hidrógeno puede variar desde aproximadamente una hasta aproximadamente cien atmósferas. A
25 temperatura ambiente o más o menos a temperatura ambiente, la reacción requiere unas cuantas horas para completarse.

30 Todavía de manera adicional, los compuestos de la fórmula II-B en donde R_1 es hidrógeno e Y_2 es NH_2 se preparan mediante una reacción de Michael retrógrada, en un de-

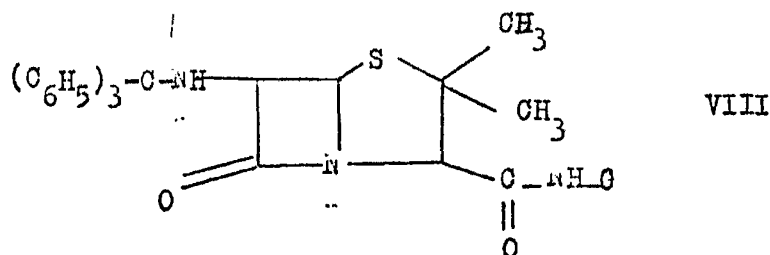
1 - derivado de trifenilmetilo o derivado de trifenilmetilo substitu-
 tituido de un compuesto correspondiente, en donde R es
 -CH₂CH₂R₆ en donde R₆ se selecciona del grupo que consis-
 5 te de ciano, alcoxicarbonilo que tiene de dos a siete áto-
 mos de carbono, fenoxicarbonilo, alquilsulfonilo que tie-
 ne de uno a cuatro átomos de carbono, fenilsulfonilo y
 -SO₂NZ₁Z₂ en donde Z₁ y Z₂ cada uno se selecciona del gru-
 po que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a
 10 cuatro átomos de carbono, fenilo y bencilo. La reacción de
 Michael retrógrada, consiste en tratar el compuesto con
 aproximadamente un equivalente de la base, usando condicio-
 nes conocidas en el ramo para las reacciones de Michael re-
 15 trógradas, pero que sean compatibles con el sistema de ani-
 llo de penam. Típicamente el compuesto citado se trata
 con aproximadamente un equivalente de una base relativa-
 mente no nucleofílica en un solvente no hidroxílico, a una
 temperatura dentro de la escala de aproximadamente 0° C.,
 hasta aproximadamente 25° C., durante un período de tiempo
 de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente dos horas.
 20 El grupo trifenilmetilo luego se remueve mediante trata-
 miento con un ácido, tal y como se ha descrito en lo que
 antecede.

PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

25 Los materiales de partida para la producción de
 los compuestos novedosos de esta invención de la fórmula
 II-A son compuestos de la fórmula I ó de la fórmula II-B
 (en donde Z es hidrógeno. Los compuestos de la fórmula I
 30 ó de la fórmula II-B pueden prepararse a partir de los de-

1 rivados de N-trifenilmetilo ó N-(substituído trifenilme-
 2 tilo) de los mismos, mediante una serie de tres pasos de
 3 reacciones que se discutirán a continuación.

4 En el Paso 1, el ácido 6-(trifenilmetilamino)peni-
 5 cilánico (Sheehan y otros, J. Am. Chem Soc. 81, 5838,
 6 1959), se convierte en la amida de la fórmula VIII,



10

- 15

en donde G se selecciona del grupo que consiste de
 -C(=O)-O-R₈, -SO₂-R₈, CH₂CH₂R₆ en donde R₈ y R₆ son como
 se ha definido anteriormente; y -CH₂W₁W₂, particularmente
 en las configuraciones preferidas de las mismas que se
 definen en lo que antecede.

20

- 25

30

En el caso en donde G es -CH₂CH₂R₆ ó -CH₂W₁W₂ la
 amida se prepara mediante activación del grupo 3-carboxi
 del ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico, v.gr., me-
 diante formación de anhídrido mezclado, seguido por reac-
 ción con una proporción equimolar de amina de la fórmula
 NH₂CH₂CH₂R₆ ó H₂N-CH₂W₁W₂. Por lo tanto la formación del
 anhídrido mezclado involucra hacer reaccionar una sal de
 carboxilato apropiada del ácido 6-(trifenilmetilamino)pe-
 nicilánico, en un solvente orgánico inerte a la reacción,
 con proporciones aproximadamente equimolares de cloruro
 de pivaloilo, cloroformatos de alquilo inferior. Las sa-
 les apropiadas, por ejemplo son las sales de metal alcali-
 no, tales como sales de sodio o de potasio y sales de ami-

1 na, tales como trietilamonio, piridinio, N-etilpiperidinio
ó N,N, -dimetilanilinio. Los solventes apropiados son aque-
llos que sirven para disolver por lo menos uno de los reac-
tivos y el producto de anhídrido mezclado. Los ejemplos de
5 dichos solventes son hidrocarburos clorados tales como clo-
roformo, cloruro de metileno; hidrocarburos aromáticos ta-
les como benceno, tolueno y xileno; y éteres tales como
éter de dietilo, tetrahidrofurano, y 1,2-dietoxietano. La
reacción por lo general se lleva a cabo a una temperatura
dentro de la escala de aproximadamente -50°C., a aproxima-
10 damente 30° C., y de preferencia a temperatura de aproxima-
damente 0°C., y la reacción comúnmente requiere aproxima-
damente una hora. El producto se aísla sencillamente filtran-
do los materiales insolubles y evaporando luego el solven-
te al vacío, para proporcionar el producto crudo. El últi-
15 mo puede usarse directamente o purificarse adicionalmente,
mediante métodos conocidos en el ramo. Si se desea, sin em-
bargo, el producto del anhídrido mezclado no necesita ais-
larse. Puede usarse in situ para la reacción con amina, sim-
plemente poniendo en contacto los reactivos en un solvente
20 inerte durante de aproximadamente 0.5 á aproximadamente
2.0 horas a temperatura dentro de la escala de aproximada-
mente -30° C., a aproximadamente 30° C., y de preferencia
a temperatura de más o menos 0° C. Son útiles para la pre-
sente invención, los mismos solventes identificados en lo
25 que antecede para la formación del anhídrido mezclado.

En casos en donde esta reacción se lleva a cabo en
un solvente inmiscible en agua, el producto se aísla por lo
general, lavando la mezcla de reacción con agua y luego con-
30 centrando el solvente orgánico hasta sequedad al vacío, pa

1 ra proporcionar el producto crudo. El último producto puede
 de usarse inmediatamente para el paso 2, o si se desea puede
 de purificarse adicionalmente mediante métodos bien conoci-
 dos. Algunas veces, es conveniente simplemente lavar la
 mezcla de reacción con agua, y luego usar la solución de
 5 amida producida de esta manera, directamente en el Paso 2.
 En los casos en donde la reacción se lleva a cabo en un
 solvente miscible en agua, el producto usualmente se ais-
 la, removiendo primero el solvente miscible en agua median-
 te evaporación al vacío, reemplazándolo por un solvente
 10 inmisible en agua y luego tratándose tal y como se ha des-
 crito en lo que antecede.

En el caso en donde G es $-C(=O)-O-R_8$ ó $-SO_2R_8$, la
 amida de la fórmula VIII se prepara haciendo reaccionar
 el ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico con el isocia-
 15 nato apropiado de la fórmula $R_8-O-C(=O)-N=C=O$ ó R_8-SO_2-N-
 $-C=O$. La reacción por lo general se lleva a cabo ponien-
 do en contacto cantidades casi equimolares de los reacti-
 vos en un solvente orgánico inerte a la reacción, a una
 temperatura dentro de la escala de aproximadamente 0° C.,
 20 a aproximadamente 30° C., durante un período de aproxima-
 damente una hora hasta aproximadamente 20 horas. El produc-
 to puede aislarse simplemente, mediante la remoción del
 solvente al vacío o la solución de la amida puede usarse
 in situ para el Paso 2. Los isocianatos de la fórmula
 25 $R_8-O-(C=O)-N=C=O$ se preparan mediante reacción de un car-
 bamato de la fórmula $Z_3-O-C(=O)-NH_2$ con cloruro de oxali-
 lo.

En el Paso 2 de la serie de reacciones de tres pa-
 30 sos, el producto del Paso 1, o un producto de transforma-

1 ción sencillo del mismo, en donde cualesquiera de los gru
pos hidroxifenólicos, se protegen mediante conversión en
grupos formiloxi, alcanciloxi o alcoximetilo, se convierte
en un cloruro de imidoílo haciendo reaccionar la amida en
5 un solvente orgánico inerte a la reacción con fosgeno y
una amina terciaria. Usualmente se emplea aproximadamen
te un equivalente molar de fosgeno, pero pueden emplearse
algunas veces cantidades hasta de aproximadamente dos o
tres equivalentes molares. La amina terciaria por lo gene
10 ral está presente en una cantidad igual a o mayor que la
cantidad de fosgeno.

La reacción se lleva a cabo a temperatura dentro
de la escala de aproximadamente -20° C., a aproximadamen
te 30° C., y de manera especialmente preferida a tempera
15 tura de aproximadamente 25° C., y requiere usualmente unas
cuantas horas para completarse. Pueden usarse en este pro
cedimiento una variedad de aminas terciarias por ejemplo
trimetilamina, trietilamina, N,N-dimetilani~~l~~ina, N-metil
morfolina y piridina y semejantes, y los solventes típicos
20 que pueden utilizarse son los hidrocarburos clorados ta
les como cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroeta
no y los éteres tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimeto
xietano. Si se desea el cloruro de imidoílo puede ais
larse mediante evaporación de la mezcla de reacción fil
25 trada, pero en muchos casos es conveniente usar el cloru
ro de imino in situ.

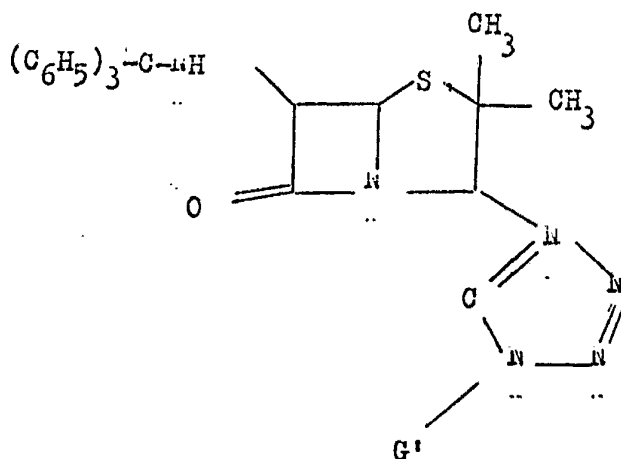
Funcionan en la reacción formadora de cloruro de
imidoílo, varios otros reactivos por ejemplo cloruro de
30 tionilo, o un haluro de fósforo tal como pentacloruro de
fósforo. Además si se desea, se puede usar el bromuro de

imidoilo correspondiente.

En el Paso 3 de la serie de reacciones de tres pasos novedosas, el cloruro de imidoilo anteriormente citado se convierte en un compuesto de tetrazolilpenam de la fórmula

5

10



15

20

25

en donde G' es como se ha definido anteriormente. Esta transformación consiste de tratar el cloruro de imidoilo citado en un solvente inerte a la presión, con aproximadamente un equivalente molar, o algunas veces un pequeño exceso de ión de azida. La mezcla de reacción luego se almacena más o menos a temperaturas ambiente, durante varias horas, por ejemplo durante la noche, hasta que se haya virtualmente completado la configuración en tetrazol. Funcionan en este procedimiento una amplia variedad de fuentes de iones de azida, y los ejemplos de aquellas que son particularmente valiosas son azida de trial-quil-sililo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada uno de los grupos alquilo, tales como azidas de trimetilsililo y de trietilsililo; las sales de metal del ácido hidrazoico, tales como azida de potasio y de sodio, azida de tributilamonio, azida de N-N-dimetilanilino, azida de N-octilmor-

1 folino y acida de piridinio; azida de tetrametilguanidinio. Los solventes apropiados en los casos en donde la
fuente de ión de azida es una azida de trialkilsililo o
una azida de amonio trisubstituida, son los solventes de
5 hidrocarburo clorados, tales como cloroformo, cloruro de
metileno y 1,2-dicloroetano. Los solventes apróticos di-
polares tales como N-metilpirrolidona, pueden también
usarse. En reacciones en donde una sal de metal del ácido
hidrazóico constituye la fuente de ión de azida, estos
10 solventes apróticos dipolares se convierten en el tipo de
solvente de la elección. El aislamiento del producto se
logra usando métodos normales. Cuando el solvente es un
hidrocarburo clorado de baja temperatura de ebullición,
la solución de reacción se lava con álcali diluido y lue-
go el solvente orgánico se evapora. Cuando un solvente
15 aprótico dipolar es el solvente, la mezcla de reacción
usualmente se diluye primero con un gran exceso de álca-
li diluido y luego después del ajuste apropiado del valor
del pH el producto se aísla mediante extracción con sol-
vente.

20 Los derivados de N-trifenilmetilo obtenidos de
esta manera se convierten en los compuestos de la fórmula
I ó II-B (Z=H) mediante tratamiento del derivado de trife-
nilmetilo con un ácido. Pueden usarse una amplia variedad
de reactivos acídicos, tales como ácido metansulfónico;
25 ácido bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico; un ácido
hidrohálico anhidro; tal como cloruro de hidrógeno o bro-
muro de hidrógeno; un ácido alcanoico tal como ácido acé-
tico, propiónico, cloroacético o trifluoacético y semejan-
30 tes. La reacción por lo general se lleva a cabo disolvien

1 do el material de partida en un solvente apropiado y aña
diendo aproximadamente dos equivalentes molares del reac-
tivo ácido a temperatura ambiente o más o menos a esa
temperatura. La reacción se completa dentro de un período
de aproximadamente 1 hora y el producto está presente en
5 el medio de reacción en la forma de la sal de adición de
ácido correspondiente al reactivo ácido usado. Puede se-
leccionarse un solvente que disuelva el penam de partida y
los ejemplos de los solventes que pueden usarse son: éte-
res tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano, dioxano
10 y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos clorados tales como
cloroformo cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano; ceto-
nas alifáticas inferiores tales como acetona, cetona de
metiletilo y cetona de metil butilo; ésteres tales como
acetato de etilo y acetato de butilo; hidrocarburos tales
15 como hexano, ciclohexano y benceno; alcoholes inferiores
tales como metanol, etanol y butanol. Aún cuando es co-
mún usar aproximadamente dos equivalentes molares del áci-
do de este procedimiento, sólo es necesario un equivalen-
te molar cuando la reacción se lleva a cabo en presencia
20 de un equivalente molar de agua y el ácido se introduce
como un monohidrato. Un procedimiento preferido consiste
del uso del ácido p-toluensulfónico en acetona, puesto
que la sal del p-toluensulfonato del producto frecuente-
mente se precipita.

25 Los ejemplos ilustrativos de los productos y del
procedimiento de esta invención se proporcionan a conti-
nuación.

30

1

EJEMPLO 1

6-Isocianato-2,2-dimetil-3-(1-[p-metoxibencil]tetrazol-
-5-il)-penam.

5

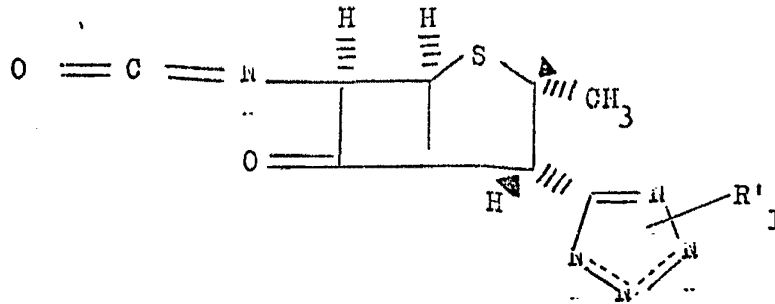
Un matraz de tres cuellos equipado con agitador, embudo de goteo y tubo de entrada de gas a través del cual se admite nitrógeno seco, se carga con 6-amina-2,2-dimetil-3-(1-[p-metoxibencil]tetrazol-5-il)penam (36.04 gramos, 0.10 moles) y tolueno (500 mililitros). La mezcla se enfría a temperatura de -60° C. y se añade trietilamina (10.12 gramos, 0.10 moles). Se añade luego fosgeno líquido (24.73 gramos, 0.25 moles) a un régimen tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a menos de -40° C. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura menor de 40°C., después de la adición del fosgeno. El sólido que se forma se filtra y se lava con tolueno (150 mililitros). El material filtrado y la solución de lavada se combinan y se evaporan bajo presión reducida a temperatura de aproximadamente -40° C., para remover el fosgeno no reaccionado. La temperatura se deja elevar lentamente hasta -20° C., para completar la remoción del fosgeno y luego a temperatura ambiente, mientras que la evaporación se continúa hasta casi sequedad. El sólido que se forma se filtra, se lava con tolueno y se seca en una atmósfera de nitrógeno.

25

30

EJEMPLO 2

1
5
Siguiendo el procedimiento anterior, pero usando el 6-amino-2,3-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam apropiado en vez del derivado de 1-(p-metoxibencilo) se proporcionan los compuestos que se enumeran a continuación:



15	R'1	R'1
	1-CH ₂ -C ₆ H ₅	1-C ₂ H ₅ OCO-
	1-CH ₂ -(3-ClC ₆ H ₄)	1-C ₆ H ₅ CH ₂ CCO-
	1-CH ₂ -(4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄)	1-C ₆ H ₅ CCO-
	1-CH ₂ -(4-n-C ₆ H ₁₁ OC ₆ H ₄)	1-(3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)OCO-
20	1-CH ₂ -(4-i-C ₃ H ₆ OC ₆ H ₄)	1-(4-NO ₂ C ₆ H ₄)OCO-
	1-CH ₂ -(3-Cl-4-CH ₃ OC ₆ H ₄)	1-CH ₃ SO ₂ -
	1-CH ₂ -(3-CH ₃ -4-CH ₃ OC ₆ H ₄)	1-C ₆ H ₅ -CH ₂ SO ₂ -
	1-CH(C ₆ H ₅) ₂	1-(3-CH ₃ OC ₆ H ₄ SO ₂ -
25	1-C(CH ₃)=CH-CH=C-	1-CH ₂ CH ₂ COOCH ₃
	1-CH ₂ -(4-CH ₃ C(=O)-C ₆ H ₄)	1-CH ₂ CH ₂ CH
	1-CH ₂ -(4-HOC ₆ H ₄)	1-CH ₂ CH ₂ COO-(t-C ₄ H ₉)
	1-CH ₂ -(4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄)	1-CH ₂ CH ₂ COOC ₆ H ₅
30	1-CH ₂ (4-C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₄)	1-CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃

	R' ₁	R' ₁
1	$1-\overline{\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-}$	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$
	$1-\text{CH}_2-\overline{2,4-(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3}$	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	$1-\text{CH}(\text{CH}_3)-\overline{4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4}$	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
	$1-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHC}_6\text{H}_5$
5	$1-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\overline{4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$	$1-\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_{11}$
	$1-\overline{\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-}$	$1-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}_3$
	$1-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	$1-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
	$1-\text{C}(4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$	$1-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
10	$1-\text{C}(3-\text{ClC}_6\text{H}_4)_2(\text{C}_6\text{H}_5)$	$1-(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH})-$
	$1-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(3-\text{IC}_6\text{H}_4)$	$1-\text{CH}_2-(2-\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4)$
	$1-\text{CH}_2(2-\text{n-C}_6\text{H}_{11}\text{OCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4)$	$1-\text{CH}_2-(4-\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4)$
	$1-\text{CH}_2-(4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4)$	

15

EJEMPLO 36-Isoocianato-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

20

Se añade por gotas trimetilclorosilano (304 miligramos, 2.8 milimoles) a través de un período de diez minutos con agitación, a un matraz que contiene una mezcla de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam (240 miligramos, 1.0 milimoles), trietilamina (226 miligramos, 2.23 milimoles) y tolueno (20 mililitros). Se tiene cuidado de

25 excluir la humedad de la reacción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2.4 horas. Se añade tolueno (20 mililitros) y la mezcla de reacción se enfría a temperatura de -60° C. Se añaden trietilamina (226

30

1 miligramos, 2.23 milimoles) y fosgeno (255 miligramos,
2.58 milimoles) y la temperatura se mantiene a menos de
-40° C. La mezcla se agita durante tres horas a temperatu-
ra de aproximadamente -40°C., y luego se trata de acuerdo
5 con el procedimiento del Ejemplo 1, para proporcionar el
6-isocianato-2,2-dimetil-3-(1-trimetilsilil)tetrazol-5-
il)penam.

La repetición del procedimiento anterior, pero
usando cloruro de trietilsililo y cloruro de tri-n-butil-
sililo en vez del cloruro de trimetilsililo proporciona
10 los derivados de trietilsililo y tri-n-butilsililo corres-
pondientes del 6-isocianato-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)
penam.

Los derivados de sililo producidos de esta manera
se absorben en cloroformo, la solución se lava con agua,
15 se seca (Na_2SO_4), y se evapora hasta sequedad para propor-
cionar el producto del encabezado.

EJEMPLO 4

20 Sal de Trietilamina de 6-isocianato-2,2-dimetil-3-(5-te-
trazolil)penam

Se añade con agitación trietilamina (1.52 gramos,
15 milimoles) a una suspensión espesa de 6-amino-2,2-dime-
25 til-3-(5-tetrazolil)penam (1.2 gramos, 5 milimoles) en
cloruro de metileno (25 mililitros) a temperatura ambien-
te. La solución resultante se enfría a temperatura de
0° C., y luego se trata con una solución de fosgeno (4.9
30 mililitros de un CH_2Cl_2 /mililitro). La mezcla se agita du

1 rante media hora.

El producto crudo se obtiene mediante evaporación de la mezcla de reacción hasta sequedad como su sal de trietilamina. La mezcla de reacción puede usarse tal y como está para hacerse reaccionar con agentes de acilación de ácido orgánico o aminas.

5 La repetición de este procedimiento pero usando tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, N,N-dimetilanilina, lutidina o quinolina como una base proporciona la sal correspondiente.

10

EJEMPLO 5

Derivado de Trimetilsililo del 6-isocianato-2,2-dimetil-
-3-(5-tetrazolil)penam

15

La solución de cloroformo del derivado de mono-trimetilsililo del 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam se enfría hasta temperatura de -40° C. Se añade trietilamina (2.32 gramos, 0.023 moles) y fosgeno (2.71 gramos, 0.028 moles), manteniéndose la temperatura a -40°C. La mezcla se agita durante tres horas a temperatura de aproximadamente -40° C., y luego se trata de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

25

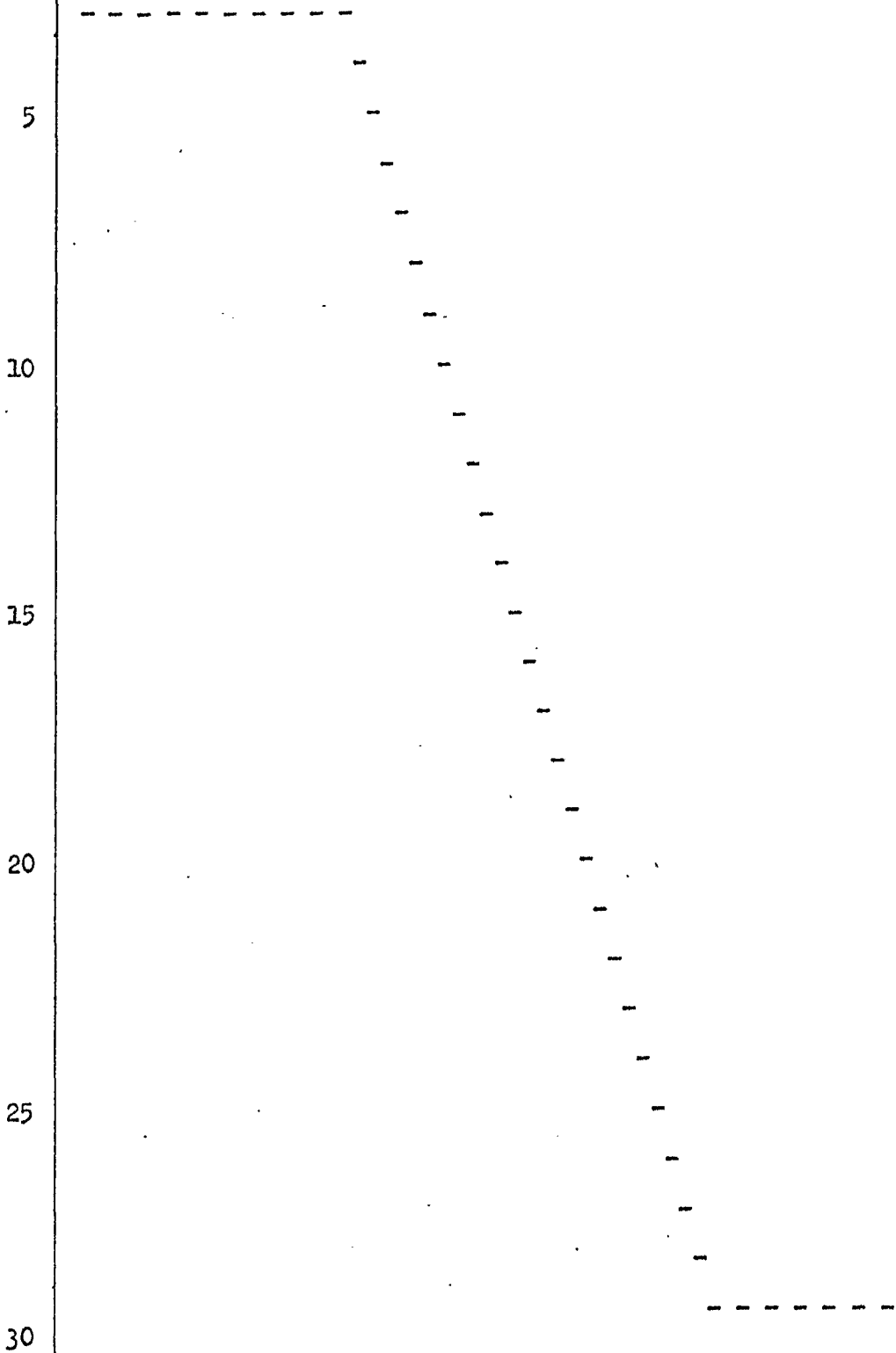
EJEMPLO 6

6-isocianato-2,2-dimetil-3-[(1-y 2)-trimetilsilil]tetra-
zol-5-il 7penam

30

Se repite el procedimiento del Ejemplo 5, pero

1 usando el derivado de bis-trimetilsililo en vez del derivado de mono-trimetilsililo que proporciona el producto del encabezado.



1

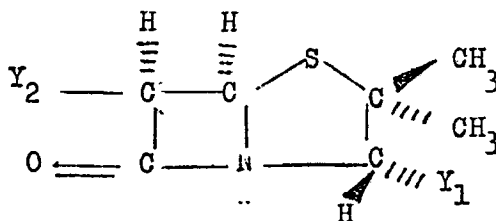
REIVINDICACIONES

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

5

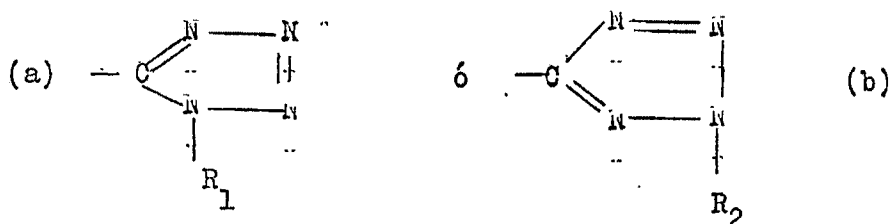
1ª.- Un procedimiento para la preparación de un 6-isocianato-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam de la fórmula

10



15

en donde Y_2 es $O-C=N-$ e Y_1 es



20

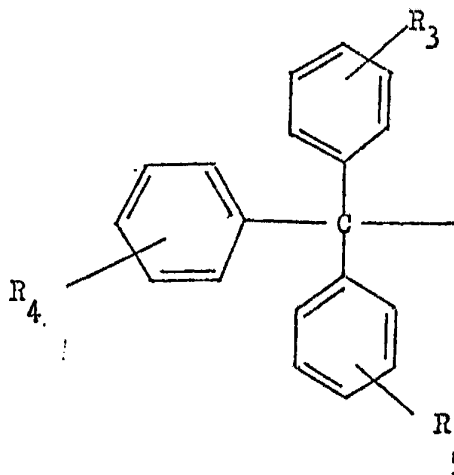
en donde R_1 es R_2 o un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam; R_2 es hidrógeno, trialquisililo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono por grupo alquilo, alcanciloximetilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono, 1-alcanciloxietilo que tiene de cuatro a nueve átomos de carbono, ftalidilo ó

25

30

1

5



10

15

en donde cada uno de R_3 , R_4 y R_5 es hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono o fenilo, caracterizado en que un compuesto de la fórmula anterior en donde Y es $Z-\text{NH}-$ en donde Z es hidrógeno o trialkilsililo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono por grupo alquilo, se hace reaccionar con fosgeno en un solvente seco, inerte a la reacción.

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado en que la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente ligador de ácido.

20

3ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 2ª, caracterizado en que el agente ligador de ácido es una amina terciaria.

25

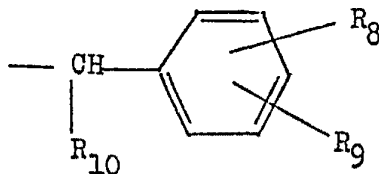
4ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado en que Z es hidrógeno y R_1 es un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam.

30

5ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4ª, caracterizado en que el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_8$,

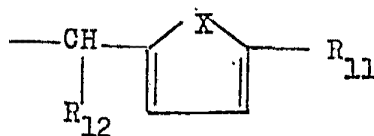
1 -SO₂-R₈ ó (R'₀)'; en donde R₃ es ciano, alcoxycarbonilo que
 tiene de dos a siete átomos de carbono, fenoxycarbonilo,
 alquilsulfonilo que tiene de uno a seis átomos de carbono,
 fenilsulfonilo ó -SO₂NR₅R₆, en donde cada uno de R₅ y R₆
 5 es hidrógeno, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de
 carbono, bencilo y fenilo; R es alquilo que tiene de uno
 a seis átomos de carbono, bencilo, fenilo o fenilo susti-
 tuído mediante hasta dos mitades, cada una de las cuales
 es nitro, flúor, cloro, bromo, alquilo que tiene de uno
 a cuatro átomos de carbono, o alcoxi que tiene de uno a
 10 cuatro átomos de carbono; y

(R'₀)' es



15

ó



20

en donde cada R₈ y R₉ es hidrógeno, hidroxilo, nitro, flúor,
 cloro, bromo, yodo, alquilo que tiene de uno a seis átomos
 de carbono, alcoxi que tiene de uno a seis átomos de car-
 bono, alcanciloxi que tiene de dos a siete átomos de car-
 bono, formiloxi, alcoximetoxi que tiene de dos a siete
 25 átomos de carbono, fenilo o benciloxi; R₁₀ es hidrógeno,
 alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono o fe-
 nilo; cada uno de R₁₁ y R₁₂ es hidrógeno o metilo; y X es
 30 oxígeno o azufre.

1

5

10

15

20

25

30

6ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 5ª, caracterizado porque (R₀)' es 4-metoxiben-
cilo.

7ª.- Un procedimiento para la preparación de un
6-isocianato-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam.

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

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01.OCT.1977

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.
