

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 451.982	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	30-9-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.088
BL 5703 A

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
619.634	6-10-75	E.U.A.
680.423	26-4-76	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07F/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FOSFONOPENAMS"

71 SOLICITANTE (S)

PFIZER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

72 INVENTOR (ES)

Wayne Ernest Barth

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

BAD ORIGINAL

La presente invención se refiere a novedosos agentes antibacterianos que tienen valor como aditivos alimenticios animales, y a novedosos intermediarios para su producción. Más específicamente, los compuestos antibacterianos de acuerdo con la presente invención son determinados 6-acil-amino-2,2-dimetil-3-fosfonopenams, los 6-acilamino-2-dimetil-3-(0-metilfosfeno)penams correspondientes y los 6-acilamino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)penams correspondientes y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los procedimientos y novedosos intermediarios para su producción.

A pesar del gran número de derivados de penam que se han propuesto para usarlos como agentes antibacterianos, sigue existiendo la necesidad de nuevos agentes.

La vasta mayoría de compuestos de penam revelados en la técnica anterior tienen un grupo de ácido carboxílico (o una sal del mismo) unido a la posición 3. Sin embargo, los compuestos de penam con otros derivados del ácido carboxílico en la ubicación C-3 también son conocidos. Se han revelado ésteres del ácido penam-3-carboxílico, por ejemplo, por Kirchner y otros, Journal of Organic Chemistry, 14, 388 (1949); Carpenter, Journal of the American Chemical Society, 70, 2964 (1948); Johnson, Journal of the American Chemical Society, 75, 3636 (1953); Bernden y otros, Journal of the Chemical Society (Londres), 3733 (1953) y Jansen y

Russell, Journal of the Chemical Society (Londres), 2127, (1965); y han informado sobre las penam-3-carboxamidas, por ejemplo, Holysz y Stavely, Journal of the American Chemical Society, 72, 4760 (1950) y Kuang y otros, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 493 (1963). Feron y otros (Journal of Medicinal Chemistry, 7, 483 (1964)) prepararon diversas azidas de ácido 6-(amino sustituido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico, que fueron subsiguientemente convertidas en los correspondientes 3-iso-cianatos y 3-bencilcarbamatos. Feron y otros (loc. cit.) también informaron sobre determinados derivados de 3-(hidroximetil)penam. La deshidratación de la amida simple de bencilpenicilina rinde el nitrilo correspondiente (Khokhlov y otros, Doklady Akad. Sci. Nauk, U.R.S.S., 135, 875 (1960)).

En la patente belga No. 821.163 se revelaron las 3-(5-tetrazolil)penams.

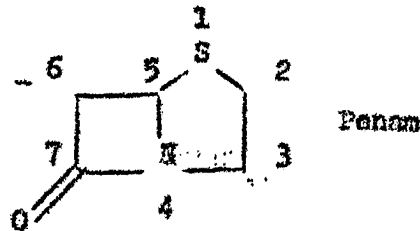
Los ácidos penicilánico y cefalosporánico fosforilados, preparados mediante reacción de los correspondientes ácidos 3- ó 4-carboxílicos, respectivamente, con un haluro de fósforo son informados en la patente estadounidense No. 3.375.152. Las alfa-(fosfono)- y alfa-(fosfonoalquil)-cefalosporinas en las cuales el grupo que contiene fósforo es incorporado en la cadena lateral 7-acilo son el tema de la patente estadounidense No. 3.370.713.

La memoria de la patente de Alemania Occiden

tal No. 2.364.735 revela cefalosporinas en las cuales los grupos fosforo, sulfo o sulfonamido están unidos en la posición 4 del núcleo cefem por medio de síntesis total.

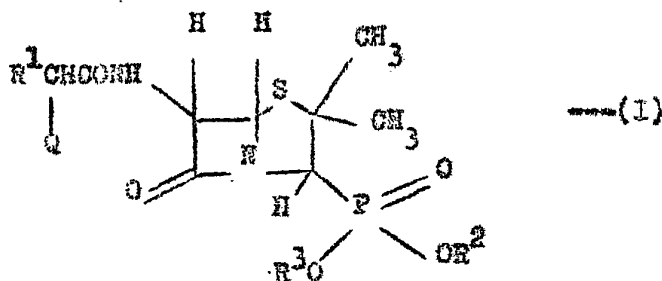
Considerando la técnica anterior relacionada con los intermediarios revelados para la preparación de los compuestos preparados de acuerdo con la invención, Heusler, Helvetica Chimica Acta, 55, 388 (1972) ha informado sobre la síntesis de piperidida del ácido alfa-fenoxiacetamido-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético haciendo reaccionar 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetil-3-hidroxi-penam con piperidina (benzoato) en acetonitrilo como solvente. Heusler (loc. cit.) y Barton y otros, J. Chem. Soc., Perkin I, 599 (1973), han informado sobre métodos de síntesis de derivados de 3-hidroxi-penam que contienen nitrosos 6-fenilacetamido y 6-fenoxiacetamido. Barton (loc. cit. y referencias en el mismo) también ha informado sobre los 8-óxidos correspondientes. No obstante, el 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam no ha sido revelado previamente como tampoco lo ha sido el método del tetraacetato de plomo para la preparación de 3-acetoxipenams.

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



Emplecando esta terminología, el bien conocido antibiótico penicilina G es denominado ácido 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico. El fosfonato ácido de metilo análogo de la penicilina G, fórmula (Ib) a continuación, en el cual R^1 es fenilo y Q es hidrógeno, es denominado 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam. El fosfonato de dimetilo correspondiente es denominado 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penam y el ácido fosfónico dibásico correspondiente es denominado 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam.

Es un objeto de la presente invención proveer novedosos penam-3-fosfonatos que son valiosos agentes antibacterianos nuevos, útiles como suplementos de la alimentación de animales. Muchos novedosos penams son aquellos correspondientes a la fórmula (I)



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los cuales R^2 y R^3 son iguales o distintos y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenoxi, 1,4-ciclohexadienilo, tienilo y fenilo monosustituido por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxí, y aminometilo, y Q es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, carboxi y sulfo; a condición de que:

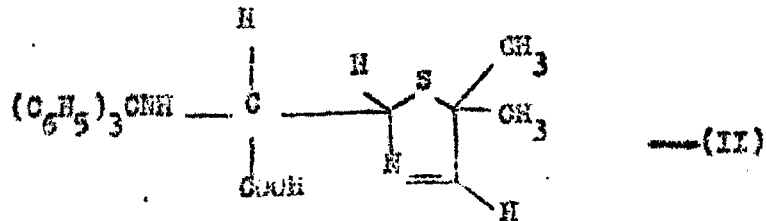
cuando R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenoxi y fenilo monosustituido por aminometilo, Q es hidrógeno;

cuando Q es carboxi, R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y tienilo;

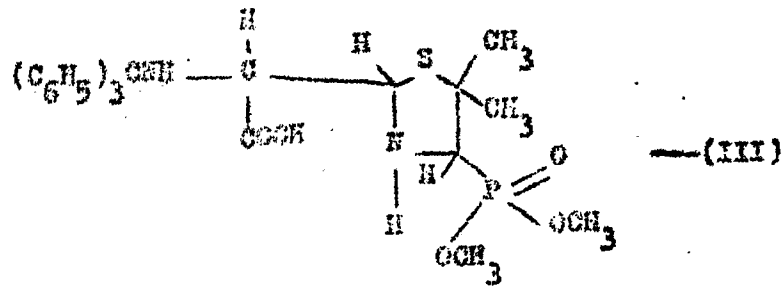
y cuando Q es sulfo, R^1 es fenilo.

Es un objeto ulterior de la presente inven-

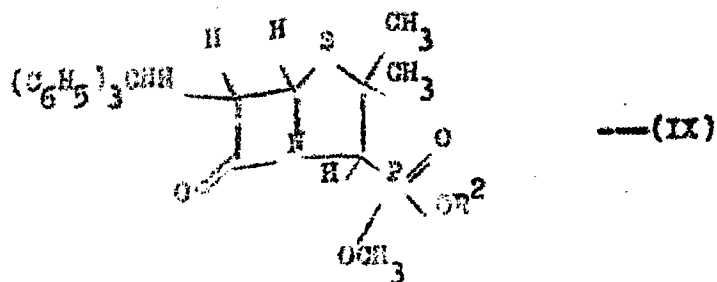
ción proveer novedosos intermediarios para la producción de dichos compuestos de fórmula (I). Estos novedosos intermediarios son 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipiperazina, 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-hidroxipiperazina, un compuesto de fórmula



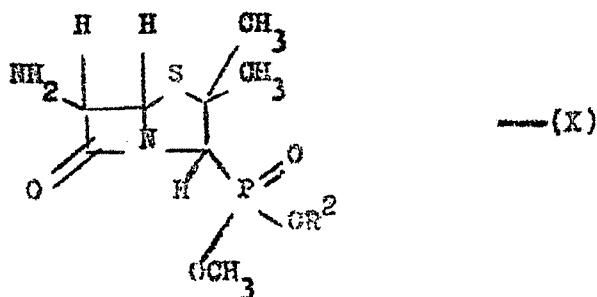
y las sales del mismo; un compuesto de la fórmula (III)



y las sales del mismo; un compuesto de la fórmula (IX)

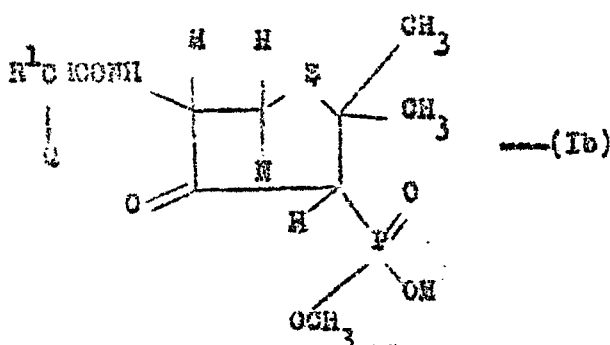


y las sales del mismo; en donde R^2 es hidrógeno o metilo;
y un compuesto de fórmula (X)



y las sales del mismo; donde R^2 es hidrógeno o metilo.

También se proporcionan procedimientos para
la producción de dichos intermediarios y procedimientos para
la producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib)



una sal o un derivado funcional del mismo;

en el cual R^1 es seleccionado entre el
grupo que consiste en fenilo, fenoxi, 1,4-ciclohexadienilo,
tiazilo y fenilo monosustituido por un miembro seleccionado
entre el grupo que consiste en hidroxilo y arilmetilo, y Q
es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno,
amino, carboxi y sulfato; a condición de que:

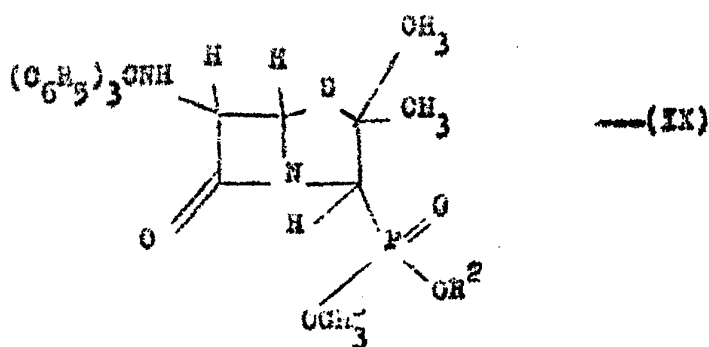
cundo R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenoxi y fenilo monosustituido por aminometilo, Q es hidrógeno;

cuando Q es carboxi, R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y tienilo;

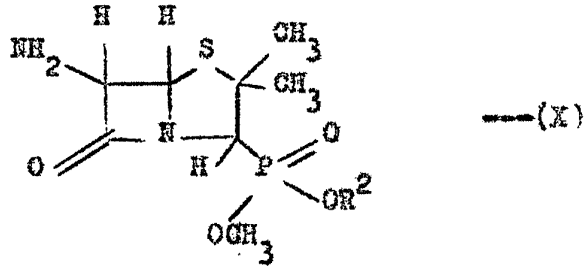
y cuando Q es sulfato, R^1 es fenilo;

que comprende los pasos de:

a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (IX)



en la cual R^2 es hidrógeno o metilo; bajo condiciones ácidas para remover el grupo protector de trifenilmetil amino para dar un compuesto de acuerdo con la fórmula (X)



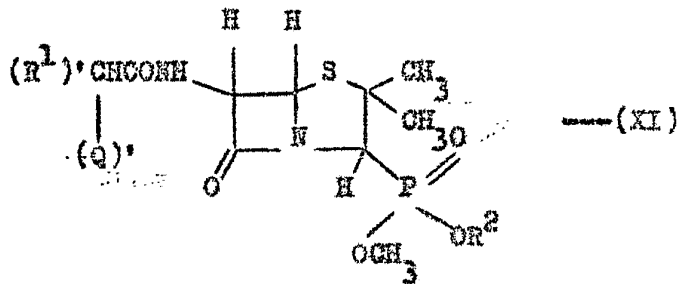
o una sal del mismo;

en donde R^2 tiene el significado dado precedentemente;

b) haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (X) con un agente de acilación orgánico apropiado que introduce el radical $(R^1) \cdot \text{CHCO}-$ en el grupo 6-amino

(Q)•

para obtener un compuesto de fórmula (XI)

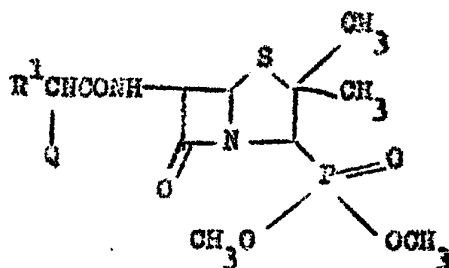


o una sal del mismo;

en donde R^2 es de acuerdo con lo definido

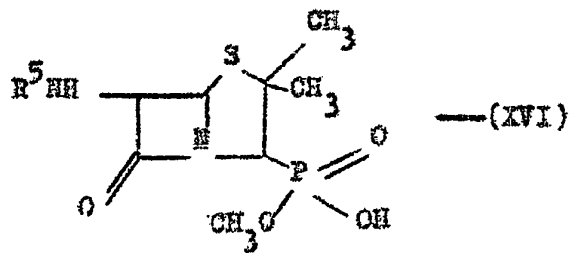
precedentemente, (R¹)^{*} es R¹ con el significado dado precedentemente o es fenilo monosustituido por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aminometilprotegido, y azidometilo, y (Q)^{*} es Q según el significado dado precedentemente o es un miembro del grupo que consiste en amino protegido y azido; a condición de que cuando (R¹)^{*} es fenoxi o fenilo monosustituido por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aminometilo, aminometilo protegido y azidometilo, (Q)^{*} es hidrógeno;

c) haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (XI) que contiene dicho amino protegido, aminometilo protegido o azido para obtener dicho compuesto de fórmula (Ib) o (Ia).

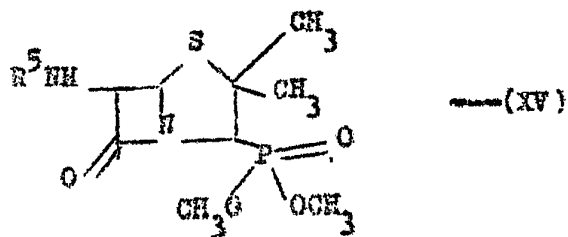


d) haciendo reaccionar ulteriormente dicho compuesto de fórmula (Ia) para obtener dicho compuesto de fórmula (Ib).

La invención también proporciona procedimientos para la producción de un compuesto de fórmula (XVI)

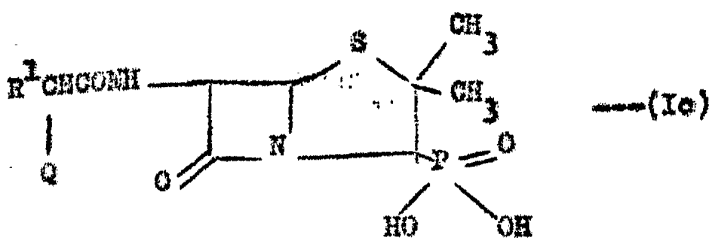


y sales del mismo, en el cual R^5 es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste de hidrógeno y trifenilmetilo que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV)



bajo condiciones apropiadas. Es preferible que este procedimiento sea llevado a cabo haciendo reaccionar dicho compuesto (XV) con yoduro de litio en presencia de un solvente orgánico.

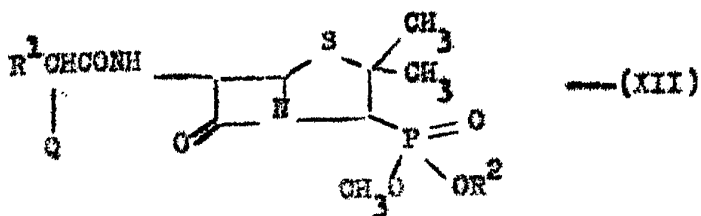
Además, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ic)



en el cual R^1 y Q tienen los significados dados precedentemente, que comprende los pasos de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

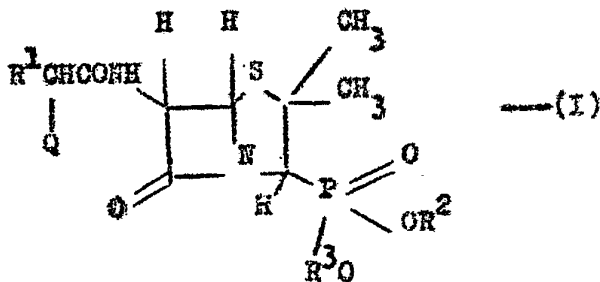
(XII)



en donde R^2 es hidrógeno o metilo; con yoduro de litio y un agente de silylación en presencia de un exceso molar de una amina terciaria.

b) tratamiento con agua.

Compuestos novedosos y valiosos de acuerdo con la invención con los de fórmula (I)



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en los cuales R² y R³ son iguales o distintos y se los selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo; R¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenoxi, 1,4-ciclohexadienilo, tienilo y fenilo monosustituido por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo y aminometilo, y Q es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, carboxi y sulfato; a condición de que:

cuando R¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en fenoxi y fenilo monosustituido por aminometilo, Q es hidrógeno;

cuando Q es carboxi, R¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y tienilo;

y cuando Q es sulfato, R¹ es fenilo.

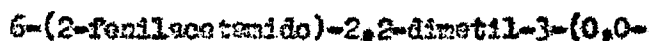
Los compuestos de fórmula (I) en los cuales R² y R³ son metilo también son denominados aquí compuestos

de fórmula (Ia). Los compuestos de fórmula (I) en los cuales R^2 es H y R^3 es metilo son denominados aquí compuestos de fórmula (Ib); y los de fórmula (I) en los cuales R^2 y R^3 son hidrógeno son denominados compuestos de fórmula (Ic).

Los compuestos de fórmula (Ia) son valiosos tanto como intermediarios para la producción industrial de los compuestos precedentes de fórmulas (Ib) e (Ic), así como por ser capaces de servir como precursores de los fosfonatos monobásicos de fórmula (Ib) y los correspondientes fosfonatos dibásicos (Ic) en sistemas biológicos adecuados que causan la hidrólisis de dichos grupos fosfonato ésteres. Los sistemas biológicos adecuados son aquellos que poseen enzimas capaces de hidrolizar los grupos ésteres que contienen fósforo, tales como las enzimas presentes en muchas bacterias y animales, incluso los seres humanos.

Cuando los compuestos de fórmula (Ia) son empleados como dichos intermediarios para la producción industrial de compuestos de fórmulas (Ib) y (Ic), las sales de compuestos de fórmula (Ia) que no son farmacéuticamente aceptables así como solvatos tales como los hidratos de compuestos de fórmula (Ia) son útiles, por ejemplo, para purificar y aislar dichos compuestos de fórmulas (Ia), (Ib) e (Ic).

Con ejemplos de compuestos valiosos de acuerdo con la invención:



dimetilfosfono)penam,

6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)-
penam,

6-(L-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

6-(DL-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metil-
fosfono)penam,

6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetil-
fosfono)penam,

6-(DL-2-amino-2- \square 1,4-ciclohexadienil]acetamido)-2,2-
dimetil-3-fosfonopenam,

6-(D-amino-2- \square 1,4-ciclohexadienil]acetamido)-2,2-dimetil-
3(0,0-dimetilfosfono)penam,

6-(D-2-amino-2- \square 3-tienil]acetamido)-2,2-dimetil-3-
fosfonopenam,

6-(2- \square 2-aminometilfenil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-di-
metilfosfono)penam,

6-(2- \square 2-tienil]acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

6-(2- \square 3-tienil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfos-
fono)penam,

6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetil-
fosfono)penam,

6-(2-carboxi-2- \square 2-tienil]acetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-
dimetilfosfono)penam,

6-(DL-2-sulfo-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetil-
fosfono)penam,

Son compuestos de acuerdo con la invención que resultan extremadamente valiosos:

- 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam,
6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam,
6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam,
6-(D-2-amino-2-(p-hidroxifenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(D-2-amino-2-(p-hidroxifenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam,
6-(DL-2-amino-2-(p-hidroxifenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(DL-2-amino-2-(p-hidroxifenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam,
6-(D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam,
6-(DL-2-amino-2-(3-tienil)acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,
6-(DL-2-amino-2-(3-tienil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metil-

fosfono)penam,

6-(D-2-amino-2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metil-fosfono)penam,

6-(2- \square 2-aminometilfenil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfono-penam,

6-(2- \square 2-aminometilfenil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metil-fosfono)penam,

6-(2- \square 2-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

6-(2- \square 2-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)-penam,

6-(2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

6-(2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)-penam,

6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

6-(2-carboxi-2- \square 2-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

6-(2-carboxi-2- \square 2-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metil-fosfono)penam,

6-(2-carboxi-2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-fosfono-penam,

6-(2-carboxi-2- \square 3-tienil \square acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metil-fosfono)penam,

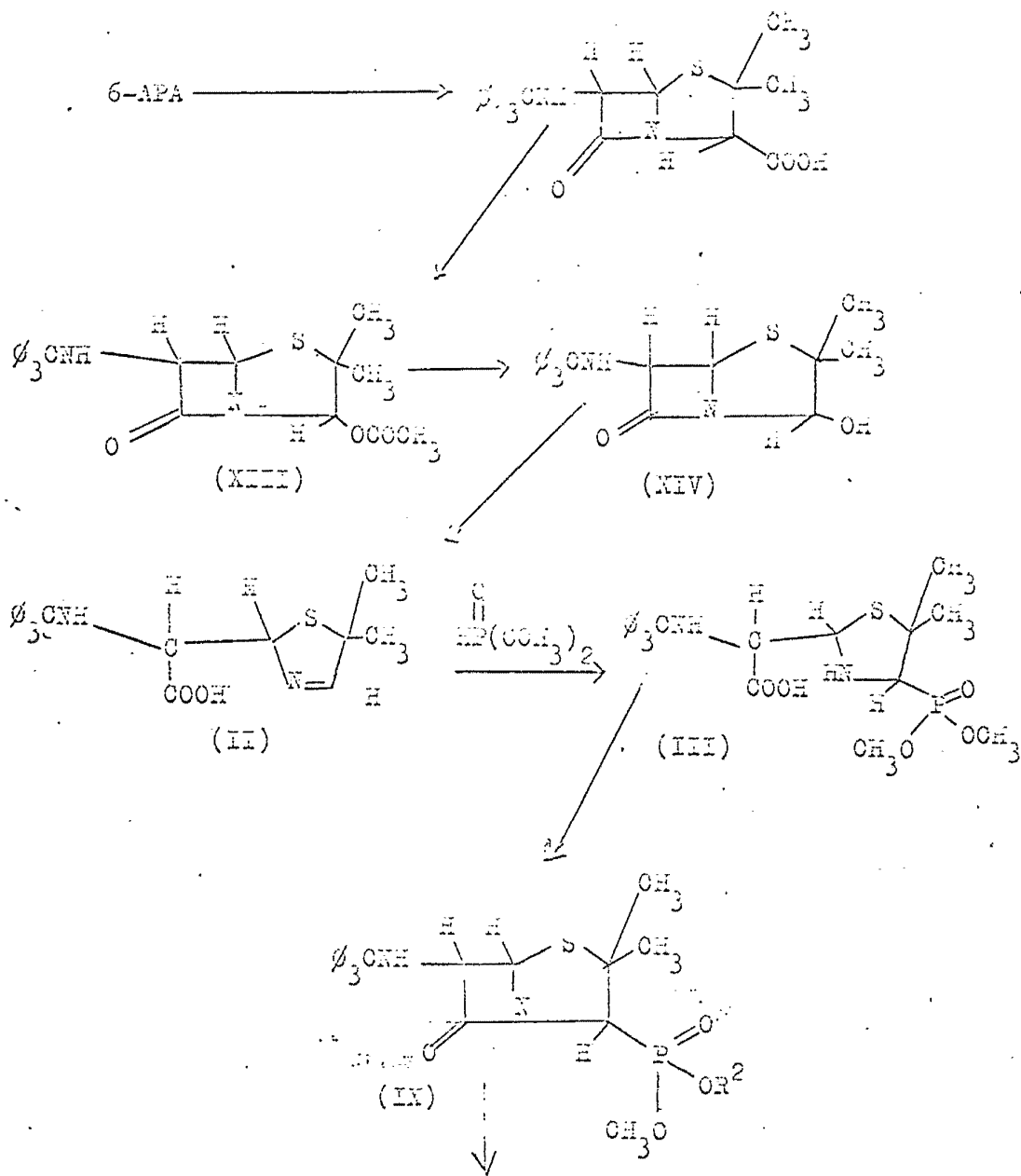
6-(D-2-sulfo-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenam,

6-(D-2-sulfo-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfeno)-
penas.

Como reconocerá quien sea experto en el arte,
el grupo acilo R CHCO- puede contener un centro asimétrico que
↓
O
puede existir en una de dos formas, las formas denominadas D-
y L-. Ambas formas del centro asimétrico, y todas las combi-
naciones de cada una de las formas se deben considerar dentro
del alcance y propósito de la presente invención.

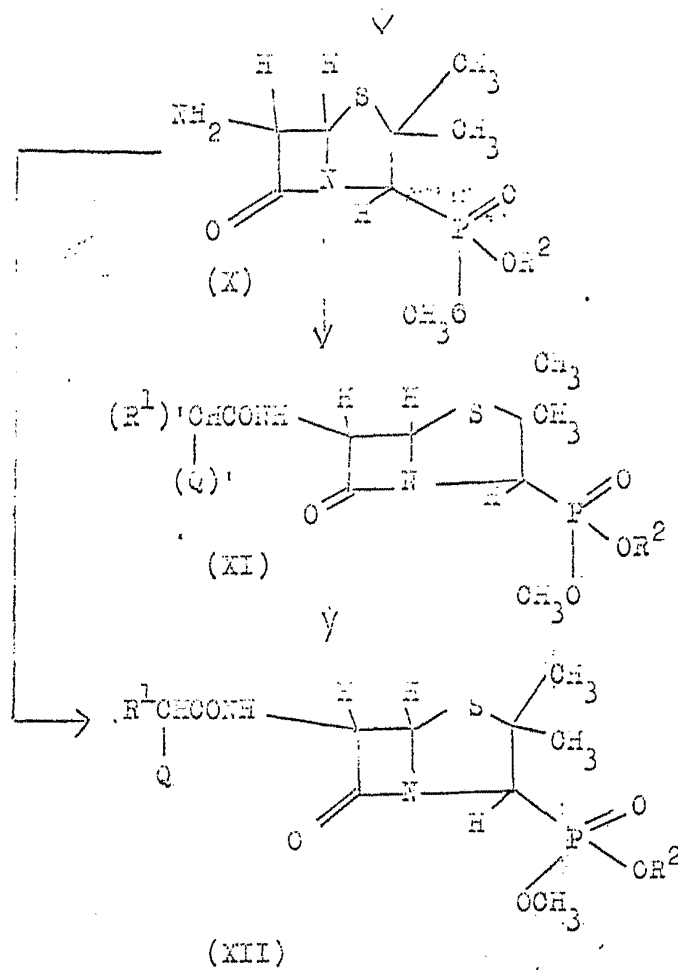
Los compuestos novedosos de acuerdo con la
invención se preparan empleando el bien conocido ácido 6-ami-
nopenicilánico (6-APA) como material de partida. Los siguien-
tes esquemas ilustran algunos de los procedimientos por los
cuales los compuestos preferidos de acuerdo con la invención
pueden ser preparados. En el Esquema I la secuencia de re-
acciones para formar los compuestos representados por las fó-
mulas (IX), (X), (XI) y (XII) se esboza de manera general.
Las secuencias de reacción que conducen a los compuestos de
las fórmulas (Ia), (Ib) e (Ic), a partir del compuesto (II)
se ilustran en el esquema II.

Reaction 1



Esquema I (continuación)

(III)

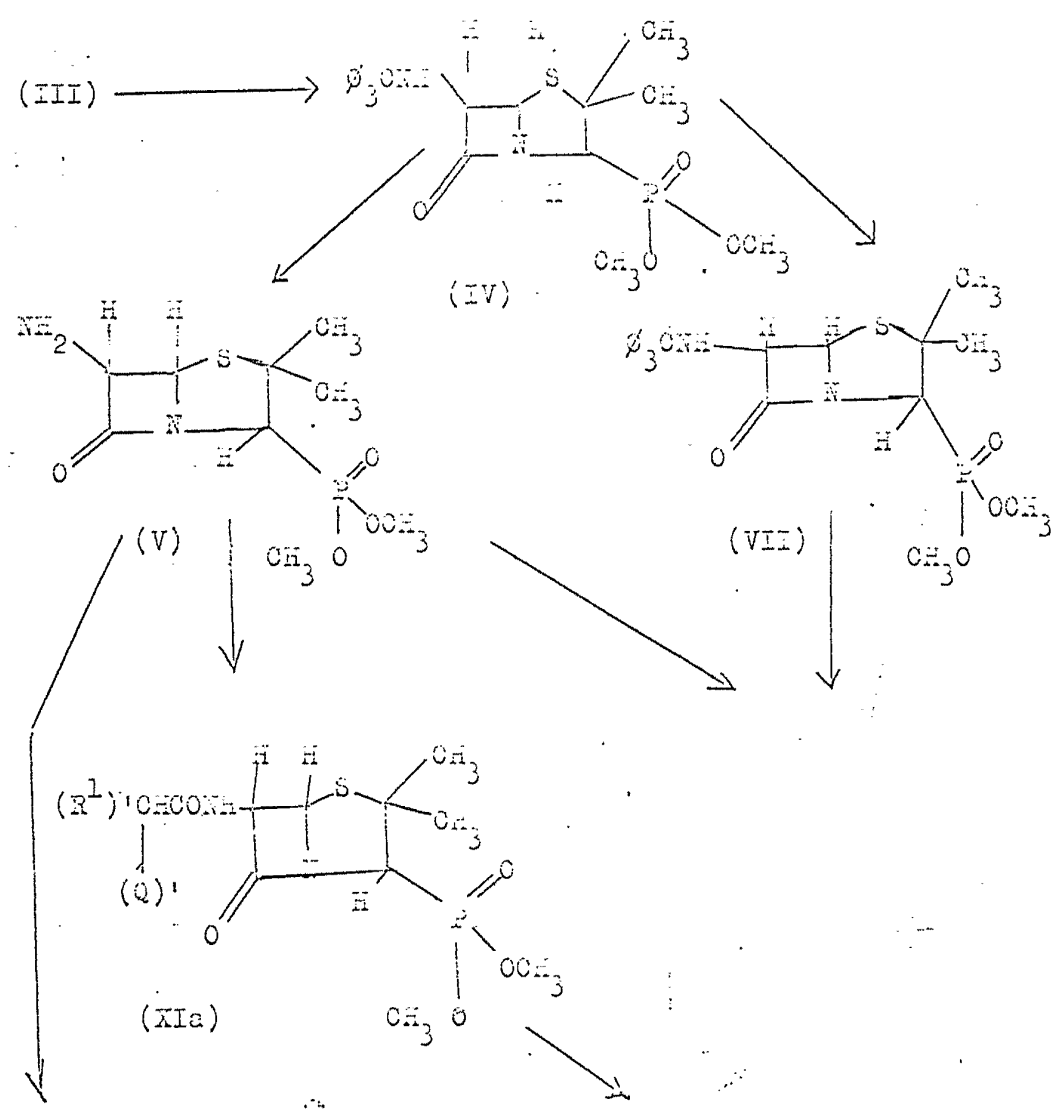


Nota:

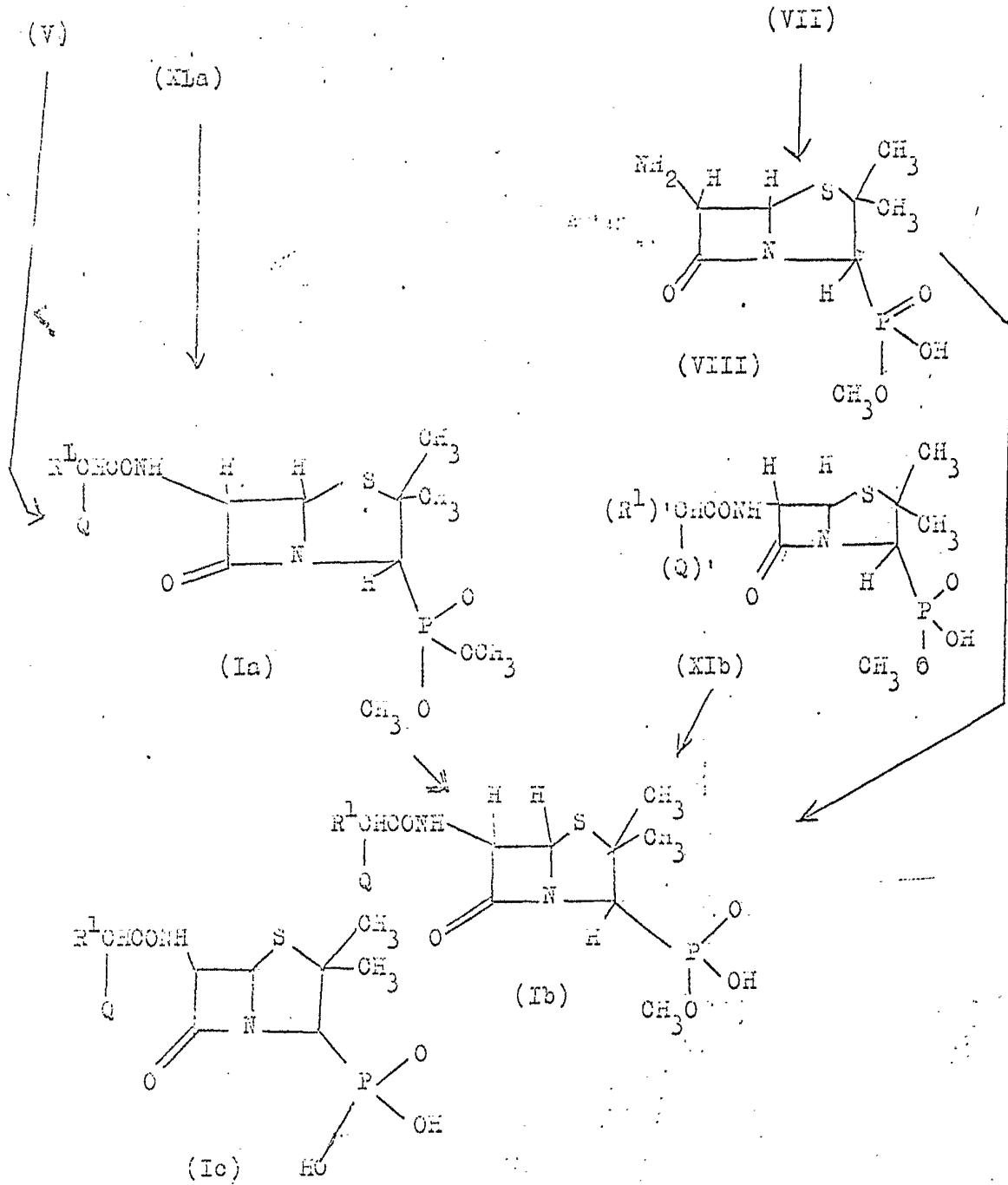
$\phi = C_6H_5-$

R^2 es hidrógeno o metilo

Ischema II



Esquema II (continuación)



La síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención tal como se describe precedentemente comienza con el intermediario bien conocido ácido 6-aminopenicilánico (6-APA). El 6-APA es convertido al ácido 6-trifenilmetilaminopenicilánico mediante métodos bien conocidos en el arte, tal como por reacción con clorotrifenilmetano o lo similar. El grupo 6-trifenilmetile en el ácido 6-trifenilmetilaminopenicilánico sirve como grupo 6-amino protector en los subsiguientes pasos de reacción, según se describe precedentemente, y es removido en el paso apropiado para permitir la acilación de los 6-aminopenam-3-fosfonatos, tal como también se ilustra precedentemente.

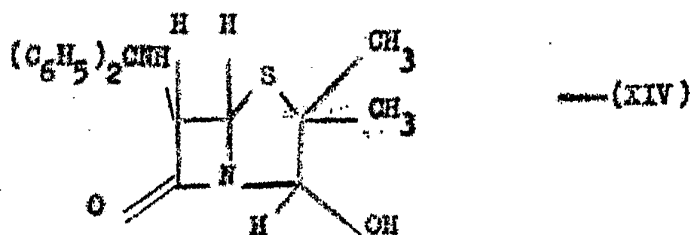
El ácido 6-trifenilmetilaminopenicilánico se ha encontrado ahora que sufre una novedosa reacción en presencia de tetraacetato de plomo para proporcionar el novedoso intermediario 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam (XIII). La novedosa reacción con tetraacetato de plomo es llevada a cabo en un solvente orgánico inerte a la reacción, optativamente en presencia de una amina terciaria tal como la piridina, a una temperatura dentro del margen de aproximadamente -30°C . a 80°C . (243 a 353°C). Ejemplos de solventes inertes a la reacción que se pueden emplear para poner en práctica este novedoso procedimiento son la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, benceno, tolueno, xileno, acetona, metiletilcetona, metiln-butilcetona, acetato de etilo,

acetato de butilo, cloroformo, diclorometano y lo similar. Son solventes inertes a la reacción preferidos para la novedosa reacción con tetraacetato de plomo la N,N-dimetilformamida y el benceno.

Si bien es ventajoso llevar a cabo dicha reacción con tetraacetato de plomo bajo condiciones anhidras, la exclusión rigurosa de la humedad no es esencial, de modo que las pequeñas cantidades de agua presentes se son consumidas por el reactivo tetraacetato de plomo. También se prefiere llevar a cabo la reacción en presencia de una atmósfera inerte tal como la proporcionada por la presencia de nitrógeno, argón o helio; sin embargo, el uso de tal atmósfera inerte no es esencial condición. Comúnmente, el reactivo de tetraacetato de plomo se usa en exceso de la cantidad teóricamente requerida para remoción del agua remanente en la mezcla de reacción, o formada como subproducto, y para asegurar que se complete sustancialmente la reacción. Los productos 3-acetoxipensan de la novedosa reacción con tetraacetato de plomo son aislados por métodos convencionales bien conocidos para quienes son expertos en el arte. Por ejemplo, la mezcla de reacción se puede filtrar para remover el material insoluble, y el filtrado puede ser lavado con una solución acuosa de un agente neutralizador tal como el carbonato ácido de sodio. El exceso de agente neutralizador es removido por lavado con agua y la capa orgánica es secada y el solvente

removido por evaporación. El producto bruto resultante puede entonces ser ulteriormente purificado por cromatografía en columna u otros métodos conocidos en el arte.

El intermediario 5-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam (XIII), así obtenido, puede ser convertido directamente al ácido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético (II), o una sal del mismo, por reacción con aproximadamente 2 equivalentes de un álcali tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un medio acuoso. Este paso es preferiblemente llevado a cabo bajo condiciones de hidrólisis alcalina a una temperatura dentro del margen de aproximadamente 0° hasta 100°C (273 a 373°K). También es ventajoso, pero no esencial, emplear un co-solvente orgánico en este procedimiento. Los co-solventes que se pueden emplear son aquellos que son miscibles con agua y servirán para disolver al compuesto penam de partida (XIII). Ejemplos típicos de co-solventes que se pueden usar son la acetona, alcoholes inferiores, tales como metanol y etanol; etilenglicol; mono- y di(alquilo inferior)ésteres de etilenglicol tales como 2-metoxietanol y 1,2-dimetoxietano; tetrahidrofurano; dioxano y acetonitrilo. La reacción ha sido comprobado que prosigue por medio del novedoso intermediario (XIV), ilustrado a continuación, para formar dicho intermediario (II).



Alternativamente, por supuesto, dicho intermediario (XIV) se puede aislar y hacerlo reaccionar ulteriormente para formar el compuesto (II).

El aislamiento del intermediario deseado, el ácido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético, es fácilmente realizado por métodos bien conocidos para quienes son expertos en el arte. Por ejemplo, cuando la reacción es llevada a cabo en un medio acuoso que contiene el co-solvente tetrahidrofurano, el co-solvente es removido por evaporación y el concentrado acuoso es lavado con éter para remover los productos secundarios no ácidos. La capa acuosa es enfriada y el precipitado que se forma es removido y lavado a fondo para obtener la sal carboxilato. Esta puede ser disuelta en agua, acidificada para efectuar la precipitación del ácido deseado (II) que entonces puede ser aislado por filtración.

El siguiente paso en la síntesis de los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención es

la producción del novedoso intermediario ácido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-4-(0,0-dimetilfosforo)thiazolidin-2-acético (III) o las sales del mismo mediante la adición del compuesto comercialmente disponible fosfito de dimetilo a la 3-thiazolina (II) descrita precedentemente, o una sal del mismo. La reacción para formar el compuesto (III) se puede llevar a cabo en presencia de un solvente inerte a la reacción o puede emplear un exceso del reactivo fosfito de dimetilo como solvente. El uso de fosfito de dimetilo en exceso es conveniente, aun cuando se emplea un solvente inerte a la reacción, para efectuar la terminación de la reacción con el intermediario más valioso (II). Se prefiere llevar a cabo este procedimiento para formar ^{el} novedoso intermediario (III) a una temperatura dentro del margen de aproximadamente 25° a 60°C (298 a 353°K). Los solventes inertes a la reacción que se pueden utilizar incluyen al diclorometano, cloroformo, éter etílico, tetrahydrofurano, benceno, tolueno, acetato de etilo y lo similar. El aislamiento del intermediario (III) es fácilmente llevado a cabo por métodos convencionales, bien conocidos en el arte.

Un paso clave en la síntesis de los novedosos compuestos de acuerdo con la invención es la formación del aro de beta-lactama para obtener novedosos 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetilpiperidin-3-fosfonatos tales como se ilustran en los esquemas I y II precedentes. El intermediario

(III) descrito precedentemente es empleado para obtener el novedoso intermediario (IV) preferido, 6-trifenilmetilamino-2,2-dietil-3-(0,0-dimetilfosforo)penam. Esta reacción se ha comprobado que tiene lugar haciendo reaccionar el intermediario (III) o una sal del mismo en presencia de un agente de ciclización apropiado. Por "agente de ciclización apropiado" se quiere significar cualquiera de los agentes de ciclización conocidos en el arte que reacciona con el intermediario (III) o una sal del mismo para proveer el intermediario (IV).

Con ejemplos de dichos agentes de ciclización apropiados las carbodiimidas 1,3-disustituídas tales como 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidrocloruro; alcoxi-acetilenos, tales como metoxiacetileno y etoxiacetileno; N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina; di(alquilo inferior)clorofosfonatos, teniendo cada alquilo inferior de uno a cuatro átomos de carbono; tricloroacetronitrilo; trifluoro acetnitrilo y lo similar. Con agentes de ciclización preferidos 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidrocloruro. Especialmente preferida es la 1,3-diisopropilcarbodiimida.

La reacción de cierre del anillo es comúnmente llevada a cabo en presencia de un solvente inerte a la reacción tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano,

benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter etílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dimetílico de di-
etilenglicol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida,
acetona, metiltilcetona, metilisobutilcetona, agua y lo si-
milar. La reacción tiene lugar, en grado mayor o menor, en
una amplia gama de temperaturas; es decir desde aproximada-
mente -50°C (223°K) hasta temperaturas de 80°C (353°K) o su-
periores aún. Cuando se considera el margen óptimo de tempe-
raturas para llevar a cabo este paso de reacción, se debe te-
ner en consideración que la reacción proseguirá más rápidamen-
te en el extremo superior del margen de temperatura menciona-
do precedentemente, pero al mismo tiempo las temperaturas su-
periores tienden a favorecer las reacciones secundarias in-
deseadas. Por estos motivos el margen de temperatura de apro-
ximadamente 0°C (273°K) a 40°C (313°K) es preferido para el
cierre del anillo de beta-lactama para obtener al intermedia-
rio (IV).

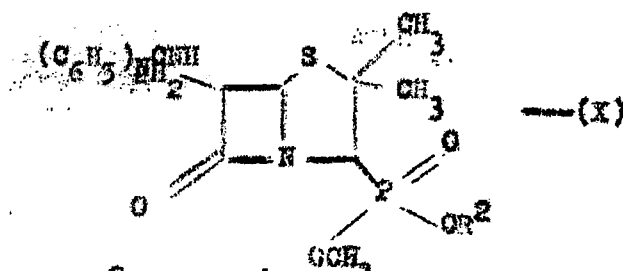
Como se indica en el Esquema II, la sínte-
sis de compuestos de fórmula (I) puede proseguir por trayec-
tos alternados con el compuesto (IV). Al proseguir entonces
a proveer el 6-amino-2,2-dimetil-6-(O,O-dimetilfosfona)penam
(V), el grupo protector 6-amino trifenilmetilo es removido
por tratamiento de dicho compuesto de fórmula (IV) con ácido
y una amplia variedad de reactivos ácidos y condiciones con-
cursos en el arte para remoción del grupo trifenilmetilo pue-

den ponerse en práctica en este procedimiento. Por ejemplo, es posible usar un ácido sulfónico, tal como el ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico o *p*-toluenosulfónico; un ácido hidrohálico anhidro, tal como el cloruro de hidrógeno o el bromuro de hidrógeno; o un ácido alcánico, tal como el ácido acético, ácido propiónico, ácido cloroacético, ácido trifluoroacético y lo similar. La reacción es llevada a cabo normalmente disolviendo el material de partida en un solvente apropiado y agregando aproximadamente dos equivalentes molares del reactivo ácido, a temperatura ambiente o superior. La reacción se completa en aproximadamente una hora, y el producto está presente en el medio de reacción bajo la forma de la sal de adición de ácido correspondiente al reactivo ácido usado. Se debe seleccionar un solvente que disuelva al menos de partida, y los ejemplos de solventes que se pueden usar son: éteres tal como el éter dietílico, tetrahidrofurano, dióxano y 1,2-dimetóxietano; hidrocarburos clorados, tal como el cloroforno, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano; cetonas alifáticas inferiores tal como acetona, metilacetona y metilbutilcetona; ésteres, tal como el acetato de etilo y el acetato de butilo; hidrocarburos, tal como hexano, ciclohexano y benceno; y alcoholes inferiores, tal como metanol, etanol y butanol. Aunque es común usar aproximadamente dos equivalentes molares del ácido en este procedimiento, solamente es necesario un equivalente molar cuando se lleva a cabo la reac-

ción en presencia de un equivalente molar de agua, o el ácido es introducido como un monohidrato. No obstante, como comprenderá quien sea experto en el arte, el producto de esta reacción no se debe exponer a un exceso de ácido durante períodos prolongados, dado que en este caso hay peligro de destruir el sistema beta-lactama. Una modalidad de operación particularmente conveniente para este procedimiento es seleccionar un sistema ácido-solvente de modo tal que el material de partida sea soluble, pero del cual la sal de edición de ácido, generada durante la reacción, precipita al ser formada. Puede ser recuperada por filtración al final de la reacción. Cuando se usa la combinación de ácido p-toluensulfónico en acetona, con frecuencia se precipita la sal p-toluensulfonato del producto.

Alternativamente, se puede usar el compuesto (IV) en un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (VII), 5-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(O-metilfofeno)penam, y las sales de los mismos, que comprende el paso de hacer reaccionar dicho compuesto (IV) bajo condiciones apropiadas de hidrólisis o desalquilación. Dicho compuesto de fórmula (VII) se puede entonces hacer reaccionar bajo condiciones ácidas apropiadas para remover el grupo protector trifenilmetil amino mediante uso de los procedimientos descritos precedentemente para obtener dicho compuesto (V), para dar el compuesto (VIII) o una sal del mismo.

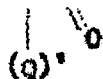
Los compuestos de (V) y (VIII) están cada uno representado por la fórmula



en la cual R^2 es hidrógeno o metilo.

Dichos compuestos de fórmula (X), o una sal de los mismos, se pueden acilar mediante cualquiera de los métodos conocidos en el arte para acilar 6-APA, la sal carboxilato o los derivados funcionales tales como los ésteres de los mismos. La acilación es llevada a cabo haciendo reaccionar dicho compuesto (X) con un agente de acilación orgánica apropiado en un sistema solvente apropiado para obtener compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (VI), (XI) y (XII) como se ilustra precedentemente en los Esquemas I y II.

Cualquier agente de acilación que introduce el radical $(R^1)'CHC-$ en el grupo 6-amino del compuesto (X)



es apropiado para las finalidades de esta aplicación. En dicho radical, $(R^1)'$ es R^1 o es fenilo monosustituido por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aminome-

tilo protegido y azidometilo; (Q)' es Q o es un miembro del grupo que consiste en amino protegido y azido; a condición de que cuando (R¹)' es fenoxi o fenilo monosustituido por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aminometilo, aminometiloprotegido y azidometilo, (Q)' es hidrógeno; R¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenoxi, 1,4-ciclohexadienilo, tienilo y fenilo monosustituido por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, y aminometilo y Q es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, carboxi y sulfato; a condición de que:

cuando R¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en fenoxi y fenilo monosustituido por aminometilo, Q es hidrógeno;

cuando Q es carboxi, R¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y tienilo;

y cuando Q es sulfato, R¹ es fenilo.

Una de tales clases de agente de acilación orgánico apropiado comúnmente usado es la de los haluros ácidos, tal como los cloruros ácidos. En un procedimiento típico de acilación, aproximadamente un equivalente molar de un cloruro de ácido es agregado a una solución de dicho compuesto de fórmula (X), o una sal del mismo, disuelto en un solvente tal como un hidrocarburo clorado; por ejemplo, cloroformo o cloruro de metileno; un éter, por ejemplo, tetrahidro

furano o 1,2-dimetoxietano; un éster, por ejemplo, acetato de etilo o acetato de butilo; una cetona alifática inferior, por ejemplo, acetona o metil etil cetona; o una amida terciaria, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N-etilpirrolidona; a una temperatura dentro del margen de aproximadamente -40°C hasta aproximadamente 30°C (233 a 303°K), y preferiblemente desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 10°C (263 a 283°K), optativamente en presencia de un enlace de ácido, por ejemplo, trietilamina, piridina o bicarbonato de sodio. La reacción se completa dentro de un corto período, es decir, aproximadamente en una hora, y el producto es aislado por técnicas bien conocidas en el arte, teniendo total cuidado por la naturaleza sensible de la mitad pesada del producto. Por ejemplo, la mezcla de reacción se hace evaporar hasta sequedad y se agrega un solvente orgánico inmiscible en agua y agua. En aquellos casos en que el producto se precipita, se lo extrae por filtración. Si el producto no se precipita, el pH de la fase acuosa es ajustado a un valor apropiado y se hace evaporar la fase que contiene el producto. El producto bruto así obtenido se puede purificar ulteriormente si se lo desea. Cuando R^2 es hidrógeno, es conveniente emplear una/sal de amina terciaria, por ejemplo, la sal trietilamina, del compuesto de fórmula (X) en la cual R^2 es hidrógeno. Un procedimiento alternativo

útil para la acilación de un compuesto de fórmula (X) con haluros ácidos comprende el uso de un sistema solvente acuoso. En este procedimiento, que se aproxima al procedimiento de Schotten-Baumann, el haluro ácido es agregado a una solución del material de partida en agua, o una mezcla de agua y otro solvente inerte, a temperatura ambiente o ligeramente inferior, con el pH del solvente mantenido dentro del margen de aproximadamente 6,0 hasta aproximadamente 9,0 antes, durante y después de la adición. Al final de la reacción, el producto con frecuencia se puede inducir a que precipite ajustando el pH. Alternativamente, se puede extraer en un solvente inmiscible en agua, que es luego evaporado hasta sequedad.

Otra clase de este tipo de agentes de acilación orgánicos apropiados que se puede usar son los anhídridos mixtos tales como los formados haciendo reaccionar el ácido carboxílico que contiene el deseado grupo β -ceto, o una sal del mismo, con un cloroformato de alquilo inferior o cloruro de pivaloilo. En el primer caso, por ejemplo, una sal carboxilato del ácido carboxílico apropiado es tratada con aproximadamente un equivalente molar de un cloroformato de alquilo inferior en un solvente orgánico aprótico, inerte a la reacción, a una temperatura dentro del margen de aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 20°C (253 a 273°K) y preferiblemente a 0°C (273°K) aproximadamente. Las sales

adecuadas para este procedimiento son las sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio y potasio, y las sales orgánicas terciarias, tales como trietilamina, tributilamina, *N*-etilpiperidina, *N,N*-dimetilalanilina, *N*-etilmorfolina y piridina; y los solventes apropiados son, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano y *N,N*-dimetilformamida. El anhídrido carbonílico-carbónico mixto así formado generalmente se usa in situ para sellar dicho compuesto de fórmula (I). Esto se lleva a cabo normalmente mezclando soluciones de 1 anhídrido mixto preferido y el compuesto de fórmula (I). Cuando R^2 es hidrógeno, es particularmente conveniente emplear una sal orgánica terciaria, por ejemplo la sal trietilamina, del compuesto de fórmula (I). La reacción es llevada a cabo normalmente a una temperatura dentro del margen de aproximadamente -30°C hasta aproximadamente 20°C (243 a 293°K), y preferiblemente aproximadamente a las -10°C (263°K) y en general se completa dentro de pocas horas. En la mayoría de los casos, el anhídrido mixto y el compuesto de fórmula (I) se ponen en contacto sustancialmente en relación molar 1:1. El producto es normalmente aislado haciendo evaporar la mezcla de reacción hasta sequedad, y luego agregando un solvente orgánico inmiscible en agua, y agua. Mediante cuidadoso ajuste del pH, el producto a veces precipita. En otros casos las fases son separadas, y la fase que contiene el producto es evaporada has-

ta sequedad. El producto bruto así obtenido puede ser purifi-
cado ulteriormente si se lo desea.

Una variante adicional más es adecuada para la acilación de compuestos de fórmula (V) y comprende poner en contacto dicho compuesto de fórmula (V) con el ácido carboxílico apropiado en presencia de determinados agentes conocidos en el arte para formar enlaces péptidos. Tales agentes incluyen las carbodiimidas, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida y el hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, alcoxiacetilenos, por ejemplo metoxiacetileno y etoxiacetileno, y N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina. La reacción es llevada a cabo en un solvente apropiado, es decir, uno que sirve para disolver los reactivos, y no interactúa perjudicialmente con los materiales de partida o el producto, por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona.

Cuando se lleva a cabo la acilación con el compuesto (X) en el cual R^2 es hidrógeno, el sustituyente hidrógeno ubicado en R^2 puede ser reemplazado con éxito por un sustituyente trialkilalilo. Dicho sustituyente trialkilalilo es luego removido y reemplazado por hidrógeno al final de la acilación simplemente por breve exposición del producto a un sistema solvente práctico tal como agua o un alcohol inferior, por ejemplo, metanol o etanol. En virtud de la pronta disponibilidad de los materiales de partida, el grupo tri-

metilalilo es un miembro preferido. Se puede introducir en el penam de partida de fórmula (X) en donde R^2 es hidrógeno, por métodos bien conocidos en el arte, tal como por ejemplo, el uso de trimetilclorosilano o N-trimetilalilacetamida, como lo estudian Birkofer y Ritter en Angewandte Chemie (Edición internacional en inglés), 4, 417-418 y 426 (1965). Sin embargo, se deben elegir las condiciones que sean compatibles con el grupo beta-lactama del núcleo penam. También son operativos los derivados sililados formados por interacción de dicho compuesto de fórmula (X) en el cual R^2 es hidrógeno con diclorodi(alquilo inferior)silanos. El paso de sililación es llevado a cabo por métodos conocidos en el arte (por ejemplo, patente alemana No. 1.933.187). Después de la reacción de sililación, el grupo alilo es removido por tratamiento con un solvente prótico, tal como agua o un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol.

Además, en la preparación de compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib) y (XII) en los cuales Q es carboxi y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y tianilo, el cloruro monoácido del precursor de ácido malónico 2-sustituido apropiado es un agente de sililación adecuado. La preparación y uso de los cloruros monoácidos mencionados se enseñan en la patente belga No. 738.928.

En la preparación de compuestos de acuerdo con las fórmulas (Ia), (Ib), (VI) y (XII) en las cuales R^1

es fenilo y Q es sulfuro, se obtiene un agente de acilación apropiado por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de amina terciaria del ácido 2-sulfo-2-fenilacético, por ejemplo la sal bis-trietilamina con un cloroformato de alquilo inferior tal como el cloroformato de etilo para obtener un anhídrido mixto del ácido carbónico-carboxílico (véase Nicolaus y otros, Ann. di Chim. (Roma), 53, 14 (1963). El anhídrido mixto es entonces reaccionado con un compuesto de fórmula (X) según lo descrito precedentemente.

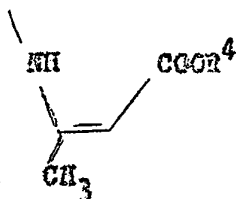
En la preparación de compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (VI) y (VII) en los cuales Q es amino y aquellos donde R¹ es aminometilfenilo, dichos grupos amino y aminometilo presentes en el ácido carboxílico de partida deben ser protegidos antes de llevar a cabo la acilación. Un procedimiento de acilación particularmente valioso comprende el uso del hidrocloreuro del cloruro de ácido del ácido precursor. Los hidrocloreuros de cloruro de ácido se preparan, y la acilación es llevada a cabo mediante los métodos descritos en la patente estadounidense No. 3.140.282 para la preparación de hidrocloreuro del cloruro 2-amino-2-fenilacético y la acilación subsiguiente del ácido 6-aminopenicilánico.

Otro método para proporcionar compuestos de la fórmula (Ia), (Ib), (VI) y (VII) en la cual Q es amino y aquellos en los cuales R¹ es aminometilfenilo es proteger dicho grupo amino o aminometilo en el ácido carboxílico de par-

tida antes de la activación del grupo carboxi de dicho ácido. Una vez que el grupo amino está protegido, el grupo carboxi es activado y la acilación se lleva a cabo por uno de los métodos descritos precedentemente para obtener un compuesto intermedio de fórmula (XI), o una sal del mismo. Al hacer reaccionar ulteriormente dicho compuesto de fórmula (XI) que contienen dicho grupo amino protegido o aminometilo protegido, se obtienen los compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (II) y (XII). Los compuestos de las fórmulas (Ia) al reaccionar ulteriormente bajo condiciones de hidrólisis o desalquilación apropiadas según se describen a continuación dan los correspondientes compuestos de fórmula (Ib). Los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) y (XII) pueden, a su vez, ser convertidos a los correspondientes 3-isofenopirrama de fórmula (Ic) por métodos también descritos a continuación.

Una amplia variedad de grupos protectores conocidos en el arte para la protección de grupos amino durante la síntesis péptida se pueden usar para proteger los grupos amino y aminometilo mencionados precedentemente. Véase, por ejemplo, Schroder y Lubke, "The Peptides", Academic Press, Nueva York, N. Y. Volumen I, 1965, pp. 3-51 y "Peptides", editada por Zervas, Pergamon Press, Nueva York, N. Y., 1966, pp. 3-118. Ejemplos de grupos amino protectores que se pueden introducir son benziloxycarbonilo, p-nitro-

benciloxicarbonilo, p-toluensulfonilo, tritilo, bencilo, dibencilo, bencilsulfonilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, formilo, o-nitrofenilsulfenilo, o-nitrofenoxiacetilo, y enaminas formadas por interacción del amino ácido de partida con un compuesto 3-dicarbonilo. Los grupos que se ha comprobado son particularmente adecuados son el grupo benciloxicarbonilo, cuyo uso es enseñado por Doyle y otros, J. Chem. Soc., 1440 (1962), y las enaminas formadas por interacción del amino ácido de partida con un compuesto beta-dicarbonilo según lo enseñan Dane y Dockner, Angewante Chemie (Edición internacional en Inglés), 3, 939 (1964) y en Chemische Berichte, 96, 789 (1963). Son ejemplos de compuestos beta-dicarbonilo útiles los ésteres y amidas del ácido acetacético. Son grupos protectores de amino preferidos aquellos obtenidos con los ésteres metílico y etílico del ácido acetacético que fácilmente reaccionan con dichos grupos amino o aminoacetilo para dar enaminas de la fórmula



en la cual R⁴ es metilo o etilo. Los amino ácidos en los que el grupo amino está protegido con la mitad enamina precedente pueden ser activados fácilmente conforme a lo descrito más arriba para proporcionar agentes de acilación apropiados que

reaccionan con compuestos de acuerdo con la fórmula (X) o una sal de los mismos para obtener un compuesto de fórmula (XI). El grupo protector es subsiguientemente removido bajo condiciones hidrolíticas suaves para obtener compuestos de acuerdo con las fórmulas (Ia), (Ib), (VI) y (XII).

Otros agentes de acilación orgánicos apropiados posteriores, útiles para obtener dichos compuestos de fórmula (XI) son provistos por los ácidos alfa-azidocarboxílicos y los ácidos 2-(azidometilfenil)acéticos, tales como el ácido 2-azido-2-fenilacético y el ácido 2-(2-azidometilfenil)acético. Cuando estos ácidos azido son activados como se describió precedentemente y se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (X) o una sal del mismo, se obtienen los intermediarios correspondientes de fórmula (XI) en los cuales (R¹)' es fenilo y (Q)' es azido o donde (R¹)' es fenilo sustituido por azidometilo y (Q)' es hidrógeno. Después de hacer reaccionar ulteriormente dichos compuestos de fórmula (XI) que contienen dichos grupos azido o azidometilo, como por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, se obtienen los correspondientes compuestos amino o aminometilo de las fórmulas (Ia), (Ib) y (XII).

Quien sea experto en el arte apreciará que no todos los agentes de acilación orgánicos apropiados estudiados precedentemente son igualmente eficaces o convenientes en todos los casos para la acilación de un compuesto de

fórmula (X). La eficacia relativa de una variante particular diferirá de acuerdo con un número de factores, tales como, por ejemplo, la estructura precisa de dicho compuesto de fórmula (X), la disponibilidad de los materiales de partida, la escala de la reacción y, en particular, la estructura y reactividad del grupo acilo que es introducido. En la práctica, quien sea experto en el arte seleccionará la variante más apropiada en cada caso, con toda consideración para los factores pertinentes.

Los compuestos de penam de las fórmulas (Ia), (IV), (V), (XIa) y (XV) que contienen el grupo -3-(O,O-dimetilfosfeno) se ha comprobado que reaccionan para proporcionar los correspondientes 3-(O-metilfosfeno)penams de las fórmulas (Ib), (VII), (VIII), (XIb) y (XVI), respectivamente.

Los métodos que se pueden emplear para obtener los 3-(O-metilfosfeno)penams deseados incluyen los métodos de hidrólisis conocidos en el arte y diversos procedimientos desalquilantes tales como los que utilizan las sales haluro de metal alcalino como, por ejemplo, cloruro de sodio, bromuro de litio, bromuro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de litio y lo similar. Especialmente útiles son el reactivo yoduro de litio (véase Fieser y otros, "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, Vol. I, 1967, p. 615 y sig. y referencias citadas en el mismo), y las reacciones con trimetilhalosilanos tales como el trimetil-

clorosilano y el trimetilbromosilano, seguido por hidrólisis de los fosfonatos de sililo resultantes según lo describe Rabinowitz, Journal of Organic Chemistry, 28, 2975 (1963); Baer y otros, Canadian Journal of Chemistry, 51, 104 (1973) y Paulsen y otros, Chemische Berichte, 108, 1732 (1975).

El procedimiento trimetilhalosilano-hidrólisis es conocido en el arte para dar los compuestos de ácido fosfónico correspondientes, y no se ha informado que de, por ejemplo, compuestos O-metilfosfónico. Así, sería de esperar que se favorezca los -3-(fosfónico)penams. Este procedimiento también puede emplearse para convertir 3-(O-metilfosfónico)penams o sus sales a los -3-(fosfónico)penams correspondientes.

El uso del yoduro de litio reactivo es preferido para la conversión de compuestos de las fórmulas (Ia), (IV), (V), (XIa) y (XV) y sales de los mismos, a los correspondientes 3-(O-metilfosfónico)penams de las fórmulas (Ib), (VII), (VIII), (XIb) y (XVI), respectivamente, y las sales de los mismos. La reacción con el reactivo yoduro de litio preferido es llevada a cabo bajo condiciones anhidras en presencia de un solvente orgánico. Los solventes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, piridina, las picolinas, tales como la 2-metilpiridina, las lutidinas, tal como la 2,6-dimetilpiridina, las colidinas, tal como la 2,4,6-trimetilpiridina, N,N-dimetilformamida y lo similar. Para esta reacción es preferida como solvente la piridina. La reacción se puede

llevar a cabo con resultados satisfactorios a temperaturas dentro del margen de aproximadamente -30°C a 100°C (243 a 373°K).

Para llevar a cabo la reacción precedente, se favorece un gran exceso del reactivo yoduro de litio, y el uso de 4 moles de yoduro de litio por cada mol de 3-(0,0-dimetilfosfeno)penam produce resultados especialmente buenos. Una vez que se ha permitido que la reacción prosiga hasta completarse sustancialmente, se puede aislar el producto deseado por diversos procedimientos que resultarán obvios para los expertos en el arte, tal como, por ejemplo, la remoción del grueso del solvente de reacción por evaporación bajo presión reducida, después de lo cual el residuo se puede dividir entre agua y solvente inmiscible en agua como el éter. El solvente es descargado y se repite el lavado con solvente, si es necesario, para remover los últimos vestigios del solvente de reacción, por ejemplo, piridina. Entonces se acidifica la fase acuosa para hacer precipitar al deseado 3-(0-metilfosfeno)penam que se puede purificar ulteriormente.

El reactivo yoduro de litio también se puede emplear para obtener 3-(fosfeno)penams (Ic) de los correspondientes 3-(0-metilfosfeno)penams (Ib), (XII, $\text{R}^2 = \text{hidrógeno}$). Para llevar a cabo esta reacción el hidrógeno ácido presente en el 3-(0-metilfosfeno)penam de partida se puede proteger mediante una reacción con agente de silylación en presencia

de una amina terciaria y el resultante 3-(O-trimetilsilil-O-metilfosfono)penam sometido a la reacción antes descrita con yoduro de litio para obtener un intermediario 3-(O-trimetilsililfosfono)penam. Este último intermediario puede ser entonces hidrolizado para remover el grupo sililo y proporcionar 3-fosfono penam de fórmula (Ic). Alternativamente, los últimos compuestos se pueden obtener de manera similar haciendo reaccionar los 3-(O,O-dimetilfosfono)penams de las fórmulas (Ia) y (XII, R² = metilo) con yoduro de litio y un agente de sililación en presencia de una amina terciaria y subsecuente tratamiento con agua.

De este modo, en el método preferido para obtener compuestos de fórmula (Ic), los compuestos de fórmula (XII) en los cuales R² es hidrógeno o metilo se hacen reaccionar con yoduro de litio y un agente de sililación en presencia de una amina terciaria que sirve como agente ligante de ácido, y subsecuente tratamiento con agua. La expresión "amina terciaria" es ilustrada por cualquiera de los bien conocidos compuestos tales como trietilamina, N-etilpiperidina, N-metilmorfolina, N-etilpirrolidina, N,N-dimetilanilina, piridina, las picolinas, lutidina, quinolina y la isoquinolina conocida en el arte como papacas de formar sales amina. Son aminas terciarias preferidas aquellas que también pueden servir como solventes para la reacción. Una amina terciaria especialmente preferida es la piridina por

razones de economía y eficiencia. Por la expresión "agente de sililación" se quiere significar cualquiera de los agentes bien conocidos, como los estudiados en "Silylation of Organic Compounds", Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois, y en la patente estadounidense No. 3.499.909, que pueden reaccionar bajo condiciones anhidras con grupos de ácido carboxílico y sulfónico para formar ésteres silílicos y con aminas primarias y secundarias para formar aminas sililadas; y dichos ésteres silílicos y aminas sililadas son capaces de regenerar dichos ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos y dichas aminas ante tratamiento con agua. Ejemplos de tales agentes de sililación son los trialkilhalosilanos tales como el trimetilclorosilano, trietilclorosilano, tri-n-propilbromosilano, tri-n-butilclorosilano, metildietilclorosilano y dimetiltioclorosilano; y hexametildisilazano, dimetildiclorosilano, bromometildimetilclorosilano, fenildimetilbromosilano, bencildimetiltioclorosilano, feniletildietilclorosilano, trifenilclorosilano, trifenilfluorosilano, tri-o-tolilclorosilano, tri-p-dimetilaminofenilclorosilano, N-etil-trietildisilamina, hexetildisilazano, trifenildisilazano, tri-n-propildisilazano, tetratildimetildisilazano, tetrametildisilazano, tetrametildifenildisilazano, hexafenildisilazano, hexa-p-tolildisilazano; etc., y mezclas de éstos. El mismo efecto es producido por los hexalkilciclotrisilazanos u octalkilciclotetrasilazanos.

Otros agentes de silylación apropiados son las silylamidas y silylureidos, tales como una trialkilsilyl acetamida y una bis-trialkilsilylacetamida tal como se revela en la patente estadounidense No. 3.499.909. Sin embargo, se prefieren los trialkilclorosilanos inferiores y es especialmente preferido el trimetilclorosilano a causa de su fácil disponibilidad, eficiencia y economía.

En la práctica del método preferido para preparar compuestos de la fórmula (Ic), se favorece un gran exceso de yoduro de litio y dicho agente de silylación en relación con el material de partida de fórmula XII y 4 a 8 moles de yoduro de litio y 3 a 8 moles de dicho agente de silylación ofrecen resultados especialmente buenos. La cantidad de amina terciaria, tal como la piridina debe estar en exceso del agente de silylación y se favorecen de aproximadamente 4 a 20 moles o más por mol de compuesto (XII). Si bien la reacción se puede llevar a cabo en una amplia gama de temperaturas para proveer los compuestos de fórmula (Ic), se prefieren las temperaturas dentro del margen de aproximadamente -30° a 100°C .

Cualquiera de las reacciones precedentes que emplean reactivo de yoduro de litio comúnmente llegan a completarse sustancialmente a temperatura ambiente dentro de pocas horas. Por supuesto, se requerirá mucho más tiempo cuando se emplea una temperatura en el extremo inferior del margen de temperatura preferido y se requerirá menos tiempo en el extre-

no superior de dicho margen de temperatura. Por ejemplo, a -30°C (243°K) la reacción puede necesitar algunos días, mientras que a 100°C (373°K) la reacción comúnmente estará completa en pocos minutos.

En las reacciones mencionadas precedentemente que comprendan yoduro de litio y un agente de alilación en presencia de una amina terciaria, los compuestos de fórmula (Ic) se obtienen por tratamiento subsiguiente de la mezcla de reacción con agua. Dicho tratamiento con agua comúnmente requiere solamente pocos minutos de exposición a un exceso notable de agua y se obtienen resultados comparables cuando dicha agua es ácida, alcalina o neutra. Generalmente es suficiente, por ejemplo, exponer la mezcla de reacción al agua durante la división entre agua y un solvente inmiscible en agua tal como cloroformo, dicloruro de metileno, acetato de etilo y lo similar.

Los compuestos de fórmula (Ic) pueden ser aislados ya sea en forma de β -fosfonopentam libre o en forma de una sal tal como la sal sódica, potásica o cálcica. Alternativamente, en aquellos casos en que hay un grupo amino enlazado al sustituyente R^1 o Q de dicho compuesto de fórmula (Ic), el producto se puede aislar en forma de una sal de adición de ácido, como la sal hidrocloruro o sal hidrobromuro, o como un zwitterion por precipitación en el punto isoelectrico.

Las pruebas de resonancia magnética nuclear

indican que la estereoquímica de los isómeros predominantes de los compuestos de acuerdo con la invención es igual que la de las penicilinas de producción natural tal como la bien conocida penicilina G, véase, por ejemplo, Manhas y Bone, "Synthesis of Penicillin, Cephalosporin C and Analogs", Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N. Y., 1969, pp. 26-35, y referencias citadas allí. Sin embargo, todos los isómeros de dichos compuestos de la invención se hallan dentro del alcance y dominio de la presente invención.

Una característica de los compuestos de las fórmulas (VII), (VIII) y (XIb) y la mayoría de los compuestos de la fórmula (I) es su capacidad de formar sales. En virtud de la naturaleza ácida de todos éstos, excepto los de fórmula (Ia), dichos compuestos tienen la capacidad de formar sales con agentes básicos, y estas sales, genéricamente denominadas sales "fosfonato" en la presente memoria se deben considerar dentro del alcance de la presente invención. Las sales se pueden preparar mediante técnicas convencionales, tales como poner en contacto los componentes ácidos y básicos, generalmente en relación 1:1 molar, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según correspondía. Son luego recuperados por filtración, por precipitación con un no solvente seguido por filtración, por evaporación del solvente o, en el caso de las soluciones acuosas, por liofilización, según correspondía. Los agentes básicos que se emplean convenientemente

mente en la formación de sales pertenecen a los tipos orgánicos e inorgánico e incluyen al amoníaco, aminas orgánicas, hidróxidos de metal alcalino, así como sus carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxidos, así como hidróxidos de metal alcalinotérreo, sus carbonatos, hidruros y alcóxidos. Son ejemplos representativos de tales bases las aminas primarias como la n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, benzilamina, p-toluidina y octilamina; aminas secundarias, tales como dietilamina, N-metilanilina, morfina, pirrolidina y piperidina; aminas terciarias, tales como trietilamina, N,N-dimetilanilina, N-etilpiperidina, N-metilmorfina y 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-eno; hidróxidos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de bario; alcóxidos, tales como etóxido de sodio y etóxido de potasio; hidruros, tales como hidruro de calcio e hidruro de sodio; carbonatos, tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio; y bicarbonatos, tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; 2-etilhexanoato de sodio y 3-etilhexanoato de potasio.

Además, cuando Q es seleccionado entre el grupo carboxil y sulfato en cada uno de los compuestos de fórmulas (I) y (XIV) tienen la capacidad de formar las respectivas sales carboxilato y sulfonato. Estas sales, que se pueden preparar en exactamente igual manera y usando los mismos agentes básicos, como se describió precedentemente para las sales fos-

fosfato, también se hallan dentro del alcance de la presente invención. Evidentemente, determinados compuestos de fórmula I pueden formar mono-, di- y tri-sales. Al considerar las di-sales y tri-sales, las nitógenos catiónicas pueden ser iguales o diferentes.

Los intermediarios de las fórmulas II y III también tienen la capacidad de formar sales carboxilato que pueden ser útiles al aislarlas y purificarlas. Estas sales también se pueden preparar del mismo modo y usando los mismos agentes básicos que se describen precedentemente para las sales fosfato, y se hallan dentro del alcance y dominio de la presente invención.

Los compuestos de las fórmulas (I) y (XII) que contienen un grupo amino, y los intermediarios de fórmula (X) tienen la capacidad de formar sales de adición de ácidos. Dichas sales de adición de ácido también se deben considerar como hallándose dentro del alcance de la presente invención. Son ejemplos de sales de adición de ácido que resultan particularmente valiosas: las sales hidrócloruro, hidrobromuro, fosfato, perclorato, citrato, tartrato, pantoato, glutarato, benzoato, sulfato, lactato, y arilsulfonato.

Cuando el uso terapéutico en mamíferos se contempla para una sal de un compuesto de la presente invención, por supuesto es esencial usar una sal farmacéuticamente aceptable. No obstante, otras sales son útiles para una va-

riedad de otros fines; tales como, por ejemplo, aislar y purificar compuestos individuales, cambiando las características de solubilidad de un compuesto individual y para interconvertir sales farmacéuticamente aceptables con sus contrapartes no salinas.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen actividad contra una variedad de bacterias, especialmente las bacterias grampositivas tales como Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus equis y Streptococcus zoo bacter. Los compuestos son especialmente útiles como suplementos de alimentación animal para promover el crecimiento. Para esta finalidad uno o más de dichos compuestos se agrega a bajo nivel a la dieta de animales sanos, tanto ruminantes como no ruminantes, de manera que el animal reciba el producto durante un tiempo prolongado a dosis diarias de aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal hasta aproximadamente 500 mg por kilogramo de peso corporal. No obstante, en general, se comprobó que una dosis dentro del margen de aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal será suficiente. Cuando se emplea de esta manera, especialmente durante un lapso importante del período de crecimiento activo de los animales, se produce una aceleración en la tasa de crecimiento y una mejor eficiencia alimenticia (la cantidad de kilogramos de alimento

necesarios para producir un kilogramo de aumento de peso). In-
cluidos en estas dos clases de animales están las aves de co-
rral tales como pollos, pavos y patos; ganado bovino, ovino,
perros, gatos, porcinos, ratas, ratones, equinos, caprinos,
mulas, conejos, zorrillo, etc. Los efectos benéficos en la
tasa de crecimiento y eficiencia alimenticia se hallan por en-
cima de lo que se obtiene normalmente cuando se dan dietas
nutritivas completas que contienen todos los principios nu-
tritivos, vitaminas, minerales y otros factores que se saben
son requeridos para un máximo de crecimiento sano de tales
animales. Los animales así alcanzan más pronto y con menos
alimento el tamaño para su comercialización.

Cuando se usan para tales fines, estos no-
vedosos compuestos son administrados por vía oral. Los mé-
todos preferidos de administración son por mezcla con ali-
mentos para animales, la preparación de concentrados alimen-
ticios y suplementos y soluciones o suspensiones diluidas,
por ejemplo, una solución al 0,2 por ciento, con el fin de
ser bebida.

En algunos casos, el grado de respuesta pue-
de variar con respecto al sexo de los animales. Dichos com-
puestos y las sales de fórmula I pueden, por supuesto, ser
administrados en un componente de la alimentación o se pue-
den mezclar uniformemente en todo un alimento mezclado; al-
ternativamente, como se observó precedentemente, pueden ser

administrados en una cantidad equivalente por medio de la ración de agua del animal. Se debe observar que en los alimentos nutricionalmente balanceados puede ser útil una variedad de componentes del alimento. Se puede preparar cualquier composición de alimentación animal que contenga el balance nutricional habitual de alimentos energéticos, proteínicos, minerales y vitaminas junto con uno o más de dichos componentes y sales de fórmula I. Algunos de los diversos componentes son comúnmente granos tales como grano molido y subproductos de granos; sustancias proteicas animales, como la carne y pescado y sus subproductos; mezclas vitamínicas, por ejemplo mezclas de vitaminas A y B, suplementos de riboflavina y otros complejos de vitamina B; y harina de huesos, piedra caliza y otros compuestos inorgánicos para la provisión de minerales.

Las proporciones relativas de los componentes presentes en alimentos y concentrados de alimentos pueden variar en algo, dependiendo del compuesto, el alimento con el cual se emplean y el consumo según el animal. Estas sustancias son ventajosamente combinadas en tales proporciones relativas como para proporcionar pre-mezclas y concentrados que se puedan mezclar fácilmente con alimentos nutricionalmente balanceados convencionales o que se puedan consumir por sí mismos como un coadyuvante para alimentaciones normales.

En la preparación de concentrados se pueden emplear una amplia variedad de portadores, incluso los siguientes: harina de aceite de poroto de soja, harina de gluten de maíz, harina de aceite de semilla de algodón, harina de semilla de girasol, harinas de aceite de lino, harina de maíz, piedra caliza y harina de marlos. El portador facilita la distribución uniforme de los materiales activos en el alimento terminado con el cual se mezcla el concentrado. El concentrado puede tener un recubrimiento superficial, si se lo desea, con diversos materiales proteínicos o ceras comestibles, si se desea, tales como la zeína, gelatina, cera microcristalina y lo similar para proporcionar una película protectora que sella a los ingredientes activos en su interior. Se observará que las proporciones de la preparación de la droga en tales concentrados pueden variar ampliamente dado que la cantidad de materiales activos en el alimento terminado pueden ser ajustados mezclando la proporción adecuada de concentrado con el alimento para obtener el grado de suplementación deseado. En la preparación de concentrados muy potentes, es decir, premezclas, apropiadas para mezclarse por los fabricantes de alimentos para producir alimentos terminados o concentrados de menor potencia, el contenido de droga puede oscilar desde alrededor de 1,5 g hasta 50 g. por libra (454 gramos) de concentrado. Los concentrados de gran potencia pueden ser mezclados por el elaborador

de alimentos con portadores proteínicos, tales como la harina de perote de soja, para producir suplementos concentrados que son apropiados para alimentar directamente a los animales con ellos. La proporción de la droga en estos suplementos puede variar desde 0,2 a 10 gramos por libra (454 gramos) de suplemento. Un concentrado particularmente útil es proporcionado mezclando 5 g de la droga con 454 gramos de piedra caliza o la misma cantidad de piedra caliza-harina de soja (1:1). Otros suplementos dietéticos, tales como vitaminas, minerales, etc. se pueden agregar a los concentrados en circunstancias apropiadas.

Los concentrados descritos se pueden también agregar a los alimentos para animales a fin de producir un alimento terminado nutricionalmente balanceado que contenga desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 1000 g de las sustancias por tonelada de alimento terminado. En el caso de los rumiantes, el alimento terminado debe contener proteína, grasas, fibras, carbohidratos, vitaminas y minerales, cada cosa en cantidad suficiente para satisfacer las necesidades nutricionales del animal para el cual está destinado el alimento. La mayor parte de estas sustancias están presentes en los materiales alimentarios de producción natural, tal como el heno o harina de alfalfa, maíz quebrado, avena entera, harina de soja, mije de maíz, mofos molidos, afrecho de trigo y melaza seca. Con frecuencia se agregan harinas de heno

cos, piedra caliza, sal yodada y oligoelementos para suministrar los minerales necesarios y urea para proveer nitrógeno adicional.

Como es bien sabido por quienes son expertos en el arte, los tipos de dietas son extremadamente variables dependiendo de la finalidad, tipo de establecimiento de engorde, especie, etc. Las dietas para diversas finalidades están enumeradas por Morrison en el Apéndice de "Feeds and Feeding" (Alimentos y alimentación), The Morrison Publishing Company, Clinton, Iowa, 1959.

En el caso de animales no ruciantes, tales como los cerdos, un alimento apropiado puede contener desde aproximadamente 50 a 80 por ciento de granos, del 3 al 10 por ciento de proteína animal, del 5 al 30 por ciento de proteína vegetal, del 2 al 4 por ciento de minerales, junto con fuentes vitamínicas suplementarias.

Las actividades in vitro son determinadas bajo condiciones anaeróbicas de la siguiente manera:

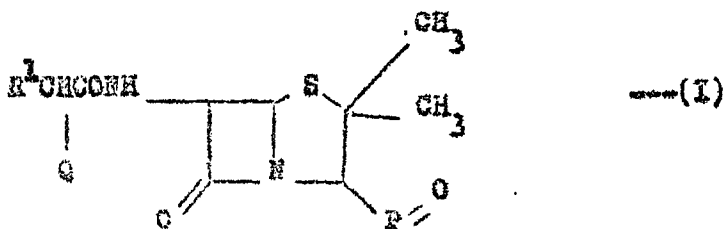
Se mezclan diluciones seriadas dobles de los compuestos con infusión de agar-agar de cerebro-corazón derivado en cajas de Petri y se deja solidificar.

Las células bacterianas (aproximadamente 10^5 - 10^6 células) son colocadas sobre la placa de agar-agar con un dispositivo de repetición de Steere. Las placas son incubadas a 37°C (310°K) en condiciones anaeróbicas logradas

mediante un Gas Pak (BBL, Cockeysville, Ind.). La M.I.C. (concentración inhibitoria mínima es tomada como la concentración más baja de la droga que inhibe completamente la proliferación bacteriana.

Las actividades in vitro de las sales sódicas de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-netilfosfeno)-penam y 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-fenfonopenam contra las especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus* mencionadas precedentemente son resumidas a continuación en la tabla I.

TABLA I
DATOS ANTIBACTERIANOS IN VITRO
MIC (mg/ml) de compuestos de fórmula (I)



Eba. No.	R ¹	R ²	R ³	<i>Staph. aureus</i> ²		<i>Streptococcus</i>			
				01A009	01A006	Pyogen. 02C203	equi. 02I001	zoo. 02S001	
1	C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	H	200	200	>200	200	>200
2	C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	H	200	200	200	200	>200
3	C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	H	200	200	3.1	---	>200

(continúa)

Tabla I (cont.)

Pba. No.	R ¹	Staph. aureus			Streptococcus				
		o	R ²	R ³	01A005	01A006	02G203	02K001	02N001
1	C ₆ H ₅ O	H	H	H	200	200	>200	>200	>200
2	C ₆ H ₅ O	H	H	H	>200	>200	100	100	100
3	C ₆ H ₅ O	H	H	H	200	200	50	---	200

Algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen la capacidad de formar solvatos (es decir, hidratos) y todos esos solvatos se deben considerar dentro del alcance y dominio de la presente invención.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con la finalidad de una ulterior ilustración. Excepto cuando se lo indique, los espectros infrarrojos (IR) se midieron como discos de bromuro de potasio (discos KBr) y las bandas de absorción diagnósticas son informadas en números de onda (cm⁻¹). Los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H-NMR) son medidos a 60 MHz para soluciones en deuteriocloroforno (CDCl₃), perdeuterio dimetilsulfóxido (DMSO-d₆) u óxido de deuterio (D₂O), y las posiciones pico son expresadas en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano o 2,2-dimetil-2-tilapentan-5-sulfonato sódico. Se usan las siguientes abreviaturas para las formas de pico: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete.

Ejemplo 1

Ácido 6-(trifenilacetilamino)penicilánico

a una suspensión agitada de 54 g (0,25 mol) de ácido 6-aminopenicilánico y 70 ml (0,50 mol) de trietilamina en 500 ml de cloroformo (libre de etanol) a temperatura ambiente, se agregaron 70 g (0,25 mol) de clorotrifonilmetano en porciones durante un período de algunos minutos. Se continuó a girando durante dos días. Los componentes volátiles fueron evaporados bajo presión reducida, y el residuo espumoso fue tomado en 400 ml de agua. La mezcla acuosa fue lavada dos veces con porciones de 300 ml de éter dietílico, y luego llevada hasta pH 4,0 mediante la adición controlada de ácido clorhídrico 4N. Se extrajo la materia orgánica con dos porciones de 300 ml de éter dietílico. Los extractos fueron combinados, lavados dos veces con porciones de 200 ml de agua, una vez con 200 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y secados sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del solvente da ácido 6-(trifenilacetilamino)penicilánico bajo la forma de una espuma amarilla; rendimiento 95 g (83%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,4 (s, 3, $\alpha\text{-CH}_3$), 1,6 (s, 3, $\beta\text{-CH}_2$), 4,4 (m, 3, c-3, c-5, c-6 protones), 7,4 (m, 15, C_6H_5).

Ejemplo 2

6-trifenilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam

Una solución de 46 g (0,10 mol) de ácido

6-(trifenilmetilamino)penicilánico y 425 ml de benceno fue calentada bajo reflujo en un aparato que incluye una trampa de humedad Dean-Stark. Cuando ya no se recolectó agua en la trampa, se permitió que pasara una corriente de nitrógeno seco por la solución mientras se enfriaba a temperatura ambiente. Se agregó en una porción tetracetato de plomo-ácido séptico al 10% (64 g, 0,13 mol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 horas, y luego se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (Celite). El filtrado fue lavado por dos veces con porciones de 300 ml de carbonato ácido de sodio acuoso saturado, dos veces con agua, y secado sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación de los componentes volátiles dio 15 g de una espuma color castaño. Este residuo fue sometido a cromatografía a través de una columna que contenía 350 g de gel de sílice. La elución de la columna con cloroformo dio algo de material indeseado inicial, pero esto fue seguido por fracciones que contenían 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxifenam. La evaporación de estas fracciones combinadas dio material que tenía aproximadamente el 57% de pureza; rendimiento 11 g. (15%);

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4) ppm (δ): 1,3 (s, 3, $\alpha\text{-CH}_3$), 1,5 (s, 3, $\beta\text{-CH}_3$), 2,0 (s, 3, COCH_3), 3,3 (d, 1, NH), 4,4 (m, 2, C-5, protones C-6), 6,2 (s, 1, C-3), 7,4 (m, 15, C_6H_5). El producto puede ser cristalizado a partir de una mezcla de éter-etanol.

Cuando se lleva a cabo la reacción precedente, pero usando como solvente N,N-dimetilformamida en lugar de benceno y con la correspondiente modificación del procedimiento de aislación precedente, se obtiene el compuesto del título. Cuando la reacción es llevada a cabo a 80°C (353°K) durante 15 minutos usando benceno como solvente, o a -30°C (243°K) durante 120 horas en diclorometano, también se obtiene el compuesto del título.

Con un equivalente de piridina (basado en el ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilínico) empleada en los procedimientos precedentes, de igual modo se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo 3

Acido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético

Una solución de 6,37 g (0,0135 mol) de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenasa, 65 ml de tetrahidrofurano, 13,5 ml de agua y 13,5 ml de hidróxido de sodio acuoso 2N fue agitada a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida hasta aproximadamente un tercio del volumen original, y el concentrado acuoso fue lavado tres veces con porciones de 50 ml de éter dietílico. La precipitación se produjo durante el proceso de lavado. Después de dejar en reposo la mezcla a 0°C (273°K) durante 30 minutos, los sólidos fueron removi-

dos por filtración y lavados una vez con una pequeña porción de agua helada y dos veces con porciones de 20 ml de éter dietílico. La sal sódica cristalina así obtenida fue disuelta en una mezcla agitada de 30 ml de agua y 50 ml de diclorometano y el pH ajustado a 4,0. La fase orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio anhidro, y evaporada bajo presión reducida para dar cristales casi incoloros del compuesto del título; rendimiento 3,45 g (59%); p. f. 180-182°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,42 (s, 3, CH_3), 1,52 (s, 3, CH_3), 3,96 (d, $J_{5,6}=5$ cps, 1, C-6)*, 5,93 (q, $J_{3,5}=2,7$, $J_{5,6}=5$, 1, C-5)*, 6,98 (d, $J=2,7$) 1, C-3)*, 7,36 (m, 15, C_6H_5).

Cuando la reacción precedente es repetida pero usando acetona como co-solvente en lugar de tetrahidrofurano y a una temperatura de 0°C (273°K) durante 20^h horas, se obtiene de igual modo el compuesto del título.

De manera similar, cuando la reacción es llevada a cabo a 100°C (373°K) durante una hora usando 2-metoximetanol (Cellosolve metílico) como co-solvente, se obtiene el compuesto del título.

En los datos de radiación magnética nuclear el asterisco (*) significa numeración de protones.

Ejemplo 4

Acido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético por vía del 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-hidroxipiperon

A. 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-hidroxipenam

A una solución de 1,7 g (0,0036 mol) de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-acetoxipenam en 10 ml de tetrahidrofurano se agregó 2,0 ml de solución de hidróxido de sodio 2N y la mezcla resultante fue agitada rápidamente durante 30 minutos a 25°C (298°K). Entonces se agregó éter etílico (50 ml) con agitación y las capas se dejaron separar. La capa acuosa fue descartada y la capa orgánica fue lavada tres veces con porciones de 2 ml de agua, una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada in vacuo para obtener 1,6 g de espuma semisólida. El espuma fue disuelta en 3 ml de cloroformo y cromatografiada en 40 g de gel de sílice, eluyendo con cloroformo. Se recolectaron setenta fracciones, de 5 ml cada una. Las fracciones 5 a 50 se comprobó que contenían material de partida y las fracciones 53 a 70 se comprobó que contenían solamente un compuesto, más polar que el material de partida sobre cromatografía en capa delgada. Las fracciones 53 a 70 fueron combinadas y evaporadas in vacuo para obtener 250 mg de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-hidroxipenam.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,40 (s, 3, CH_3), 1,44 (s, 3, CH_3)
3,23 (d, 1, NH), 4,3 (m, 2, C-5 y C-6), 5,13 (s, 1, C-3), 7,17-
7,66 (m, 15, C_6H_5).

B. Sal sódica del ácido alfa-trifenilmetilamino-3,5-
dimetil-3-tiazolin-2-acético.

A una solución de 210 mg (0,49 milimoles) de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-hidroxipenam en un mililitro de tetrahidrofurano se agregó 0,25 ml de solución de hidróxido de sodio 2N. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual se agregaron 5 ml de éter y 0,3 ml de óxido de deuterio. La capa inferior acuosa fue removida y concentrada in vacuo para obtener un residuo cristalino. A éste fue agregado 0,5 ml de D₂O seguido por 1 gota de ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 7 aproximadamente. La mezcla resultante fue agitada durante varios minutos después de lo cual se dejó asentar el material sólido y el líquido fue extraído con una micropipeta. Los cristales resultantes fueron secados in vacuo, luego disueltos en perdeuterio-dimetilsulfóxido. El espectro ¹H-rmn fue idéntico al de una muestra auténtica de la sal sódica del ácido alfa-trifenilmetilamino-3,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético. ¹H-rmn (DMSC-d₆) ppm (delta): 1,22 (s, 3, CH₃), 1,32 (s, 3, CH₃), 3,45 (d, 1, C-6*), 4,68 (m, 1, C-5*), 6,68 (d, 1, C-3*), 7,07-7,48 (m, 15, C₆H₅).
*numeración penam.

Ejemplo 5

Acido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-4-(0,0-dimetilfosfona)-tiagolidin-2-acético

Una solución de 6,49 g (0,0151 mol) de ácido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-3-tiazolin-2-acético y 33 ml de fosfito de dimetilo fue calentada a 50°C (323°K) durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción fue tomada en 300 ml de acetato de etilo y lavada cuatro veces con porciones de 700 ml de agua. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada, y evaporada bajo presión reducida para dar el producto en bruto bajo la forma de una espuma; rendimiento 7,2 g (88%); ¹H-rmn (CCl₃) ppm (delta): 1,40 (s, 3, CH₃), 1,48 (s, 3, CH₃), 3,0 (d, J=17,1,0-3)^a, 3,64 (d, J=11,2,6,0CH₃), otros.

Cuando el procedimiento anterior es llevado a cabo a 80°C durante 6 horas se obtiene de manera similar el compuesto del título.

También se obtiene el compuesto del título cuando los reactivos precedentes disueltos en 50 ml de cloroformo son mantenidos a 25°C (298°K) durante diez días, después de lo cual la mezcla de reacción es lavada con agua y el producto aislado en la forma descripta.

^anumeración penam.

Ejemplo 6

6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam

A. A una solución enfriada en baño de hielo y agitada de 7,2 g (0,0133 mol) de ácido alfa-trifenilmetilamino-5,5-dimetil-4-(0,0-dimetilfosfono)tiarolidin-2-ecético y 95 ml de diclorometano, se agregó una solución de 1,68 g (0,0133 mol) de 1,3-dicisopropilcarbodiimida en 10 ml de diclorometano por gotas durante un período de 10 minutos. La solución resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante dos días; los componentes volátiles fueron entonces evaporados bajo presión reducida, y se agregaron 20 ml de éter dietílico al residuo. El precipitado incoloro resultante fue filtrado y lavado con 5 ml de éter dietílico. Los filtrados combinados fueron evaporados para dar 7,3 g. de una espuma que fue entonces sometida a cromatografía en una columna que contenía 200 g de gel de sílice. Al eluir la columna con una mezcla 1:1 de diclorometano-cloroformo, se obtuvo el compuesto del título después de descartar algo de material inicial indeseado; rendimiento 5,4 g (bruto); IR (KBr) cm^{-1} : 1022, 1063, 1183, (P=O-C); 1250 (P=O); 1795 (beta-lactama); otros. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4) ppm (delta): 1,57 (m, 3 alfa- CH_3), 1,60 (s, 3, beta- CH_3), 3,03 (d, 1, NH), 3,74 (d, J = 11,3, OCH_3), 3,77 (d, J = 11,3, OCH_3), 3,89 (d, J=11,2, 1, C-3), 4,47 (m, 2, C-5 C-6), 7,17-7,63 (m, 15, C_6H_5).

B. Cuando la reacción precedente es llevada

a cabo a 0°C (273°K) durante 120 horas, igualmente se obtiene el compuesto del título.

C. Cuando se repite el procedimiento del ejemplo 6A pero usando tolueno como solvente en lugar de diclorometano y llevando a cabo la reacción a 80°C (353°K), se obtiene igualmente el compuesto del título.

D. Cuando el procedimiento del ejemplo 6A es modificado usando 1,3-diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en lugar de 1,3-diisopropilcarbodiimida, igualmente se obtiene 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)penam.

EJEMPLO 7

6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfeno)penam

Una solución de 323 mg (1,58 milimoles) de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)penam en 7 ml de piridina seca fue agitada bajo una corriente de nitrógeno durante alrededor de cinco minutos, luego se agregaron 845 mg (6,3 milimoles) de yoduro de litio anhidro y la mezcla se calentó a 40°C (313°K) durante 45 minutos. Se agregó un volumen igual de cloroforno y la mezcla fue evaporada hasta sequedad in vacuo. El residuo fue tomado en acetato de etilo y evaporado nuevamente hasta sequedad. El residuo entonces fue tomado en agua, ajustado hasta pH 9,0 y extraído con éter etílico. La fase acuosa fue ajustada a pH 2,5 y extraída con una mezcla 3:1 de acetato de etilo/éter etílico.

Los extractos fueron lavados en contracorriente con agua, secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados hasta sequedad para obtener 293 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,42 (s, 3, CH_3), 1,47 (s, 3, CH_3), 3,57 (d, J = 11,03, OCH_3), 3,73 (d, J = 12, 1, C-3), 4,18 (d, 1, J = 4, C-5), 4,32 (m, 1, C-6), 7,12-7,70 (m, 15, C_6H_5 -). IR (película, sobre sal de piridina): 1770 cm^{-1} (beta-lactama).

Cuando el procedimiento precedente es repetido, pero la reacción es llevada a cabo a -30°C (243°K) durante 48 horas o a 100°C (373°K) durante 15 minutos, se obtiene de modo similar el compuesto del título.

Ejemplo 8

p-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfeno)-penam

A una suspensión agitada de 4,72 g (0,010 mol) de 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfeno)-penam en 50 ml de acetona seca se agregaron 1,90 g (0,010 mol) de monohidrato del ácido p-toluensulfónico a temperatura ambiente. Los sólidos se disolvieron lentamente para dar una solución clara. Después de agitar durante alrededor de 15 minutos el producto comenzó a precipitar. Después de agitar durante alrededor de una hora el producto fue removido por filtración y lavado con acetona. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ppm (delta): 1,62 (s, 3, CH_3), 1,70 (s, 3, CH_3), 3,62 (d, J=11,3, OCH_3).

3,39 (d, J=11,1, C-3), 5,05 (m, 1, C-6), 5,37 (d, J=4,1, C-5). IR (nujol): 1765 cm^{-1} (beta-lactama).

Ejemplo 9

6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

Se disuelven dos gramos de la sal p-toluensulfonato preparada mediante el precedente procedimiento en 10 ml de agua. El pH es luego ajustado a 3,5 y la solución resultante es concentrada in vacuo hasta aproximadamente 5 ml. El compuesto del título es aislado mediante cromatografía en Sephadex III-20, eluyendo con agua.

Sephadex III-20 es un producto de Pharmacia Fine Chemicals Co.. Es un gel de dextrano reticulado que separa moléculas de acuerdo con su tamaño y forma; véase R. Colotto y J. Porath en "Chromatography", R. Neftmann, Ed., Reinhold Publishing Co., Nueva York, N. Y., 1967, p. 343.

Ejemplo 10

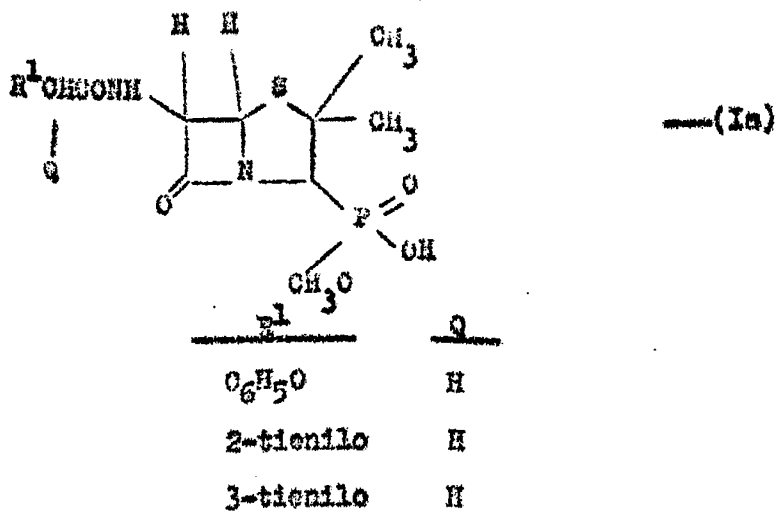
6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

Una suspensión agitada de 532 mg (0,002 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam en 10 ml de agua es enfriada hasta 0°C (273°K) y el pH es entonces ajustado a 3,0 usando hidróxido de sodio 1N. A esta solución se agrega luego 0,27 ml (310 mg, 0,002 mol) de cloruro de fenilacetilo, en porciones, manteniéndose el pH de la solución entre 7 y 8 durante el agregado, usando hidró-

xido de sodio 0,1 N. La solución es agitada por 30 minutos adicionales a 9°C (273°K) y con pH 7. Es concentrada in vacuo hasta un volumen reducido y el compuesto del título es purificado por cromatografía en Sephadex LH-20, eluyendo con agua.

Ejemplo 11

Por medio de procedimientos análogos al descrito en el ejemplo 10, pero empleando el cloruro de ácido apropiado en lugar de cloruro de fenilacetilo en cada caso, se obtienen de modo similar los siguientes compuestos de fórmula (Ia).



Ejemplo 12

6-(D-2-azido-2-fenilacetamido)2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

Una solución de 1,77 g (0,01 mol) de ácido D-2-azido-2-fenilacético (preparado según el método de la patente de Estados Unidos de América No. 3.772.364) y 5 ml de cloruro de tionilo es calentada bajo reflujo durante una hora. La solución de reacción es evaporada bajo presión reducida para suministrar un residuo de cloruro de D-2-azido-2-fenilacetilo que es luego disuelto en 10 ml de diclorometano y es agregado durante 5 minutos a una solución agitada y enfriada en baño de hielo de 2,55 g (0,01 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam, 2,02 g (0,02 mol) de trietilamina y 50 ml de diclorometano. Después de 30 minutos la reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. Después de otras 3 horas, se hacen evaporar los componentes más volátiles de la solución bajo presión reducida y el residuo es tomado en 50 ml de agua. La solución acuosa es lavada por dos veces con 25 ml de acetato de etilo cada vez, y es luego ajustada a pH 2,5 por el agregado cuidadoso de ácido clorhídrico 6N. La mezcla turbia resultante es extraída por dos veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Después de haber sido secada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran los extractos combinados y el solvente se hace evaporar bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 13

6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

El compuesto del título es preparado a partir de 6-(D-2-azido-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam por procedimientos de hidrogenación catalítica análogos a los descritos por Ekstrom y otros, Acta Chemica Scandinavica, 19, 281 (1965); véase también patente estadounidense No. 3.385.847.

Ejemplo 14

6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

Una suspensión agitada de 266 mg (0,001 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam en 5 ml de agua es enfriada a 0-5°C (273-278°K) en un baño de hielo. El pH es entonces ajustado a 7,0 usando una solución diluida de hidróxido de sodio. En este punto se agregan en porciones 310 mg (0,0015 mol) de hidrocloreuro del cloruro de D-2-amino-2-fenilacetilo (Hercastle y otros, Journal of Organic Chemistry, 31, 997 (1966)) durante 15 minutos a 0-5°C (273-278°K), y manteniendo el pH entre 6 y 7 mediante el agregado de hidróxido de sodio diluido. Al finalizar el agregado, la mezcla de reacción es agitada durante otros 15 minutos y luego es filtrada. El pH del filtrado es ajustado a 4,4 con ácido clorhídrico diluido, y la solución es guardada durante la noche en el refrigerador. La mezcla es entonces

filtrada, y el filtrado es colocado en una columna de 25 g de Sephadex LH-20 (Pharmacia Fine Chemicals, Inc.) preparada con agua. La columna es eluida con agua, tomando fracciones, y la composición de cada fracción es analizada por cromatografía en capa delgada. Las fracciones que contienen el producto puro son combinadas y evaporadas bajo alto vacío hasta un volumen de aproximadamente 1 ml. Una vez que esta solución se ha asentado durante algunos días, cristaliza el 6-(2-amino-2-fenilacetato)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam. Se lo filtra, lavándolo brevemente con agua y se lo seca.

Ejemplo 15

6-(2-amino-2-fenilacetato)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

Una solución agitada de 2,38 ml (2,71 g, 0,025 mol) de cloroferrato de etilo en 60 ml de acetona, se agregan 2,5 ml de una solución al 3% de N-metilpirrolidina en acetona. La solución resultante es enfriada hasta -40°C (233°K), y luego se agregan 7,52 g (0,028 mol) de 2-2-(1-metoxicarbonil-1-propen-2-il-amino)-2-fenilacetato de sodio. La temperatura es ajustada a -20°C (253°K) y se continúa agitando durante 30 minutos. La solución es vuelta a enfriar a -40°C , y se agrega una solución enfriada con hielo, preparada suspendiendo 6,55 g (0,025 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam en 25 ml de agua y se ajusta luego el pH a 7,0. La solución resultante es agitada durante 30

minutos sin ulterior enfriamiento, y luego se extrae la aquosa por evaporación bajo presión reducida. El residuo acuoso es agregado a un volumen igual de tetrahidrofurano, y luego, a 5°C (278°K), se ajusta el pH a 1,5 con ácido clorhídrico diluido. La mezcla es mantenida a esta temperatura y pH durante 30 minutos, y luego el tetrahidrofurano es romuvido por evaporación bajo presión reducida. El residuo acuoso es lavado una vez con acetato de etilo y una vez con éter; las lavaduras se descartan. El pH de la fase acuosa restante es elevado a 4,5 y el producto es aislado por cromatografía en Sephadex LH-20.

El 3-2-(1-etoxycarbonil-1-propen-2-ilamino)-2-fenilacetato de sodio es preparado a partir de acetoacetato de metilo y ácido 3-2-amino-2-fenilacético por un procedimiento análogo al usado por Long y otros (Journal of the Chemical Society (London), Part C, 1920 (1971)) para la preparación del compuesto p-hidroxifenilo correspondiente.

Cuando se repite el procedimiento precedente, pero usando una cantidad equimolar de 3-2-(1-etoxycarbonil-1-propen-2-ilamino)-2-fenilacetato de sodio en lugar del 3-2-(1-etoxycarbonil-1-propen-2-ilamino)-2-fenilacetato de sodio, los resultados son sustancialmente sin cambios.

Ejemplo 16

6-7-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido-7-2,2-dimetil-3-(0-metilfosforo)pentano

A una solución agitada de 0,19 ml (217 mg, 0,002 mol) de cloroformato de etilo en 15 ml de acetona seca, enfriada a 0°C (273°K), se agrega una gota de N-metilnorfolina, y 576 mg (0,002 mol) de D-2-(1-metoxicarbonil-1-propen-2-il-amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de sodio (Long y otros, Journal of the Chemical Society (London), Part C, 1920 (1971)). La mezcla es agitada durante 30 minutos más y luego es enfriada hasta aproximadamente -35°C (238°K). Se le agrega entonces una solución enfriada por hielo de la sal ácida de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam, preparada agregando hidróxido de sodio acuoso al 10% a una suspensión de 532 mg (0,002 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam en 5 ml de agua (para dar un pH de 7,8), diluyendo luego con 25 ml de acetona. El baño de enfriamiento es removido, y la mezcla de reacción es agitada durante 30 minutos más. En este punto, la acetona se extrae por evaporación bajo presión reducida, y luego se agregan 20 ml de metilisobutilcetona a la solución acuosa restante. El sistema de dos fases es enfriado a 10°C, es ajustado a pH 0,9 con ácido clorhídrico diluido, y luego es agitado a 10°C durante una hora. La fase metilisobutilcetona es separada y decantada. La fase acuosa es ajustada a pH 4,5, y luego es guardada en un refrigerador durante 3 horas. El precipitado que se forma es filtrado, dando 6-[D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)-acetarido]-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam. Se puede purificar ulteriormente mediante cromatografía en Sephadex

III-20.

Ejemplo 17

6- \sqrt{D} -2-amino-2-(3-tienil)acetamido \sqrt{J} -2,2-dimetil-3-(0-metilfosfona)penam

El procedimiento del ejemplo 16 se repite con la excepción de que el D-2-(1-metoxycarbonil-1-propen-2-ilamino)-2-(4-hidroxifenil)acetato usado en el mismo es reemplazado por una cantidad molar igual de D-2-(1-metoxycarbonil-1-propen-2-ilamino)-2-(3-tienil)acetato, de sodio. Se obtiene 6- \sqrt{D} -2-amino-2-(3-tienil)acetamido \sqrt{J} -2,2-dimetil-3-(0-metilfosfona)penam.

El D-2-(1-metoxycarbonil-1-propen-2-ilamino)-2-(3-tienil)-acetato de sodio usado en este ejemplo se prepara a partir de D-2-(3-tienil)glicina y acetoacetato de metilo usando un método análogo al descrito por Long y otros Journal of the Chemical Society (London), Part C, 1920 (1971) para la condensación de D-2-(4-hidroxifenil)glicina con acetoacetato de metilo. La D-2-(3-tienil)glicina es preparada a partir de tiosen-3-carboxaldehído mediante una reacción de Strecker, seguida por resolución de la 2-(3-tienil)glicina racémica así producida en sus antípodas ópticas (Nishizawa y otros, Nippon Kagaku Zasshi, 82, 1598 (1961); Chemical Abstracts, 58, 11464 (1963)).

Ejemplo 18

6- \sqrt{D} -2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)acetamido \sqrt{J} -2,2-dimetil-3-(0-metilfosfona)penam

A 0°C (273°K), una suspensión agitada de 532 mg (0,002 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfo)penam en 35 ml de agua es ajustada a pH 7,0 mediante la adición controlada de hidróxido de sodio acuoso 1,0N. Una vez que se disolvió todo el sólido, la solución es ajustada a pH 5,0 mediante la adición de ácido clorhídrico 1,0 N, y 500 mg (0,023 mol) de D-4-(1,4-ciclohexadienil)-1,3-oxazolidin-2,5-diona son entonces agregados. La mezcla de reacción es agitada aproximadamente a 0°C y a pH 6,0 durante una hora. Entonces es filtrada. El filtrado es ajustado a pH 4,2, y luego es liofilizado. El residuo es disuelto en 5 ml de diclorometano que contiene 0,55 ml (400 mg, 0,004 mol) de trietilamina. Esta nueva solución es agregada por gotas con agitación a 100 ml de éter dietílico, y el sólido que precipita es filtrado para dar el compuesto del título como su sal trietilamina.

Se prepara D-4-(1,4-ciclohexadienil)-1,3-oxazolidin-2,5-diona a partir de 2,0 g (0,0131 mol) de D-2-(1,4-ciclohexadienil)glicina [Dolfini y otros, Journal of Medicinal Chemistry, 14, 117 (1971)] y fosgeno empleando métodos análogos a los descritos por Alburn y otros, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 536 (1967); rendimiento 1,2 g (51%).

Ejemplo 19

6-(2-(2-(aminometil)fenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfo)penam

A una solución agitada de 2,95 g (0,01 mol) de 2-(1-metoxi-carbonil-1-propen-2-ilaminometil)fenilacetato

de sodio (patente estadounidense No. 3.813.376) en 35 ml de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriada a -15°C (258°K) se agregan primero 3 gotas de N-metilmorfolina y luego 0,95 ml (1,08 g, 0,01 mol) de cloroformato de etilo. Después de agitar durante 30 minutos a -15°C (258°K), se trata la mezcla de reacción con una solución de 2,66 g (0,01 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosono)penam, 20 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua, ajustada a pH 7,4 mediante el agregado controlado de hidróxido de sodio acuoso 1N. La mezcla resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el tetrahidrofurano es posteriormente evaporado bajo presión reducida.

La solución acuosa residual a 0°C es ajustada a pH 1,5 usando ácido clorhídrico 3N, y es agitada durante 30 minutos. La solución es rápidamente lavada con 40 ml de acetato de etilo, separándose la capa acuosa, ajustándola a pH 5 y concentrándola. El concentrado es guardado durante la noche aproximadamente a 10°C (283°K). Se filtra la primera recolección del producto, y el filtrado es concentrado bajo presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen. El enfriamiento da como resultado la formación de precipitado adicional, que es filtrado, combinado con la primera recolección y secado para dar el compuesto del título. El producto puede ser purificado ulteriormente mediante cromatografía en Sephadex III-20.

Ejemplo 20

6-(2-(2-(azidometil)fenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

Se repite el procedimiento del ejemplo 12, excepto en que se reemplaza el ácido D-2-azido-2-fenilacético usado en el mismo por una cantidad equimolar de ácido R-(azidometil)fenilacético (patente de Estados Unidos de América No. 3.813,376), después de lo cual se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo 21

6-(2-(2-(aminometil)fenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

Al repetir el procedimiento del ejemplo 13, excepto en que se reemplaza el 6-D-(2-azido-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam por una cantidad equimolar de 6-(2-(2-(azidometil)fenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam, se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo 22

6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

A una solución agitada de 266 mg (0,001 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam en 8 ml de agua se agrega por gotas hidróxido de sodio acuoso diluido para obtener un pH de 6,1. A esta solución se le agrega entonces 235 mg (0,0013 mol) de ácido fenilmalónico, seguido por 190 mg. (0,001 mol) de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetil-

aminoprop-1-il)carbodiimida. La solución es agitada durante 3,5 horas, tiempo durante el cual el pH es mantenido dentro del margen de 6,1 a 6,3 mediante el agregado por gotas de ácido clorhídrico diluido. En este momento, el pH es elevado hasta 7,3 mediante el agregado de solución de carbonato ácido de sodio saturada, y la mezcla de reacción es lavada con acetato de etilo. Las lavaduras son descartadas. La fase acuosa es luego ajustada a pH 2 usando ácido clorhídrico diluido, y entonces es extraída por dos veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados son secados y concentrados hasta un volumen de aproximadamente 25 ml. A esta solución se le agrega una solución de 330 mg (0,002 mol) de 2-etilhexanoato de sodio en 2,0 ml de acetato de etilo. El precipitado que se forma es filtrado para dar la sal disódica de 6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfona)penam.

Ejemplo 23

6-(2-carboxi-2-(2-tienil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfona)penam

A una suspensión agitada de 370 mg (0,002 mol) de ácido 2-(2-tienil)-malónico (patente holandesa No. 6805524) en 4 ml de agua se agregan 532 mg (0,002 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfona)penam. Se ajusta luego el pH a 6,5 usando hidróxido de sodio acuoso al 20%. La solución resultante es enfriada a 0°C y se agregan 384 mg (0,002 mol) de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminoprop-1-il)-

carbodiimida. La solución es agitada durante 3,5 horas a 0°C, manteniéndose el pH entre 6 y 7 usando ácido clorhídrico 1N. En este punto, el pH de la solución se hace descender hasta 2,0 y la mezcla es extraída con dos porciones de 30 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados son secados, y luego son concentrados hasta aproximadamente 15 ml. A esta solución se le agrega una solución de 665 mg (0,004 mol) de 2-etilhexanoato de sodio en 2,6 ml de acetato de etilo. El sólido que precipita es filtrado y secado para dar 6-2-carboxi-2-(2-tienil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)-penam como su sal diácida.

Ejemplo 24

6-(2-carboxi-2-(3-tienil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

La reacción de 370 mg (0,002 mol) de ácido 2-(3-tienil)malónico (patente británica No. 1.125,557) con 532 mg (0,002 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 23 da el compuesto del título como su sal diácida.

Ejemplo 25

6-(2-sulfo-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

A una suspensión agitada de 266 mg (0,001 mol) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam en 5 ml de cloruro de metileno se agregan 0,25 ml de trietilamina. Esto es agitado durante 45 minutos y luego es enfriado hasta

aproximadamente 0°C (273°K). A esto se le agrega entonces una solución, en 6 ml de cloruro de metileno, de 389 mg (0,001 mol) del anhídrido mixto carbónico-carboxílico forma de haciendo reaccionar la sal bis-trietilamínica del ácido 2-sulfo-2-fenil-acetato con un equivalente de cloroformato de etilo (Nicolaus y otros, Annali di Chimica (Roma), 53, 14 (1963)). La mezcla de reacción es agitada entonces a 0°C (273°K) durante otras 1,5 horas después del agregado del anhídrido. En este momento la reacción es filtrada y se le agrega una solución de 330 mg (0,002 mol) de 2-etilhexanoato de sodio en acetato de etilo. El precipitado que se forma es filtrado, dando el producto en bruto como su sal disódica. El producto bruto es purificado disolviéndolo en agua y agregando la solución a una columna de 25 g de Sephadex LH-20 (Farmacia Fine Chemicals, Inc.) compuesta con agua. La columna es eluida con agua, tomando fracciones, y la composición de las fracciones es analizada por cromatografía en capa delgada. Las fracciones que contienen el producto puro son combinadas y liofilizadas, dando la sal disódica del compuesto del título.

Ejemplo 26

6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam

A. A una solución agitada de 437 mg (0,001 mol) de 6-trifonilmetilamina-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)-penam en 10 ml de acetona seca se agregan 190 mg (0,001 mol) de monohidrato del ácido p-toluensulfónico a 25°C. Los sólidos se disuelven lentamente

te, dando una solución clara. Después de agitar a 25°C (298 °K) durante 15 minutos el producto comienza a precipitarse. Se continúa agitando durante otros 45 minutos después que el producto comienza a aparecer. La primera recolección es entonces extraída por filtración, lavada con acetona, y secada para dar el compuesto del título como la sal p-toluenosulfonato. ¹H-rmn (H₂O-d) ppm (delta): 1.65 (s, 3, CH₃), 1.70 (s, 3, CH₃), 3.77 (d, J = 11.6, OCH₃), 4.11 (d, J = 11, 1, C-3), 5.1 (m, 1)- y 5.45 (d, J = 4, 1)- C-5 y C-6 protones, 7.3 (q, 4, protones aromáticos). El rendimiento es el 83% del teórico. P.P. 149-151°C.

B. A una solución de 300 mg de la sal p-toluenosulfonato procedente en 10 ml de diclorometano se agregan 57 mg de trietilamina. La solución es agitada vigorosamente durante unos minutos, después de lo cual la capa orgánica es separada, diluida con éter y filtrada. El filtrado es secado sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporado hasta sequedad in vacuo. El residuo es 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam.

Ejemplo 27

6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam

A una solución de 338 mg (0.75 milimol) de la sal sulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam en 10 ml de cloroformo se agregó un volumen igual de agua. El pH fue ajustado a 7.5 y después de un mezclado a fondo las capas fueron separadas. La capa orgánica fue

secada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta dar una espesa coque para obtener 163 mg (78%) de la base libre.

La base libre fue disuelta en 5 ml de diclorometano, la solución fue enfriada en un baño de hielo/metanol y 0,1 ml de trietilamina, seguido por el agregado por gotas de una solución de 90 mg (0,58 milimol) de cloruro de fenilacetilo en 5 ml de solvente. La mezcla fue agitada durante 10 minutos después de terminar con el agregado, el baño de enfriamiento fue retirado y se continuó agitando por 20 minutos. La mezcla de reacción fue lavada entonces sucesivamente con agua, agua ajustada a pH 3,0 y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada hasta coque para obtener 200 mg del compuesto del título bajo la forma de una espuma sólida. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,53 (s, 3, CH_3), 1,73 (s, 3, CH_3), 3,60 (s, 2, $-\text{CH}_2-$), 3,83 (d, $J=11,6$, OCH_2), 3,83 (d, $J=11,5$, 1, C-3), 5,35 (d, $J=4,1$, C-5), 5,65 (m, 1, C-6), 7,32 (s, 5, C_6H_5). IR (poliéster) cm^{-1} : 1795 (beta-lactona), 1665 (amida), 1240 ($-\text{P}=\text{O}$), 1040 (POCH_2).

Ejemplo 20

6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)-penam

A una solución de 0,681 g (1,5 milimoles) de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfeno)penam en 50 ml de diclorometano a 0°C (273°K) se agregaron 0,44 ml (4 milimoles) de N-metilmorfolina. A esta

solución se le agregó por gotas durante diez minutos una solución de 0,21 ml (1,5 milimol) de cloruro de fenaceticilo en 10 ml de solvente. La mezcla se agitó entonces por dos horas, se lavó con agua a pH 6,6, agua a pH 3,0 y finalmente con agua a pH 8,5. La esca orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada hasta sequedad para obtener 0,65 g del compuesto del título bajo la forma de un polvo tostado. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,67 (s, 3, CH_3), 1,80 (s, 3, CH_3), 3,87 (d, $J=11,6$, OCH_3), 3,97 (d, $J=12,1$, C-3), 4,55 (s, 2, $-\text{CH}_2-$), 5,43 (d, $J=4,1$, C-5), 5,78 (m, 1, C-6), 7,13 (m, 5, C_6H_5).

Ejemplo 29

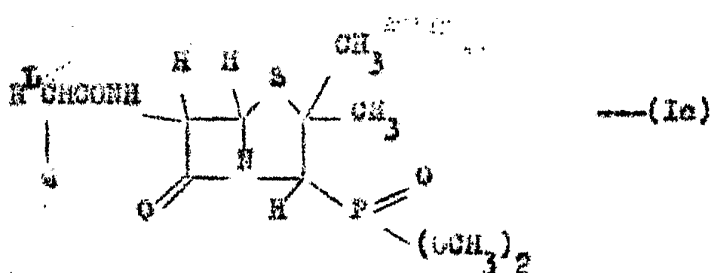
6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penam

Cuando se repitió el procedimiento del ejemplo 15 pero empleando 6-amino-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penam en lugar del correspondiente 3-(O-metilfosfono)penam, se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento del 65%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,67 (s, 3, CH_3), 1,80 (s, 3, CH_3), 3,85 (d, $J=10,5$, 6, OCH_3), 3,97 (d, $J = 12,1$, C-3), 4,58 (s, 1, CH-NH_2), 5,41 (d, $J=4,1$, C-5), 5,68 (m, 1, C-6), 7,38 (s, 5, C_6H_5). IR (película) cm^{-1} : 1785 (beta lactama), 1235 (P=O), 1035 (P-OCH_3).

Ejemplo 30

Cuando el 6-amino-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penam es acilado mediante la apropiada modifica-

ción de los procedimientos indicados en la tabla siguiente, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula (Ia).



R^1	Q	Procedimiento de Ej. No.
C_6H_5-	NH_2	12 más 13, 14
4- HOC_6H_4-	NH_2	16
1,4-ciclohexadienilo	NH_2	18
3-tienilo	NH_2	17
2- $(NH_2CH_2)C_6H_4-$	H	19, 20 más 21
2-tienilo	H	10, 12, 27
3-tienilo	H	10, 12, 27
C_6H_5-	COOH	22
2-tienilo	COOH	23
3-tienilo	COOH	24
C_6H_5-	SO_3H	25

Ejemplo 31

6-amino-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

A una solución de 535 mg (0,004 mol) de yoduro de litio anhidro en 20 ml de piridina seca se agrega 452 mg (0,001 mol) de p-toluenesulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam. La mezcla resultante es agitada a 40°C (313°K) durante 45 minutos, y luego la piridina es extraída por evaporación a presión reducida. El residuo es distribuido entre 25 ml cada uno de agua y éter etílico. La capa etérea es descartada y la capa acuosa extraída nuevamente con éter. La capa acuosa es entonces ajustada a pH 3,5 y concentrada. El compuesto del título frecuentemente cristaliza a partir de la solución concentrada o puede ser purificado por cromatografía sobre Sephadex LH-20, eluyendo con agua.

Ejemplo 32

sal sódica de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0-metilfosfono)penam

Se disolvieron 171 mg (0,43 milimol) de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam en 2 ml de piridina seca y se agregó yoduro de litio anhidro (230 mg, 1,72 milimoles). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, la piridina fue evaporada bajo presión reducida y se agregaron 3 ml de acetato de etilo. La mezcla fue agitada, luego evaporada hasta sequedad por segunda vez. El residuo fue distribuido

entre agua a pH 8,0 y éter etílico. La fase acuosa fue lavada nuevamente con éter, luego ajustada hasta pH 2,8 y extraída por tres veces con acetato de etilo. Los extractos fueron descartados y la fase acuosa se ajustó a pH 6,5 por el agregado de solución diluida de hidróxido de sodio. El compuesto del título se obtuvo por liofilización. $^1\text{H-NMR}$ de sal sódica (D_2O) ppm (delta): 1,57 (s, 3, CH_3), 1,73 (s, 3, CH_3), 3,70 (d, $J=10,5$, 3, OCH_3), 3,75 (s, 2, CH_2), 3,98 (d, $J=12$, 1, C-3), 5,56 (m, 2, C-5 y C-6), 7,38 (s, 5, C_6H_5). IR (KBr) cm^{-1} : 1770 (beta-lactama), 1190 (F=O), 1035 (F= OCH_3).

Ejemplo 31

Sal sódica del 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

Se hicieron reaccionar 5-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(3,0-dimetilfosfono)penam (0,65 g, 1,57 milimoles), 6 ml de piridina y yoduro de litio (0,84 g, 6,29 milimoles) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 32. El 3-(O-metilfosfono)penam resultante fue convertido a la sal sódica por tratamiento con una solución de acetato de etilo del ácido con 2-etilhexanoato de sodio (Rendimiento 45%). $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm (delta): 1,55 (s, 3, CH_3), 1,80 (s, 3, CH_3), 3,73 (d, $J=10$, 3, OCH_3), 3,97 (d, $J=11,1$, C-3), 4,48 (s, 2, CH_2), 5,57 (m, 2, C-5 y C-6), 6,93 (m, 5, C_6H_5).

Ejemplo 34

6-(2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam

A una solución de 300 mg (0,726 milimol) de 6-(2-amino-2-fenil-acetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam en 2,8 ml de piridina seca se agregaron 388 mg (2,9 milimoles) de yoduro de litio anhídrido. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La piridina fue evaporada en vacío aproximadamente a 35°C (308°K). Se agregaron porciones de 5 ml de cloroformo y se extrajeron para efectuar la remoción de las últimas trazas de piridina. El residuo fue agitado con 5 ml de agua ajustada a pH 3,0 y extraído por tres veces con porciones de 10 ml de cloroformo mientras se mantenía la fase acuosa a pH 3,0. La capa acuosa fue entonces ajustada a pH 6,0 y dializada durante 20 minutos, cambiando el agua a intervalos de 5 minutos. La capa dializada acuosa fue ajustada a pH 6,5, liofilizada y finalmente secada sobre pentóxido de fósforo para obtener 0,294 g del compuesto del título. Una porción de 240 mg de la muestra fue purificada ulteriormente haciéndola pasar por sobre un lecho de 20 ml de Sephadex-MH 20, eluyendo con agua. Las fracciones (10 ml cada una) 3 a 6 que contenían el producto secoado fueron combinadas y liofilizadas. Una porción fue convertida a la sal sódica para ser sometida a rnm.

^1H -rnm (D_2O) ppm (delta): 1,37 (s, 3, CH_3), 1,60 (s, 3, CH_3)
3,58 (d, J = 10, 3, OCH_3), 3,80 (d, J=1, 1, C-3), 5,07 (s, 1,

CHN_2 , 5,38 (m, 2, C-5 y C-6), 7,43 (s, 5, C_6H_5).

IR (NaCl) cm^{-1} : 1753 (beta-lactam), 1210 (P=O), 1065

(P-OCH₃).

Ejemplo 35

6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-
metilfosforo)penam

A. 439 mg (0,001 mol) de 6-(D-2-azido-2-fenil-
acetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosforo)penam, prepara-
do haciendo reaccionar cloruro de D-2-azido-2-fenilacetilo y
5-amino-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosforo)penam por modifica-
ción apropiada del procedimiento del ejemplo 12 y 535 mg
(0,004 mol) de yoduro de litio anhidro en 25 ml de piridina
esta se agitan a temperatura ambiente durante tres horas,
después de lo cual se hace evaporar la piridina in vacuo.

El residuo es disuelto en agua y lavado con éter para remover
los vestigios de piridina que quedan. La capa acuosa es ajus-
tada a pH 2,5 y extraída con diclorometano. La capa orgánica
es secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada hasta se-
quedad in vacuo para obtener 6-(D-2-azido-2-fenilacetamido)-
2,2-dimetil-3-(O-metilfosforo)penam.

B. El producto de la parte A es luego sometido
a hidrogenación catalítica según se describe en el ejemplo
13 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 36

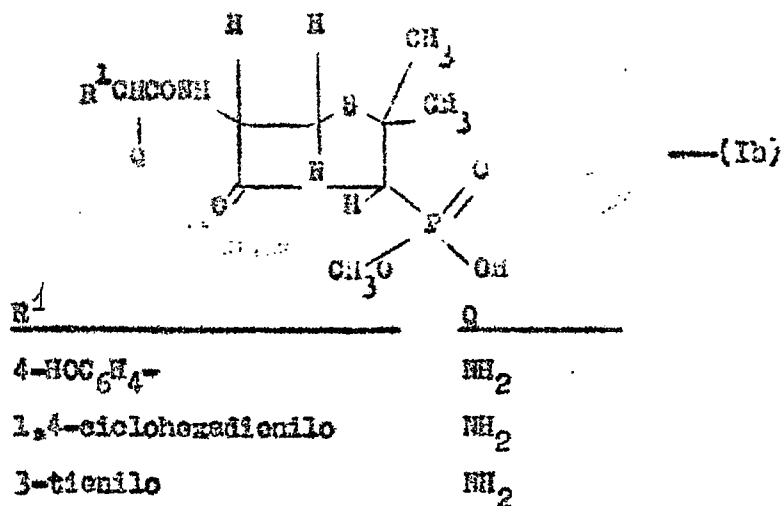
6-(2-(2-(aminometil)fenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-
(O-metilfosforo)penam

Cuando se repite el procedimiento del ejemplo 35 usando 6-(2-(2-azidometil)fenil)acetamido-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam como material de partida, se obtiene el compuesto del título.

Se prepara el 6-(2-(2-azidometil)fenil)-acetamido-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam mediante apropiada modificación del procedimiento del ejemplo 20 y empleando 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam en lugar del correspondiente -3-(0-metilfosfono)penam.

Ejemplo 37

Cuando se repiten los procedimientos de los ejemplos 32-34 pero usando el material de partida apropiado, seleccionado entre los productos del ejemplo 30, en lugar de *p*-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula (Ib).



<u>H¹</u>	<u>O</u>
2-(NH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄ -	H
2-tienilo	H
3-tienilo	H
C ₆ H ₅ -	COOH
2-tienilo	COOH
3-tienilo	COOH
C ₆ H ₅ -	SO ₃ H

Ejemplo 33

Sal sódica del 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopentan

Se disolvió 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)pentan (833 mg, 2.0 milimoles) en 8 ml de piridina seca, y yoduro de litio anhidro se le agregó en cantidad de 1.07 g (8.0 milimoles). La mezcla fue agitada durante cinco minutos y luego se agregaron 1.53 ml (12 milimoles) de trimetilelorosilano y la mezcla de reacción fue agitada bajo nitrógeno a 45°C (318°K) durante 4.25 horas. Después de guardarla toda la noche a -70°C (203°K) la mezcla de reacción se calentó hasta 40°C (313°K) y la piridina se hizo evaporar in vacuo. El residuo fue tomado en agua, ajustado a pH 8.0 y extraído por tres veces con cloroformo. La capa acuosa fue luego ajustada a pH 1.5 y extraída por tres veces con acetato de etilo, la fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y se le agregó una solución de 3 milimoles de 2-etilhexanoato

de sodio en acetato de etilo. La mezcla fue agitada por 15 minutos, y luego se dejó reposar por 15 minutos. Se separó un aceite que fue lavado por dos veces con acetato de etilo y luego triturado en el mismo solvente para efectuar la formación de sólido. El sólido fue filtrado, lavado con una mezcla de acetato de etilo/éter etílico, luego recado in vacuo para obtener 0,287 g del compuesto del título.

IR (KBr) cm^{-1} : 1754 (beta-lactama), 1240 (P=O).

Se acidificó una mezcla hasta pH 1,5, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad para obtener el ácido libre. $^1\text{H-NMR}$ (CHCl_3) ppm (δ): 1,57 (s, 3, CH_3), 1,75 (s, 3, CH_3), 4,08 (s, J=14,1, C-3), 4,53 (s, 2, CH_2), 5,60 (m, 2, C-5 y C-6), 7,13 (m, 5, C_6H_5). IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1778 (beta-lactama).

Cuando se repite el procedimiento precedente pero la reacción se lleva a cabo a -30°C durante 54 horas o a 100°C en un reactor de presión durante 20 minutos, también se obtiene el compuesto del título.

Cuando se disolvió una muestra de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopenas en éter y se trató con un exceso de diazotetano, se obtuvo 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(6,6-dimetilforfeno)penas según se comprobó por comparación con los espectros de rma e infrarrojo con los de una muestra auténtica.

Ejemplo 39

6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-fosfonopentano

Se disuelve 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfo)pentano (384 mg, 1,0 milimol) en 4 ml de piridina seca y luego se agregan trimetilclorosilano (0,381 ml, 3,0 milimoles) y yoduro de litio (536 mg, 4,0 milimoles). Se agita la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 25°C (298°K) durante 5 horas después de lo cual se agregan 2 ml de agua. La mezcla es agitada durante 10 minutos y luego se extraen los volátiles por evaporación in vacuo. El residuo fue tomado en agua, ajustado hasta pH 8,0 y extraído con 3 x 10 ml de cloroformo. La fase acuosa fue entonces acidificada hasta pH 1,5 y extraída con 3 x 10 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo fueron secados sobre sulfato de sodio y luego evaporados hasta sequedad para obtener el compuesto del título.

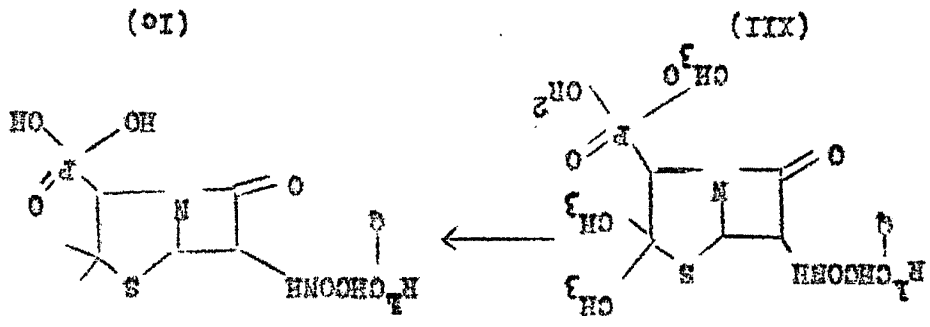
Cuando se repite el procedimiento, pero la mezcla de reacción es retenida por dos días a temperatura de -30°C (243°K) en un tubo de vidrio sellado a 100°C (373°K) por 15 minutos, se obtiene el compuesto del título de manera similar.

Ejemplo 40

El tratamiento del compuesto apropiado de fórmula (XII) por el procedimiento del ejemplo 38 en los casos en que R² es metilo o por el procedimiento del ejemplo 39 cuando R² es hidrógeno, da los siguientes -3-fosfonopentanos de

H	H	2-(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂ -4
CH ₃	CH ₃	3-tetrahydro-2
H	CH ₃	1,4-tetrahydro-2
CH ₃	CH ₃	4-tetrahydro-2
CH ₃	CH ₃	6H ₅
CH ₃	CH ₃	6H ₅
CH ₃	COOH	3-tetrahydro-2
CH ₃	COOH	2-tetrahydro-2
H	COOH	6H ₅
CH ₃	COOH	6H ₅
CH ₃	H	3-tetrahydro-2
H	H	2-tetrahydro-2

(Ia): R² = CH₃
 (Ib): R² = H



(Ic) structure

Ejemplo 41

Hidrócloruro de 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

Una suspensión de 100 mg de 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam en 4 ml de agua desionizada es agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. El pH es ajustado a 2,0 usando ácido clorhídrico diluido y la solución resultante es inmediatamente liofilizada para dar el compuesto del título.

Ejemplo 42

Sal potásica de 6-(D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

A una solución agitada de 2,0 g de 6-(D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)-acetamido-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam en 100 ml de metanol, enfriada a -30°C (243°K) se agrega por gotas 5,0 ml de solución de hidróxido de potasio 1,0N en metanol. La mezcla se deja calentar hasta 0°C (273°K) y luego se agrega por gotas con agitación a 700 ml de éter. El precipitado es recolectado por filtración y secado bajo alto vacío para dar la sal potásica del título.

Cuando se repite el procedimiento precedente, excepto por el uso de hidróxido de potasio, que se reemplaza por una cantidad equimolar de hidróxido de sodio, el producto es la sal sódica de 6-(D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido)-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam.

Ejemplo 43

Sal cálcica de 6-(D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido)-
2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam

A una solución agitada de 4,0 g de 6-(D-2-amino-2-(4-hidroxifenil)-acetamido-2,2-dimetil-3-(O-metilfosfono)penam en 40 ml de dimetilformamida se agrega una solución turbia de 0,37 g de hidróxido de calcio durante 5 minutos. La mezcla es calentada a 35-40°C durante 1 hora, y luego se agrega un adicional de 50 ml de dimetilformamida. Se continúa el calentamiento a 35-40°C (308-313°K) durante 30 minutos más, después de lo cual la solución se agrega por gotas a 1000 ml de éter. El precipitado se deja asentarse y el solvente es decantado. Se agrega al residuo 200 ml de etanol, seguido por 800 ml de éter. El sólido precipitado es recuperado por filtración y secado bajo alto vacío para obtener la sal cálcica del título.

Ejemplo 44

Hidrocloruro de 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-
3-(O,O-dimetilfosfono)penam

A una solución de 399 mg (0,001 mol) de 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(O,O-dimetilfosfono)penam en 10 ml de etanol se agrega 1,0 ml de cloruro de hidrógeno etanólico 1,0N. La solución resultante es enfriada en hielo, después de lo cual la sal de hidrocloruro del título cristalina precipita y es recolectada por filtración y secada in vacuo.

Ejemplo 45

Sal potásica de 6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-
3-(0,0-dimetilfosfono)penam

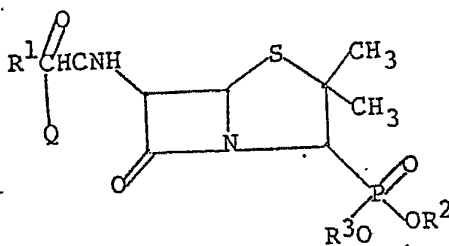
A una solución agitada de 1284 mg de 6-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(0,0-dimetilfosfono)penam en 75 ml de metanol, enfriada hasta -30°C (243°K), se agrega por gotas 3,0 ml de solución de hidróxido de potasio 1,0N en metanol. La mezcla resultante es trabajada como se describe en el ejemplo 33 para dar la sal potásica del título.

Cuando el procedimiento precedente se repite, pero usando una cantidad equimolar de hidróxido de sodio en lugar del hidróxido de potasio usado en la misma, se obtiene la sal sódica correspondiente.

REIVINDICACIONES

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

10 1ª.- Un procedimiento para la obtención de fosfonopenams de acuerdo con la fórmula:

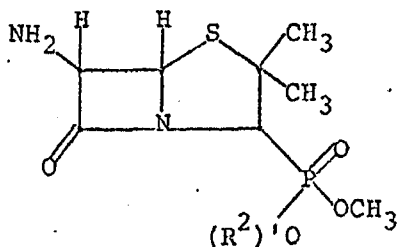


15

15 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la cual R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son hidrógeno o metilo, R^1 es fenilo, fenoxi, 1,4-ciclohexadienilo, tienilo o fenilo monosustituido por hidroxilo, o aminometilo y Q es hidrógeno, amino, carboxi o sulfo; a condición de que cuando R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenoxi y fenilo monosustituido por aminometilo, Q es hidrógeno; 20 cuando Q es carboxi, R^1 es fenilo o tienilo; cuando Q es sulfo, R^1 es fenilo a partir de un compuesto de acuerdo con la fórmula XVII

25

30



...XVII

o una sal del mismo en donde $(R^2)'$ es hidrógeno o metilo, caracterizado porque 1) el grupo NH_2 del compuesto de fórmula XVII es acilado para formar un grupo $R^1-CH-CONH-$ o un grupo precursor del mismo de fórmula $(R^1)'CH-CONH$ en la

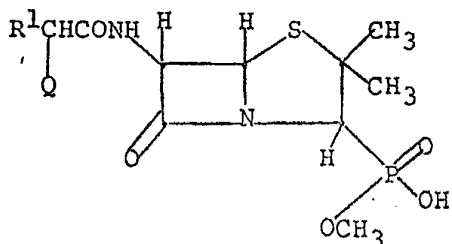
cual $(R^1)'$ es seleccionado entre los mismos grupos que R^1 o es fenilo monosustituido por aminometilo protegido y azidometilo y $(Q)'$ es seleccionado entre los mismos grupos que Q o es amino protegido o amido a condición de que cuando $(R^1)'$ es fenoxi o fenilo monosustituido por aminometilo, aminometilo protegido o amidometilo $(Q)'$ es hidrógeno y 2) si se requiere convertir a) el grupo $(R^1)'CH-CONH-$

a un grupo $R^1-CH-CONH-$ y b) el grupo $-P(=O)(OCH_3)O(R_2)'$ al deseado grupo $-P(=O)(OR^2)OR^3$ en cualquier orden, a condición de que por lo

menos un grupo metoxi permanezca enlazado al átomo de fósforo cuando se efectúa la conversión de un grupo $(R^1)'CH-CONH$ a un grupo $R^1-CH-CONH$

2a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, para la producción de un compuesto de acuerdo con

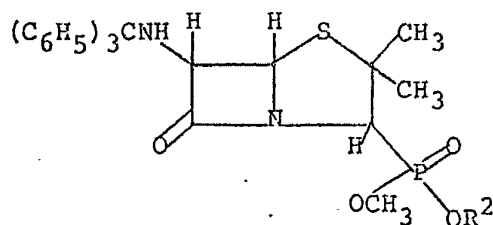
1 la fórmula (Ib)



10 una sal o un derivado funcional del mismo; en donde R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, fenoxi, 1,4-ciclohexadienilo, tienilo y fenilo monosustituido por un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidróxi y aminometilo y Q es seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, carboxi y sulfo; a condición de que: cuando R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenoxi y fenilo monosustituido por aminometilo, Q es hidrógeno; cuando Q es carboxi, R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y tienilo; y cuando Q es sulfo, R^1 es fenilo; caracterizado por comprender los pasos de: a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (IX)

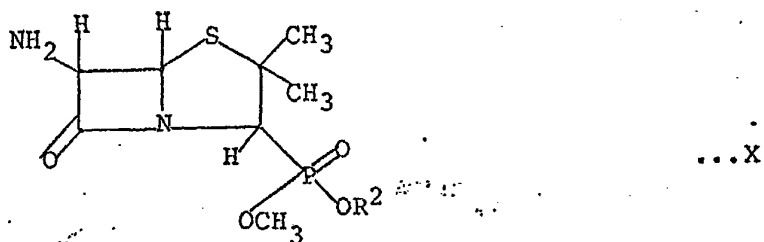
15

20



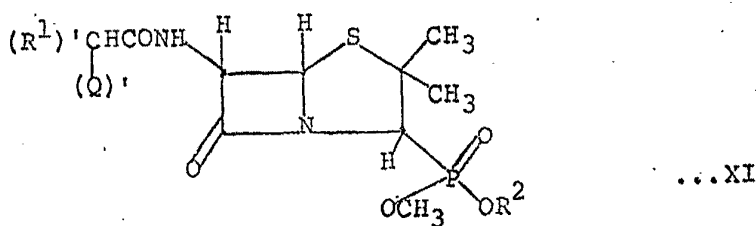
30 en la cual R^2 es hidrógeno o metilo, bajo condiciones ácidas apropiadas para remover el grupo protector trifenilme

1 til amino para dar un compuesto de fórmula (X)



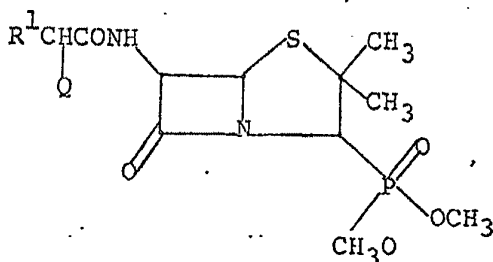
10 o una sal del mismo, en donde R^2 tiene el significado da-
do precedentemente; b) hacer reaccionar dicho compuesto
de fórmula (X) con un agente de acilación orgánico apro-
piado que introduce el radical $(R^1)'CHC(=O)$ en el grupo
(Q)'

15 6-amino para obtener un compuesto de fórmula (XI)



25 o una sal del mismo; en donde R^2 tiene el significado da-
do precedentemente, $(R^1)'$ es R^1 según lo definido preceden-
temente o es fenilo monosustituido por un miembro seleccio-
nado entre el grupo que consiste en aminometilo protegido
y azidometilo y (Q)' es Q según lo definido precedentemen-
te o es un miembro del grupo que consiste en amino prote-
gido y azido, a condición de que cuando $(R^1)'$ es fenoxi
o fenilo monosustituido por un miembro seleccionado entre
30 el grupo que consiste en aminometilo, aminometilo protegi-

1 do y azidometilo, (Q)' es hidrógeno; c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (XI) que contiene dicho amino protegido aminometilo protegido o azido para obtener dichos compuestos de fórmula (Ib) o (Ia)



.., Ia

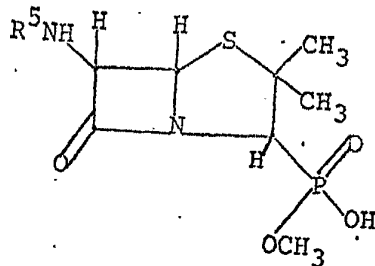
d) hacer reaccionar ulteriormente dicho compuesto de fórmula (Ia) para obtener dicho compuesto de fórmula (Ib).

15 3a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2a, caracterizado porque en dicho paso (d) dicho compuesto de fórmula (Ia) es hecho reaccionar con yoduro de litio en presencia de un solvente orgánico para obtener dicho compuesto de fórmula (Ib).

20 4a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3a, caracterizado porque dicho solvente es piridina.

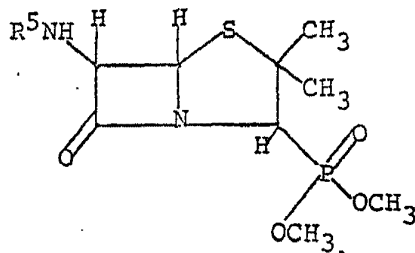
25 5a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar a una temperatura dentro del margen de aproximadamente -30° a 100°C (243° a 373°K).

6a.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (XVI)



...XVI

y las sales del mismo, en donde R^5 es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y trifenilmetilo, caracterizado por comprender el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV)



...XV

bajo condiciones apropiadas.

7^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6^a, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con yoduro de litio en presencia de un solvente orgánico.

8^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, caracterizado porque dicho solvente es piridina.

9^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6^a a 8^a, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar a una temperatura dentro del margen de aproximadamente -30° a 100°C (243° a 373°K).

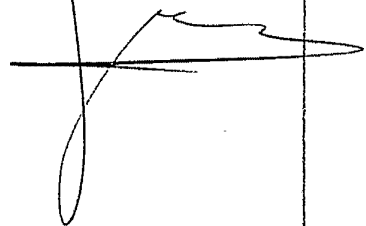
1 10ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FOS
FONOPENAMS".

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

5 Esta Memoria consta de ciento siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18. MAR 1977

P. A. Fernando de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

30

ELF/.