

M. NISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



20 JUL. 1978

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	5746
FECHA DE PRESENTACION	14 JUL 1977

PATENTE DE INVENCION

A1 460746 781001 C07D 51/304

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
574.225	5-5-75	EE.UU.
626.686	29-10-75	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	Nº 447.577

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE OXOAZETIDINA".

71 SOLICITANTE (S)

SMITHKLINE CORPORATION (SPAIN- Div.II)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos de América.

72 INVENTOR (ES)

John Gerald Gleason, Kenneth George Holden y William Francis Huffman.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

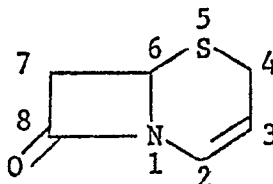
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.413)

1 La presente invención se refiere a compuestos del tipo de cefalosporina que tienen actividad antibacteriana, y a compuestos químicos y métodos útiles para preparar estos nuevos agentes antibacterianos.

5

FUNDAMENTOS

Todas las cefalosporinas obtenidas por procedimientos de fermentación o expansión de anillo de penicilinas
10 contienen el núcleo de 8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-eno, es decir:



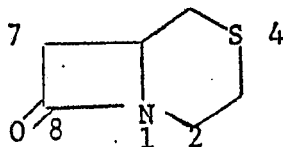
15

Los compuestos con este sistema de anillo han sido objeto de intensa investigación y numerosos artículos científicos y patentes. Como resultado de este efecto hoy día se dispone de aproximadamente ocho productos comerciales, como agentes
20 antibacterianos.

Los sistemas de anillo análogos en los que el átomo de azufre se ha desplazado a otra posición del anillo de seis miembros no se pueden obtener por los mismos métodos descritos para el anterior núcleo. Se ha de emplear una búsqueda totalmente sintética de este sistema de anillo. Un sistema que se ha intentado con éxito variable es el 8-oxo-4-tia-1-azabicyclo [4.2.0] octano, al que se puede dar el nombre corriente de isocefalosporina, es decir:

25

30



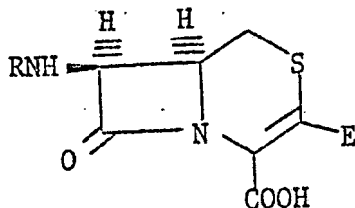
La síntesis de ácido 7β -fenilacetamido- 7α -metil-
 -6α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxíli-
 co y el derivado 2,3-dihidro ha sido expuesta en J.Chem.Soc.
 1321 (1973). A estos compuestos les falta el doble enlace
 2-3 que se cree que es necesario para que haya actividad
 biológica, y/o tienen un grupo 7α -metilo que no está pre-
 sente en las cefalosporinas de origen natural. Se señaló
 que estos dos compuestos no tienen actividad antibacteriana
 cuando se ensayan a elevados niveles contra tres bacterias.
 También se expuso dentro de esta referencia un derivado con
 configuración trans, el ácido 7α -fenilacetamido- 6α H-8-
 $-oxo-4-tia-1-aza[4.2.0]$ octano-2-carboxílico. Este compuesto
 tampoco mostró actividad. Dentro de esta referencia, no tu-
 vieron éxito los intentos de preparar el núcleo sin el sus-
 tituyente metilo y con el doble enlace 2-3. Se expusieron
 otros intentos en J.Chem.Soc.Perkin I, 2092 (1974), y tampo-
 co tuvieron éxito.

Los autores de la presente invención han preparado
 ahora el sistema de anillo de $6,7\alpha$ H-8-oxo-4-tia-1-azabicy-
 clo[4.2.0]oct-2-eno; en particular, ácidos 7β -acilamino-
 -6α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxíli-
 cos y derivados de los mismos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención están repre-

1 sentados por la siguiente fórmula estructural:



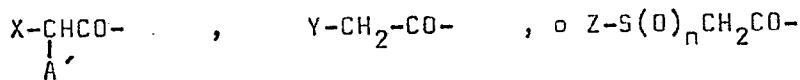
Fórmula I

5 donde:

R es un grupo acilo, y

E es hidrógeno, metilo, bromometilo o al
canoiloximetilo inferior.

10 El término grupo acilo se refiere a cualquier grupo acilo usado en la técnica de las cefalosporinas y penicilinas, excepto el fenilacetilo. Los grupos acilo preferidos están representados por las fórmulas generales:

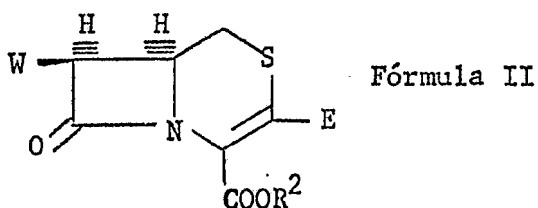


20 Son grupos acilo especialmente preferidos aquellos en los que X es tienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadilenilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos del grupo que consta de alcoholo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroximetilo, halo, nitro, amino, aminometilo, mercapto, alcoholtilo inferior, trifluorometilo, ureido, formamido y carboximetilamino; A' es amino, hidroxilo, formiloxi, carboxilo o ácido sulfónico; Y es ciano, azido, fenoxi o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos elegidos del grupo que
25 consta de nitrógeno, oxígeno y azufre; Z es fenilo, piridilo, alcoholo inferior, trifluorometilo, trifluoroetilo o cianometilo, y n es 0, 1 ó 2. Entre los heterociclos de 5
30 ó 6 miembros se incluyen el tienilo, furilo, tiazolilo, iso

1 tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazo-
 lilo, sidnona, piridilo, pirimidilo y similares. El grupo
 heterocíclico puede estar sin sustituir o sustituido con
 sustituyentes elegidos de entre alcoholo inferior, halo, hi-
 5 droxilo, nitro, amino, alcoxi inferior, arilo tal como feni-
 lo, aralcoholo inferior, y similares.

Los términos alcoholo inferior, alcoxi inferior y
 aralcoholo inferior usados en la totalidad de esta exposi-
 ción se refieren a grupos alcoholo que contienen uno a seis
 10 átomos de carbono. El término halógeno o halo incluye flúor,
 cloro y bromo.

Los compuestos que también forman parte de la presen-
 te invención y que son útiles como intermedios para prepa-
 rar compuestos de Fórmula I están representados por la Fó-
 15 mula II:



donde:

E es hidrógeno, metilo, bromometilo o al-
 canoiloximetilo inferior;

W es R'_2N ;

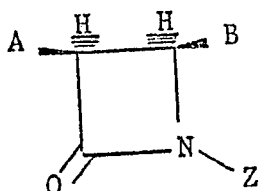
R^2 es hidrógeno o un grupo protector de
 carboxilo que se puede eliminar; y

cada R' es hidrógeno o un grupo protec-
 tor de amino, monovalente, que se puede eliminar, o
 30 bien, cuando ambos grupos R' se toman juntos, un

1 grupo protector de amino divalente.

Alcanoiloximetilo inferior, en las Fórmulas tanto I como II, se refiere a grupos alcanoílo de uno a seis átomos de carbono. Un miembro preferido dentro de este grupo es el acetoximetilo.

Otro grupo de compuestos que forma parte de la presente invención y que son intermedios útiles para la preparación de los compuestos de Fórmulas I y II está representado por la Fórmula III:



Fórmula III

15 donde:

A es N_3 , NH_2 , acilamino o amino protegido;

B es $COOY$ o CH_2X' ;

Y es hidrógeno o alcoholo inferior;

20 X' es OM , halógeno, p-metoxibenciltio, trifeniltio o mercapto;

M es hidrógeno, alcoholisulfonilo inferior o fenilsulfonilo, estando dicho fenilo sin sustituir o sustituido con metilo o halógeno; y

25 Z es hidrógeno ó 2,4-dimetoxibencilo.

El término "grupo protector de carboxilo, que se puede eliminar" es un término que ha adquirido un significado definido dentro de las técnicas de las cefalosporinas y química orgánica. Se conocen muchos grupos, particularmente muchos grupos éster, que se usan para proteger los grupos

30

1 carboxilo durante subsiguientes reacciones químicas, y que
luego se eliminan por métodos normales, dando el grupo áci-
do carboxílico libre. Grupos éster protectores conocidos
incluyen el 2,2,2-tricloroetilo, ter-alcohilo C_4-C_6 tal
5 como t-butilo, terc-alquenilo C_5-C_7 , terc-alquinilo C_5-C_7 ,
alcanoilmetilo C_1-C_6 , N-ftalimidometilo, benzoilmetilo, ha
lobenzoilmetilo, metilbenzoilmetilo, metanosulfonilbenzoil
metilo, fenilbenzoilmetilo, bencilo, nitrobencilo, metoxi-
bencilo, benzhidrilo, tritilo, trimetilsililo, trietilsili
10 lo y similares. La elección de cuál grupo éster usar está
bien dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.
Entre los factores que se consideran se incluyen qué condi-
ciones de reacción subsiguientes ha de soportar el grupo,
y qué condiciones son deseables para eliminar el éster pro-
15 tector. Los grupos que se eliminan por tratamiento con áci-
do trifluoroacético, hidrogenación o polvo de cinc y ácido
acético se han preferido en la técnica cuando se funde una
 β -lactama a un anillo de seis miembros. La elección del
grupo protector no es crítica para la presente invención,
20 ya que la novedad de la presente invención estriba en los
nuevos núcleos bicíclicos, y no en los sustituyentes éster.

Un "grupo protector de amino que se puede eliminar",
o un "grupo amino protegido", son términos bien conocidos
en la técnica. Se refieren a grupos amino que se han enmas-
25 carado con otro grupo para protegerlos durante subsiguien-
tes reacciones químicas, y luego se puede eliminar el gru-
po enmascarador para volver a generar el resto amino desca-
do. Se conocen y usan para este fin muchos grupos, dentro
de las técnicas de síntesis de las penicilinas, cefalospori-
30 nas y péptidos. Ejemplos de ellos incluyen el t-butoxicar-

1 bonilo, tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-meto
xibencilcarbonilo, isoborniloxicarbonilo, tritilo, aducto
de acetoacetato de metilo, y similares, que son grupos pro
tectores monovalentes. Grupos protectores divalentes inclu-
5 yen el ftaloílo y el grupo 4,5-difenil-4-oxazolín-2-ona.
El tratamiento de un grupo ftalimido con hidrazina, por mé
todos publicados, escinde el grupo ftaloílo regenerando el
grupo amino. La preparación y eliminación del grupo 4-oxa
zolin-2-ona se enseña en la técnica; J.Org.Chem., 38, 3034
10 (1973). La elección del grupo protector depende de diversos
factores, incluyendo las subsiguientes condiciones de ----
reacción química, y las condiciones deseadas para eliminar
el grupo protector. Sin embargo, esta elección está dentro
de la capacidad ordinaria del experto en la técnica. De nue
15 vo, la elección del grupo protector de amino no es crítica
para la presente invención, por las mismas razones antes da
das respecto al grupo protector de carboxilo.

El término grupo acilo significa cualquier grupo aci
lo que se haya usado en los campos de la penicilina y cefa
20 losporina semisintéticas, excepto el fenilacetilo, incluyen
do los siguientes ejemplos:

α -hidroxifenilacetilo

α -formiloxifenilacetilo

α -aminofenilacetilo

25 α -amino-4-hidroxifenilacetilo

α -amino-4-hidroxi-3-fluorofenilacetilo

α -amino-4-carboximetilaminofenilacetilo

trifluorometilmercaptoacetilo

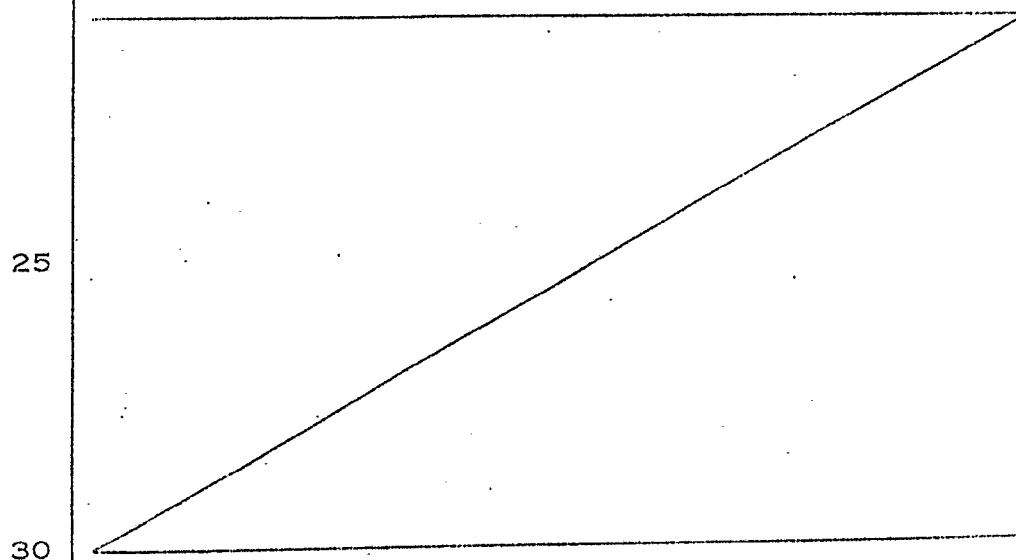
metilmercaptoacetilo

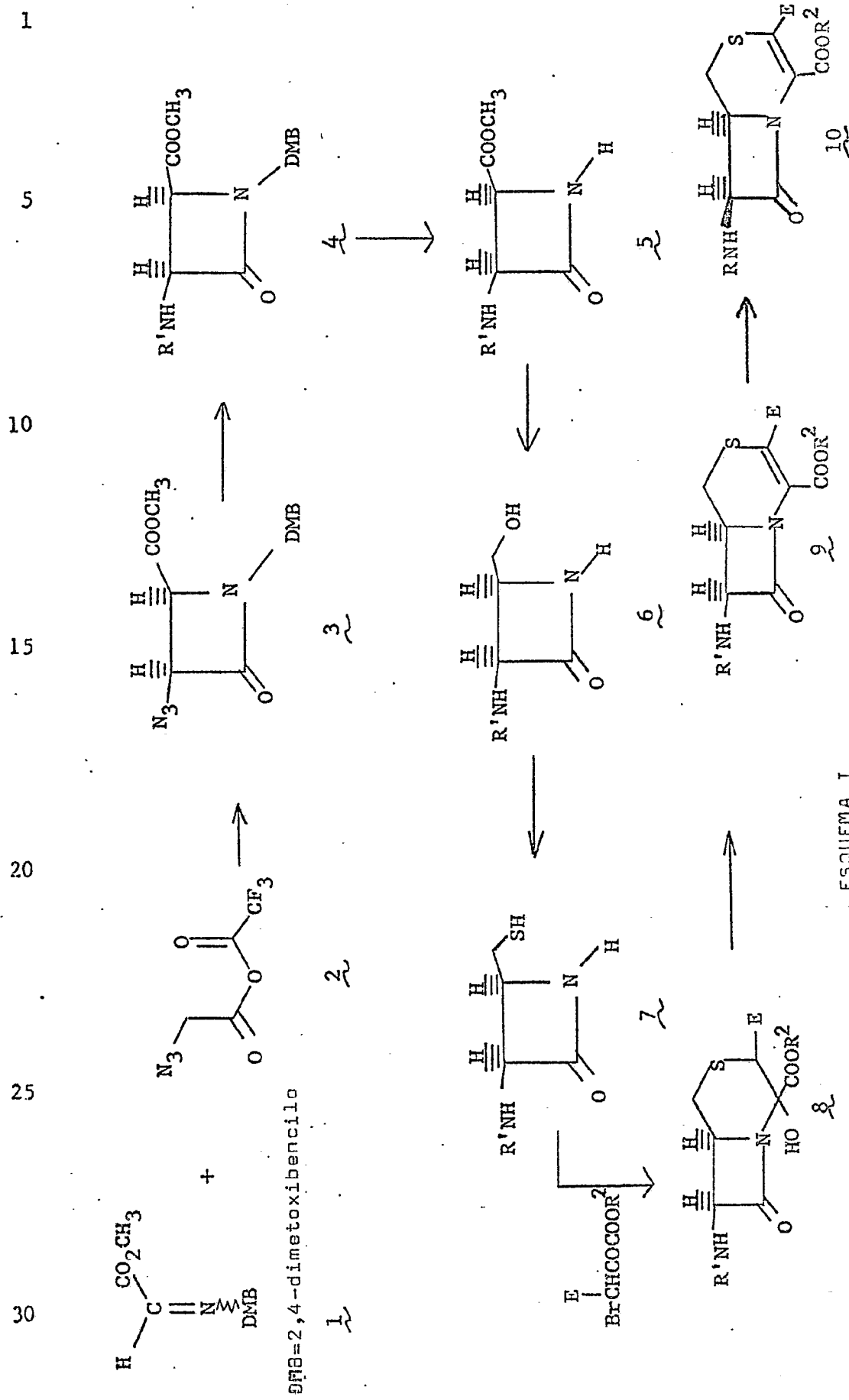
30 metilsulfonilacetilo

1	2,2,2-trifluoroetilsulfinilacetilo
	cianoacetilo
	cianometilmercaptoacetilo
	cianometilsulfinilacetilo
5	cianometilsulfonilacetilo
	α -carboxi-2-tienilacetilo
	α -carboxi-3-tienilacetilo
	α -carboxifenilacetilo
	α -sulfofenilacetilo
10	3-sidnonaacetilo
	2-tienilacetilo
	3-tienilacetilo
	1-tetrazolilacetilo.

15 Los compuestos de la presente invención expuestos en las Fórmulas I y II contienen un núcleo que está relacionado con el de las cefalosporinas presentes en la naturaleza, pero que no se puede preparar por métodos de fermentación. Por tanto, los compuestos se preparan por una vía totalmente sintética, como se esquematiza en el Esquema I.

20





1 En el Esquema I, R es cualquier grupo acilo, como se
ha expuesto antes, o un derivado del mismo en el que cual-
quier grupo químicamente sensible, tal como carboxilo, hi-
droxilo o amino, está protegido con un grupo protector nor-
5 mal que se puede eliminar, muchos de los cuales se han des-
crito antes, hasta la etapa final de la secuencia de -----
reacción. Se exponen muchos grupos protectores en el libro
"Protective Groups in Organic Chemistry" (Grupos protecto-
res en química orgánica), ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press,
10 Nueva York, 1973, y en otros artículos de revista y libros.
R' es un grupo protector de amino que se elimina tras haber
formado el núcleo de 4-tia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-eno,
dando el derivado 7-amino. Este derivado se puede acilar
luego por los mismos métodos normales usados en la técnica
15 de las cefalosporinas, con el grupo acilo deseado, dando
los compuestos de la presente invención. R² es un resto de
éster protector, usado para proteger el grupo carboxilo, y
también se puede eliminar al final de la secuencia de ----
reacción, dando los productos activos finales que contienen
20 un grupo carboxilo libre, o una sal del mismo.

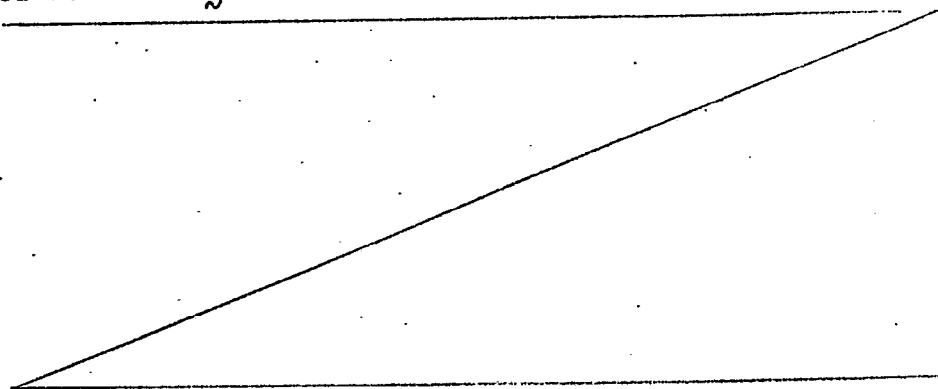
 El compuesto intermedio importante que da al nuevo
núcleo su configuración 6,7-cis es el cis-1-(2,4-dimetoxi-
bencil)-3-azido-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo (3).
Este compuesto se prepara por reacción de ciclo adición en
25 tre la imina obtenida por condensación de 2,4-dimetoxiben-
cilamina y glioxalato de metilo, y un anhídrido mixto o ha-
luro de ácido del ácido azidoacético. El grupo azido de es-
te compuesto intermedio se reduce por hidrogenación catalí-
tica o por reducción química, tal como con cinc y ácido --
30 acético, dando el derivado de 3-aminoacetidina. El grupo

1 amino se puede proteger con un grupo protector de amino que
se pueda eliminar, tal como t-butoxicarbonilo. También se
puede preparar un derivado de 3-aminoazetidina protegido di
rectamente por sustitución de un derivado de glicina en el
5 que se haya protegido el grupo amino. Por ejemplo, el ácido
4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-3-ilacético o ácido N-ftalimi-
doacético se pueden usar en la reacción de ciclación de la
misma manera que el ácido azidoacético, dando el correspon
diente derivado de 3-aminoacetidina protegido.

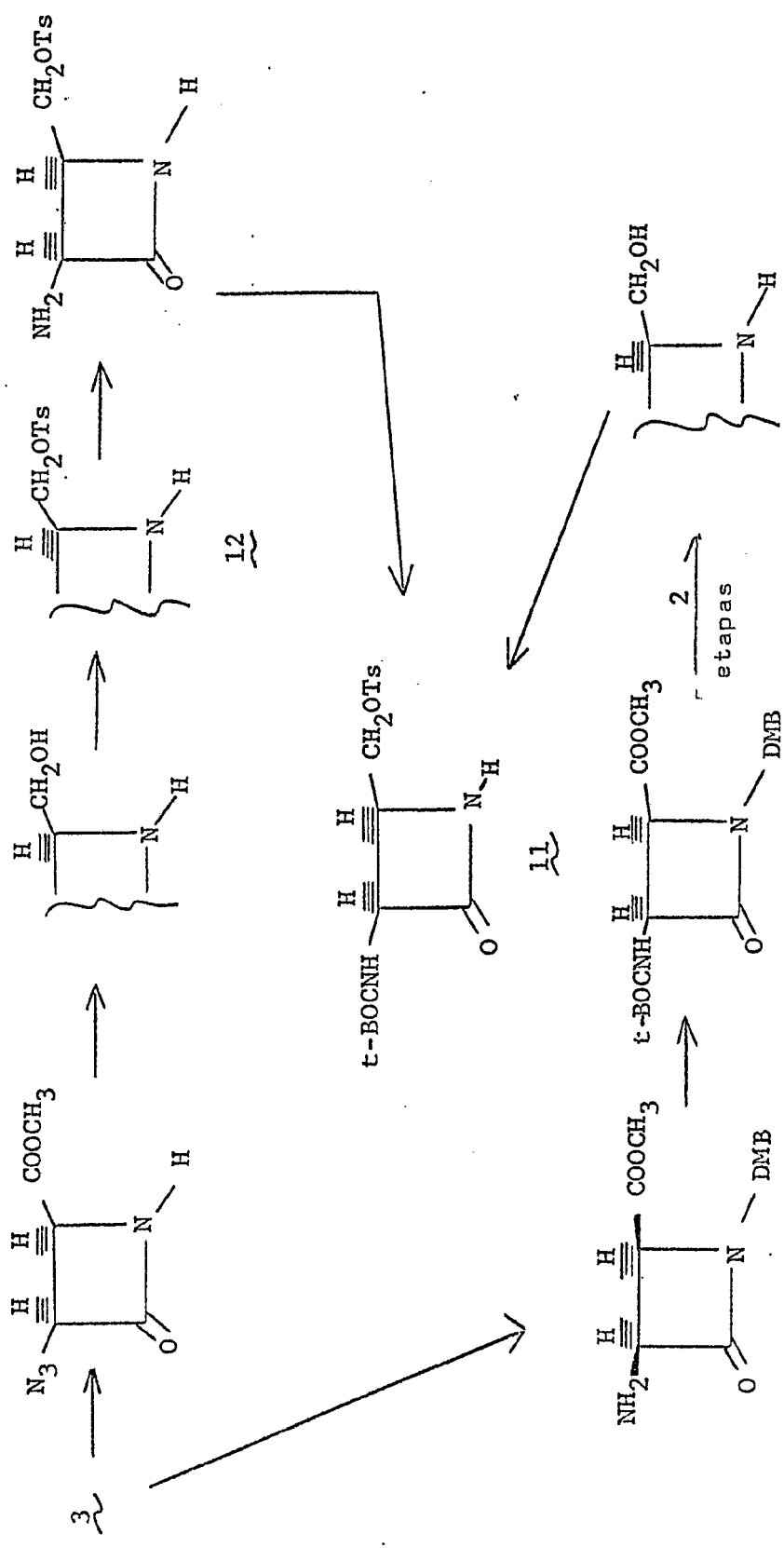
10 El compuesto intermedio 3, o una 3-aminoacetidina
protegida, antes descrito, se puede convertir por una serie
de reacciones en el derivado de 2-metilsulfonato, como se
ilustra por el compuesto 11 en el Esquema II. En la prepa
ración de compuestos como 11 se pueden usar secuencias de
15 reacción variadas. El Esquema II expone dos vías alternati
vas que se pueden usar para ir del compuesto 3 al compuesto
11. Es evidente para las personas expertas en la técnica
que la conversión del grupo azido al amino protegido no es
tá limitada a los dos lugares ilustrados a lo largo de la
20 secuencia de reacción, sino que también se puede hacer en
otros lugares alternativos. La reducción del resto azido se
hace ventajosamente en el compuesto 3 del Esquema II, o en
el derivado 12 de tosilato de 3-azido-2-metilo.

25

30



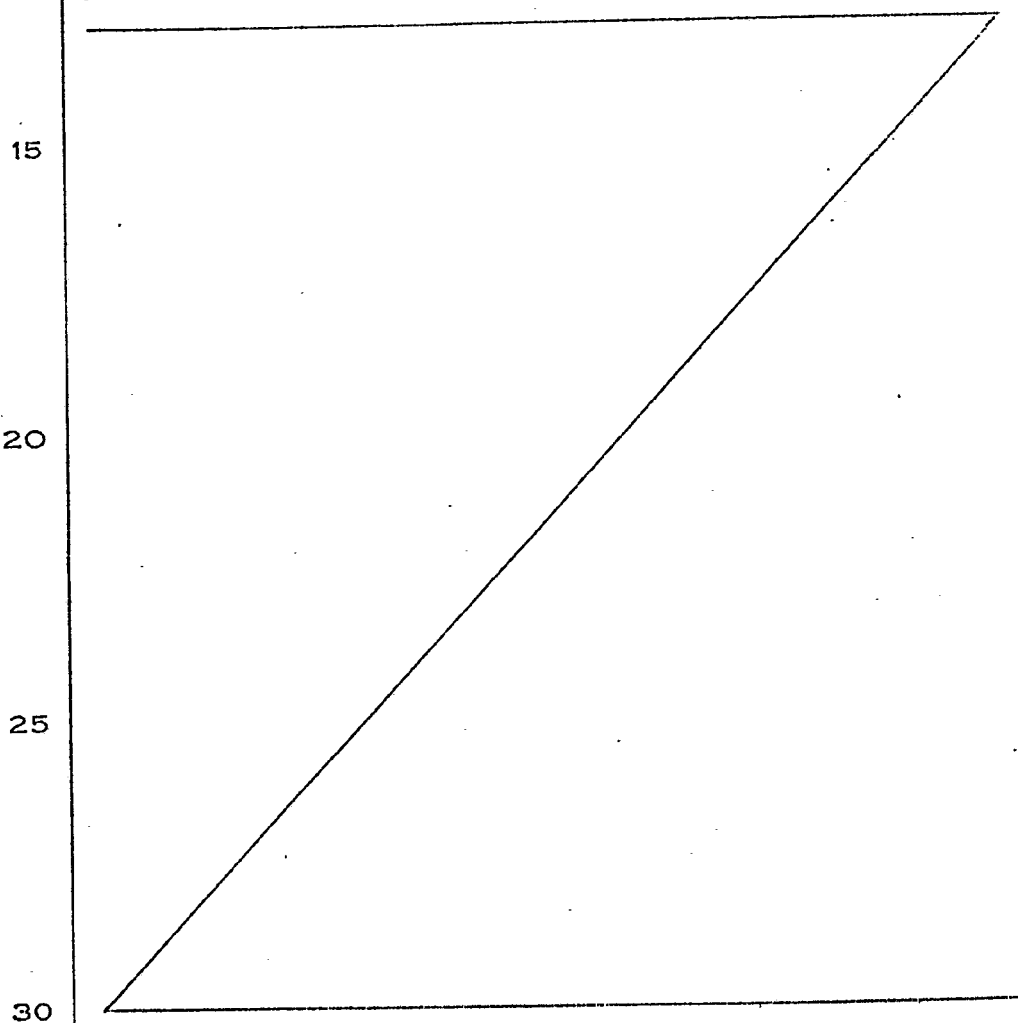
1
5
10
15
20
25
30



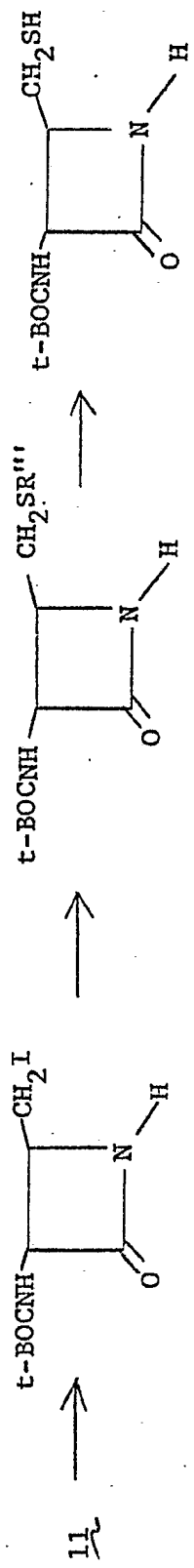
t-BOC = t-butoxicarbonilo; Ts = tosilo

ESQUEMA II

1 El derivado de metilsulfonato (11) se convierte lue-
go por etapas en el derivado 7 de mercaptometilo, como se
expone en el Esquema III. El sulfonato se desplaza con yo-
duro, que a su vez se desplaza con un derivado de mercapta
5 no tal como p-metoxibencilmercaptano o trifenilmetilmercap-
tano. La escisión de estos derivados por métodos de sínte-
sis normales da el compuesto 7 de mercaptometilo. El grupo
p-metoxibencilo se escinde por tratamiento con sales mercú-
ricas. El grupo trifenilmetilo se escinde por tratamiento
10 con sales de plata, incluyendo nitrato de plata y tetra --
fluoroborato de plata, y por tanto es ventajoso si otros
grupos del compuesto son sensibles al ión mercúrico.



1
5
10
15
20
25
30



7

R'' = p-metoxibencilo o trifenilmetilo

ESQUEMA III

1 El compuesto 7 de mercaptometilo se hace reaccionar
con un β -bromo- α -ceto éster, dando el sistema bicíclico
como se muestra en el compuesto 8. Cuando se usa un éster
de bromopiruvato se obtiene el compuesto 8 en el que E es
5 hidrógeno. Cuando se usa un éster de 3-bromo-2-cetobutirato
se obtiene el compuesto 8 en el que E es metilo. Estos com-
puestos se deshidratan dando el sistema 9 de 8-oxo-4-tia-
-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-eno. Se usan reactivos normales
de deshidratación, tales como cloruro de tionilo, anhídrido
10 trifluoroacético y anhídrido de metanosulfonilo.

Los compuestos de estructura 9 en los que E es bromo-
metilo se preparan por bromación por radicales de los com-
puestos de 3-metilo, usando los métodos conocidos en la téc-
nica de las cefalosporinas. Reactivos de bromación incluyen
15 la N-bromosuccinimida en presencia de iniciadores por radi-
cales, tales como peróxido de benzoílo o azobisisobutironi-
trilo.

Los derivados de bromometilo se pueden hacer reaccio-
nar con diversas sales acetato dando compuestos de estructu-
20 ra 9 en los que E es acetoximetilo. Ejemplos de sales úti-
les para este fin incluyen el acetato sódico, potásico o de
plata.

Los compuestos de estructura 10, los agentes antibac-
terianos de la presente invención, se preparan a partir de
25 compuestos de estructura 9 por eliminación del grupo protec-
tor de amino, seguida por acilación con el grupo acilo de-
seado usando métodos de acilación normales. Después de la
acilación se elimina cualquier grupo protector adicional.
Durante la reacción de acilación se protege cualquier grupo
30 sensible, tal como imino o hidroxilo, como se ha descrito

1 antes. Métodos normales de acilación incluyen la activa --
ción del carboxilo por uso de anhídridos mixtos, ésteres
activados y haluros de ácido, o por uso de reactivos de co
pulación tales como diciclohexilcarbodiimida.

5 Algunos compuestos dentro del ámbito de la Fórmula
I se pueden preparar alternativamente por acilación con el
grupo acilo deseado con anterioridad en la secuencia de --
reacción. Por ejemplo, el derivado de 3-aminoacetidona se
puede preparar y acilar en los mismos lugares que se han
10 expuesto en el Esquema II. Cuando esta β -lactama monocíclica
acilada se lleva a lo largo de la secuencia de reacción
aquí expuesta, se obtienen los productos finales deseados.
Ejemplos de grupos acilo para los que se puede usar este
método alternativo incluyen el fenoxiacetilo, α -aminofenil
15 acetilo, α -amino-p-hidroxifenilacetilo, 2-tienilacetilo y
similares.

Más específicamente, cuando se condensa 2,4-dimetoxi
bencilamina (Chem. Ber., 101, 3623 (1968)) con glioxalato
de metilo (Synthesis, 544 (1972)), se obtiene la imina 1.
20 La reacción de esta imina con el anhídrido mixto de ácido
trifluoroacético y ácido azidoacético (Tetrahedron Lett.,
2319 (1973)) da cis-1-(2,4-dimetoxibencil)-3-azido-4-oxo-
-2-acetidinocarboxilato de metilo (3). Esta reacción se pue
de efectuar como un procedimiento en dos etapas, generando
25 primero el anhídrido mixto y añadiendo luego éste a una su
lución de la imina. Alternativamente se puede usar un méto
do en una etapa, en el que el ácido azidoacético se añade
a una solución de la imina, seguido por adición del anhídri
do trifluoroacético. Además, se pueden usar de la misma ma
30 nera otros ésteres glioxalato, tales como de etilo o propi

1 lo.

El grupo 2,4-dimetoxibencilo se elimina por métodos de oxidación. Por ejemplo, el tratamiento de la N-(2,4-dimetoxibencil)- β -lactama con persulfato potásico efectúa la reacción de desbloqueo, generando la β -lactama libre. Esta reacción se efectúa en presencia de monohidrogenofosfato sódico. Con algunos derivados, el control de pH durante la reacción, dentro de un intervalo de 5-6, puede ser ventajoso para el rendimiento de la reacción. Bajo estas condiciones, los autores de la presente invención han hallado que el grupo bencilo no se elimina como el grupo dimetoxibencilo. Sin embargo, los expertos en la técnica podrían intentar otros restos bencilo sustituidos, y determinar si se pueden eliminar y por tanto son también capaces de efectuar la misma función que el grupo dimetoxibencilo.

La reducción del grupo 2-alcoxicarbonilo con agentes reductores adecuados, tal como borohidruro sódico, da el derivado de alcohol 2-metílico. En particular, el grupo metoxicarbonilo se reduce fácilmente con borohidruro sódico dando el alcohol derivado.

El alcohol derivado se puede preparar también por reducción del ácido 2-carboxílico por métodos de reducción normales conocidos en la técnica. El ácido se prepara a partir del derivado éster, por hidrólisis básica. Por ejemplo, el éster metílico se hidroliza al ácido carboxílico por tratamiento con carbonato sódico, carbonato potásico o una base similar. El ácido carboxílico se puede convertir a su cloruro de ácido y reducir con borohidruro sódico, dando el resto alcohol deseado. El derivado de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-2-carboxílico se puede reducir al derivado 2-metil

1 alcohol, que se puede convertir en el correspondiente tosi-
lato. En este punto se puede eliminar el grupo dimetoxiben-
cilo, dando el precursor de β -lactama de tosilato de meti-
lo, que se puede seguir llevando a cabo como se ha descri-
5 to.

El alcohol se trata con cloruro de p-toluensulfonilo,
cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de p-bromobencenosulfo-
nilo, cloruro de mesilo o reactivos similares que convier-
ten al alcohol en un grupo que sea fácilmente desplazado
10 por ión yoduro, por desplazamiento nucleófilo. El despla-
zamiento nucleófilo normal del resto sulfonato con yoduro, se-
guido por otro desplazamiento nucleófilo con derivados de
azufre, da el resto mercapto metilo, o un grupo que se pue-
de convertir en el deseado compuesto de mercapto metilo. El
15 trifenilmercapto y p-metoxibencilmercapto son grupos
típicos que se escinden fácilmente al grupo mercapto libre,
como se ha expuesto antes.

El nuevo núcleo tipo cefalosporina se genera por --
reacción de ciclación del compuesto de mercaptometilo y un
20 derivado de bromopiruvato. El producto formado contiene un
grupo hidroxilo en alfa respecto al grupo carboxilo. La --
deshidratación de este grupo hidroxilo sitúa al doble enla-
ce en el núcleo, en la posición 2,3, análoga a la serie de
la cefalosporina. La deshidratación se efectúa de la mejor
25 manera con cloruro de tionilo y piridina o anhídrido tri --
fluoroacético.

Los materiales de partida para los compuestos de la
presente invención están disponibles en el comercio, y se
preparan por métodos conocidos o descritos aquí.

30 También se incluyen dentro del ámbito de la presente

1 invención las sales no tóxicas, farmacéuticamente acepta -
bles, de los compuestos activos o ésteres fácilmente degra
5 dados al compuesto activo en vivo. Estos incluyen las sales
del ácido carboxílico en posición 2 o dentro de la cadena
secundaria de acilo, y las sales de adición de ácido de --
cualquier sustituyente básico presente en el compuesto. Sa
les de ácido carboxílico incluyen aquéllas en las que el
cación es un metal alcalino tal como sodio o potasio, alca
10 linotérreo tal como calcio, o un catión amónico tal como
amonio, ciclohexilamina y similares. Las sales de adición
de ácido se preparan a partir de aquellos ácidos conocidos
y usados en preparaciones farmacéuticas, incluyendo ácidos
tanto inorgánicos como orgánicos. Las sales se preparan por
los métodos normales bien conocidos en la técnica.

15 Los compuestos de la presente invención con las Fórm
ulas I y II existen en configuración cis en las posiciones
6 y 7. Los compuestos existen también como isómeros ópti -
cos. Dentro del ámbito de la presente invención se inclu -
yen los isómeros ópticos separados, así como cualesquiera
20 mezclas de ellos.

Los compuestos de Fórmula I de la presente inven -
ción tienen actividad antibacteriana contra bacterias tan -
to gram-positivas como gram-negativas. Por ejemplo, el áci
do 7-fenoxiacetamido-8-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-
25 -2-en-2-carboxílico tiene actividad antibacteriana contra
Staphylococcus aureus y Shigella paradysenteriae. El compues
to ácido 7-(α -aminofenilacetamido)-8-oxo-4-tia-1-azabici
clo[4.2.0]oct-2-en-4-carboxílico tiene actividad adicional
contra Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Serratia
30 marcescens, Salmonella paratyphi, Shigella paradysente --

1 riae y especies Enterobacter. Los compuestos son útiles pa
ra tratamiento y prevención de infecciones bacterianas, así
como para esterilización de equipo, artículos de cristal y
similares.

5 Los compuestos de Fórmula II y III son útiles como
intermedios químicos en la preparación de nuevos compuestos
tipo cefalosporina de Fórmula I, como se ha descrito aquí.
Los compuestos de Fórmula II en los que W es amino (NH_2) se
pueden acilar como se ha descrito antes, con cualquiera de
10 los grupos acilo conocidos en las técnicas de las cefalospo
rinas o penicilinas, dando compuestos que tienen actividad
antibacteriana tras eliminación de cualquier grupo éster
protector. Los compuestos de Fórmula II en los que R' es un
grupo protector de amino son útiles para preparar los com-
15 puestos en los que R' es hidrógeno.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar
la invención, pero no se han de considerar como limitativos
del ámbito de la misma. Todas las temperaturas están en gra
dos centígrados, a no ser que se indique otra cosa.

20

PREPARACION 1

N-(2,4-dimetoxibencil)iminoacetato de metilo

25 A una mezcla que contiene 16,82 g (0,101 moles) de
2,4-dimetoxibencilamina y sulfato de magnesio anhidro, en
150 ml de cloruro de metileno, a 25°C, se añade una solu
ción de 10,05 g (0,114 moles) de glioxalato de metilo en
20 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agi
ta a temperatura ambiente durante la noche (15 horas), y
30 luego se filtra y los disolventes se eliminan bajo vacío,

1 proporcionando la imina como una goma naranja oscuro.

PREPARACION 2

5 Cloruro de ácido 4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-3-ilacético

Una mezcla de ácido 4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-3-
-ilacético (2,1 g, 7,1mmoles) (J.Org.Chem., 38, 3034 -----
(1973)), cloruro de tionilo (5 ml) y cloruro de metileno
(20 ml) se trata a reflujo durante 2,5 horas. Tras enfriar
10 hasta temperatura ambiente, el disolvente se elimina bajo
vacío, y el aceite resultante cristaliza por reposo. El
producto se tritura con éter-hexano, dando el compuesto
del título; 2,0 g; p f 104-112°C.

15

PREPARACION 3

Esteres bromopiruvato

A una solución de 3,3 g (37,5 mmoles) de ácido pirú
vico y 7,9 g (37,5 mmoles) de cloroformiato de tricloroeti
20 lo en 20 ml de tetrahidrofurano seco a 0°C, se añaden gota
a gota 0,6 ml de piridina. Tras agitar durante 2 hrs a tem
peratura ambiente, la mezcla se concentra bajo vacío, se
diluye con agua y se somete a extracción con acetato de et
ilo. El extracto se lava con HCl al 5%, se seca sobre -----
25 MgSO₄, se evapora y se destila bajo vacío, dando 4,0 g ---
(50%) de piruvato de tricloroetilo, p eb 75-82°C (17 mm).

El piruvato de tricloroetilo (3,7 g, 17 mmoles) se
calienta a 65°C y se añaden gota a gota, durante 1 hr, 1,1
ml (17 mmoles) de bromo. Se pasa una corriente de dióxido
30 de carbono por la mezcla de reacción durante la adición,

1 para eliminar el HBr formado en la reacción. La mezcla se
enfria a temperatura ambiente, se diluye con agua y se so-
mete a extracción con acetato de etilo. El extracto se se-
ca sobre $MgSO_4$, se evapora y se destila bajo vacío, dando
5 1,8 g de bromopiruvato de tricloroetilo, p eb 74-77°C ---
(0,01 mm).

El ácido bromopirúvico se trata con difenildiazome-
tano por métodos normales, dando bromopiruvato de benzhidri-
lo.

10 El éster t-butílico se prepara también por métodos
normales, haciendo reaccionar O-t-butil-N,N'-diisopropilseu-
dourea (Ann.Chem., 597, 235 (1955)) y ácido bromopirúvico.

PREPARACION 4

15

Esteres 3-bromo-2-cetobutirato

A temperatura ambiente, bajo argon, se añaden gota
a gota 1,85 g (9,6 mmoles) de difenildiazometano en 15 ml
de benceno seco a una solución de 1,30 g (7,35 mmoles) de
20 ácido 3-bromo-2-cetobutírico en 15 ml de benceno seco, con
agitación enérgica. La adición del compuesto diazo se con-
tinúa hasta que persiste un débil color rojo (0,5 hr). El
disolvente se elimina bajo vacío, y el aceite amarillo se
disuelve en éter, se filtra y se concentra, dando 3,12 g
25 de éster de benzhidrilo crudo. La cromatografía sobre gel
de sílice, eluyendo con benceno, proporciona 2,43 g (95%)
de 3-bromo-2-cetobutirato de benzhidrilo puro, en forma de
aceite amarillo.

30 Una solución de 1,6 g (8,85 mmoles) de ácido 3-bro-
mo-2-cetobutírico y 7 g (4 equivalentes) de O-t-butil-N,N'-

1 -diisopropilseoudourea en 14 ml de cloruro de metileno se
agita durante la noche a temperatura ambiente. Tras filtrar,
la solución se lava con NaHCO_3 y salmuera, se seca y se eva
5 pora a un aceite, que se cromatografía sobre gel de sílice
con benceno como eluyente, dando 1 g (45%) de 3-bromo-2-ce
tobutirato de t-butilo.

EJEMPLO 1

10 cis-1-(2,4-dimetoxibencil)-3-azido-4-oxoacetidin-2-carboxi
lato de metilo

Método A:

A una solución de 15,1 g (0,149 moles) de ácido azi
doacético en 130 ml de cloruro de metileno anhidro, a 0°C
15 (baño de hielo), se añaden gota a gota 21,0 ml (0,15 moles)
de anhídrido trifluoroacético. Esta mezcla se agita a 0°C
durante 15 min, y luego se añaden gota a gota 20,8 ml ----
(0,15 moles) de trietilamina. Se continúa la agitación du
rante 45 min adicionales, y luego se transfiere la totali-
20 dad de la mezcla de reacción, bajo argón, a un embudo de
adición que se enfría exteriormente por hielo seco. El em-
budo de adición está unido a un matraz que contiene la imi-
na de la Preparación 1, 200 ml de cloruro de metileno anhi
dro y 20,8 ml (0,15 moles) de trietilamina. La solución del
25 anhídrido mixto se añade gota a gota desde el embudo de --
adición a la solución de imina a 0°C. Se continúa la agita
ción a 0°C durante 1. hr, y luego se transfiere la mezcla de
reacción oscura a un embudo de separación, y se lava con
30 H_2O , NaHCO_3 acuoso y salmuera, y luego se seca sobre sulfato
de magnesio anhidro. Los disolventes se eliminan bajo

1 vacío, y el residuo se cromatografía sobre 300 g de gel de
sílice (210-63 micras), proporcionando un sólido blancuzco
que se purifica más por trituración con éter, dando 14,45
g (45%) del producto del título, como sólido blanco; ccd:
5 benceno: acetato de etilo (1:1), gel de sílice GF, Rf =
= 0,64. La recristalización en acetato de etilo-hexano pro-
porciona una muestra analítica, p f 82-84°C.

Método B:

Una solución de 1,6 g (9,55 mmoles) de dimetoxiben-
10 cilamina en 5 ml de CH_2Cl_2 se añade rápidamente a 0°C a una
solución de 1,06 g (10 mmoles) de glioxilato de metilo re-
cientemente destilado, en 15 ml de CH_2Cl_2 . Tuvo lugar un li-
gero efecto exotérmico, y aparecieron gotitas de agua. Se
añade sulfato de magnesio (5 g), y la mezcla se agita a 0°C
15 durante 2 hr. Se añade sulfato de magnesio fresco (1,0 g),
se elimina el sulfato de magnesio por filtración bajo argon,
y se lava con un mínimo de CH_2Cl_2 .

A una solución de 3,8 g (36 mmoles) de ácido azidoa-
cético (bombeado en alto vacío 3 hr) en 125 ml de CH_2Cl_2 se
20 añaden 10,6 ml (76 mmoles) de trietilamina, con enfriamien-
to. Se añade sulfato de magnesio (3 g), se agita la mezcla
10 min a temperatura ambiente, se filtra bajo argon, y se
lava con 25 ml de CH_2Cl_2 .

La solución de ácido azidoacético se añade a 0°C a
25 la imina, se añade el cloruro de metileno suficiente para
llevar el volumen total a 200 ml, se enfría la solución a
0°C bajo argon, y se añaden lentamente 5,3 ml (38 mmoles)
de anhídrido trifluoroacético, durante 1/2 hr, con agita-
ción energética y enfriamiento. La mezcla se agita durante 1
30 hr a 0°C, se deja calentar a temperatura ambiente, se trans

1 fiere a un embudo de separación, se lava con agua, NaHCO_3
al 5%, ácido fosfórico al 2% y NaHCO_3 al 5%, se seca sobre
sulfato de magnesio-carbón vegetal; se filtra, y el filtra
do se trata de nuevo dos veces con carbón vegetal, y se eva
5 para a sequedad. El residuo se disuelve en un mínimo de é--
ter, y se almacena a -20°C para permitir la cristalización.
La masa cristalina se aisló y lavó con éter frío, dando ---
1,9 g (64%) de producto, p f 79-80, 5°C .

10

EJEMPLO 2

cis-1-(2,4-dimetoxibencil)-3-amino-4-oxoacetidin-2-carboxi
lato de metilo

Una mezcla que contiene 10,0 g (0,0312 moles) de --
15 cis-1-(2,4-dimetoxibencil)-3-azido-4-oxoacetidin-2-carboxi
lato de metilo, 1,0 g de paladio al 10% sobre carbono y --
200 ml de etanol, se hidrogena durante 2 hrs a $40-45^\circ\text{C}$ y
4,2 kg/cm^2 de hidrógeno. La mezcla de reacción se deja en-
friar a 25°C , y se filtra a través de un coadyuvante de fil
20 tración. Tras eliminar los disolventes bajo vacío se obtie-
ne una goma amarilla, transparente, del producto del título.

EJEMPLO 3

25 cis-3-t-butoxicarbonilamino-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoace
tidin-2-carboxilato de metilo.

Una solución de 5,5 g (18,8 mmoles) de cis-3-amino-
-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoacetidin-2-carboxilato de meti
lo en 100 ml de tolueno seco se enfría a -78°C ; se añaden
30 2,5 ml (18,8 mmoles) de trietilamina, seguida por rápida

1 adición de 35 ml (42 mmoles) de una solución de fosgeno al
12% en benceno. La mezcla se agita 15 min a -78°C , 3 hr a
-45 $^{\circ}\text{C}$ (acetonitrilo-hielo seco), y luego se calienta hasta
temperatura ambiente y se concentra a la mitad de volumen,
5 bajo vacío. Se añaden a la solución resultante 50 ml de
t-butanol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente du-
rante la noche. Los disolventes se eliminan bajo vacío, el
residuo se diluye con acetato de etilo y se filtra. El fil-
trado se transfiere a un embudo de separación y se lava con
10 NaHCO_3 al 5%, HCl al 5% y salmuera; se seca sobre sulfato
de magnesio y se evapora a sequedad. La recristalización
del producto crudo cristalino proporciona 3,8 g (52%) del
compuesto del título. La recristalización en éter da una
muestra analítica.

15

EJEMPLO 4

cis-1-(2,4-dimetoxibencil)-3-ftalimido-4-oxoacetidin-2-car-
boxilato de metilo

20 Se condensan 2,4-dimetoxibencilamina (5,01 g, 0,03
moles) y glioxolato de metilo (3,17 g, 0,036 moles), como
en la Preparación I pero a $0-5^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La imina
resultante se disuelve en cloruro de metileno (800 ml) y se
enfria en un baño de hielo. Se añade trietilamina (5,4 ml),
25 seguida por adición gota a gota de una solución de cloruro
de ácido N-ftalimido acético (7,54 g, 0,0338 moles) (J. Amer.
Chem. Soc., 71, 1856 (1949)) en cloruro de metileno (80 ml).
Después se agita la reacción durante 2 horas, se concentra
la solución, y luego se lava con agua, HCl diluido y -----
30 NaHCO_3 diluido. La fase orgánica secada se evapora, dando

1 el producto del título, que se tritura con éter; 6,4 g ---
(50%).

EJEMPLO 5

5 cis-1-(2,4-dimetoxibencil)-3-(4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-
-3-il)-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo

La imina de la Preparación 1 (1,43 g) se disuelve
en cloruro de metileno seco (13 ml) y trietilamina (1 ml),
10 y se enfría en un baño de hielo. El cloruro de ácido de la
Preparación 2 (2,0 g, 6,4 mmoles) en cloruro de metileno
(10 ml) se añade durante un periodo de 10 minutos. Tras
una hora, la mezcla se lava con agua y NaHCO_3 al 5%, la so-
lución seca se evapora a un aceite rojo, que se cromatogra-
15 fía sobre 60 g de gel de sílice con acetato de etilo al 5%
en cloroformo, como eluyente, dando el producto del título,
2,37 g.

EJEMPLO 6

20 cis-1-(2,4-dimetoxibencil)-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-aceti-
dincarboxilato de metilo

La amina cruda preparada en el Ejemplo 2 a partir
de 10 g del precursor azido se recoge en 100 ml de dicloru-
25 ro de metileno anhidro, y se enfría a 0°C en un baño de hie-
lo. Se añaden a esta solución 4,32 ml (0,0312 moles) de
trietilamina, seguidos por adición lenta de una solución
de 5,32 g (0,0312 moles) de cloruro de fenoxiacetilo en 40
ml de dicloruro de metileno. La mezcla se agita a 0°C duran-
30 te 1 hr, luego se vierte en un embudo de separación, y se

1 somete sucesivamente a extracción con agua, HCl acuoso, ---
NaHCO₃ acuoso, salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio
anhidro. Tras filtración, el disolvente se elimina bajo va-
cío dando un sólido amarillo. Este material se disuelve par-
5 cialmente en éter, se enfría a -25°C, y se filtra, propor-
cionando 11,2 g (84%) del producto del título, como sólido
blanco, que es una mancha por ccd: benceno-acetato de etilo
(1:1), gel de sílice, Rf 0,38. Una muestra analítica, pf
115,5-116,0°C, se obtiene por recristalización en acetato
10 de etilo-hexano.

EJEMPLO 7

15 Cuando el t-butanol del Ejemplo 3 se sustituye por
alcohol p-metoxibencílico, isoborneol, alcohol bencílico ó
2,2,2-tricloroetanol, se obtienen 3-(p-metoxibenciloxicarbo-
nilamino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-acetidin-2-carboxila-
to de metilo, 3-(isoborniloxicarbonilamino)-1-(2,4-dimetoxi-
bencil)-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo, 3-(benciloxi-
20 carbonilamino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoacetidin-2-carbo-
xilato de metilo, o 3-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-1-
-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo.

25 El 3-(isoborniloxicarbonilamino)-1-(2,4-dimetoxiben-
cil)-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo se puede prepa-
rar también tratando el compuesto 3-amino con cloruro de
isoborniloxicarbonilo, en presencia de una base, según méto-
dos normales: Chem.Pharm.Bull., 20, 1017 (1972)).

EJEMPLO 8cis-3-t-butoxicarbonilamino-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo

5 Una solución de 10,5 g (26,7 mmoles) de 3-t-butoxi carbonilamino-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo en 500 ml de acetonitrilo se desgasifica con argón y se calienta a 80°C. Se añade en cinco porciones, durante 1 hr, una solución desgasificada de 15 g (55,5 mmoles) de persulfato potásico y 7,5 g (28 mmoles) de monohidrogeno 10 fosfato sódico en 150 ml de agua. La reacción se agita a 80-85°C bajo argón, durante 2-3 hrs, hasta que se consume todo el material de partida (cc). La mezcla de reacción se enfría, se concentra bajo vacío, y se agita con acetato de etilo-agua. La fase orgánica se lava con HCl diluido, solución 15 de NaHCO₃ y salmuera; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con benceno-acetato de etilo 1:1, proporcionando un producto puro que cristalizó en acetato de etilo-hexano produciendo 2,0 g (31%) del compuesto del título. Una fracción menos pura de la columna se cristaliza en acetato de etilo-hexano, dando 0,5 g adicionales de producto; rendimiento global, 38%.

EJEMPLO 9

25 Cuando los productos de los Ejemplos 1, 4, 5, 6 y 7 se tratan con persulfato potásico y monohidrogenofosfato sódico según el método del Ejemplo 8, se obtienen los productos siguientes:

30

- 1 cis-3-azido-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo;
rendimiento 72%; pf 77-78°C
- cis-3-ftalimido-4-oxoacetidin-2-carboxilato de meti
lo; rendimiento 40%
- 5 cis-3-(4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-3-il)-4-oxoaceti
din-2-carboxilato de metilo; rendimiento 32%
- cis-3-fenoxiacetamido-4-oxoacetidin-2-carboxilato de
metilo; rendimiento 69%; pf 140-141°C
- cis-isobornilcarbonilamino-4-oxoacetidin-2-carboxila
to de metilo
- 10 cis-3-(p-metoxibenciloxicarbonilamino)-4-oxoacetidin-
-2-carboxilato de metilo
- cis-3-(benciloxicarbonilamino)-4-(oxoacetidin-2-car
boxilato de metilo
- 15 cis-3-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-4-oxoaceti
din-2-carboxilato de metilo

EJEMPLO 10

20 cis-3-amino-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo

Una solución de cis-3-azido-4-oxoacetidin-2-carboxi
lato de metilo (8,5 g 50 mmoles) y un equivalente de ácido
p-toluensulfónico en 200 ml de etanol se hidrogena durante
3 horas sobre 1 g de Pd al 10% sobre carbono, a 2,8 kg/cm².
25 Se filtra la solución y el filtrado se evapora al producto
del título o a la sal tosilato, que se puede convertir en
la base libre por métodos normales.

30



EJEMPLO 11

Una solución de K_2CO_3 anhidro (249 mg, 1,8 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (12 ml) se desgasifica con argón, y luego se añade cis-3-fenoxiacetamido-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,35 mmoles). La reacción se agita 1,5 horas a temperatura ambiente, se evapora el disolvente orgánico, y la capa acuosa se acidifica y somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos secados se evaporan, dando un sólido que se recristaliza con acetato de etilo-hexano, dando ácido cis-3-fenoxiacetamido-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoacetidin-2-carboxílico puro, p f 169-170°C (d).

El cis-3-fenoxiacetamido-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo se trata con K_2CO_3 en metanol-agua- como antes, dando ácido cis-3-fenoxiacetamido-4-oxoacetidin-2-carboxílico, p f 150-151°C, con acetato de etilo.

EJEMPLO 12

cis-3-t-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-metil-4-oxoacetidina

Una solución de 2,0 g (8,2 mmoles) de 3-t-butoxicarbonilamino-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo en 20 ml de tetrahidrofurano se enfría en hielo, y se añade una solución de 0,75 g (20 mmoles) de borohidruro sódico en 10 ml de agua. La mezcla se agita 20 min a 0°C, y luego 1,5 hr a temperatura ambiente. Se añade ácido acético gota a gota para descomponer el exceso de borohidruro, y la mezcla se concentra bajo vacío. El residuo se diluye con salmuera y se somete a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica

1 nica se lava con salmuera y NaHCO_3 al 5%; se seca sobre sul-
fato de magnesio, y se evapora a sequedad, dando 0,9 g ----
(50%) del producto del título, como cristales blancos, pf
128-131°C.

5

EJEMPLO 13

Cuando los compuestos 3-azido, 3-oxazolinil- 3-feno-
xiacetamido, 3-isoborniloxicarbonilamino, 3-(p-metoxibenci-
10 loxicarbonilamino y 3-benciloxicarbonilamino del Ejemplo 9
se reducen con borohidruro sódico por el método del Ejemplo
12, se obtienen los siguientes productos:

cis-3-azido-2-hidroximetil-4-oxoacetidina; rendimien-
to 56%

15 cis-2-hidroximetil-3-(4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-
-3-il)-4-oxoacetidina; rendimiento aprox.
100%

cis-2-hidroximetil-3-fenoxiacetamido-4-oxoacetidina;
rendimiento 68%; pf 153-154°C (en acetato
20 de etilo)

cis-2-hidroximetil-3-isoborniloxicarbonil-4-oxoaceti-
dina

cis-2-hidroximetil-3-(p-metoxibenciloxicarbonilami-
no)-4-oxoacetidina

25 cis-3-benciloxicarbonilamino-2-hidroximetil-4-oxoace-
tidina

30

EJEMPLO 14Tosilato de cis-3-t-butoxicarbonilamino-4-oxo-2-acetidinil
metilo

- 5 A una solución de 0,9 g (4,3 mmoles) de cloruro de p-toluensulfonilo al 98% en 10 ml de piridina seca, a 0°C, se añaden 0,9 g (4,15 mmoles) de 3-t-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-4-oxoacetidina. La mezcla se agita durante 2 hr a 0°C, y luego se almacena a 5°C durante la noche.
- 10 Tras adición de 0,5 ml de ácido láctico al 85%, la mezcla se agita durante 1 hr, se vierte en acetato de etilo y se lava con HCl diluído, NaHCO₃ al 5% y salmuera. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, dando 1,1 g (70%) del producto cristalino del título. La re-
- 15 cristalización con hexano-acetato de etilo da una muestra analítica, p f 160-162°C (d).

EJEMPLO 15

- 20 El tratamiento de los productos obtenidos en el Ejemplo 13 con cloruro de p-toluensulfonilo, según el método del Ejemplo 14, da los tosilatos correspondientes:
- Tosilato de cis-3-azido-4-oxo-2-acetidinilmetilo;
rendimiento 80%; p f 87-89°C
- 25 Tosilato de cis-3-(4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-3-il)-4-oxo-2-acetidinilmetilo
- Tosilato de cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-acetidinil
metilo; rendimiento 71%; pf 136°C (d)
- 30 Tosilato de cis-3-isoborniloxicarbonilamino-4-oxo-
-2-acetidinilmetilo

1 Tosilato de cis-3-(p-metoxibenciloxicarbonilamino)-
-4-oxo-2-acetidinilmetilo

Tosilato de cis-3-benciloxi-carbonilamino-4-oxo-2-
-acetidinilmetilo

5 Cuando la cis-2-hidroximetil-1-(2,4-dimetoxibencil)-
-3-(4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-3-il)-4-oxoacetidina se ha
ce reaccionar según el Ejemplo 13, salvo en que se sustitu-
ye el cloruro de p-toluensulfonilo por cloruro de mesilo,
se obtiene el mesilato de cis-3-(4,5-difenil-2-oxo-4-oxazo-
10 lin-3-il)-4-oxo-2-acetidinilmetilo; rendimiento 73%; p f
185-188°C en acetato de etilo-hexano.

EJEMPLO 16

15 Tosilato de cis-3-amino-4-oxo-2-acetidinilmetilo

Una solución de tosilato de cis-3-azido-4-oxo-2-ace-
tidinilmetilo (5,0 g) en ácido acético acuoso al 50% (50
ml) se enfría y se trata luego con polvo de cinc (2,0 g).
La reacción se agita durante 30 minutos, se filtra, y el
20 sólido se lava con H₂O (50 ml). El filtrado se satura con
H₂S durante 1/2 hora, se elimina por filtración el sulfuro
de cinc, y el filtrado se evapora hasta casi sequedad. El
residuo se disuelve en acetato de etilo-agua, y se ajusta
a pH 10. Se separan las fases, y la capa acuosa se somete
25 a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se-
cadas se evaporan dando el compuesto amino; 3,0 g (66%).

EJEMPLO 17

1 Una mezcla del compuesto 3-aminotossilato del Ejemplo
16 (0,14 g), N-t-butoxicarbonilfenilglicina (0,16 g) y dicit-
5 clohexilcarbodiimida (0,12 g) en cloruro de metileno (5 ml)
se agita durante una hora a 0°C. El sólido se elimina por
filtración, y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo
se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo-
-benceno 80:20 como eluyente, dando tosilato de cis-3-(4-
10 t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-4-oxo-2-acetidinilmeti-
lo; 0,19 g (70%).

Se hacen reaccionar en cloruro de metileno, como an-
tes, ácido 2-tienilacético, el derivado 3-amino del Ejemplo
16, y dicitclohexilcarbodiimida (3,7 mmoles de cada uno). La
15 mezcla se diluye con acetato de etilo (150 ml) y se filtra;
el filtrado se lava con NaHCO₃ al 5%, HCl diluído y salmue-
ra, se seca, se evapora y cristaliza con acetona-éter, dan-
do tosilato de cis-3-(2-tienilacetamido)-4-oxo-2-acetidinil
metilo; 0,9 g (69%); p f 121-124°C.

20 El derivado 3-amino se acila con cloruro de ácido
0-formilmandélico en presencia de trietilamina, dando tosi-
lato de cis-3-formilmandelamido-4-oxo-2-acetidinilmetilo,
98%, p f 111-113°C (desc.).

EJEMPLO 18

25 Yoduro de cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-acetidinmetilo

Una mezcla que contiene 13,68 g (33,9 mmoles) de tosi-
lato de cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-acetidinmetilo, 39,8
30 g (0,265 moles) de yoduro sódico y 550 ml de acetona se ca

1 luenta a reflujo durante un periodo de 6 hr, y luego se de-
ja enfriar hasta temperatura ambiente. La acetona se elimi-
na bajo vacío, y el residuo se suspende en acetato de etilo
y se somete a extracción con agua, tiosulfato sódico y sal-
5 muera. La solución en acetato de etilo secada se evaporó
bajo vacío, dando un residuo semicristalino amarillo. La
recristalización en acetato de etilo resultó en 10,3 g ---
(84%) de producto cristalino; p f 150°C (desc.).

10

EJEMPLO 19

15

Cuando el tosilato o mesilato apropiado, que se expo-
nen en los Ejemplos 14, 15 y 17, se tratan con yoduro sódico
co por el método expuesto en el Ejemplo 18, se obtienen los
15 productos siguientes:

Yoduro de cis-3-t-butoxicarbonilamino-4-oxo-2-aceti-
dinilmetilo

Yoduro de cis-3-azido-4-oxo-2-acetidinilmetilo

20

Yoduro de cis-3-(4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-3-il)-
-4-oxo-2-acetidinilmetilo

Yoduro de cis-3-(α -t-butoxicarbonilaminofenilaceta-
mido)-4-oxo-2-acetidinilmetilo; rendimien-
to 78%

25

Yoduro de cis-3-tienilacetamido-4-oxo-2-acetidinilme-
tilo; rendimiento 98%

Yoduro de cis-3-formilmandelamido-4-oxo-2-acetidinil-
metilo

Yoduro de cis-3-isoborniloxicarbonilamino-4-oxo-2-
-acetidinilmetilo

30

Yoduro de cis-3-(p-metoxibenciloxicarbonilamino)-4-

1 -oxo-2-acetidinilmetilo

Yoduro de cis-3-benciloxicarbonilamino-4-oxo-2-aceti
dinilmetilo

5

EJEMPLO 20

3-t-butoxicarbonilamino-4-oxo-2-(p-metoxibenciltiometil)-
-acetidina

10 A una solución de 1,1 g (2,97 mmoles) de tosilato de
3-N-t-butoxicarbonilamino-4-oxo-2-acetidinilmetilo en 15
ml de dimetilformamida seca, bajo argon, se añadieron 4,0
g (26 mmoles) de yoduro sódico. La mezcla se calentó a ---
65°C durante 4 horas, y luego se agitó a temperatura ambien
te durante la noche. La suspensión resultante se diluyó con
15 50 ml de acetato de etilo, se filtró, concentró bajo vacío,
barrió con argon, y se añadieron 3,0 ml de p-metoxibencil-
mercaptano y 2,0 ml de trietilamina. La mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se vertió en
agua de hielo-acetato de etilo. La fase orgánica se separó
20 y lavó con agua, NaHCO₃ al 5% y salmuera; se secó sobre sul
fato de magnesio y se evaporó a sequedad. El residuo se cro
matografió sobre gel de sílice, con benceno-acetato de eti
lo 1:1, proporcionando tras evaporación y cristalización en
acetato de etilo-hexano 335 mg (32%) de producto puro, p f
25 120-123°C.

EJEMPLO 21

30 Cuando se hace reaccionar un derivado de yoduro apro
piado con p-metoxibencilmercaptano (2 equivalentes), en pre

1 sencia de trietilamina (2 equivalentes), según el método ex-
puesto en el Ejemplo 20, se obtienen los siguientes compues-
tos:

- 5 cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-(p-metoxibenciltiome-
til)acetidina; pf 139-141°C
- cis-3-formilmandelamido-4-oxo-2-(p-metoxibenciltiome-
til)acetidina
- cis-3-(α -t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-4-
oxo-2-(p-metoxibenciltiometil)acetidina
- 10 cis-3-isobornilcarbonilamino-4-oxo-2-(p-metoxibencil-
tiometil)acetidina
- cis-3-(p-metoxibenciloxicarbonilamino)-4-oxo-2-(p-me-
toxibenciltiometil)acetidina
- 15 cis-3-benciloxicarbonilamino-4-oxo-2-(p-metoxibencil-
tiometil)-acetidina

EJEMPLO 22

20 cis-3-(2-tienilacetamido)-4-oxo-2-(trifenilmetiltiometil)a-
cetidina

A una solución de 0,8 g (2,3 mmoles) de yoduro de
cis-3-(2-tienilacetamido)-4-oxo-2-acetidinmetilo y 0,9 g
(9 mmoles) de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida se
ca se añaden 1,27 g (4,6 mmoles) de trifenilmetanotiol. La
25 mezcla se agita bajo argón durante la noche, se diluye con
100 ml de acetato de etilo y se lava con HCl diluido y agua.
Tras secar con sulfato de magnesio, el extracto se evapora
a sequedad y el residuo se tritura con éter. El producto
cristalino se filtra y seca, dando el compuesto del título.

30

EJEMPLO 23

1
5
5 Cuando los derivados de yoduro de metilo de los Ejemplos 18 y 19 se hacen reaccionar con trifenilmetanotiol, según el método del Ejemplo 22, se obtienen los compuestos siguientes:

cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-(trifenilmetiltiometil)
acetidina

10 cis-3-t-butoxicarbonilamino-4-oxo-2-(trifenilmetiltiometil)-acetidina

cis-3-(4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-3-il)-4-oxo-2-
-(trifenilmetiltiometil)acetidina

cis-3-(α -t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-4-oxo-
-2-(trifenilmetiltiometil)acetidina

15 cis-3-formilmandelamido-4-oxo-2-(trifenilmetiltiometil)
acetidina

cis-3-isoborniloxicarbonilamino-4-oxo-2-(trifenilmetiltiometil)
acetidina

20 cis-3-(p-metoxibenciloxicarbonilamino)-4-oxo-2-(trifenilmetiltiometil)
acetidina

cis-3-benciloxicarbonilamino-4-oxo-2-(trifenilmetiltiometil)-
acetidina

EJEMPLO 24

25 3-t-butoxicarbonilamino-4-oxo-2-mercaptometilacetidina

A una solución de 335 mg (0,95 mmoles) de 3-t-butoxicarbonilamino-4-oxo-2-(p-metoxibenciltiometil)-acetidina en 5 ml de metanol y 20 ml de cloruro de metileno se añaden
30 1,7 g (5,3 mmoles) de acetato mercúrico. La mezcla se agita

1 24 horas bajo argon, se diluye con exceso de éter, y el --
aducto de mercurio precipitado se filtra y lava bien con é
ter. El complejo de mercurio se suspende en agua, se estra
tifica con acetato de etilo y se pasa sulfuro de hidrógeno
5 gaseoso por la mezcla durante 1 hora. El sulfuro mercúrico
se elimina por filtración, la capa de acetato de etilo se
separa y lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magne
sio y se evapora a sequedad. La trituration del residuo con
acetato de etilo-hexano 1:1 da 122 mg (55%) del producto
10 cristalino del título.

EJEMPLO 25

cis-3-(2-tienilacetamido)-4-oxo-2-mercaptometilacetidina

15 A una solución de 0,1 g (0,2 mmoles) de cis-3-(2-tie
nilacetamido)-4-oxo-2-(trifenilmetiltiometil)-acetidina en
3 ml de metanol se añade una solución que contiene 34 mg
(0,2 mmoles) de nitrato de plata y 16 mg (0,2 mmoles) de
piridina. Se forma inmediatamente un precipitado de la mer
20 captida de plata. Se pasa sulfuro de hidrógeno gaseoso por
la mezcla durante 5 minutos, el sulfuro de plata se elimina
por filtración, y el filtrado se diluye con acetato de eti
lo y se lava con HCl diluído y salmuera. El extracto se se
ca y se evapora a sequedad; la trituration con éter da el
25 compuesto del título como cristales blancos.

EJEMPLO 26

30 Cuando los derivados de p-metoxibenciltiometilo pre
parados en el Ejemplo 21 se desbloquean según el método del

1 Ejemplo 24, se obtienen los siguientes compuestos:

cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-mercaptometilacetidina

cis-3-formilmandelamido-4-oxo-2-mercaptometilacetidi
na

5 cis-3-(α -t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-4-
-oxo-2-mercaptometilacetidina

cis-3-isoborniloxicarbonilamino-4-oxo-2-mercaptome
tilacetidina

10 cis-3-(p-metoxibenciloxicarbonilamino)-4-oxo-2-mer
captometilacetidina

cis-3-benciloxicarbonilamino-4-oxo-2-mercaptometil
acetidina

Análogamente, cuando los derivados de trifenilmetil
tiometilo preparados en el Ejemplo 23 se desbloquean por
15 el método expuesto en el Ejemplo 25, se obtienen los corres
pondientes compuestos de mercaptometilo.

EJEMPLO 27

20 Una solución de cis-3-(4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-
-3-il)-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 3,9
mmoles) en 50 ml de etanol se añade a Pd al 10% sobre car-
bono (0,5 g), que se humedece previamente con 2 ml de ----
HCl 2N. La mezcla se hidrogena durante 12 horas a 3,5 ----
25 kg/cm² y 40°C. Tras filtración, se elimina el disolvente y
el aceite se disuelve en cloruro de metileno, que luego se
lava con NaHCO₃ y salmuera y se seca. La solución se evapo
ra, dando cis-3-amino-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoacetidin-
-2-carboxilato de metilo.

30

EJEMPLO 28

7 β -t-butoxicarbonilamino-6 α H-2-hidroxi-8-oxo-4-tia-1-aza
biciclo[4.2.0]octano-2-carboxilato de tricloroetilo

5 A una suspensión de 122 mg (0,52 mmoles) de cis-3-t-
butoxicarbonilamino-4-oxo-2-mercaptometilacetidina en 20
ml de cloruro de metileno se añaden 156 mg (0,52 mmoles) de
bromopiruvato de tricloroetilo, seguidos a 0°C por 50 μ l de
trietilamina. Se añade metanol (5 ml) para efectuar la diso
10 lución, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante
1 hora. Los disolventes se eliminan bajo vacío, el residuo
se disuelve en acetato de etilo que se lava con HCl diluído,
NaHCO₃ al 5% y salmuera; se seca sobre sulfato de magnesio
y se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía sobre
15 gel de sílice, con acetato de etilo-benceno 1:2, proporcio-
nando 80 mg (35%) del producto del título, como mezcla de
diastereoisómeros.

EJEMPLO 29

20 7 β -amino-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-
-carboxilato de tricloroetilo

Método A:

25 A una solución de 70 mg (0,156 mmoles) del producto
del Ejemplo 28 en 3 ml de acetato de etilo seco se añaden
0,2 ml de piridina y 150 mg de anhídrido de metanosulfoni-
lo. La mezcla se agita durante la noche a temperatura am -
biente y luego se diluye con agua. La solución acuosa se so
mete a extracción con acetato de etilo, y los extractos se
30 lavan con HCl diluído y NaHCO₃ al 5%, y luego se secan. La

1 evaporación da un residuo que se cromatografía sobre gel de
sílice, con benceno-acetato de etilo 80:20 como eluyente.
El producto (50 mg) es una mezcla del cis-7-t-butoxicarbo-
nilamino-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxi
5 lato de tricloroetilo deseado y el derivado 7-metilsulfoni-
lamino, pero no es necesaria la separación antes de la si-
guiente reacción de desbloqueo.

La mezcla anterior se disuelve en 2 ml de cloruro de
metileno, se enfría a 0°C y se trata con 0,5 ml de ácido
10 trifluoroacético durante 0,5 hr a 0°C. La solución se lava
con NaHCO₃ al 5%, y luego se somete a extracción con HCl di-
luído. La fase acuosa se neutraliza y somete a extracción
con acetato de etilo. Los extractos se secan y luego se aci-
difican con HCl etéreo. Se recoge la sal clorhidrato del
15 producto del título.

Método B:

A una solución del producto del Ejemplo 28 (150 mg)
en acetato de etilo (4 ml) se añade piridina (150 μ l). La
solución se enfría hasta -10°C, se agita 1 hora con cloru-
20 ro de tionilo (50 μ l), se diluye con agua, se acidifica y
se somete a extracción con acetato de etilo. Los extractos
se lavan con NaHCO₃ al 5%, y salmuera, se secan y se evapo-
ran. El producto se purifica y desbloquea como en el Método
A.

25

EJEMPLO 30

Cuando se condensa cis-3-t-butoxicarbonilamino-4-
-oxo-2-mercaptometilacetidina con bromopiruvato de benzhi-
30 drilo, por el método del Ejemplo 28, se obtiene 7 β -t-buto

1 xicarbonilamino-6 α H-2-hidroxi-8-oxo-4-tia-1-azabicciclo
[4.2.0]octano-2-carboxilato de benzhidrilo. La deshidrata-
ción por cualquiera de los métodos expuestos en el Ejemplo
29 da 7 β -t-butoxicarbonilamino-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicciclo
5 clo[4.2.0]oct-2en-2-carboxilato de benzhidrilo.

Análogamente, como se ha descrito antes, el uso de
bromopiruvato de t-butilo da los dos compuestos antes des-
critos en forma de su éster de t-butilo.

10 EJEMPLO 31

Acido 7 β -amino-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicciclo[4.2.0]oct-2-
-en-2-carboxílico

Método A:

15 A una solución de 43 mg (0,1 mmoles) de cis-7-t-buto
xicarbonilamino-8-oxo-4-tia-1-azabicciclo[4.2.0]oct-2-en-2-
-carboxilato de tricloroetilo en 6 ml de dimetilformamida
y 6 ml de ácido acético se añaden durante un periodo de 1,5
hr 250 mg (3,8 mmoles) de polvo de cinc. La mezcla se agita
20 enérgicamente durante 3 hrs, y luego se diluye con 50 ml de
agua. La mezcla se acidifica con HCl diluído, se filtra, y
se somete a extracción con acetato de etilo. La fase orgá-
nica se somete a extracción con NaHCO₃ al 5%, y se acidifi-
ca y vuelve a someter a extracción con acetato de etilo.
25 Los extractos finales se lavan con salmuera, se secan y se
evaporan, dando ácido cis-7-t-butoxicarbonilamino-8-oxo-4-
-tia-1-azabicciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico.

30 El producto anterior se disuelve en cloruro de meti-
leno y se trata con ácido trifluoroacético, como se esque-
matiza en el Ejemplo 29. La mezcla de reacción se evapora

1 bajo vacío, y el residuo se tritura con éter, dando la sal
trifluoroacetato del producto del título. La sal se disuel-
ve en agua y trata con resina intercambiadora de iones bási-
ca ("Amberlite IR-45"), hasta que se obtiene pH constante.
5 Tras filtración, la solución acuosa se liofiliza dando el
producto del título.

Método B:

La solución en acetato de etilo de cis-7 β -amino-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de
10 tricloroetilo, del Ejemplo 29, se trata con ácido acético
y polvo de cinc como se ha descrito antes en el Método A.
Tras agitar durante 3 hrs, la solución de reacción se acidi-
fica a pH 2 con HCl diluído, se filtra y se evapora a se -
quedad. El residuo se trata con intercambiador de iones bá-
15 sico, como en el Método A, dando el producto del título.

Método C:

Una solución de 7 β -t-butoxicarbonilamino-6 α H-8-
-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de
benzhidrilo (1 mmol), en cloruro de metileno, se trata con
20 ácido trifluoroacético a 0°C como en el Ejemplo 29, escin-
diendo los dos grupos de bloqueo y dando el compuesto del
título.

EJEMPLO 32

25 7 β -fenoxiacetamido-6 α H-2-hidroxi-3-metil-8-oxo-4-tia-1-
-azabicyclo[4.2.0]-octano-2-carboxilato de benzhidrilo

A una solución agitada de 0,234 g (0,88 mmoles) de
cis-3-fenoxiacetilamino-4-oxo-2-mercaptometilacetidina y
30 0,304 g (0,88 mmoles) de 3-bromo-2-cetobutirato de benzhi-

1 drilo en 26 ml de cloruro de metileno seco se añaden 122 μ l
(0,88 mmoles) de trietilamina, a temperatura ambiente, bajo
argon. La solución se agita durante 1 hr, luego se elimina
el cloruro de metileno bajo vacío, y se disuelve el resi-
5 duo en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se
lava con solución de HCl 3N, solución de NaHCO₃ al 5% y so-
lución saturada de NaCl. Tras secar, la solución se evapora
bajo vacío, dando 0,531 g de producto crudo. La cromatogra-
fía de 0,466 g de producto crudo, sobre gel de sílice, elu-
10 yendo con acetato de etilo-hexano, proporciona 320 mg de
7 β -fenoxiacetamido-6 α H-2-hidroxi-3-metil-8-oxo-4-tia-1-
-azabicyclo[4.2.0]octano-2-carboxilato de benzhidrilo, en
forma de espuma (78%).

15

EJEMPLO 337 β -fenoxiacetamido-6 α H-3-metil-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo
[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de benzhidrilo

A una solución agitada de 0,200 g (0,39 mmoles) de
20 7 β -fenoxiacetamido-6 α H-2-hidroxi-3-metil-8-oxo-4-tia-1-
-azabicyclo[4.2.0]octano-2-carboxilato de benzhidrilo y
282 μ l de anhídrido trifluoroacético en 4 ml de acetato de
etilo seco, se añaden gota a gota 161 μ l (2,0 mmoles) de
piridina a 0°C, bajo argon. Se deja llegar la solución a la
25 temperatura ambiente, y se agita durante 20 horas. La mez-
cla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava
dos veces con NaHCO₃ al 5%, HCl 3N y salmuera. La capa de
acetato de etilo se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo vá-
cío, proporcionando 300 mg de producto crudo. La cromatogra-
30 fía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/ben

1 ceno 50:50, da 21,8 mg (11%) de 7 β -fenoxiacetamido-6 α H-3-
-metil-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxila
to de benzhidrilo cristalino blanco, y 42,1 mg (21%) de ma-
terial de partida recuperado, p f 155-156 $^{\circ}$ C.

5

EJEMPLO 34

Acido 7 β -fenoxiacetamido-6 α H-3-metil-8-oxo-4-tia-1-azabi
ciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico

10 Una solución de 0,062 g ($1,2 \times 10^{-4}$ moles) de 7 β -fe
noxiacetamido-6 α H-3-metil-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]
oct-2-en-2-carboxilato de benzhidrilo, 125 μ l de anisol y
0,7 ml de ácido trifluoroacético en 2 ml de cloruro de meti
leno se agita a 0 $^{\circ}$ C bajo argon durante 1,3 horas. El ácido
15 trifluoroacético y cloruro de metileno se eliminan bajo va-
cío, y el residuo se trata con acetato de etilo y HCl diluí
do. El acetato de etilo se somete a extracción con NaHCO₃
al 5%, y los extractos acuosos reunidos se acidifican a pH
1,5, y se vuelven a someter a extracción en acetato de eti-
20 lo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre MgSO₄,
se filtran y concentran. Tras bombear bajo alto vacío, se
aíslan 25,2 mg de un sólido amarillo. La precipitación con
solución de cloruro de metileno-hexano proporcionó 18,7 mg
(44%) de compuesto del título analíticamente puro, p f 205-
25 215 $^{\circ}$ C (desc.).

EJEMPLO 35

30 7 β -fenoxiacetamido-6 α H-2-hidroxi-3-metil-8-oxo-4-tia-1-
-azabicyclo[4.2.0]octano-2-carboxilato de t-butilo

1 A una solución agitada de 0,083 g (0,31 mmoles) de
cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-mercaptometilacetidina y ---
0,084 g (0,31 mmoles) de 3-bromo-2-cetobutirato de t-butilo
en 10 ml de cloruro de metileno seco se añaden 44 μ l (0,31
5 mmoles) de trietilamina a temperatura ambiente, bajo argon.
La solución se agita durante 1,25 horas, se elimina bajo va
cío el cloruro de metileno, y el residuo se disuelve en ace
tato de etilo. El acetato de etilo se lava con HCl 3N, ---
NaHCO₃ al 5% y salmuera. Tras secar, la solución se evapora
10 bajo vacío, dando 0,120 g de producto crudo. La cromatogra
fía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexa
no 50:50, da 93,8 mg (70%) de un aceite incoloro. Tras repp
sar a temperatura ambiente, el aceite solidificó, dando el
compuesto del título, cristalino, p f 138-150°C.

15

EJEMPLO 36

7 β -fenoxiacetamido-6 α H-3-metil-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo
[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de t-butilo

20 A una solución agitada de 0,302 g (0,72 mmoles) del
compuesto 2-hidroxi del Ejemplo 35, y 200 μ l (1,43 mmoles)
de anhídrido trifluoroacético, en 6 ml de acetato de etilo
seco, se añaden gota a gota 290 μ l (3,58 mmoles) de piridi
na a 0°C, bajo argon. Se deja que la solución llegue a tem
25 peratura ambiente, y se agita durante la noche (20 hrs).
La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se
lava con NaHCO₃ al 5%, HCl 3N y salmuera. La solución en
acetato de etilo se seca sobre MgSO₄ y se concentra. La
cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezcla de
30 acetato de etilo-hexano, proporciona 49,5 mg (17%) del com

1 puesto del título, como sólido amarillo, p f 147-1490C.

EJEMPLO 37

5 La utilización de cis-3-t-butoxicarbonilamino-4-oxo-
-2-mercaptometilacetidina en vez del derivado de fenoxiace-
tamido, en los métodos de los Ejemplos 33 y 35, da los éste-
res de benzhidrilo y t-butilo de ácido 7 β -t-butoxicarboni-
lamino-6 α H-2-hidroxi-3-metil-8-oxo-4-tia-1-azabicciclo[4.2.
10 0]octano-2-carboxílico.

Los anteriores ésteres se tratan, cada uno, con anhi-
drido trifluoroacético, por el método de los Ejemplos 33 y
36 o con los otros agentes de deshidratación expuestos en el
Ejemplo 29, dando 7 β -t-butoxicarbonilamino-6 α H-3-metil-
15 -8-oxo-4-tia-1-azabicciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de
benzhidrilo y t-butilo.

El tratamiento de cualquiera de los ésteres anterio-
res con ácido trifluoroacético, por el método del Ejemplo
34, da ácido 7 β -amino-6 α H-3-metil-8-oxo-4-tia-1-azabici-
20 clo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico.

EJEMPLO 38

25 7 β -fenoxiacetamido-6 α H-3-bromometil-8-oxo-4-tia-1-azabici-
clo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de t-butilo

Una suspensión de 30,0 mg (0,075 mmoles) de cis-7 β -
-fenoxiacetamido-6 α H-3-metil-8-oxo-4-tia-1-azabicciclo[4.2.
0]oct-2-en-2-carboxilato de t-butilo y 28 mg (0,15 mmoles)
de N-bromosuccinimida, en 5 ml de tetracloruro de carbono,
30 se desgasifica, se añade una traza de azobisisobutironitri-

1 lo, y se trata la mezcla a reflujo durante 2 hrs. Tras en-
friar, la mezcla se filtra, se evapora a sequedad, se disuel-
ve de nuevo en acetato de etilo, se lava con bisulfito sódico
co al 5%, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a
5 sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice
con acetato de etilo al 5% en cloroformo, dando, por tritu-
ración con cloruro de metileno-hexano, 10,8 mg del compues-
to del título en forma de sólido amorfo amarillo pálido.

10

EJEMPLO 39

Acido 7 β -fenoxiacetamido-6 α H-3-acetoximetil-8-oxo-4-tia-
-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico

Una mezcla de 48 mg (0,1 mmoles) del derivado de bro-
15 mometilo del Ejemplo 38, y 200 mg de acetato de plata, en
10 ml de acetona, se agita a temperatura ambiente durante
1 día. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora a seque-
dad y se cromatografía sobre gel de sílice, con acetato de
etilo al 5% en cloroformo, proporcionando el éster t-butí-
20 lico del compuesto del título.

El material anterior se disuelve en ácido trifluoroa-
cético helado que contenía 10% de anisol. La solución se --
agita a 0°C durante 1/2 hr, el disolvente se elimina bajo
vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo, y se so-
25 mete a extracción con solución de bicarbonato sódico al 5%.
El extracto acuoso se acidifica cuidadosamente y somete a
extracción con acetato de etilo, el extracto se seca sobre
sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad. La tritura-
ción con hexano proporciona el compuesto del título.

30

EJEMPLO 40

1
5 Cuando el 7 β -t-butoxicarbonilamino-6 α H-3-metil-8-
-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de t-
-butilo se trata con N-bromosuccinimida por el método del
Ejemplo 38, se obtiene 7 β -t-butoxicarbonilamino-6 α H-3-bro-
mometil-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxila-
to de t-butilo.

10 El tratamiento del anterior derivado de bromometilo
con acetato sódico o acetato de plata, según el método del
Ejemplo 39, da 7 β -t-butoxicarbonilamino-6 α H-3-acetoxime-
til-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de
t-butilo.

15 Cuando el compuesto anterior se trata con ácido tri-
fluoroacético por el método del Ejemplo 39, se obtiene áci-
do 7 β -amino-6 α H-3-acetoximetil-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo
[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico.

EJEMPLO 41

20 7 β -fenoxiacetamido-6 α H-2-hidroxi-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo
[4.2.0]octano-2-carboxilato de tricloroetilo

25 A una solución de 273 mg (1,02 mmoles) de cis-3-fe
noxiacetamido-4-oxo-2-mercaptometilacetidina y 305 mg ---
(1,02 mmoles) de bromopiruvato de tricloroetilo, en 30 ml
de cloruro de metileno, se añaden lentamente a 0°C 0,110
ml de trietilamina. Tras agitar durante dos horas a tempera-
tura ambiente, la mezcla se evapora a sequedad, el residuo
se disuelve en acetato de etilo, se lava con HCl al 5%,
30 NaHCO₃ al 5% y NaCl saturado, se evapora a sequedad y se

1 cromatografía sobre gel de sílice, con acetato de etilo-hexa
no 1:1 como eluyente, dando el producto del título, 256 mg
(52%).

5

EJEMPLO 42Acido 7 β -fenoxiacetamido-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo
[4.2.0] oct-2-en-2-carboxílico

10 A una solución enfriada (0°C) de 0,477 g (1 mmol) de
7 β -fenoxiacetamido-6 α H-2-hidroxi-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo
[4.2.0] octano-2-carboxilato de tricloroetilo en 10 ml de
acetato de etilo se añaden 65 μ l de anhídrido trifluoroacé
tico, y luego 362 μ l de piridina. La reacción se agita du
rante la noche a temperatura ambiente, y luego se diluye
15 con acetato de etilo. La solución se lava con solución de
NaHCO₃, HCl 3N y solución salina saturada. La solución se-
cada se evapora, dando el éster del producto del título,
que se recristaliza en benceno; 157 mg (34%).

20 En 24 ml de solución de dimetilformamida-ácido acé
tico glacial (1:1) se disuelven 70 mg del anterior éster.
Se añaden a esta solución, durante un periodo de 1,5 horas,
500 mg de polvo de cinc que se ha tratado con HCl al 5% du
rante 3 minutos, se lava con agua, etanol y éter, y luego
se seca. La mezcla de reacción se agita 3 horas a tempera-
25 tura ambiente, se diluye con agua, se acidifica con HCl 3N
y se somete a extracción con acetato de etilo. Los extrac-
tos se lavan con un volumen grande de NaHCO₃ al 5%. La so-
lución acuosa se acidifica a pH 2 con HCl, y se somete a
extracción con acetato de etilo. Los extractos secos se con
30 centran bajo vacío, y luego se usa alto vacío para eliminar

1 el ácido acético residual. El residuo se tritura con éter-
-hexano, se disuelve en cloruro de metileno y se precipita
con hexano, dando el producto del título, p f 194-195°C
(desc.).

5

EJEMPLO 43

Acido 7 β -(α -aminofenilacetamido)-6 α H-8-oxo-4-tia-1-aza
biciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico

10 Se disolvió bromopiruvato de benzhidrilo (500 mg) en
benceno (8 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), se enfrió hasta
10°C y se trató con una solución de difenildiazometano --
(286 mg) en benceno (10 ml). La solución se agita hasta
que es incolora, y luego se evapora a sequedad. El residuo
15 se disuelve en cloruro de metileno (5 ml) y se enfría has-
ta 0°C, y luego se añade cis-3-(α -t-butoxicarbonilaminofe
nilacetamido)-4-oxo-2-mercaptometilacetidina (465 mg). Se
agita la reacción durante una hora, y se evapora a seque-
dad, dando un residuo que se disuelve en acetato de etilo-
20 -agua. La fase de acetato de etilo se lava con HCl al 1%,
solución de NaHCO₃ y solución de NaCl. La fase orgánica se
ca se evapora, dando 7-(α -t-butoxicarbonilaminofenilaceta
mido)-2-hidroxi-8-oxo-4-tia-1-azabícido[4.2.0]octano-2-car
boxilato de benzhidrilo.

25

A una solución del producto anterior (200 mg) en ace
tato de etilo (4 ml) se añade piridina (150 μ l). La solu
ción se enfría hasta -10°C, se agita durante una hora con
cloruro de tionilo (50 μ l), se diluye con agua, se acidifi
ca y somete a extracción con acetato de etilo. Los extrac-
30 tos se lavan con NaHCO₃ al 5% y solución de NaCl, se secan

1 y se evaporan. El residuo se cromatografía sobre gel de sí-
lice, con benceno-acetato de etilo 5:1 como eluyente, dando
el derivado bloqueado del producto del título (50 mg).

5 Los grupos de bloqueo se eliminan agitando una solu-
ción del anterior producto (118 mg) en cloruro de metileno
(10 ml), anisol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (2,0 ml)
durante 45 minutos a 0°C, bajo argón. Se deja que la ----
reacción se caliente hasta la temperatura ambiente, y lue-
go se evapora a sequedad bajo alto vacío. La sal trifluoro
10 acetato del compuesto del título se tritura con éter y se
reprecipita con metanol-éter.

EJEMPLO 44

15 Acido 7 β -(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-6 α H-8-oxo-4-
-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-2-carboxílico

A una solución de 265 mg (1 mmol) de N-t-butoxicar-
bonil-p-hidroxifenilglicina en tetrahidrofurano seco (10
ml) se añade trietilamina (0,14 ml). Tras enfriar hasta
20 -10°C se añade gota a gota cloroformiato de isobutilo (1
mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano, y la reacción se agita
20 minutos. Una mezcla de 270 mg (1 mmol) de tosilato de
cis-3-amino-4-oxo-2-acetidinmetilo y 0,14 ml de trietilami-
na en tetrahidrofurano acuoso al 50% (5 ml) se enfría has-
ta -10°C y se añade a la solución de reacción. La solución
25 resultante se agita durante una hora a baja temperatura, y
luego se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Se
elimina el disolvente orgánico y el residuo acuoso se dilu-
ye con agua y somete a extracción con acetato de etilo. La
30 solución acuosa se estratifica con acetato de etilo, se en-

1 fría y se acidifica. Se separan las fases, y la capa acuosa
se somete a extracción con acetato de etilo. Las capas or-
gánicas secas se evaporan, dando el tosilato de cis-3-(α -
-t-butoxicarbonilamino-p-hidroxifenilacetamido)-4-oxo-2-ace
5 tidinilmetilo.

El anterior tosilato se hace reaccionar con NaI se-
guido por p-metoxibencil mercaptano, según el método del
Ejemplo 20, dando el derivado de p-metoxibenciltio, que se
escinde por el método del Ejemplo 24, dando cis-3-(α -t-bu
10 toxicarbonilamino-p-hidroxifenilacetamido)-4-oxo-2-mercapto
metilacetidina.

El anterior producto se hace reaccionar con bromopi-
ruvato de benzhidrido según el método del Ejemplo 43, y se
continúa la subsiguiente secuencia de reacción allí expues-
15 ta, dando el producto del título.

EJEMPLO 45

20 Acido 7 β -(2-tienilacetamido)-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabiccilo
[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico

La solución seca de 7 β -amino-6 α H-8-oxo-4-tia-1-aza-
biccilo [4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de tricloroetilo en
acetato de etilo, del Ejemplo 29, que se obtiene a partir
de 0,012 g del derivado de t-butoxicarbonilo, se trata con
25 0,2 ml de cloruro de 2-tienilacetilo y 0,2 ml de trietila-
mina. La reacción se agita 2 horas a temperatura ambiente,
y luego se diluye con solución de NaHCO₃. La capa orgánica
se separa, se lava con HCl 3N, se seca y se evapora, dando
el derivado de 7-tienilacetamido.

30 El anterior éster se trata con polvo de cinc y ácido

1 acético, según el método del Ejemplo 42, dando el producto del título.

EJEMPLO 46

5

Acido 7 β -fenoxiacetamido-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-2-carboxílico

La solución seca de 7 β -amino-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-2-carboxilato de tricloroetilo en acetato de etilo, del Ejemplo 29, se enfría hasta 0°C y se trata con un equivalente de cada uno de cloruro de fenoxiacetilo y trietilamina. Tras agitar una hora, la mezcla se lava con HCl diluido y salmuera. La fase orgánica se seca y evapora, dando el éster de tricloroetilo del producto del título.

El éster de tricloroetilo se trató con polvo de cinc y ácido acético, por el método dado en el Ejemplo 42, dando el producto del título.

20

EJEMPLO 47

Acido 7 β -metilsulfonilacetamido-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-2-carboxílico

Una solución de 200 mg (1 mmol) de 7 β -amino-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-2-carboxilato de tricloroetilo y 0,14 ml de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida se agita con 236 mg (1 mmol) del éster de N-hidroxisuccinimida de ácido metilsulfonilacético, durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se vierte en agua de hielo, y la solución resultante se somete a extracción con ace

30

1 tato de etilo. La fase acuosa se acidifica a pH 2 y se some
te a extracción con acetato de etilo. Los extractos secos
se evaporan, dando el éster, que se desbloquea como en el
Ejemplo 42 dando el producto del título.

5

EJEMPLO 48

Cuando el 7 β -amino-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo
[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de tricloroetilo se acila con
10 uno de los siguientes ácidos carboxílicos:

ácido α -formiloxifenilacético

ácido trifluorometilmercaptoacético

ácido metilmercaptoacético

ácido 2,2,2-trifluoroetilsulfinilacético

15

ácido cianoacético

ácido cianometilmercaptoacético

ácido cianometilsulfinilacético

ácido cianometilsulfonylacético

ácido α -carboxi-2-tienilacético

20

ácido α -carboxi-3-tienilacéticoácido α -sulfofenilacético

ácido 3-tienilacético

ácido 1-tetrazolilacético

25 usando el ácido o un derivado activado del mismo, todos los
cuales son conocidos en la técnica, y que tienen adecuada-
mente protegido cualquier grupo sensible o que interfiera,
según métodos de acilación conocidos tales como los expues-
tos en los Ejemplos 43, 44, 45 ó 47, seguida por elimina-
ción de todos los grupos protectores por métodos normales,
30 se obtiene el correspondiente ácido 7 β -acilamino-6 α H-8-

1 -oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico.

EJEMPLO 49

5 Cuando en el Ejemplo 44 se sustituye la N-t-butoxi carbonil-p-hidroxifenilglicina por ácido α -(N-t-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-3-fluorofenilacético o ácido α -(N-t-butoxicarbonilamino)-4-(t-butoxicarbonilmetilamino)fenilacético, se obtienen los siguientes compuestos:

10 ácido 7β -(α -amino-4-hidroxi-3-fluorofenilacetamido)-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico,

15 ácido 7β -(α -amino-4-carboximetilaminofenilacetamido)-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico.

EJEMPLO 50

20 Acido 7β -(α -carboxifenilacetamido)-6 α H-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico

25 Cantidades equimolares del éster de N-hidroxisuccinimidilo de ácido α -t-butoxicarbonilfenilacético, tosilato de cis-3-amino-4-oxo-2-acetidinmetilo, y trietilamina, se agitan juntas en dimetilformamida durante dos horas, a temperatura ambiente. La reacción se vierte en agua de hielo, y la solución acuosa se lava con acetato de etilo, se acidifica a pH 2 y se somete a extracción con acetato de etilo. Los extractos secos se evaporan, dando el tosilato de cis-3-(α -t-butoxicarbonilfenilacetamido)-4-oxo-2-acetidini-
30 metilo.

1 Cuando el tosilato del Ejemplo 44 se sustituye por el anterior tosilato, y se continúa la secuencia de ----- reacción allí expuesta, se obtiene el producto del título.

5 EJEMPLO 51

Cuando el ácido 7 β -amino-6 α H-3-metil-8-oxo-4-tia-
-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico se acila con áci
do 2-tienilacético, ácido fenoxiacético, ácido metilsulfo
10 nilacético, ácido α -formiloxifenilacético, ácido trifluoro
metilmercaptoacético, ácido 2,2,2-trifluoroetilsulfinilacé
tico, ácido cianoacético, ácido cianometilmercaptoacético,
ácido cianometilsulfinilacético, ácido cianometilsulfonila
cético, ácido α -carboxi-2-tienilacético, ácido α -carboxi-
15 -3-tienilacético, ácido α -sulfofenilacético, ácido 3-tie
nilacético, ácido 1-tetrazolilacético, ácido α -aminofenil
acético, ácido α -amino-p-hidroxifenilacético, ácido α -ami
no-4-hidroxi-3-fluorofenilacético, ácido α -amino-p-carboxi
metilaminofenilacético, o ácido α -carboxifenilacético, usa
20 do el propio ácido o un derivado activado del mismo, todos
los cuales son conocidos en la técnica, y que tienen adecua
damente protegidos cualesquiera grupos sensibles o que in
terfieran, según métodos de acilación conocidos tales como
los expuestos en los Ejemplos 43, 44, 45 ó 47, seguida por
25 eliminación de todos los grupos protectores por métodos nor
males, se obtiene el correspondiente ácido 7 β -acilamino-
-6 α H-3-metil-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-car
boxílico.

EJEMPLO 52

1
5
10
15
20
25

Cuando el ácido 7 β -amino-6 α H-3-acetoximetil-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico se acila con ácido 2-tienilacético, ácido fenoxiacético, ácido metil sulfonilacético, ácido α -formiloxifenilacético, ácido tri fluorometilmercaptoacético, ácido 2,2,2-trifluoroetilsulfonilacético, ácido cianoacético, ácido cianometilmercaptoacético, ácido cianometilsulfonilacético, ácido α -carboxi-2-tienilacético, ácido α -carboxi-3-tienilacético, ácido α -sulfofenilacético, ácido 3-tienilacético, ácido 1-tetrazolilacético, ácido α -aminofenilacético, ácido α -amino-p-hidroxifenilacético, ácido α -amino-p-carboximetilaminofenilacético, o ácido α -carboxifenilacético, usando el propio ácido o un derivado activado del mismo, todos los cuales son conocidos en la técnica, y que tienen adecuadamente protegidos cualesquiera grupos sensibles o que interfieran, según métodos de acilación conocidos tales como los expuestos en los Ejemplos 43, 44, 45 ó 47, seguida por eliminación de todos los grupos protectores por métodos normales, se obtiene el correspondiente ácido 7 β -acilamino-6 α H-3-acetoximetil-8-oxo-4-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico.

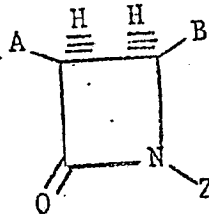
REIVINDICACIONES

30

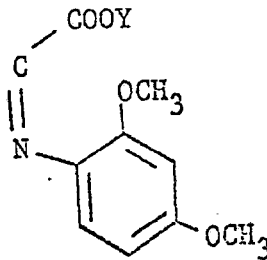
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los que se recogen

1 en las reivindicaciones siguientes:

1^a.- Procedimiento para preparar derivados de oxo-azetidina de fórmula:



10 donde A es N_3 ó $(R')_2N$, cada R' es hidrógeno o un grupo monovalente protector de amino que se puede eliminar, o bien, cuando ambos grupos R' se toman juntos, un grupo divalente protector que se puede eliminar, B es $COOY$. Y es alcoholo inferior y Z es hidrógeno o 2,4-dimetoxibencilo, que comprende: (1) hacer reaccionar un anhídrido mixto o derivado de haluro de ácido de ACH_2COOH con un compuesto de fórmula:



20 donde A e Y son como se han definido antes, y (2) eliminar opcionalmente el grupo 2,4-dimetoxibencilo.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, donde A es azido, ftalimido o 4,5-difenil-2-oxo-4-oxazolin-3-ilo.

25 3^a.- Procedimiento para preparar derivados de oxo-azetidina.

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

30

