



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 464.008	16 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 10-11-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 742.149	15-11-1976	EE.UU.

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

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS BETA-LACTAMAS MONOCICLICAS CON ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA"

71 SOLICITANTE (S)

SMITHKLINE CORPORATION (Hall-Huffman Case-Spain-)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, EE.UU.

72 INVENTOR (ES)

Ralph Floyd Hall y William Francis Huffman

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-67.443)

UNE A - 4 MOD. 3108

jga

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

5 JUL 1978

= = = = =

ANTECEDENTES

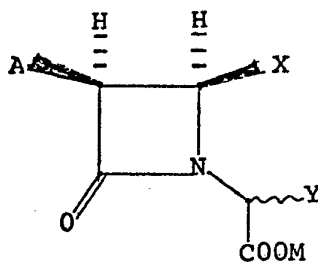
Los antibióticos de beta-lactamas son un grupo importante de compuestos en la lucha del hombre contra las enfermedades infecciosas. Las beta-lactamas más importantes son las penicilinas y las cefalosporinas que contienen otro sistema cíclico, ya sea tiaceno o tiazol, como una parte intrínca de la molécula total. En general, solamente las beta-lactamas bicíclicas tienen suficiente actividad antibacteriana para ser comercialmente útiles. Muchas de las beta-lactamas monocíclicas han sido reportadas en la literatura primariamente como productos de degradación de las penicilinas o cefalosporinas o como precursores sintéticos para las penicilinas y cefalosporinas. Sin embargo, la actividad biológica significativa no ha sido reportada para estas beta-lactamas monocíclicas. Las patentes de E.U.A. Nos. 3,943,123; 3,840,556 y 3,920,696, un artículo en J. Med. Chem. 18, 625 (1975) y

la patente alemana No.2437385, son ilustrativas de este punto. Una excepción a esta regla general es una beta-lactama monocíclica preparada por fermentación y reportada recientemente en J. Amer. Chem. Soc., 98, 3023 (1976).

Se ha descubierto ahora un nuevo sistema de beta-lactama monocíclica que se prepara mediante un método totalmente sintético y que posee buena actividad antibacteriana.

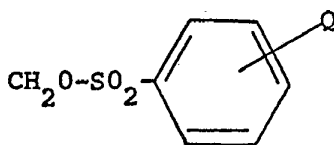
DESCRIPCION DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención están representados por la siguiente fórmula estructural:



Fórmula I

en donde A es amino, amino protegido o acilamino; X es CH_2 -halógeno



o $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{R}$; R es alquilo inferior; Q es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno; Y es SC-E o hidroxilo; E es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo o fenilo, no sustituido

o substituido con uno o dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno, y nitro; y M es hidrógeno, un grupo de éster protector de ácido carboxílico, o un catión farmacéuticamente aceptable.

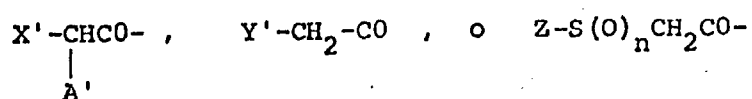
Los términos alquilo inferior, alquiltio inferior y alcoxi inferior utilizados dentro de esta descripción completa se refieren a grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. El término halógeno incluye fluor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos de la fórmula I en los cuales X es clorometilo, bromometilo o yodometilo y E es metilo o fenilo, son un grupo preferido.

Otro grupo preferido de compuestos es el de aquellos compuestos que tienen actividad antibacteriana. Este grupo de compuestos es el de aquellos de la fórmula I en donde A es acilamino, Y es SCOE y M es hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable.

Dentro del término acilamino, acilo se refiere a cualquier grupo acilo usado dentro de la técnica de las cefalosporinas y penicilinas semisintéticas. Se establecen ejemplos de muchos de estos grupos bien conocidos en "Cephalosporins and Penicillins" ("Cefalosporinas y Penicilinas"), ed. Flynn, Academic Press 1972; patente de E.U.A. No. 3,953,424 y 3,953,436. Los grupos acilo preferidos están representados

por las fórmulas generales:



en donde X' es tienilo, furilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, fenilo o fenilo substituido con uno o dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroximetilo, halógeno, nitro, amino, aminometilo, mercapto, alquiltio inferior, trifluorometilo, ureido, formamido, y carboximetilamino; A' es amino, hidroxilo, formiloxi, carboxilo, sulfo o (cuando el hidrógeno alfa está ausente) metoxiimino u oxiiimino; Y' es ciano, azido, fenilo, fenoxi, 2-aminometilfenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene carbono y 1 a 4 átomos heterogéneos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; Z es fenilo, piridilo, alquilo inferior, trifluorometilo, trifluoroetilo, o cianometilo; y n es 0, 1 o 2.

Los heterociclos de 5 o 6 miembros incluyen tienilo, furilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, sidnona, piridilo, pirimidilo y similares. Cada grupo heterocíclico puede ser insubstituido o substituido con uno o dos substituyentes seleccionados de alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, alcoxi inferior, arilo tal como fenilo, aralquilo inferior y similares.

Los grupos acilo particularmente preferidos incluyen los siguientes ejemplos:

fenilacetilo

alfa-hidroxifenilacetilo

alfa-formiloxifenilacetilo

alfa-aminofenilacetilo

alfa-amino-4-hidroxifenilacetilo

alfa-amino-4-hidroxi-3-fluorofenilacetilo

trifluorometilmercaptoacetilo

metilmercaptoacetilo

metilsulfonilacetilo

2,2,2-trifluoroetilsulfonilacetilo

cianoacetilo

cianometilmercaptoacetilo

alfa-carboxi-2-tienilacetilo

alfa-carboxi-3-tienilacetilo

alfa-carboxifenilacetilo

alfa-sulfonilacetilo

3-sidnonacetilo

2-tienilacetilo

1-tetrazolilacetilo

fenoxiacetilo

4-pirimidilmercaptoacetilo

(2-aminometilfenil)acetilo

sin-alfa-metoxiimino-(2-furil)acetilo

alfa-oxiiminofenilacetilo

2,6-dimetoxibenzoílo

El término "un grupo de éster protector de ácido carboxílico" se refiere a aquellos grupos de éster que se emplean comúnmente para bloquear o proteger la funcionalidad de ácido carboxílico mientras se realizan reacciones sobre otros grupos funcionales dentro de la molécula. El término ha adquirido un significado definido dentro de las técnicas de la química de las beta-lactamas y la química orgánica y en la técnica se conocen muchos grupos útiles dentro de este término. Estos grupos protectores son conocidos por la facilidad con la cual pueden desdoblarse para regenerar el grupo de ácido carboxílico. El desdoblamiento puede efectuarse por métodos conocidos, incluyendo métodos hidrolíticos y de hidrogenación.

Los grupos de éster protectores incluyen alquílico inferior tales como metílico, 2,2,2-tricloroetílico, beta-yodoetílico, ter-alquílico de C_4-C_6 , tales como t-butílico, ter-alquénílico de C_5-C_7 , ter-alquinílico de C_5-C_7 , alcanoilmetílico de C_1-C_6 , N-ftalimidometílico, benzoilmetílico, halogenobenzoilmetílico, metilbenzoilmetílico, metansulfonilbenzoilmetílico, fenilbenzoilmetílico, bencílico, p-nitrobencílico, p-metoxibencílico, benzhidrílico, tritílico, trimetilsilílico, trietilsilílico y similares. La selección de dicho grupo éster que va a utilizarse queda dentro de la habilidad de todo experto en la técnica. Los factores que se con-

sideran incluyen las condiciones de reacción subsecuentes que debe soportar el grupo y las condiciones que son deseables para separar el éster protector. Los grupos que se separan por tratamiento con ácido trifluoroacético, hidrogenación o polvo de zinc y ácido acético han sido preferidos en la técnica cuando se fusiona una beta-lactama a un anillo de seis miembros, y se encuentra que son particularmente útiles en esta invención. La selección del grupo protector no es crítica para la presente invención, ya que la novedad de la presente invención reside en el nuevo núcleo monocíclico y no en los sustituyentes de éster.

"Amino protegido" es un término bien conocido en la técnica. Se refiere a grupos amino que han sido enmascarados por otro grupo a modo de protegerlos durante las reacciones químicas subsecuentes y entonces el grupo enmascarador puede separarse para generar de nuevo la porción amino deseada. Se conocen y usan muchos grupos para este propósito dentro de las técnicas de síntesis de penicilina, cefalosporina y péptidos. Incluyen ejemplos de éstos, t-butoxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, tritilo, aducto de acetoacetato de metilo y similares, que son grupos protectores monovalentes. Los grupos protectores divalentes incluyen ftaloílo, succinilo, maleílo, y el grupo de 4,5-difenil-4-oxazolin-2-ona. La preparación y separación del grupo

de 4-oxazolin-2-ona se enseña en la técnica; J. Org. Chem. 38 3034 (1973). La selección del grupo protector depende de varios factores, incluyendo las condiciones de reacción química subsecuentes y las condiciones deseadas para la separación del grupo protector. Sin embargo, esta selección queda dentro de la habilidad común de todo experto en la técnica. De nuevo, la selección del grupo amino protector no es crítica para la presente invención por las mismas razones dadas anteriormente con respecto al grupo protector de carboxilo.

La definición anterior de grupos de protección de amino y de carboxilo no se destina a ser exhaustiva. Una persona experta en la técnica conoce el propósito de estos grupos y es capaz de seleccionar apropiadamente de los grupos conocidos y descritos en la técnica. Muchos artículos y textos han descrito el objeto de los grupos reactivos protectores, por ejemplo, J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Grupos Protectores en la Química Orgánica), Plenum Press, 1973.

El término "catión farmacéuticamente aceptable" es también un término bien conocido en la técnica. Se conocen y usan muchas bases para preparar sales de ácidos carboxílicos para formulaciones farmacéuticas. Estas sales tienen propiedades mejoradas, tales como solubilidad, sobre los ácidos libres. Incluyen ejemplos de cationes útiles los metales alcali

nos tales como sodio y potasio, metales alcalino-térreos y cationes amonio de bases de amina inorgánica u orgánica. Estas sales se preparan por métodos normales a partir de la base y el ácido carboxílico apropiados.

Se incluyen también dentro del alcance de esta invención las sales de otras porciones de ácido o base presentes en los compuestos, por ejemplo, dentro del grupo acilo o cuando A es amino. Las sales de porciones de base se preparan de ácidos inorgánicos y orgánicos bien conocidos, usados en el campo tales como ácidos maléico, fumárico, acético, propiónico, tartárico, cítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico y fosfórico, y similares. Estas sales se preparan todas mediante métodos normales conocidos y usados en la técnica y fácilmente evidentes para aquellos expertos en la misma.

Los compuestos de esta invención pueden existir en la forma de hidrato o solvato. La cantidad de agua o solvente puede variar. Estas varias formas de los compuestos de esta invención son también parte de la invención descrita y reivindicada en la presente.

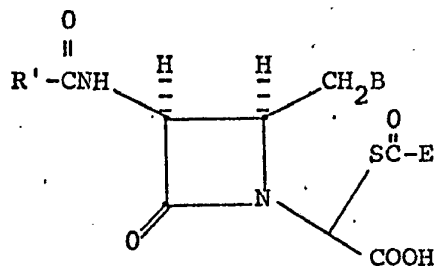
Los compuestos de esta invención en los cuales A es acilamino y M es hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable, tienen actividad antibacteriana contra organismos Gram-positivos y Gram-negativos. Las concentraciones inhibidoras mínimas (CIM) contra una variedad de bacterias se muestran en

el cuadro 1 para compuestos representativos. Se incluyen los datos para un agente antibacteriano normal, cefalotina. La actividad antibacteriana es también observada cuando los compuestos se prueban en una prueba de tamizado normal in vivo.

CUADRO I

Compuesto (véase Cuadro II para la estructura)	CONCENTRACION INHIBIDORA MINIMA (ug/ml)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	200	3.1	200	100	50	50	12.5	2.5	12.5	—	<	>	>	50	50
2	200	12.5	200	50	25	25	3.1	12.5	3.1	6.3	200	100	200	50	25
3	25	25	200	200	200	100	50	100	50	25	200	200	200	100	100
4	200	3.1	200	50	6.3	12.5	1.6	3.1	0.8	3-1	200	50	50	12.5	6.3
5	200	3.1	200	100	3.1	6.3	1.6	3.1	1.6	1.6	200	200	100	12.5	6.3
6	200	12.5	200	100	25	50	12.5	25	6.3	12.5	200	200	200	100	50
7	200	50	200	200	100	100	50	50	100	50	200	200	200	200	100
8	200	50	200	200	25	50	6.3	12.5	1.1	6.3	200	200	200	25	50
9	200	100	200	100	6.3	12.5	6.3	12.5	1.6	6.3	200	50	50	6.3	6.3
10	200	100	200	100	100	100	50	50	50	50	200	50	200	50	50
11	200	100	200	100	100	100	100	100	50	100	200	100	200	100	100
12	200	100	200	200	6.3	6.3	1.6	6.3	1.6	6.3	200	6.3	6.3	6.3	3.1
Cefalotina	0.2	0.2	50	12.5	6.3	6.3	1.6	1.6	0.8	3.1	200	200	200	12.5	6.3

CUADRO II



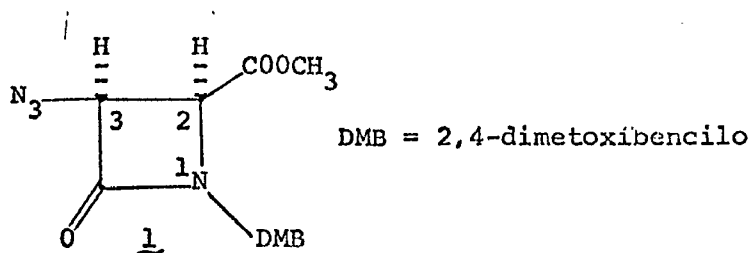
<u>Compuesto</u>	<u>R'</u>	<u>B</u>	<u>E</u>
1	$C_6H_5OCH_2$	I	CH_3
2	$C_6H_5CH_2$	Br	CH_3
3	$2,6-(CH_3O)_2C_6H_3$	Br	CH_3
4	Tienil- CH_2	I	CH_3
5	Tienil- CH_2	Br	CH_3
6	Tienil- CH_2	Cl	CH_3
7	Tienil- CH_2	OTs	CH_3
8	Tienil- CH_2	I	C_6H_5
9	$C_6H_5CH(OH)$	I	CH_3
10	$C_6H_5CH(NH_2)$	I	CH_3
11	$C_6H_5CH(NH_2)$	Br	CH_3
12	$C_6H_5CH(COOH)$	Br	CH_3

Los compuestos activos o sus sales pueden formularse a composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas en mamíferos de sangre caliente tales como el hombre. Por ejemplo, las sales de los compuestos activos pueden disolverse en agua estéril, salina estéril normal y similares, para dar una formulación farmacéutica líquida que puede administrarse parenteralmente al individuo. Los compuestos pueden también formularse a formas adecuadas para administración oral de la misma manera que las penicilinas y cefalosporinas orales. Las dosis diarias dependen de varios factores, incluyendo la severidad de la infección y la edad y el peso del individuo. En general, las dosis diarias varían de aproximadamente 1 a 5 g que pueden dividirse en dosis unitarias menores, si así se desea.

Los compuestos de esta invención en los cuales A es amino o amino protegido y/o M es un grupo de éster protector de ácido carboxílico, son útiles como intermediarios para la preparación de los compuestos activos. Cuando A es amino protegido, la separación del grupo protector da el grupo amino libre que puede acilarse para dar, después de separación de cualesquiera grupos protectores, los agentes antibacterianos.

Los compuestos dentro de esta invención en los cuales Y es hidroxilo son también útiles como intermediarios para la preparación de los agentes antibacterianos descritos en la presente.

Los compuestos de esta invención son beta-lactamas monocíclicas, novedosas, que se preparan mediante una ruta totalmente sintética. El material de partida clave es cis-1-(2,4-dimetoxibencil)-3 azido-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo (1). Este compuesto se prepara con buen rendimiento.



a través de una reacción de ciclización de ceteno-imina.

Es fácilmente evidente que la conversión del compuesto 1 a los compuestos de la fórmula I involucra la modificación de los substituyentes en las posiciones 1, 2 y 3. En los esquemas I, II y III se delinean tres enfoques diferentes para realizar estas modificaciones. Sin embargo, toda persona experta en la técnica apreciará también que estas modificaciones pueden ser realizadas a través de una variedad de métodos y en varias secuencias.

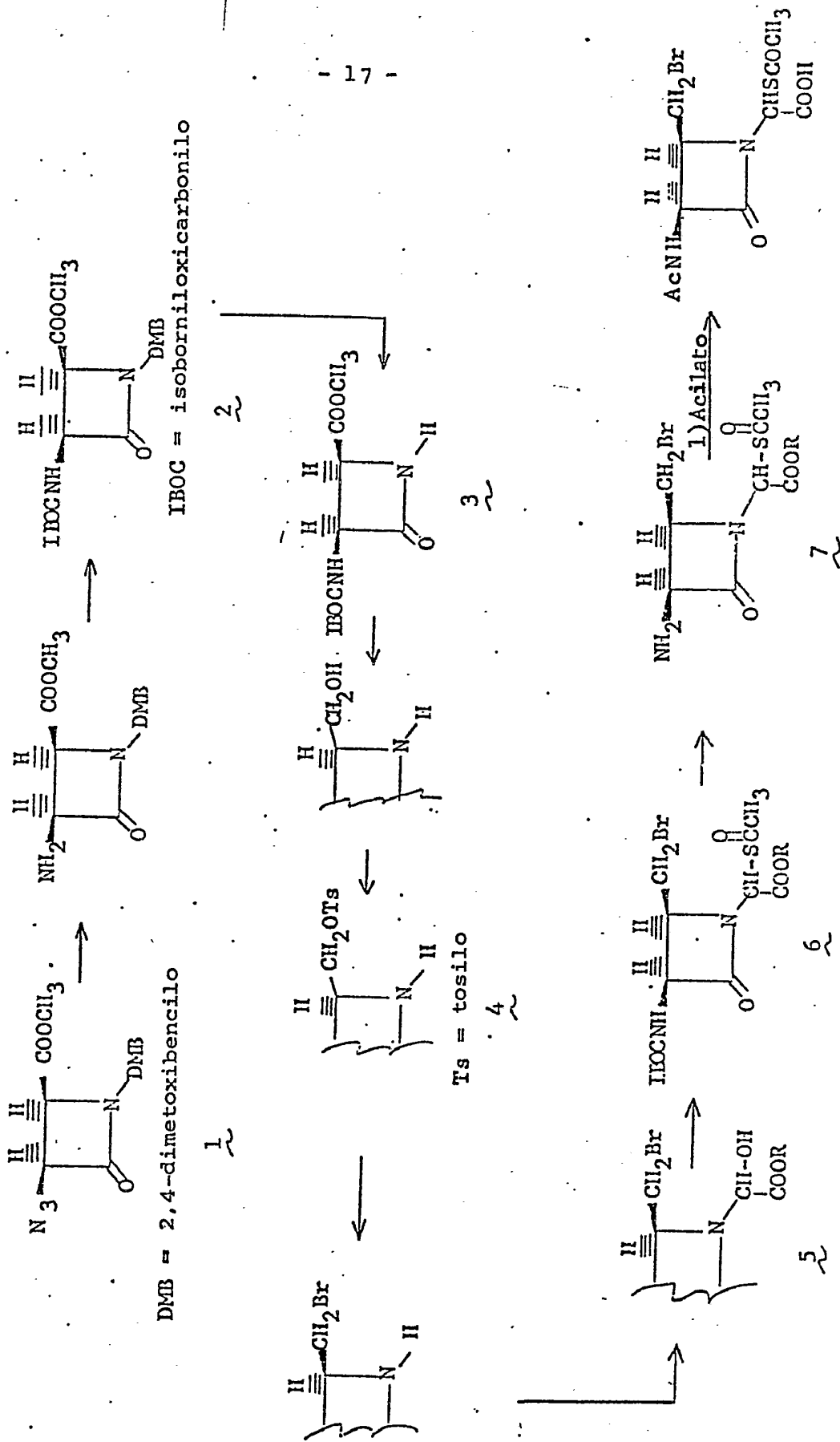
La secuencia de reacción establecida en el esquema I involucra primero la reducción de la porción azido del compuesto 1 a un grupo amino. La reducción puede efectuarse por métodos catalíticos o químicos tales como zinc y ácido acético. El grupo amino se bloquea con un grupo protector. Los gru

pos protectores preferidos en esta secuencia de reacciones son aquellos que se separan por tratamiento con ácido trifluoroacético. Incluyen ejemplos de tales grupos los grupos isoborniloxicarbonilo y t-butoxicarbonilo. El uso de isoborniloxicarbonilo como grupo protector de amino se describe en Chem. Pharm. Bull., 20, 1017 (1972). El derivado amino protegido 2 se trata con un agente productor de radical hidroxilo, tal como persulfato de potasio, que desdobla el grupo dimetoxibencilo para dar el derivado 3. La reducción del grupo éster con borohidruro de sodio da el alcohol que se trata con un cloruro de bencensulfonilo substituido, por ejemplo cloruro de tosilo, o con un cloruro de alcansulfonilo, por ejemplo cloruro de mesilo para dar el derivado de sulfonato 4.

El compuesto 4 se trata con una sal halogenuro tal como LiBr, NaI, o LiCl para dar el derivado halogenado. La adición de un pester de ácido glioxílico da el compuesto alcohólico 5. Los ésteres bencílico, metílico o etílico que se hidrolizan con base débil o benzhidril (difenilmetilo) que se desdobla mediante ácido trifluoroacético, son particularmente útiles. La reacción de adición puede efectuarse mediante catálisis ácida con trifluoruro de boro y similares, o un método de adición aniónica que involucra generar el anión de nitrógeno de la beta-lactama por tratamiento con una base fuerte tal como butilo de litio. El tratamiento del compuesto 5 con

cloruro de tionilo y después con la sal de un ácido tiolcarboxílico tal como tiolacetato de potasio da 6. La separación del grupo protector de amino por tratamiento con ácido trifluoroacético da el compuesto 7 en donde R es un grupo éster protector o hidrógeno, cuando el grupo éster protector es uno que es separable con ácido trifluoroacético, tal como benzhidrido.

ESQUEMA I



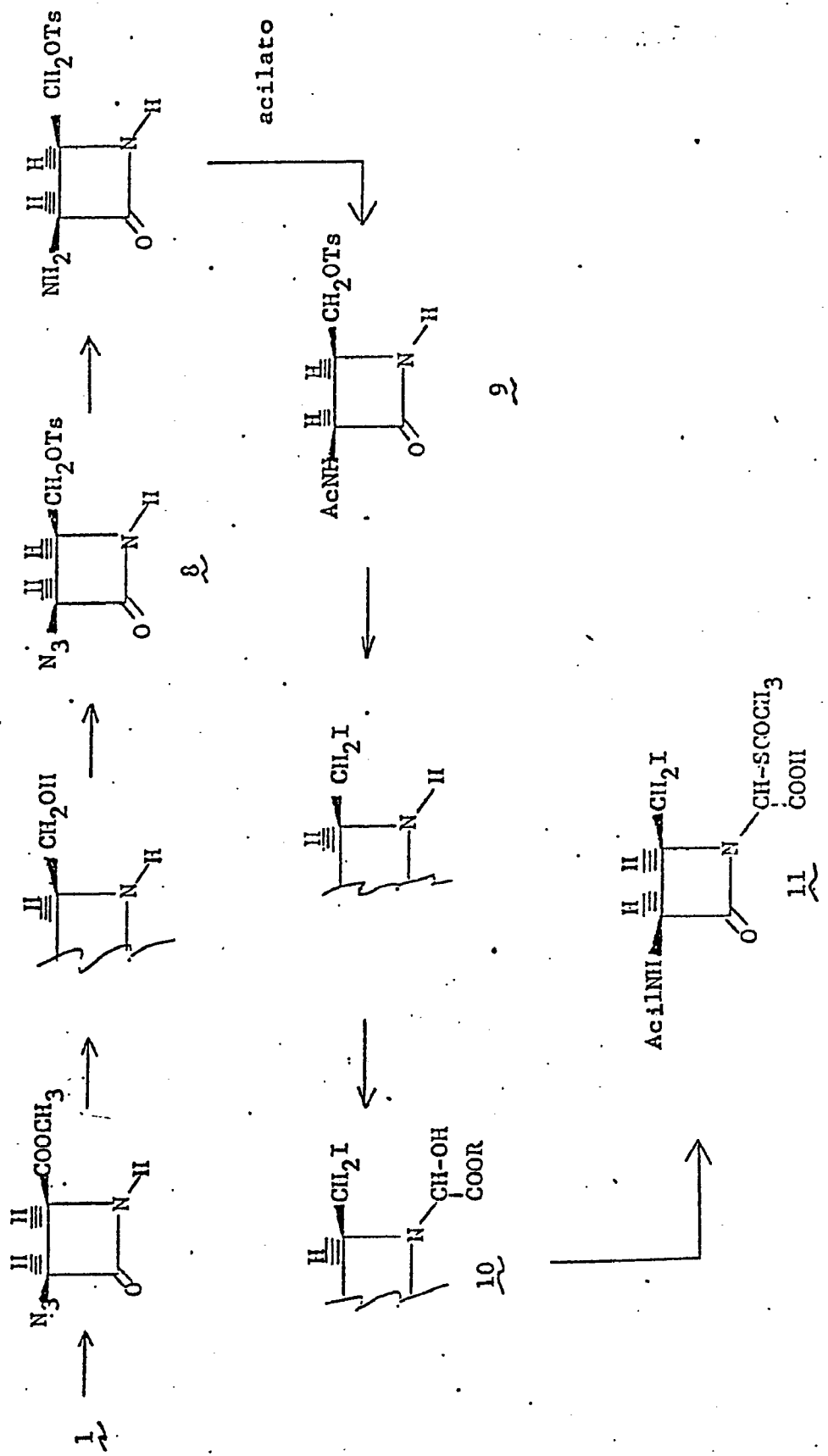
La acilación del compuesto 7 mediante métodos normales, seguida por separación de cualesquiera grupos protectores, da los compuestos antibacterianos de esta invención.

Los compuestos activos en los cuales X de la fórmula I son los substituyentes metilentalquilo o arilsulfonato pueden prepararse como se delineó en el esquema I, por eliminación de la reacción de desplazamiento de la sal halogenuro; es decir, el derivado de sulfonato 4 se hace reaccionar con un éster glioxilato y el producto es llevado hacia adelante como se describió anteriormente.

Una secuencia de reacciones alternativa para preparar los compuestos activos se ilustran en el esquema II. La azido-beta-lactama 1 se convierte al compuesto 8 por separación del grupo metoxibencilo, reducción del éster al alcohol y conversión del alcohol al derivado de sulfonato, tal como el p-toluensulfonato. Estas tres reacciones usan los mismos procedimientos generales que se establecen anteriormente en la discusión del esquema I. El grupo azido del compuesto 8 se reduce por hidrogenación química o catalítica para dar la amino-beta-lactama que se acila con la porción acílica deseada para dar 9. El desplazamiento del substituyente sulfonato con el ion halogenuro seguido por condensación con un éster de ácido glioxílico, ambos mediante los procedimientos dados anteriormente, producen el derivado 10. La conversión del grupo hidroxilo en 10 a cloro se efectúa por tratamiento con clo-

ruro de tionilo o un reactivo similar. El derivado clorado se hace reaccionar con una sal de un ácido tiolcarboxílico tal como tiolacetato de potasio para dar, después de separación de cualesquiera grupos protectores por métodos normales, los compuestos activos tales como 11. De nuevo, si se desea un derivado 2-metilsulfonato, la reacción de desplazamiento de halogenuro se omite de la secuencia.

ESQUEMA II



El esquema III presenta otra secuencia de reacciones que difieren de aquellas presentadas en los esquemas I y II en que el grupo azido no se reduce a un grupo amino sino hasta que se han completado las modificaciones deseadas en las posiciones 1 y 2. Por lo tanto, el compuesto 8 se convierte al compuesto 12 por reacciones previamente delineadas con respecto a los esquemas I y II. El grupo acilo se reduce a un derivado amino que se acila con el grupo acilo deseado. Cualesquiera grupos protectores se separan por métodos normales para dar los agentes antibióticos novedosos.

La acilación de los compuestos de 3-amino-2-azetidina de esta invención se efectúa por métodos normales. El grupo de ácido carboxílico que será el grupo carbonilo de la porción acílica se activa por métodos conocidos, incluyendo anhídridos mixtos, ésteres activados, y halogenuros de ácido. Además, el uso de reactivos de copulación tales como dicitclohexildicarbodiimida y carbonildimidazol es un método de acilación posible. Durante la acilación, cualquier grupo sensible en la porción acílica, por ejemplo hidroxilo, amino o carboxilo, puede protegerse por medio de un grupo protector normal tal como aquellos descritos previamente. En el momento apropiado, que fue sugerido en la discusión anterior de la preparación de estos compuestos o en otro momento que sea fácilmente evidente para todo experto en la técnica, el grupo protector puede ser separado.

La porción de cadena lateral ligada al nitrógeno del anillo de beta-lactama contiene un carbono asimétrico, dando lugar así a isómeros ópticos. Además, el sistema de anillo de beta-lactama se forma como una mezcla de los isómeros ópticos d y l. La separación de los isómeros es posible por métodos normales de cristalización fraccionada. Debe comprenderse que cada diastereómero separado así como las mezclas diastereoméricas quedan dentro del alcance de esta solicitud.

Varias cadenas laterales acíclicas que son particularmente útiles contienen también un átomo de carbono asimétrico. Debe comprenderse que cada isómero óptico separadamente y también como mezclas de isómeros, cae dentro del alcance de esta invención. Se ha encontrado que el isómero D es particularmente útil y, por lo tanto, es un isómero preferido como con los compuestos que contienen fenilglicilo o mandeliamino.

Los materiales de partida necesarios para preparar los compuestos se encuentran comercialmente disponibles, se preparan por métodos conocidos o se describen en la presente.

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar los métodos generales de preparación de los compuestos de esta invención a todo experto en la técnica y no deben interpretarse como limitativos de su alcance. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

PREPARACION 1

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

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°, se le agrega una solución de 10.05 g (0.114 moles) de glioxilato de metilo en 20 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche (15 horas) y después se filtra,

y los solventes se separan al vacío para producir la imina como una goma de color anaranjado obscuro.

PREPARACION 2

Cloroformiato de isobornilo

En un matraz purgado con argón, se colocan 82 ml (100 milimoles) de fosgeno al 12.5% en solución en benceno y 100 ml de éter. La solución se enfría a 0° bajo argón y se trata gota a gota durante un período de 1 hora con una solución de 11.7 g (76 milimoles) de dl-isoborneol y 6.7 ml (83.7 milimoles) de piridina en 50 ml de éter. La solución se deja calentar a temperatura ambiente, se agita 2.5 horas, y después se filtra. El sólido se lava con éter y el filtrado se evapora al vacío para dar 15.25 g de producto.

PREPARACION 3

Cis-3-azido-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo (1)

Método A:

A una solución de 15.1 g (0.149 moles) de ácido azidoacético en 130 ml de cloruro de metileno anhidro a 0° (baño de hielo) se le agregan gota a gota 21 ml (0.15 moles) de anhídrido trifluoroacético. Esta mezcla se agita a 0° durante 15 minutos y después se agregan gota a gota 20.8 ml (0.15 moles) de trietilamina. La agitación se continúa durante 45 minutos

más y después se transfiere la mezcla de reacción completa bajo argón a un embudo de adición que se enfría externamente mediante hielo seco. El embudo de adición se conecta a un matraz que contiene la imina de la Preparación 1, 200 ml de cloruro de metileno anhidro, y 20.8 ml (0.15 moles) de trietilamina. La solución del anhidrido mixto se agrega gota a gota del embudo de adición a la solución de imina a 0°. La agitación se continúa a 0° durante 1 hora y después la mezcla de reacción obscura se transfiere a un embudo de separación y se lava con agua, NaHCO_3 acuoso y salmuera, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Los solventes se separan al vacío y el residuo se cromatografía sobre 300 g de gel de sílice (70-230 mallas) produciendo un sólido blanquecino que se purifica ulteriormente por trituración con éter para dar 14.45 g (45%) del producto del título como un sólido blanco; ccd: benceno: acetato de etilo (1:1), gel de sílice GF, $R_f = 0.64$. La recristalización en acetato de etilo-hexano produce una muestra analítica, p.f. 82-84°.

Método B:

Una solución de 1.6 g (9.55 milimoles) de dimetoxibencilamina en 5 ml de cloruro de metileno se agrega rápidamente a 0° a una solución de 1.06 g (10 milimoles) de glioxilato de metilo recientemente destilado en 15 ml de CH_2Cl_2 . Ocurrió una ligera exoterma y aparecieron gotas de agua. Se agregaron 5 g de sulfato de magnesio y la mezcla se agitó a 0° durante

2 horas. Se agregó 1 g de sulfato de magnesio fresco, el sulfato de magnesio se separó por filtración bajo argón y se lavó con un mínimo de cloruro de metileno.

A una solución de 3.8 g (36 milimoles) de ácido azidoacético (bombeado con alto vacío durante 3 horas) en 125 ml de cloruro de metileno, se le agregan 10.6 ml (76 milimoles) de trietilamina con enfriamiento. Se agregan 3 g de sulfato de magnesio, la mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, se filtra bajo argón y se lava con 25 ml de cloruro de metileno.

La solución de ácido azidoacético se agrega a 0° a la imina, se añade suficiente cloruro de metileno para llevar el volumen total a 200 ml, la solución se enfría a 0° bajo argón y se añaden lentamente 5.3 ml (38 milimoles) de anhídrido trifluoroacético durante 30 minutos, con agitación vigorosa y enfriamiento. La mezcla se agita durante 1 hora a 0°, se deja calentar a temperatura ambiente; se transfiere 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 filtrado se trata nuevamente dos veces con carbón vegetal y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en un mínimo de éter y se almacena a -20° para permitir la cristalización. La masa cristalina se aísla y se lava con éter frío para dar 1.9 g (64%) del producto, p.f. 79°-80.5°.

Método C:

Una solución de 1.6 g de 2,4-dimetoxibencilamina en 15 ml de cloruro de metileno se agita con un exceso de sulfato de magnesio y después se hace reaccionar con 1.05 g de glicilato de metilo en 2 ml de cloruro de metileno a 25° (temperatura ambiente) durante la noche. La mezcla se filtra, se separa y se desgasifica con argón.

Una solución de 1.5 g de ácido azidoacético en 25 ml de cloruro de metileno se enfría a 0° y después se hace reaccionar con 1.3 ml de cloruro de oxalilo con 1.2 ml de piridina en 3 ml de cloruro de metileno a 0°. Se hace pasar argón a través de la mezcla, que se agita durante 1 hora.

La imina anterior se recoge en 20 ml de cloruro de metileno con 4.15 ml de trietilamina. La solución de cloruro de azidoacetilo se agrega gota a gota a 0°. Después de 1 hora a 0°, la mezcla se lava con agua, solución de bicarbonato de sodio, y salmuera, se seca y se separa. Después de pasar sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno, el rendimiento es de 1.31 g del compuesto deseado.

PREPARACION 4

Tosilato de cis-3-azido-4-oxo-2-azetidínilmétilo

Se hace reaccionar cis-3-azido-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo con persulfato de potasio y fosfato monoácido de sodio de conformidad con el proce-

dimiento del ejemplo 4 para dar cis-3-azido-4-oxoacetidin-2-carboxilato de metilo. El éster metílico de este producto se reduce por tratamiento con borohidruro de sodio de conformidad con el procedimiento del ejemplo 5 para dar el derivado de alcohol metílico. El alcohol se convierte al compuesto del título por tratamiento con cloruro de p-toluensulfonilo de conformidad con el procedimiento del ejemplo 6; p.f. 77-78°.

EJEMPLO 1

cis-1-(2,4-dimetoxibencil)-3-amino-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo

Una mezcla que contiene 10 g (0.312 moles) de cis-1-(2,4-dimetoxibencil)-3-azido-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo, 1 g de paladio sobre carbono al 10%, y 200 ml de etanol, se hidrogena durante 2 horas a 40-45°, a 4.22 kg/cm² de hidrógeno. La mezcla de reacción se deja enfriar a 25° y después se filtra a través de un filtroayuda. Después de separar los solventes al vacío, se obtiene una goma amarilla, transparente, del producto del título.

EJEMPLO 2

Cis-3-t-butoxicarbonilamino-2-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo

Una solución de 5.5 g (18.8 milimoles) de cis-3-amino-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo en 100 ml de tolueno seco, se enfría -78°; se agregan 2.5 ml (18.8 milimoles) de trietilamina, seguidos por adición rápida de 35 ml (42 milimoles) de una solución al 12% de fosgeno en benceno. La mezcla se agita durante 15 minutos a -78°, 3 horas a -45° (acetónitrilo-hielo seco), y después se calienta a temperatura ambiente y se concentra a la mitad de su volumen al vacío. A la solución resultante se le agregan 50 ml de t-butanol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se separan al vacío, el residuo se diluye con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se transfiere a un embudo de separación y se lava con NaHCO₃ al 5%, HCl al 5% y salmuera; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. La recristalización del producto cristalino, crudo, produce 3.8 g (52%) del compuesto del título. La recristalización en éter da una muestra analítica.

EJEMPLO 3

Cis-3-isoborniloxicarbonilamino-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo (2)

Una solución de 11.5g (53.7 milimoles) de cloroformiato de isobornilo en 75 ml de cloruro de metileno, se enfría a -78° en un matraz purgado con argón. A esta solución se le agrega gota a gota una mezcla de 7.75 g (26.3 milimoles) del producto 3-amino del ejemplo 1 y 3.4 g (26.3 milimoles) de diisopropiletilamina en 150 ml de metileno durante un período de 1.5 horas, con enfriamiento a -78° . La reacción se agita a -78° durante 1 a 3 horas y después se deja reposar durante la noche a -25°C . A la solución se le agregan 10 ml de H_2SO_4 normal frío y el solvente orgánico se separa. El residuo se disuelve en acetato de etilo que se lava después con dos porciones de H_2SO_4 normal frío, dos porciones de NaHCO_3 acuoso y NaCl saturado. La solución secada se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 0% a 15% de acetato de etilo en cloruro de metileno como eluyente, para dar 9.7 g de producto.

EJEMPLO 4

Cis-3-isoborniloxicarbonilamino-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo (3)

Una solución desgasificada de 4.75 g (10 milimoles)

del producto del ejemplo 3 en 128 ml de acetonitrilo, se calienta a reflujo. A la solución a reflujo se le agrega en seis porciones, durante un período de 1 hora, una solución desgasificada de 10.81 g (40 milimoles) de $K_2S_2O_8$ y 5.36 g (20 milimoles) de $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ en 200 ml de agua. Cuando el análisis de ccd indica que la reacción es completa, la solución se enfría, los solventes orgánicos se evaporan al vacío y, después de la adición de agua, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos secados se concentran y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en benceno como eluyente para dar 2.57 g (79%) del compuesto del título.

EJEMPLO 5

Alcohol cis-3-isoborniloxicarbonilamino-4-oxo-2-azetidínico metílico

Una solución de 2.5 g (7.7 milimoles) del producto del ejemplo 4 en 150 ml de tetrahidrofurano y 17 ml de agua bajo argón, se enfría a 0° y se trata con una solución de 582 mg (15.4 milimoles) de $NaBH_4$ en 40 ml de agua fría. La reacción se agita durante 1 a 2 horas a 0° y después a -25° durante la noche. El exceso de reactivo se destruye mediante la adición de 2 ml de ácido acético glacial. El solvente orgánico se separa, se agrega agua adicional y la solución acuosa

sa se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan solución salina, se secan y se evaporan a un residuo que se recristaliza en acetato de etilo/éter/hexano; 1.42 g (63%), p.f. 152.5-154°.

EJEMPLO 6

Tosilato de cis-3-isoborniloxycarbonilamino-4-oxo-2-azetidilmetilo (4)

Una solución de 1.185 g (4 milimoles) del producto alcohólico del ejemplo 5 en 7 ml de piridina bajo argón, se enfría a 0° y después se agregan 1.525 g (8 milimoles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 2.4 ml de piridina. La reacción se agita a 0° hasta que el análisis de ccd indica que la reacción se completa. A la mezcla se le agregan 0.38 ml de ácido láctico al 85%. Después de agitar durante 1 hora a 0°, la reacción se vierte en acetato de etilo y la solución resultante se lava dos veces con agua, cada uno de los siguientes: H_2SO_4 normal, $NaHCO_3$ saturado, y $NaCl$ saturado. La solución secada se evapora para dar el producto del título, 2 g (100%).

EJEMPLO 7

Bromuro de cis-3-isoborniloxicarbonilamino-4-oxo-2-azetidínilmetilo

A una mezcla de 326 mg (3.75 milimoles) de LiBr en 4.5 ml de dimetilformamida seca, se le agregan 338 mg (0.75 milimoles) del tosilato del ejemplo 6. La mezcla se desgaseifica con argón y se calienta a 60° durante 4 horas. La reacción se vierte en acetato de etilo y se lava bien con agua y NaCl saturado. La solución secada se evapora para dar un rendimiento del 75% del compuesto del título.

EJEMPLO 8

Alfa-(cis-3-isoborniloxicarbonilamino-2-bromometil-4-oxo-1-azetidínil)-alfa-hidroxiacetato de benzhidrilo (5)

El compuesto bromado del ejemplo 7 (800 mg, 2.23 milimoles) se disuelve en 20 ml de tetrahidrofurano, se enfría a -78° bajo argón, y se trata con 1.22 ml (2.4 milimoles) de butilo de litio 1.97M en hexano. Después de agitar durante 30 minutos a -78°, se agrega una solución de 577 mg (2.4 milimoles) de glioxilato de benzhidrilo en 5 ml de tetrahidrofurano. La reacción se agita durante 2 horas a -78°, se enfría con una solución de NaH_2PO_4 fría, y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con salina, se se-

can y se evaporan para dar el producto del título.

EJEMPLO 9

(cis-3-isoborniloxicarbonilamino-2-bromometil-4-oxo-1-azetidil)tioacetoxiacetato de benzhidrilo (6)

A una solución fría (-10° con CCl₄/hielo seco) de 943 mg (1.57 milimoles) del producto del ejemplo 8 en 20 ml de tetrahidrofurano seco, bajo argón, se le agregan 161 mcl (2 milimoles) de piridina, y después 144 mcl (2 milimoles) de cloruro de tionilo. La solución se agita a -10° durante 15 minutos y después se añade una solución de 228 mg (2 milimoles) de tiolacetato de potasio en 20 ml de dimetilformamida. Después de agitarlo durante 2 horas a -10°, el tetrahidrofurano se separa al vacío y el residuo se vierte en acetato de etilo. La solución se lava con agua y cloruro de sodio, se seca, y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 25 g de gel de sílice con un gradiente de eluyente de 0 a 25% de acetato de etilo en cloruro de metileno, para dar el producto, rendimiento de 44%.

EJEMPLO 10

Acido (cis-3-amino-2-bromometil-4-oxo-1-azetidil)tioacetoxiacético (7)

El producto del ejemplo 9 (195 mg, 0.3 milimoles) y

160 mcl (1.48 milimoles) de anisol se combinan, se enfrían a 0°, y después se tratan con 6 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agita y se enfría durante 1 hora y el ácido trifluoroacético se separa al vacío. Se agrega éter al residuo y la sal trifluoroacetato del compuesto del título, que precipita, se recoge y se seca bajo vacío.

EJEMPLO 11

Cuando se substituyen los derivados de isoborniloxi-carbonilamino en los ejemplos 4 a 9 por el derivado de t-butoxicarbonilamino del ejemplo 2, se obtienen los correspondientes derivados de t-butoxicarbonilamino. El tratamiento de (cis-3-t-butoxicarbonilamino-2-bromometil-4-oxo-1-azetidínil) tioacetato de benzhidrido con ácido trifluoroacético y anisol de conformidad con el procedimiento del ejemplo 10, da también la sal trifluoroacetato de ácido (cis-3-amino-2-bromometil-4-oxo-1-azetidínil) tioacetoxiacético.

EJEMPLO 12

Acido ∠cis-3-(2'-tienilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidínil-7-tioacetoxiacético

Se agregan 5 ml de cloruro de metileno a 63 mg (0.154 milimoles) de la sal del compuesto 3-amino del ejemplo 10, y la solución se enfría a 0° bajo argón. A la solución se le

agregan 71 mcl (0.51 milimoles) de trietilamina, seguidos por 23 mcl (0.18 milimoles) de cloruro de 2-tienilacetilo. La reacción se agita 3 horas a 0°, el cloruro de metileno se separa al vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se separa, se lava bien con acetato de etilo y se acidifica a un pH de 2 con HCl diluido. La solución ácida se extrae con acetato de etilo. Los extractos secados se evaporan para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 13

Acido [(cis-3-(2,6-dimetoxibenzamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidínil]-tioacetoxiacético

La substitución del cloruro de 2-tienilacetilo por cloruro de 2,6-dimetoxibenzóilo en el procedimiento del ejemplo 12, da el producto del título, 62% después de ccd preparativa sobre placas de gel de sílice.

EJEMPLO 14

Una solución de 3.5 g (7.74 milimoles) del tosilato del ejemplo 6 en 10 ml de dimetilformamida (DMF) se agrega a una solución de 3.32 g (78.5 milimoles) de LiCl en 30 ml de DMF. La solución resultante se desgasifica durante 15 minutos con argón y después se calienta durante 3 horas a 73° bajo ar-

gón. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se recoge en solución salina y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con solución salina, se secan y se evaporan para dar cloruro de cis-3-isoborniloxicarbonilamino-4-oxo-2-azetidilmetilo.

Similarmente, cuando el derivado de tosilato se calienta con un exceso 10 molar de yoduro de sodio en acetona a 55-60° durante 6 a 7 horas, se obtiene yoduro de cis-3-isoborniloxicarbonilamino-4-oxo-2-azetidilmetilo.

Cuando los derivados clorado y yodado anteriores se llevan a través de la secuencia de reacción de los ejemplos 8, 9 y 10, se obtienen las sales trifluoroacetato de ácido (cis-3-amino-2-clorometil-4-oxo-1-azetidil)tioacetoxiacético y ácido (cis-3-amino-2-yodometil-4-oxo-1-azetidil)tioacetoxiacético.

EJEMPLO 15

Cuando el compuesto amino preparado en el ejemplo 10 se acila por métodos normales conocidos en la técnica con el ácido carboxílico apropiado o el derivado activado del mismo (todos los cuales son conocidos en las técnicas de la cefalosporina o de la penicilina) en donde cualquier grupo sensible se protege apropiadamente, se obtienen los siguientes productos después de separación por métodos normales, de cuales-

quiera grupos protectores:

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{fenilacetamido-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{(alfa-hidroxi fenilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{(alfa-aminofenilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{(alfa-amino-4-hidroxi fenilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{(alfa-amino-4-hidroxi-3-fluorofenilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{trifluorometilmercaptoacetamido-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$,
p.f. 65-95° (descomposición)

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{metilmercaptoacetamido-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{metilsulfonilacetamido-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-2-}}\text{(2',2',2',-trifluoroetilsulfinilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{cianoacetamido-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{cianometilmercaptoacetamido-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-(\alpha\text{-carboxi-3'-tienilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini\overline{l}}}$ /tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(\alpha\text{-carboxifenilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini\overline{l}}}$ /tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(3'-sidnonacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini\overline{l}}}$ /tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(1'-tetrazolilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini\overline{l}}}$ /tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(4'-piridilmercaptoacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini\overline{l}}}$ /tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(sin-\alpha\text{-metoxiimino-2'-furilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini\overline{l}}}$ /tioacetoxiacético, p.f. 71-95° (descomposición)

ácido $\overline{\text{cis-3-(2'-aminometilfenilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini\overline{l}}}$ /tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(\alpha\text{-oxiiminofenilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini\overline{l}}}$ /tioacetoxiacético

EJEMPLO 16

Cuando el ácido (cis-3-amino-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini\overline{l})-tioacetoxiacético se acila por métodos de acilación normales conocidos en la técnica (muchos de los cuales se ilustran en la presente) con el ácido carboxílico apropiado o un derivado activado del mismo, en donde cualesquiera

grupos sensibles se protegen apropiadamente, se obtienen los siguientes productos después de separar, por métodos normales, cualesquiera grupos protectores:

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{fenilacetamido-2-clorometil-4-1-azetidini}\overline{\text{l}}\text{/tioacetoxiacético}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{(alfa-hidroxi-3-fluorofenilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\text{/tioacetoxiacético}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{(alfa-amino-4-hidroxi-3-fluorofenilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\text{/tioacetoxiacético}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{(alfa-amino-4-hidroxi-3-fluorofenilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-2-azetidini}\overline{\text{l}}\text{/tioacetoxiacético}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{(alfa-amino-4-hidroxi-3-fluorofenilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\text{/tioacetoxiacético}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{trifluorometilmercaptoacetamido-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\text{/tioacetoxiacético}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{metilmercaptoacetamido-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\text{/tioacetoxiacético}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{metilsulfonilacetamido-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\text{/tioacetoxiacético}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{(2',2',2'-trifluoroetilsulfinilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\text{/tioacetoxiacético}$

ácido $\overline{\text{cis-3-}}\text{cianoacetamido-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini}\overline{\text{l}}\text{/tioacetoxiacético}$

ácido $\overline{\text{cis-3-cianometilmercaptoacetamido-2-cloro-}}\overline{\text{metil-4-oxo-1-azetidini\bar{l}}}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(alfa-carboxi-3'-tienilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini\bar{l}}}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(alfa-carboxifenilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini\bar{l}}}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(3'-sidnonacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini\bar{l}}}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(1'-tetrazolilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini\bar{l}}}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(4'-piridilmercaptoacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini\bar{l}}}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(sin-alfa-metoxiimino-2'-furi\bar{l}acetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini\bar{l}}}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(2'-aminometilfenilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini\bar{l}}}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{\text{cis-3-(alfa-oxiiminofenilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidini\bar{l}}}$ tioacetoxiacético

EJEMPLO 17

Cuando se acila ácido (cis-3-amino-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini\bar{l})-tioacetoxiacético por métodos de acilación normales conocidos en la técnica (muchos de los cuales se ilustran en la presente) con el ácido carboxílico apropiado o un

derivado activado del mismo, en donde cualesquiera grupos sensibles se protegen apropiadamente, se obtienen los siguientes productos después de separar, por métodos normales, cualesquiera grupos protectores:

ácido $\overline{\text{cis-3-fenilacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini}}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-(alfa-hidroxifenilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini}}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-(alfa-aminofenilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini}}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-(alfa-amino-4-hidroxifenilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini}}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-(alfa-amino-4-hidroxi-3-fluorofenilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini}}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-trifluorometilmercaptoacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini}}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-metilmercaptoacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini}}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-metilsulfonilacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini}}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-(2',2',2'-trifluoroetilsulfinilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini}}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{\text{cis-3-cianoacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini}}\overline{\text{l}}\overline{\text{tioacetoxiacético}}$

ácido $\overline{[}$ cis-3-cianometilmercaptoacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini $\overline{]}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{[}$ cis-3-(alfa-carboxi-3'-tienilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini $\overline{]}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{[}$ cis-3-(alfa-carboxifenilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini $\overline{]}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{[}$ cis-3-(3'-sidnonacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini $\overline{]}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{[}$ cis-3-(1'-tetrazolilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini $\overline{]}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{[}$ cis-3-(4'-piridilmercaptoacetamido)-2-yodometil-4-oxo-azetidini $\overline{]}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{[}$ cis-3-(sin-alfa-metoxiimino-2'-futilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini $\overline{]}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{[}$ cis-3-(2'-aminometilfenilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini $\overline{]}$ tioacetoxiacético

ácido $\overline{[}$ cis-3-(alfa-oxiiminofenilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini $\overline{]}$ tioacetoxiacético

EJEMPLO 18

Tosilato de cis-3-amino-4-oxo-2-azetidini $\overline{]}$ metilo

Una solución de tosilato de cis-3-azido-4-oxo-2-azetidini $\overline{]}$ metilo (5 g) en 50 ml de ácido acético acuoso al 50%, se enfría y después se trata con 2 g de polvo de zinc.

La reacción se agita durante 30 minutos, se filtra, y el sólido se lava con 50 ml de agua. El filtrado se satura con H_2S durante media hora, el sulfuro de zinc se separa por filtración y el filtrado se evapora casi a sequedad. El residuo se disuelve en acetato de etilo-agua y se ajusta a un pH de 10. Se separan las fases y la capa orgánica se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas secadas se evaporan para dar el compuesto amino; 3 g (66%).

EJEMPLO 19

Se agitan ácido 2-tienilacético, el tosilato en 3-amino del ejemplo 18, y dicitclohexilcarbodiimida (3.7 milimoles de cada uno), en cloruro de metileno durante 1 hora a 0° . La mezcla se diluye con acetato de etilo (150 ml) y se filtra. El filtrado se lava con $NaHCO_3$ al 5%, HCl diluido y salmuera, se seca, se evapora y se cristaliza en acetona-éter para dar tosilato de cis-3-(2-tienilacetamido)-4-oxo-2-azetidilmetilo; 0.9 g (69%), p.f. $121-124^\circ$.

El derivado 3-amino del tosilato se acila con cloruro de ácido 0-formilmandélico en presencia de trietilamina a 0° en cloruro de metileno seco, para dar tosilato de cis-3-formilmandelamido-4-oxo-2-azetidilmetilo, 98%, p.f. $111-113^\circ$ (descomposición)

El derivado de tosilato 3-amino se hace reaccionar

con una cantidad equimolar de cloruro de fenoxiacetilo en cloruro de metileno seco y en presencia de trietilamina para dar tosilato de cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-azetidilmetilo; p.f. 136° (descomposición).

EJEMPLO 20

Tosilato de cis-3- α -(t-butiloxicarbonilamino)- α -fenilacetamido-4-oxo-2-azetidilmetilo

A una solución de 2.7 g (0.01 moles) del tosilato 3-amino del ejemplo 18 en 25 ml de cloruro de metileno seco, se le agregan 2.06 g (0.01 moles) de dicitclohexilcarbodiimida en 5 ml de cloruro de metileno. La solución se agita y se enfría a 0° bajo argón y se disuelven 2.47 g (0.01 moles) de D(-)-N-t-butiloxicarbonilfenilglicina en 50 ml de cloruro de metileno seco y se añade gota a gota durante un período de 30 minutos. La dicitclohexilurea se filtra y se lava con cloruro de metileno. Los filtrados combinados se evaporan y el residuo se cromatografía sobre 100 g de gel de sílice. El producto, 2.1 g (42%), se eluye con acetato de etilo al 30% en cloruro de metileno.

EJEMPLO 21

Yoduro de cis-3- α -(t-butiloxicarbonilamino)- α -fenilacetamido-4-oxo-2-azetidilmetilo

Una mezcla de 2 g (3.98 milimoles) del producto del ejemplo 20, 6 g (40 milimoles) de yoduro de sodio y 150 ml de acetona, se desgasifica concienzudamente con argón y después se calienta a 55-60° durante 7 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y la acetona se evapora. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa y se lava con tiosulfato de sodio acuoso y salina. La solución secada se evapora para dar 1.48 g (81%) del producto del título.

EJEMPLO 22

Cis-3-(α -t-butiloxicarbonilamino- α -fenilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidilhidroxiacetato de benzhidrilo

Una suspensión de 1.02 g (2.21 moles) del producto del ejemplo 21 en 22 ml de tetrahidrofurano seco, se agita bajo argón con enfriamiento a -78° y se agregan 1.24 ml (2.44 milimoles) de una solución de n-butilo de litio 1.97 molar en hexano. La mezcla se agita durante 30 minutos a -78° mientras 0.66 g (0.75 milimoles) de glioxilato de benzhidrilo en 20 ml de tolueno, se seca por destilación de 12 ml del tolueno. La solución restante se agrega a la mezcla de reacción.

La mezcla resultante se agita a -78° durante 1 hora y después se calienta en un baño de hielo a 0° durante 10 minutos. La reacción se enfría vertiéndola en NaH_2PO_4 acuoso, frío. La mezcla se extrae con acetato de etilo y los extractos combinados se lavan con salina. La solución secada se evapora y el residuo se recoge en tetracloruro de carbono y después se agrega hexano para precipitar el producto, 15 g (97%).

EJEMPLO 23

Cis-3-(alfa-t-butiloxicarbonilamino-alfa-fenilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-azetidínil/tioacetoxiacetato de benzhidrilo

A una solución fría (-10°) de 1.5 g (2.21 milimoles) del producto del ejemplo 22 bajo argón, se le agregan 179 microlitros (2.21 milimoles) de piridina seguidos por 157 microlitros (2.21 milimoles) de cloruro de tionilo. La mezcla se agita durante 15 minutos a -10° y después se agrega una solución de 252 mg (2.21 milimoles) de tiolacetato de potasio en 10 ml de dimetilformamida. Después de 15 minutos, los solventes se separan al vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua y salina. La solución secada se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20% en cloruro de metileno como eluyente para dar 0.43 g (25.5%) de producto.

EJEMPLO 24

Acido (cis-3-alfa-aminofenilacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidini)tioacetoxiacético

A una solución fría (0°) de 397 mg (0.524 milimoles) del éster del ejemplo 23 en 10 ml de cloruro de metileno, se le agrega 1 ml de anisol y 9 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°. Los solventes se separan al vacío y el residuo se lava con éter y después con hexano. El solvente residual se bombea para dar 230 mg (72%) del producto del título como su sal trifluoroacetato.

EJEMPLO 25

El tratamiento de los productos de tosilato en acilamino preparados en el ejemplo 19, con NaI en acetona como se establece en el ejemplo 21, da los siguientes productos:

yoduro de cis-3-(2'-tienilacetamido)-4-oxo-2-azetidini metilo, rendimiento de 98%

yoduro de cis-3-formilmandelamido-4-oxo-2-azetidini metilo

yoduro de cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-azetidini metilo.

Los compuestos tosilato acilamino preparados en

los ejemplos 19 y 20 se tratan con LiBr como en el ejemplo 7 para dar los siguientes productos:

bromuro de cis-3-(2'-tienilacetamido)-4-oxo-2-azetidiniometilo

bromuro de cis-3-formilmandelamido-4-oxo-2-azetidiniometilo

bromuro de cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-azetidiniometilo.

Cuando se hacen reaccionar LiCl y los compuestos de tosilato acilamino mediante el procedimiento del ejemplo 14, se obtienen los siguientes productos:

cloruro de cis-3-(2'-tienilacetamido)-4-oxo-2-azetidiniometilo

cloruro de cis-3-formilmandelamido-4-oxo-2-azetidiniometilo

cloruro de cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-azetidiniometilo.

EJEMPLO 26

[(Cis-3-(2'-tienilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidiniol)-hidroxiacetato de bencilo]

A una suspensión de 1.78 g (5.08 milimoles) de yoduro de cis-3-(2'-tienilacetamido)-4-oxo-2-azetidiniometilo y 2.66 g (16.2 milimoles) de glioxilato de bencilo recientemente

destilado en 44 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo una atmósfera de argón, se le agregan 1.31 ml (10.6 milimoles) de eterato de trifluoruro de boro recientemente destilado. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.25 horas, se vierte en NaHCO_3 acuoso y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan copiosamente con agua y salmuera. Los extractos secados se destilan al vacío para dar 4.5 g de una goma anaranjada clara que se cromatografía rápidamente sobre una columna de 90 g de gel de sílice con cloruro de metileno y acetato de etilo al 20% en cloruro de metileno como eluyentes para dar el compuesto del título, 1.66 g (64%).

EJEMPLO 27

[Cis-3-(2'-tienilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidínil]-
tioacetoxiacetato de bencilo

El producto del ejemplo 26 se hace reaccionar con piridina y cloruro de tionilo a -20° durante 45 minutos, y después con tiolacetato de potasio, todo de conformidad con el procedimiento dado en el ejemplo 9, para dar el producto del título. La recristalización en acetato de etilo-hexano dió el producto como un sólido blanco cristalino, p.f. $159-62^\circ$.

EJEMPLO 28

Acido [cis-3-(2'-tienilacetamido)-2-yodometil-4-oxoazetidini]tioacetoxiacético

Una solución de 1.05 g (7.6 milimoles) de carbonato de potasio anhidro en 50 ml de agua, se desoxigena y se enfría a 0° bajo argón. A esta mezcla se le agrega una solución de 0.796 g (1.39 milimoles) de éster bencílico del ejemplo 27 en 36 ml de tetrahidrofurano. La reacción se desoxigena de nuevo y se agita a 0° durante aproximadamente 5 minutos y después sin enfriamiento por un total de 1 hora. La mezcla se vierte en 200 ml de acetato de etilo y se extrae con NaHCO₃ acuoso al 5%, agua y salmuera. Los extractos acuosos se combinan, se acidifican a un pH de 2 con H₃PO₄ concentrado, y después se saturan con NaCl. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos secados se evaporan para dar 0.493 g (73%) de ácido crudo que se cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente de 70:23:5:2 de acetato de etilo:acetona:metanol:agua. El ácido se convierte a su sal de sodio por tratamiento de 0.525 g del ácido con 80 mg de NaHCO₃ en agua y después liofilizando la solución para obtener la sal de sodio.

EJEMPLO 29

(Cis-3-fenoxiacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidil)-hidroxiacetato de metilo

Una solución de 0.360 g (1 milimol) de yoduro de cis-3-fenoxiacetamido-4-oxo-2-azetidilmetilo, 0.440 g (5 milimoles) de glioxilato de metilo, y 246 mcl (2 milimoles) de eterato de trifluoruro de boro en 10 ml de tetrahydrofurano anhidro, se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 5 horas. En este tiempo, se agregan 123 mcl (1 milimol) de eterato de trifluoruro de boro, y la mezcla se agita durante 2 horas más. El tetrahydrofurano se separa al vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo y se extrae con NaHCO_3 acuoso y salmuera. La solución en acetato de etilo se seca, se filtra y se evapora para dar 0.35 g del producto crudo que se purifica por cromatografía en capa delgada preparativa (gel de sílice GF); 0.174 g del producto puro.

EJEMPLO 30

(Cis-3-fenoxiacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidil)tioacetato de metilo

Se hacen reaccionar 0.174 g (0.39 milimoles) de cis-3-fenoxiacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidil)hidroxiaceta-

tato de metilo con 31.5 mcl (0.39 milimoles) de piridina anhidra, seguidos por 27.8 mcl (0.39 milimoles) de cloruro de tio- nilo como en el ejemplo 9. Después de 30 minutos, los solven- tes se separan al vacío y se agrega una solución de 44.5 mg (0.39 milimoles) de tiolacetato de potasio en 4 ml de dime- tilformamida, a -10° . Después de 30 minutos, la dimetilforma- mida se separa al vacío dejando 0.240 g de material crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 0.092 g del tioacetato deseado.

EJEMPLO 31

Acido (cis-3-fenoxiacetamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidil)- tioacetoxiacético

A una solución de 90 mg del éster metílico del ejem- plo 30 en 10 ml de tetrahidrofurano acuoso al 50%, a 0° , se le agrega 1 ml de una solución preparada disolviendo 3.3 g de carbonato de potasio y 2 g de bicarbonato de sodio en 40 ml de agua (pH de 9.2). Esta mezcla se agita a 0° durante 30 minutos y a 25° durante 1 hora, y después se separa al vacío en tetrahidrofurano. Se agrega cloruro de sodio sólido al re- siduo acuoso. La solución se ajusta a un pH de 2 con H_3PO_4 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se combinan, se secan y se evaporan para dar 0.066 g del producto deseado.

EJEMPLO 32

Bromuro de cis-3-azido-4-oxo-2-azetidilmetilo

Una mezcla de 0.413 g (1.4 milimoles) del tosilato de cis-3-azido-4-oxo-2-azetidilmetilo, 0.434 g (5 milimoles) de bromuro de litio anhidro y 5 ml de dimetilformamida anhidra, se calienta a 100° bajo argón, durante 1 hora. La solución se deja enfriar a 25°, se vierte en acetato de etilo y se extrae copiosamente con agua. La capa de acetato de etilo se seca y se evapora para dar 0.270 g (94%) del producto del título.

EJEMPLO 33

(Cis-3-azido-4-oxo-2-bromometil-1-azetidil)-hidroxiacetato de benzhidrilo

Una solución de 4.17 g (174 milimoles) de glioxilato de benzhidrilo en 80 ml de tolueno, se calienta a reflujo bajo una atmósfera de argón y se separan por destilación 12 ml de una mezcla de tolueno-agua. La solución restante se enfría a aproximadamente 50° y se agregan 2.02 g (9.85 milimoles) de bromuro de cis-3-azido-4-oxo-2-azetidilmetilo. La mezcla se calienta a 90° durante 5 horas y después se deja enfriar a 25°. El tolueno se separa al vacío para producir 6.05 g de goma anaranjada que se cromatografía sobre 182 g de gel de

sflice y con acetato de etilo al 20% en ciclohexano para dar 3.22 g (73%) del producto como una mezcla de diastereoisómeros; ccd: acetato de etilo al 20% en ciclohexano; gel de sílice GF; Rf = 0.37 y 0.29. El diastereoisómero de Rf inferior se obtuvo como un sólido cristalino, p.f. 114-116° (éter).

EJEMPLO 34

(Cis-3-azido-4-oxo-2-bromometil-1-azetidínil)tioacetoxiacetato de benzhidrilo

A una solución fría (-20°) de 0.84 g (1.89 milimoles) del producto del ejemplo 33 en 22 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo argón, se le agregan 193 mcl (2.39 milimoles) de piridina anhidra seguidos por 172 mcl (2.39 milimoles) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agita a -20° durante 1 hora y después se agrega una solución de 0.315 g (2.76 milimoles) de tiolacetato de potasio en 22 ml de dimetilformamida anhidra. La reacción se agita a -20° durante 30 minutos y después se deja reposar a -23° durante la noche. La solución se vierte en acetato de etilo y se extrae copiosamente con agua y después una vez con ácido bórico 0.1 normal, solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa de acetato de etilo se sec y se evapora para dar 1 g de una goma transparente, de color amarillo claro. Esta goma se cristaliza en éter-hexano primero a 25° y después a -23° durante la noche, para dar

0.807 g (85%) del tioacetato del título, p.f. 114-115.5°. El análisis de resonancia magnética nuclear indica que este material fue una mezcla 2.6:1 de diastereoisómeros.

EJEMPLO 35

[Cis-3-(2'-tienilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidínil]-tioacetoxiacetato de benzhidrilo

Una solución de 0.044 g (0.088 milimoles) de éster benzhidrílico del ejemplo 34, 0.084 g de óxido de platino, 0.018 g del monohidrato de ácido p-toluensulfónico, 3.5 ml de acetato de etilo, y 3.5 ml de etanol, se hidrogena a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 1 hora. La mezcla se filtra y los solventes se separan al vacío. El residuo se disuelve en 6 ml de cloruro de metileno anhidro y se enfría a 0° bajo argón. A esta solución se le agregan 24.5 mcl de trietilamina seguidos por 11 mcl de cloruro de tienilacetilo. La mezcla de reacción se agita a 0° durante 1 hora y se deja reposar a -23° durante la noche. El producto se aísla mediante extracción con acetato de etilo para producir 0.058 g del producto del título.

El tratamiento del producto anterior con ácido trifluoroacético mediante el procedimiento del ejemplo 24 da el mismo producto que en el ejemplo 12.

EJEMPLO 36

̄Cis-3-(2'-tienilacetamido)-2-(p-tosiloximetil)-4-oxo-1-azetidini
l/hidroxiacetato de bencilo

Cuando se hacen reaccionar en conjunto 1.6 g (4.06 milimoles) de tosilato de cis-3-(2'-tienilacetamido)-4-oxo-2-azetidini-metilo, 1.3 g (7.93 milimoles) de glioxilato de bencilo (recientemente destilado), y 0.85 ml (6.9 milimoles) de éterato de trifluoruro de boro durante 3 horas en 75 ml de tetrahidrofurano (recientemente destilado) de conformidad con el procedimiento del ejemplo 29, se obtiene el producto del título. El producto se cromatografía sobre gel de sílice con eluyente de cloroformo:acetato de etilo 3:1.

EJEMPLO 37

Acido ̄Cis-3-(2'-tienilacetamido)-2-(p-tosiloximetil)-4-oxo-1-azetidini
l/tioacetoxiacético

Cuando se hacen reaccionar 1.23 g (2.2 milimoles) del producto del ejemplo 36, 0.18 ml (2.23 milimoles) de piridina, 0.16 ml (2.22 milimoles) de cloruro de tionilo, y 454 mg (3.98 milimoles) de tiolacetato de potasio, de conformidad con el procedimiento del ejemplo 9, se obtiene ̄Cis-3-(2'-tienilacetamido)-2-(p-tosiloximetil)-4-oxo-1-azetidini
l/tioacetoxiacetato de bencilo; rendimiento en crudo de 1.56 g,

0.52 g después de cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% en cloroformo como eluyente.

El éster bencílico (0.52 g) en 20 ml de tetrahydrofurano y 14 ml de agua, se hidroliza mediante el procedimiento del ejemplo 31 usando 6 ml de la solución de base para dar el producto del título; 0.11 g. El producto se cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de acetato de etilo:cloroformo con ácido fórmico al 0.5%). El producto se disuelve en dioxano, se trata con un equivalente de NaHCO_3 acuoso y se liofiliza para dar la sal de sodio.

EJEMPLO 38

Acido $\overline{\text{cis-3-(2'-tienilacetamido)-2-clorometil-4-oxo-1-azetidil/}$ tioacetoxiacético

Se condensan 1.35 g de cloruro de cis-3-(2'-tienilacetamido)-4-oxo-2-azetidilmetilo con glioxalato de benzhidrido de conformidad con el procedimiento 22, para dar 1.75 g (75%) del producto de condensación después de cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20% en cloroformo como eluyente.

El producto anterior (1.60 g) se convierte a $\overline{\text{cis-3-(2'-tienilacetamido-2-clorometil-4-oxo-1-azetidil/}$ tioacetoxiacetato de benzhidrido de conformidad con el procedimiento del ejemplo 9; 1.31 g (69%).

El éster benzhidrílico (1.24 g) se desdobla de conformidad con el procedimiento del ejemplo 24. El producto crudo se cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de acetato de etilo a cloroformo con ácido fórmico al 1%) para dar 0.78 g (89%) del producto del título, que se convierte a su sal de sodio mediante el procedimiento del ejemplo 37.

EJEMPLO 39

Acido \bar{c} is-3-(2'-tienilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidil- \bar{n} il-7-tiobenzoiloxiacético

Se tratan 92 mg de cis-3-(2-tienilacetamido)-2-yodometil-4-oxo-1-azetidil)hidroxiacetato de benzhidrilo en 5 ml de cloruro de metileno, con 11.3 mcl de cloruro de tionilo y 12.5 mcl de piridina como en el ejemplo 9, y después con la mitad de una solución de 42.7 mg de ácido tiolbenzói-co y 15 mg de NaH en 4 ml de dimetilformamida. El producto se cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo como eluyente; 103 mg.

El éster benzhidrílico (100 mg) en 3 ml de cloruro de metileno, se trata con 1 ml de ácido trifluoroacético durante 1 hora entre -10° y 0° . Después de una secuencia de extracción con ácido-base, se obtienen 34 mg del producto del título y se cromatografían sobre gel de sílice con ácido acético al 2% en acetato de etilo como eluyente.

EJEMPLO 40

Acido (cis-3-mandelamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidil)tioacetoxiacético

Se condensan 0.388 g (1 milimol) de yoduro de cis-3-(D)-0-formilmandelamido-4-oxo-2-azetidilmetilo con glioxilato de benzhidrilo mediante el procedimiento del ejemplo 22. El producto de condensación se aísla como en el ejemplo 22 y después se hace reaccionar a -20° con 72 mcl (1 milimol) de cloruro de tionilo y 81 mcl (1 milimol) de piridina durante 30 minutos como en el ejemplo 23. Los solventes se destilan a una presión de 1 mm y el residuo se disuelve en 25 ml de dimetilformamida seca y se enfría a -25° . Una solución de 0.121 g (1.06 milimoles) de tiolacetato de potasio en 2 ml de dimetilformamida, se agrega y la reacción se deja reposar a -23° durante 48 horas. El producto se aísla como en el ejemplo 23 y se cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo-benceno como eluyente para dar 0.183 g de (cis-3-mandelamido-2-yodometil-4-oxo-azetidil)tioacetoxiacetato de benzhidrilo, $[\alpha]_D^{25} - 18.1^{\circ}$ (c 1, CH_3OH), y 0.216 g de (cis-3-0-formilmandelamido-2-yodometil-4-oxo-1-azetidil)tioacetoxiacetato de benzhidrilo.

El producto benzhidrildesformílico se disuelve en cloruro de metileno seco y se agita con ácido tricloroacético y anisol a 0° durante 20 minutos. Los solventes se separan

al vacío y el residuo se tritura con hexano y después éter. El producto se disuelve en acetato de etilo y se precipita por adición de hexano; $[\alpha]_D^{25} - 24.0$ (c 1, CH₃OH).

EJEMPLO 41

Acido α -3-(α -carboxifenilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidil/tioacetoxiacético

Una solución del producto de sal trifluoroacetato del ejemplo 10 (0.89 g, 2.1 milimoles) en 80 ml de cloruro de metileno, se inunda con argón, se enfría a 0° y se trata con diisopropiletilamina (0.82 g, 6.35 milimoles) que se disuelve en cloruro de metileno. Se agrega: gota a gota y se agita durante 30 minutos, éster mono-t-butílico de cloruro de ácido fenilmalónico (1.616 g, 6.35 milimoles) (preparado tratando el ácido con un equivalente de cloruro de oxalilo y piridina a 45° durante 90 minutos) en 20 ml de cloruro de metileno. La reacción se almacena a -25° durante la noche y después se separan los solventes. El residuo se divide entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se acidifica a un pH de 2 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos secados se evaporan para dar el éster t-butílico que se trató a 0° durante 30 minutos con 12 ml de ácido trifluoroacético en 12 ml de cloruro de metileno y 2.3 ml de anisol. Los solventes se separan y el residuo se cromatografía sobre

50 g de gel de sílice con eluyente de 50:50:4 de cloroformo: acetato de etilo:ácido fórmico para dar el producto del título, 174 mg.

EJEMPLO 42

Acido (cis-3-fenilacetamido-2-bromometil-4-oxo-1-azetidini)-
tioacetoxiacético

La sal de ácido trifluoroacético del ejemplo 10 (288 mg, 0.677 milimoles), cloruro de ácido fenilacético (122 mcl, 0.925 milimoles) y trietilamina (314 mcl, 2.24 milimoles) se hace reaccionar en cloruro de metileno (32 ml) como se describió en el ejemplo 41, para dar el producto del título después de cromatografía sobre gel de sílice (10 g) con eluyente de 50:50:3 de cloroformo:acetato de etilo:ácido fórmico, 146 mg.

EJEMPLO 43

Acido [cis-3-(alfa-aminofenilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-
1-azetidini]tioacetoxiacético

Una solución de 575 mg, (2.29 milimoles) de N-t-butoxicarbonilfenilglicina en 9.5 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a -20° y después se trata con 321 mcl de trietilamina y 297 mg (2.29 milimoles) de cloroformiato de isobuti-

lo durante 1 hora a -20° . A la reacción se le agrega gota a gota una solución fría de la sal de ácido trifluoroacético del ejemplo 10 (974 mg, 2.29 milimoles) y trietilamina (739 ml) en tetrahidrofurano acuoso al 50%. La reacción se agita entre -10° y -20° durante 1 hora y a 25° durante 2.5 horas. Los solventes se separan y el residuo se trata con regulador de pH a un pH de 7 y se extrae con acetato de etilo. La capa acuosa se acidifica a un pH de 2.5 y se extrae con acetato de etilo. Ambos juegos de extractos producen el derivado t-butoxicarbonílico del compuesto del título que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con eluyente de cloroformo:acetato de etilo:ácido fórmico (50:50:3), 410 mg.

El derivado t-butoxicarbonílico (80 mg) en 2.9 ml de cloruro de metileno y 0.29 ml de anisol, se enfría a 0° bajo argón y se trata con 2.6 ml de ácido trifluoroacético durante 30 minutos. Los solventes se separan y el sólido se tritura con éter para dar el compuesto del título como su sal de ácido trifluoroacético, 62.5 mg $[\alpha]_D^{25} = -19.26^{\circ}$ 1% en metanol.

EJEMPLO 44

Acido $\overline{[cis-3-(2'-aminometilfenilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-acetidini]tioacetoxiacético}$

Una solución de 1.32 g, 5 milimoles) de ácido 2-t-buto-

xicarbonilaminometilfenilacético en 30 ml de tetrahidrofurano seco, 0.7 ml de trietilamina y 3 gotas de N-metilmorfolina, se enfría a -10° y después se agrega una solución de 0.68 g (5 milimoles) de cloroformiato de i-butilo en 7 ml de tetrahidrofurano. Después de agitación durante 15 minutos se agrega una solución del producto del ejemplo 10 como su sal de HCl (1.73 g, 5 milimoles) en 0.7 ml de trietilamina y 30 ml de tetrahidrofurano acuoso al 50%. La reacción se agita durante la noche a 25° , se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica secada se evapora. El aceite (2.3 g) se cromatografió sobre 80 g de gel de sílice con eluyente de acetato de etilo: éter 9:1, para dar el derivado N-prottegido.

A una suspensión de 1 g del producto anterior en 25 ml de benceno y 5 ml de m-dimetoxibenceno, se le agregan 5 ml de ácido trifluoroacético y 5 ml de m-dimetoxibenceno. La reacción se agita durante la noche a 25° , se diluye con 250 ml de éter y se filtra para recoger el producto sólido. La cromatografía sobre gel de sílice con eluyente de acetona: agua 85:15, da el compuesto del título.

EJEMPLO 45

Las sales de metal alcalino de los compuestos de esta invención se preparan por tratamiento del compuesto con una solución acuosa que contiene un equivalente de NaHCO_3 y liofi-

lizando la solución para obtener la sal.

Un procedimiento alternativo involucra tratar una solución metanólica del compuesto ácido con un equivalente de una solución de 2-etilhexanoato de sodio en isopropanol. Se agrega éter para precipitar la sal.

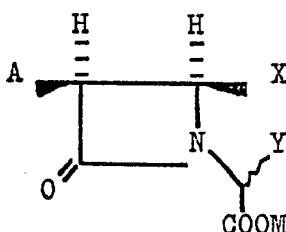
EJEMPLO 46

Se prepara una composición farmacéutica inyectable disolviendo 200 mg de /Cis-3-(2'-tienilacetamido)-2-bromometil-4-oxo-1-azetidinil/tioacetoxiacetato de sodio en agua estéril o salina normal estéril. Se preparan como antes, composiciones farmacéuticas de otros compuestos que tienen actividad antibacteriana dentro de esta invención, por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 41, 42, 43 y 44.

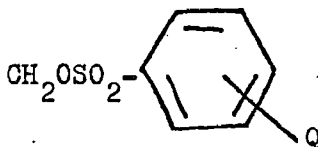
REIVINDICACIONES

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

1ª.- Un procedimiento para preparar nuevas beta-lactamas monociclicas con actividad antibacteriana, que tiene la fórmula:



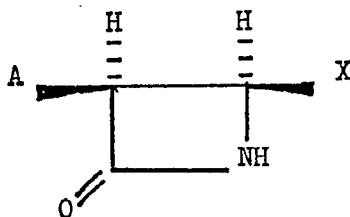
en donde A es amino o amino protegido; X es CH₂-halógeno,



o CH₂OSO₂R; R es alquilo inferior; Q es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno; Y es SC-E o hidroxilo; E es hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo o fenilo no sustituido o

~~A~~

substituido con uno o dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno y nitro; y M es hidrógeno o un grupo de éster protector de ácido carboxílico, caracterizado porque comprende (a) condensar un compuesto de la fórmula



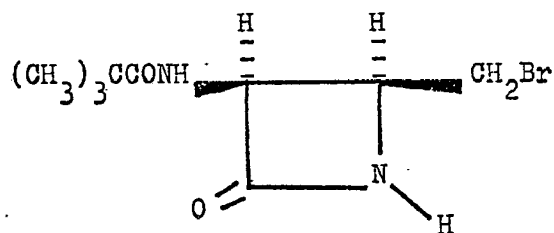
en donde A es amino protegido y X es según se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula OHC-COOM , en donde M es un grupo de éster protector de ácido carboxílico; (b) cuando Y es SCOE, tratar el producto de condensación con un reactivo de halogenación y una sal de metal alcalino de un ácido tióico de la fórmula HSCOE , en donde E es según se definió anteriormente; y (c) cuando A es amino y M es hidrógeno, separar los grupos protectores por métodos normales.

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado además porque A es amino, t-butoxi-carbonilamino, tricloroetoxicarbonilamino, benciloxicarbonilamino, p-metoxibenciloxicarbonilamino, o isoborniloxicarbonil-

amino; X es CH_2 -halógeno; E es metilo o fenilo y M es hidrógeno, 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, benzhidrilo, t-butilo o metilo.

3ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 2ª, caracterizado además porque X es CH_2Br , Y es SCOE, y E es metilo.

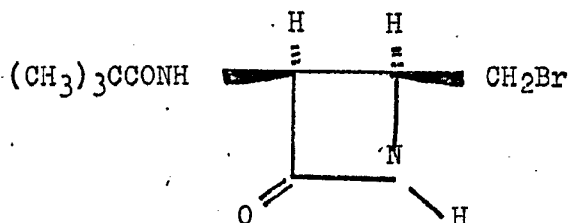
4ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3ª, para preparar (cis-3-t-butoxicarbonil-amino-2-bromometil-4-oxo-1-azetidínil)tioacetoxiacetato de bencilo, de benzhidrilo o de t-butilo, caracterizado además porque comprende (a) condensar



con glioxilato de bencilo, de benzhidrilo o de t-butilo, y (b) tratar el producto de condensación con cloruro de tionilo y una sal de metal alcalino del ácido tiolacético.

5ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3ª, para preparar ácido (cis-3-amino-2-bromometil-4-oxo-1-azetidínil)tioacetoxiacético, caracterizado además porque comprende (a) condensar

~~4~~



con glioxilato de bencilo, de benzhidrilo o de t-butilo,
(b) tratar el producto de condensación con cloruro de
tionilo y una sal de metal alcalino de ácido tiolácetico,
(c) separar los grupos protectores de amino y de ácido
carboxílico.

6ª.- Un procedimiento para preparar nuevas
beta-lactamas monocíclicas con actividad antibacteriana.

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

Esta memoria consta de setenta hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03.DIC.1977

Oscar de Elzaburo
Por Poder.

