

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedida en virtud de acuerdo con los artículos 19 y 20 de la Ley de Patentes que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	464.297
FECHA DE PRESENTACION	18-11-77

(10) A 1

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
	743.363	19.11.76	Estados Unidos
	743.370	19.11.76	" "
	843.171	19.10.77	" "

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

(24) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE β -LACTAMA.

(71) SOLICITANTE (S)

MERCK & CO. INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue - RAHWAY, New Jersey - ESTADOS UNIDOS.

(72) INVENTOR (ES)

LOVJI DADI CAMA, de nacionalidad india. BURTON GRANT CHRISTENSEN; FRANCES AILEEN BOUFFARD y DAVID BRUCE RANDOLPH JOHNSTON, de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

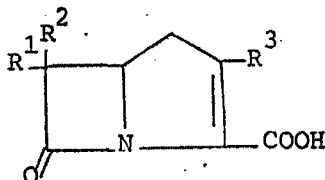
POOR
QUALITY

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen ácidos 1-carba-2-penem-3-carboxílicos de la siguiente estructura:

5



10

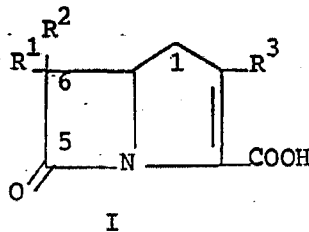
donde R¹, R² y R³ están seleccionados independientemente, entre otros, entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo. Estos compuestos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas, son útiles como antibióticos. También se describen los procedimientos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de tratamiento que consisten en administrar estos compuestos y composiciones en los casos en que esté indicado un efecto antibiótico.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al ácido 1-carba-2-penem-3-carboxílico y sus derivados 6-sustituídos, 6,6-disustituídos y 2-sustituídos, compuestos que son útiles como antibióticos y que pueden ser representados por la siguiente fórmula estructural genérica (I):

20



25

donde R¹, R² y R³ están seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y grupos sustituidos y no sustituidos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo,

30

1 cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, aralquilo,
aralqueno, aralqueno, heteroarilo, heteroaralquilo,
heterociclilo y heterociclicilalquilo, donde el sustituyente
o sustituyentes de los radicales antes citados están selec-
5 cionados entre el grupo formado por amino, hidroxilo, alcoxilo,
mercapto, alquiltio, ariltio, sulfamilo, amidino, guanidino,
nitro, cloro, bromo, flúor, ciano y carboxi y donde el hete-
roátomo en el radical heterocíclico antes citado está selec-
cionado entre el grupo formado por oxígeno, nitrógeno y
10 azufre.

Esta invención también se refiere a las sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables derivadas de los compuestos de esta invención identificados por la estructura I anterior.

15 Esta invención también se refiere a procedimientos para la preparación de los compuestos (I); a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a métodos de tratamiento que consisten en administrar estos compuestos y composiciones cuando está indicado un efecto antibiótico.

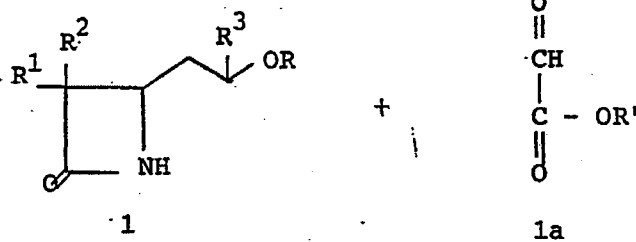
20 Existe una necesidad continua de nuevos antibióticos. Porque desgraciadamente ningún antibiótico dado presenta una eficacia constante debido a que el uso continuado a gran escala da lugar selectivamente a la aparición de cepas resistentes de patógenos. Además, los antibióticos conocidos presentan el inconveniente de ser solamente eficaces contra
25 ciertos tipos de microorganismos. Por consiguiente, prosigue la búsqueda de nuevos antibióticos.

Así, un objeto de esta invención es proporcionar una nueva clase de antibióticos que son útiles en la terapia animal y humana y en los sistemas inanimados. Estos antibióticos
30

1 son activos contra una amplia gama de agentes patógenos que
incluyen representativamente materias Gram-positivas como
S. aureus, Strep. pyogenes, y B. subtilis y bacterias Gram-
negativas como E. coli, Pseudomonas, Proteus morganii,
5 Serratia y Klebsiella. Otros objetos de esta invención son
proporcionar procedimientos químicos para la preparación
de estos antibióticos y sus sales no tóxicas y farmacéuti-
camente aceptables; composiciones farmacéuticas que contie-
nen estos antibióticos y métodos de tratamiento que consis-
10 ten en administrar estos antibióticos y composiciones cuan-
do esté indicado un efecto antibiótico.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención (I, supra) se pre-
paran convenientemente mediante el siguiente esquema de
15 reacción:

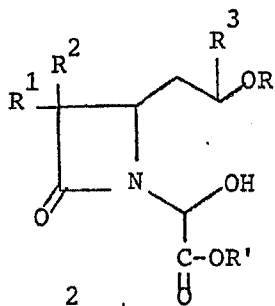


20

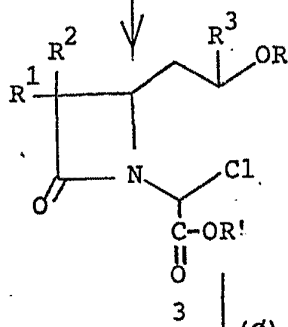
25

30

1



5

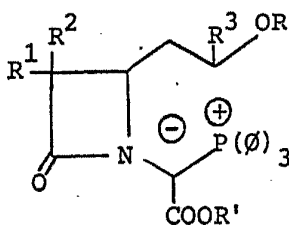


10

$(\emptyset)_3\text{P}$

$\emptyset = \text{fenilo}$

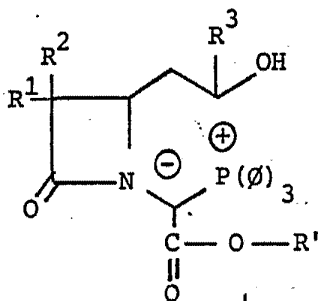
15



20

Base

25

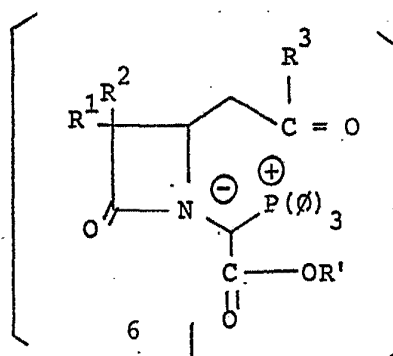


30

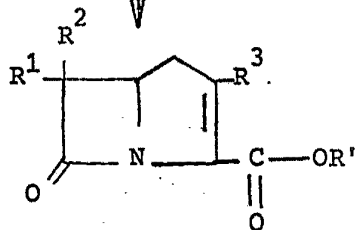
$\langle \text{O} \rangle$
cierre del anillo

1

5



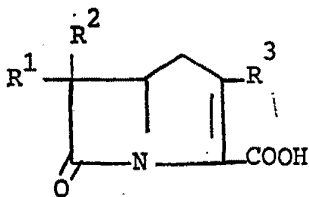
10



15

7

20



8 (I)

25

30

donde R^1 , R^2 y R^3 son los definidos anteriormente; R y R' son grupos de bloqueo fácilmente eliminables; R' también puede ser un radical éster farmacéuticamente aceptable. Típicamente, el grupo de bloqueo R es un grupo acilo como alcanofilo inferior, aralquilcarbonilo o similares, tales como acetilo, bromo-t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, formilo, trifluoracetilo y similares o un grupo trialquilsililo como trimetilsililo o t-butildimetilsililo y típicamen-

1 te el grupo de bloqueo R' es un grupo sustituido o no sustituido alquilo, aralquilo, alqueno o similares, tal como bencilo, p-nitrobencilo, o-nitrobencilo, pivaloiloximetilo, bromo-t-butilo y similares.

5 En relación con el esquema de reacción anterior, se hace reaccionar una azetidina adecuadamente sustituida (1) con un éster glioxálico como glioxalato de bencilo para formar la correspondiente 1-(benciloxicarbonilhidroximetil)azetidina (2). La reacción 1→2 se lleva a cabo convenientemente en un disolvente como benceno, tolueno, xileno y similares, a temperaturas comprendidas entre unos 25°C y la de reflujo, durante 2 a 10 horas. La identidad precisa del disolvente no es crítica siempre que solubilice adecuadamente a los reactivos y sea inerte o prácticamente inerte para el transcurso deseado de la reacción. La reacción de halogenación 2→3 puede ser efectuada por cualquiera de los medios de halogenación conocidos. Los reactivos adecuados son SOCl₂, POCl₃, cloruro de oxalilo y similares. Una forma preferida de cloración consiste en tratar el compuesto 2 en un disolvente como tetrahidrofurano (THF), éter, CH₂Cl₂ y similares, con cloruro de tionilo en presencia de 1 a 2 equivalentes (con respecto al cloruro de tionilo) de una base como piridina, trietilamina, quinolina y similares. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -30 y 25°C, durante 0,5 a 1 hora. La 1-(benciloxicarbonilclorometil)azetidina resultante, 3, se aísla si se desea por procedimientos convencionales para la reacción posterior, 3→4. El compuesto intermedio 4 se prepara a partir de 3 por tratamiento de 3 en un disolvente como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), THF, dimetoxietano (DME)

10

15

20

25

30

1 y similares, con 1 a 1,5 equivalentes de una fosfina como
trifenilfosfina, tributilfosfina, trietilfosfina, tri-(2-
5 cianoetil) fosfina o similares. Típicamente la reacción se
lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno a una temperatura
comprendida entre -20 y 25°C, durante 0,5 a 2 horas. La
reacción 4→5 puede efectuarse por cualquiera de los diver-
sos procedimientos conocidos de desbloqueo tales como hidró-
lisis o hidrogenolisis. Una forma especialmente conveniente
de desbloqueo, 4→5, es el proceso de alcoholisis que con-
10 siste en tratar 4 en un alcohol inferior como metanol, eta-
nol o similares, en presencia de 0,1 a 1,4 equivalentes del
correspondiente alcóxido de metal alcalino como metóxido só-
dico o similares; típicamente, la reacción se lleva a cabo
a una temperatura de 0 a 25°C, durante 0,5 a 2 horas. La
15 reacción de cierre del anillo 5→7 transcurre a través del
intermediario oxo 6 y se efectúa por tratamiento de 5 con
un equivalente de un sistema oxidante tal como una mezcla
1:1 de dimetilsulfóxido (DMSO) y anhídrido acético (Ac₂O);
20 otros sistemas oxidantes son la ciclohexilcarbodiimida en
DMSO y la CrO₃:2(piridina) en CH₂Cl₂, por ejemplo. Típica-
mente, la etapa de cierre 5→7 se lleva a cabo a una tempe-
ratura de unos 0 a 100°C, durante 0,25 a 24 horas, en el sis-
tema oxidante (DMSO/Ac₂O) antes descrito o calentando entre
25 100 y 160°C (después de aislar el compuesto oxo 6) en un di-
solvente como benceno, tolueno, dioxano, xileno o dimetilfor-
mamida. La etapa de desbloqueo del carboxilo 7→8 puede rea-
lizarse por cualquier procedimiento conocido como hidrólisis,
hidrogenación o fotólisis de un grupo R' adecuado. Los cata-
lizadores de hidrogenación adecuados para el desbloqueo son
30 los metales del grupo del platino y sus óxidos tales como pa-

1 ladio en carbón y similares; los disolventes adecuados para
la hidrogenación son metanol, dioxano/H₂O, etanol/H₂O y si-
milares, en presencia de hidrógeno, a una presión de 1 a
5 50 atmósferas; la hidrogenación se lleva a cabo típicamente
durante 5 minutos a 4 horas, a una temperatura de unos 25°C,
en presencia opcional de una base débil como bicarbonato só-
dico o similares.

Los ésteres glioxálicos la utilizados para reaccionar
con 1 pueden prepararse por oxidación de los correspondientes
10 diésteres de ácido tartárico con oxidantes como ácido per-
yódico o tetraacetato de plomo, en un disolvente como tetra-
hidrofurano, benceno o cloruro de metileno, entre -20 y 25°C,
durante 0,5 a 4 horas. Los ésteres tártaricos se preparan a
partir de tartrato dilítico o tartrato disódico por reacción
15 con R'X, donde X es cloro, bromo o yodo y R' es el defini-
do anteriormente, en un disolvente como dimetilformamida o
dimetilsulfóxido, a 25-70°C, durante 4 a 48 horas. Como se
ha indicado antes, R' puede ser un radical éster farmacéuti-
camente aceptable. Estos ésteres y amidas farmacéuticamente
20 aceptables, sin embargo, también pueden prepararse a partir
del ácido libre de fórmula I de acuerdo con el procedimien-
to de la solicitud de patente estadounidense copendiente
número de serie 733.651, presentada el 18 de Octubre de 1976,
que se dirige a los ésteres y amidas farmacéuticamente acep-
25 tables de la tienamicina y a su preparación. Por consiguien-
te, la solicitud antes citada se incorpora aquí por referen-
cia en cuanto a su descripción relativa a estas formas far-
macéuticamente aceptables y a sus medios de preparación.

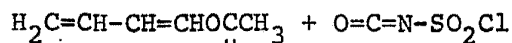
30 La azetidina 1 sustituida está descrita y reivindi-
cada en la solicitud de patente estadounidense copendiente,

1

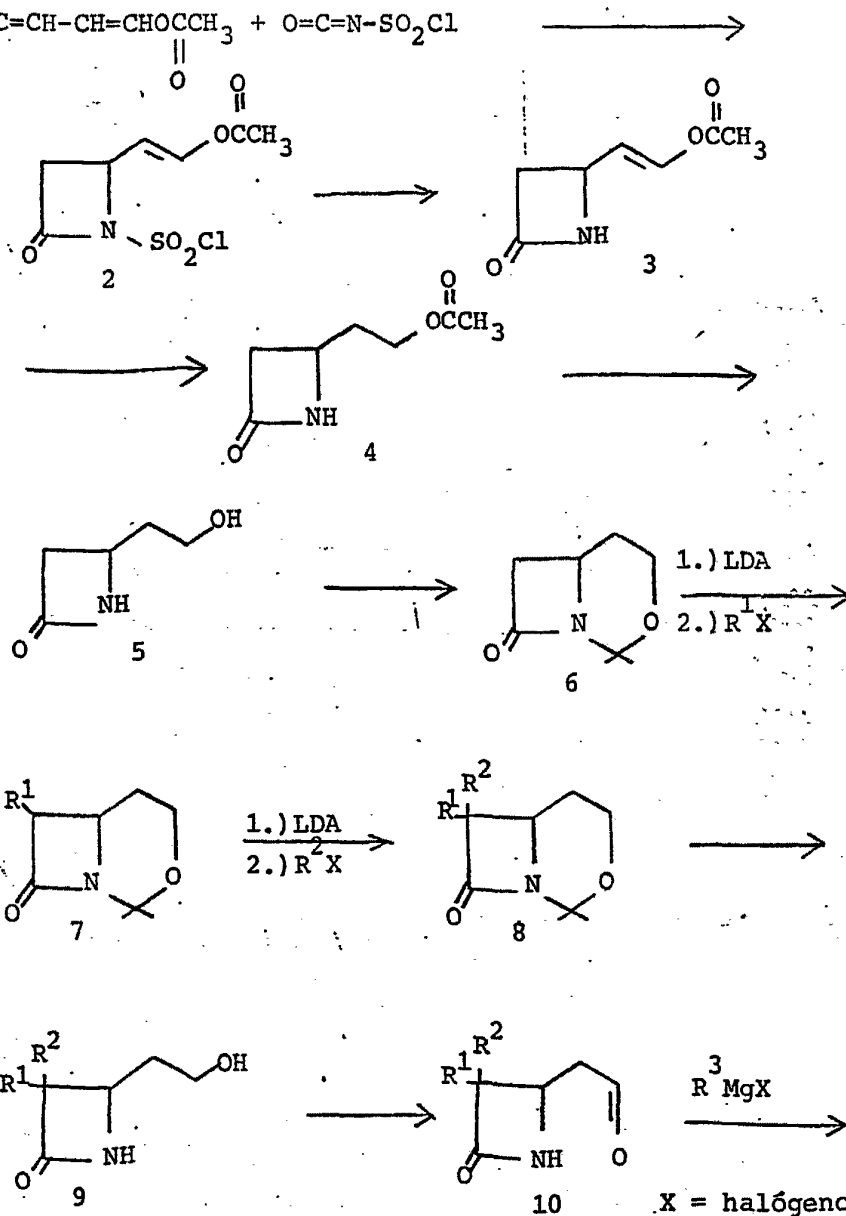
presentada simultáneamente, número de serie 743.370 de Bouffard y colaboradores (Merck & Co., Inc. Attorney's Docket Number 15959), cuya solicitud se incorpora aquí por referencia a la descripción relativa a 1 y su preparación. El siguiente diagrama esquematiza la síntesis de este material de partida esencial, 1.

5

Preparación de 1:



10

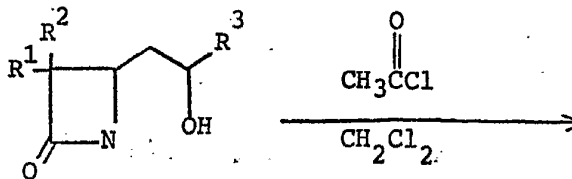


15

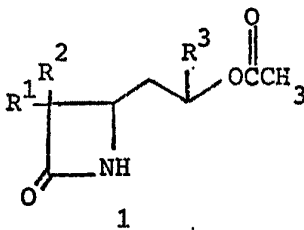
20

25

30



11



1

En relación con el esquema anterior para la preparación de 1, la 4-(2-acetoxivinil)azetidín-2-ona (3) se prepara por reacción de isocianato de clorсульфонilo y un aciloxibutadieno como 1-acetoxibutadieno, en un disolvente como éter dimetílico anhidro, a una temperatura de unos -30°C a 0°C , en atmósfera de nitrógeno. El intermediario de la reacción 2 se convierte en 3 por hidrólisis. La reducción de 3 para formar la 4-(2-acetoxietil)-2-azetidínona (4) se lleva a cabo por cualquier método conveniente como hidrogenación en presencia de un catalizador como platino, paladio o sus óxidos, bajo una presión de hidrógeno de 1 a 20 atmósferas en un disolvente como etanol, acetato de etilo o similares, a una temperatura de 0 a 25°C , durante 5 minutos a 1 hora. La 4-(2-hidroxietil)-2-azetidínona (5) se obtiene a partir de 4 por hidrólisis. El 8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-azabicyclo [4.2.0] octano, 6, se obtiene por tratamiento de 5 con 2,2-dimetoxipropano en presencia de un catalizador como eterato de trifluoruro de boro, en un disolvente como cloruro de metileno, a una temperatura de 0 a 40°C , durante

1 a 40 minutos. Alternativamente, 5 puede ser tratado con éterato de trifluoruro de boro y ortoformiato de trimetilo para dar 8-oxo-2-metoxi-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano que puede ser monoalquilado o dialquilado siguiendo los procedimientos para 6→7 u 8. La alquilación de 6 forma 7. Típicamente, 6 se trata con una base fuerte como di-isopropilamida de litio, hidruro sódico, fenil-litio o butil-litio y similares, en un disolvente como tetrahidrofurano (THF), éter, dimetoxietano y similares, a una temperatura de -80°C a 0°C, después de lo cual se añade el agente alquilante elegido, R^1X (R^1 es el descrito anteriormente y X es cloro o bromo; alternativamente el agente alquilante puede ser tosilato de R^1 , mesilato de R^1 o un aldehído o cetona como acetaldehído y similares) para formar el compuesto 7 monoalquilado. Cuando se desea el compuesto 8 dialquilado, puede obtenerse a partir de 7 repitiendo el proceso de alquilación, 6→7. El compuesto 9 se obtiene a partir de 7 u 8 por hidrólisis ácida. La oxidación de 9 con un agente oxidante como dimetilsulfóxido/anhídrido acético, piridina. CrO_3 , ciclohexilcarbodiimida/dimetilsulfóxido y similares, en un disolvente como dimetilsulfóxido, piridina, acetonitrilo, cloruro de metileno y similares, a una temperatura de unos 0 a 25°C, durante 0,5 a 12 horas, da lugar a la formación de 10 que, por tratamiento con el reactivo de Grignard R^3MgX (R^3 es el definido anteriormente y X es halógeno) forma 11. Típicamente, la reacción de alquilación 10→11 se lleva a cabo en un disolvente como éter, tetrahidrofurano, benceno y similares, a una temperatura comprendida entre -78° y unos 25°C, durante 0,25 a 24 horas aproximadamente.

El compuesto bloqueado 1 deseado se obtiene tratando

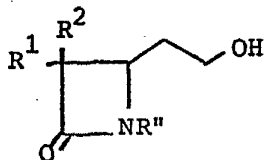
1

11 con un agente acilante como cloruro de acetilo, anhídrido fórmico-acético, anhídrido trifluoracético y similares, en un disolvente como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , tetrahidrofurano y similares, a una temperatura de -20° a unos 25°C , durante 0,5 a 4 horas aproximadamente. El material de partida 1 puede ser aislado para la reacción posterior de acuerdo con los procedimientos de esta invención para la preparación de los compuestos de la misma.

5

10

Debe observarse que en el establecimiento de R^3 ($9 \rightarrow 10 \rightarrow 11$), el nitrógeno cíclico puede ser protegido mediante un grupo de bloqueo R'' fácilmente separable:



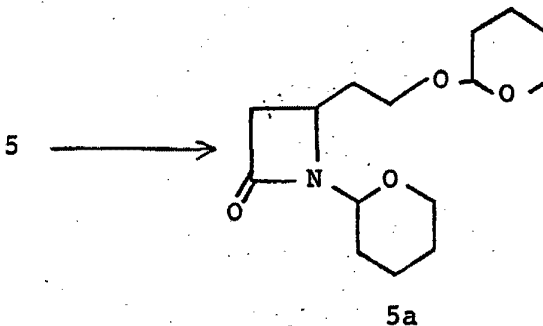
15

donde R'' es acilo o triorganosililo como trimetilsililo, t-butildimetilsililo, trifluoracetilo, formilo o similares. La eliminación de R'' se realiza por hidrólisis para dar 11 (o 1 a partir de 1 N-bloqueado) por procedimientos conocidos.

20

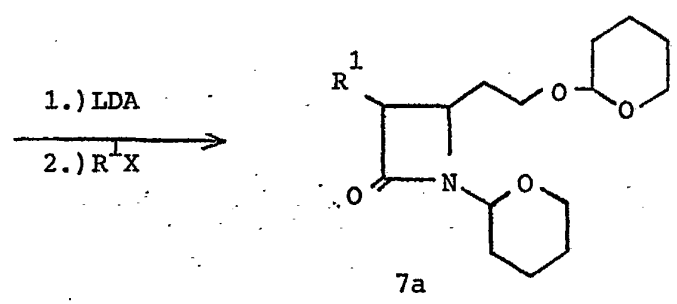
El material de partida 1 puede prepararse alternativamente mediante el siguiente esquema:

25

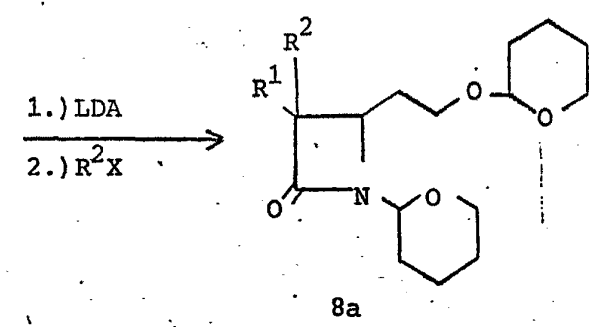


30

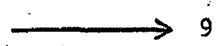
1



5



10



15

donde todos los símbolos son los definidos anteriormente.

20

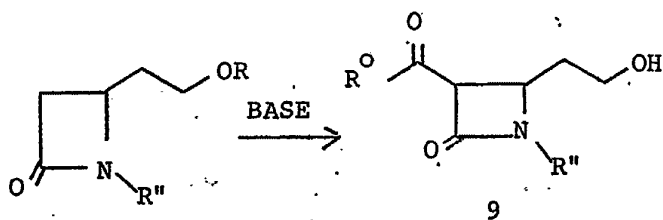
La reacción 5→5a se lleva a cabo tratando 5 con 2,3-dihidropirano en un disolvente como p-dioxano, benceno y similares, en presencia de ácido p-toluensulfónico, ácido perclórico o similares, a una temperatura de 0 a unos 30°C. El intermediario 5a puede ser aislado para su posterior alquilación para obtener 7a y 8a, por procedimientos análogos a los de las reacciones antes descritas 6→7→8. Los compuestos intermedios 9 se obtienen a partir de 7a u 8a por hidrólisis ácida suave.

25

Finalmente, hay que observar que los compuestos intermedios 9 pueden prepararse convencionalmente para la última reacción del esquema anterior por acilación interna de acuerdo con el siguiente esquema:

30

1



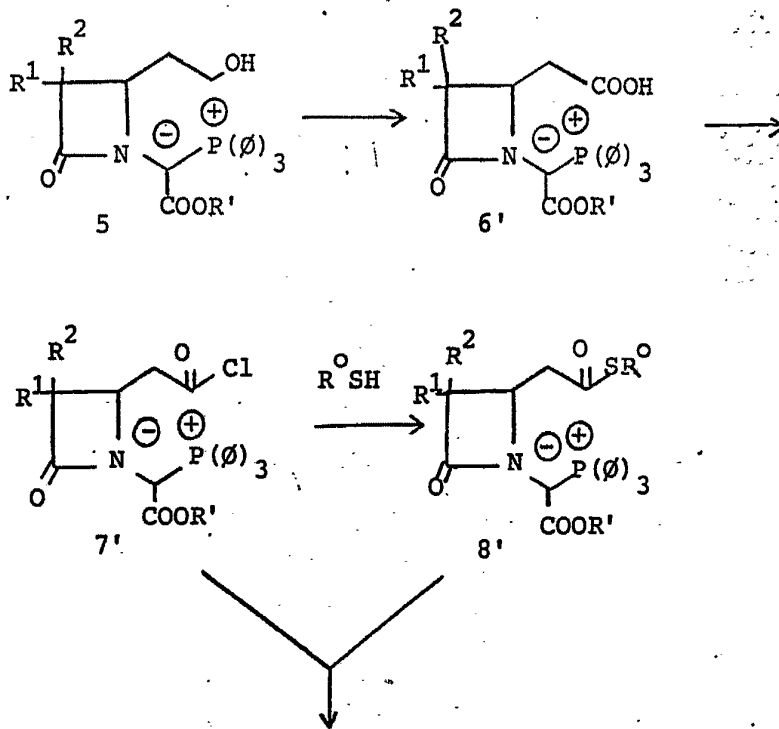
5

donde R es acilo, $R^O-C(=O)-$ es R^1 y R^O es, por ejemplo, alquilo inferior, acilo o similares. La reacción anterior se lleva a cabo típicamente en un disolvente como tetrahidrofurano, éter, dimetoxietano o similares, en presencia de 1 a 2 equivalentes de una base fuerte como di-isopropilamida de litio, hidruro sódico, hidruro potásico o similares, a una temperatura de -78 a $25^{\circ}C$, durante 0,5 a 24 horas.

10

Otro procedimiento para establecer el 2-sustituyente, R^3 , en la síntesis total de I puede ser ilustrado por el siguiente esquema de reacción:

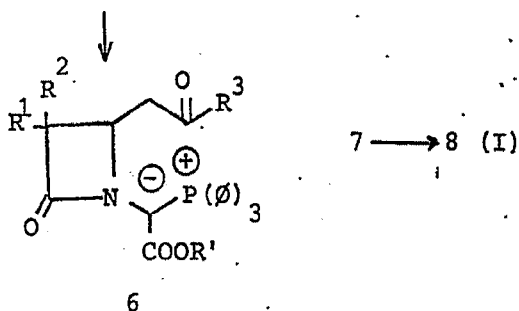
15



20

25

30



10

15

20

25

30

En cuanto al esquema anterior, el compuesto 5 es el mismo indicado en el primer esquema de reacción descrito, a excepción de que R^3 es hidrógeno. Este compuesto 5 se oxida para dar 6'. Puede emplearse cualquiera de los diversos sistemas oxidantes conocidos como el reactivo de Jones, $KMnO_4$, Ag_2O y similares, en disolventes como acetona, tetrahidrofurano acuoso, dioxano acuoso y similares, a una temperatura comprendida entre 0 y 25°C, durante 10 minutos a 24 horas. Las condiciones de oxidación preferidas, 5 → 6', consisten en tratar 5 en un disolvente como acetona o similares con un reactivo de Jones a una temperatura de 0 a 25°C, durante 10 a 30 minutos. La cloración de 6' da lugar a la formación de 7'. Típicamente la cloración se realiza por tratamiento de 6' en un disolvente como CH_2Cl_2 , tetrahidrofurano, éter dietílico, $CHCl_3$, C_6H_6 o similares, con un agente clorante como cloruro de oxalilo, $SOCl_2$, $POCl_3$ o similares, a una temperatura de -20 a 25°C, durante 0,5 a 24 horas. El tratamiento de 7' con un mercaptano de fórmula R^0SH , tal como fenilmercaptano, butilmercaptano, etilmercaptano, p-nitrofenilmercaptano o similares, en un disolvente como CH_2Cl_2 , Et_2O , THF, C_6H_6 o similares, a una temperatura de 0° a 25°C, durante 0,5 a 3 horas, da lugar a la formación de 8'. Alternativamente, 7' puede convertirse directamente en 6, después en 7 y 8 (I). La conversión de 8' o de

1 7' en 6 se realiza por tratamiento con $(R^3)_2CuLi$ o $(R^3)_2CuMgX$
donde R^3 es el definido anteriormente (el 2-sustituyente fi-
nal en el compuesto 8, conocido por lo demás como I) en un
disolvente como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares,
5 a una temperatura de -78 a $25^\circ C$, durante 10 minutos a 2 ho-
ras. Se observará que el compuesto 6 (anterior) es idéntico
al compuesto 6 del esquema de reacción total primeramente
definido y que la conversión de $6 \rightarrow 7 \rightarrow 8$ (I) es exactamente
igual a la descrita anteriormente.

10 En la descripción genérica de esta invención (I, su-
pra), los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados pre-
feriblemente entre el grupo formado por hidrógeno y los si-
guientes grupos sustituidos y no sustituidos: alquilo infe-
rior lineal y ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, alque-
15 nilo, alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo
de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo donde el ra-
dical cicloalquilo contiene 3 a 6 átomos de carbono y el ra-
dical alquilo contiene 1 a 10 átomos de carbono, alquilci-
cloalquilo donde el radical alquilo contiene 1 a 6 átomos
20 de carbono y el radical cicloalquilo contiene 3 a 6 átomos
de carbono; arilo como fenilo y naftilo; aralquilo como ben-
cilo, fenetilo y similares; heterociclilo (saturado e insa-
turado) que comprende estructuras monocíclicas y bicíclicas
de 5 a 10 átomos en el anillo, donde uno o más de los hete-
25 roátomos está seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azu-
fre, tal como tiofeno, imidazolilo, tetrazolilo, furilo y
similares; heterociclilalquilo que comprende los radicales
heterociclilos inmediatamente anteriores y el radical alqui-
lo contiene de 1 a 10 átomos de carbono; el sustituyente (o
30 sustituyentes) de los radicales antes citados está seleccio-

1 nado entre el grupo formado por amino, hidroxilo, ciano,
carboxilo, nitro, cloro, bromo, flúor, alcoxi inferior de 1
a 6 átomos de carbono, mercapto, perhaloalquilo inferior
5 como trifluormetilo, alquiltio inferior, guanidino, amidino,
sulfamoilo y los siguientes grupos N-sustituídos: sulfamoilo,
amidino y guanidino, donde el N-sustituyente es alquilo infe-
rior de 1 a 6 átomos de carbono o arilo de 6 a 10 átomos de
carbono.

10 Una clase especialmente preferida de compuestos son
aquéllos donde R^1 , R^2 y R^3 son todos hidrógeno así como los
compuestos donde R^1 o R^2 es hidrógeno y R^3 está selecciona-
do entre el grupo formado por los siguientes grupos susti-
tuídos y no sustituídos: alquilo inferior de 1 a 6 átomos
de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono y fenilo;
15 R^1 es un grupo alquilo α -sustituído donde el α -sustituyen-
te es hidroxilo, amino o mercapto y donde el radical alquilo
es lineal o ramificado y contiene 1 a 6 átomos de carbono;
los sustituyentes de los radicales preferidos antes citados
están seleccionados entre el grupo formado por hidroxilo,
20 amino, amidino, guanidino, fenilo, mercapto, carboxilo, tri-
fluormetilo, alquiltio inferior y alcoxi inferior, donde
el radical alquilo del alquiltio inferior y del alcoxi
inferior contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

25 Los ésteres preferidos empleados como grupos protec-
tores son aquéllos donde R^1 es bencilo, p-nitrobencilo, o-ni-
trobencilo, t-butilo, bromo-t-butilo, t-butil-dimetilsililo,
trimetilsililo o tricloroetilo o bien R^1 representa radicales
éster farmacéuticamente aceptables como pivaliloximetilo,
alilo, metalilo, (2-metiltio)etilo o 3-buten-1-ilo.

30 Los productos de esta invención (I) forman una amplia

1 variedad de sales farmacológicamente aceptables con bases
orgánicas e inorgánicas; éstas incluyen, por ejemplo, las
sales metálicas derivadas de hidróxidos, carbonatos o bi-
carbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos y sales
5 derivadas de aminas primarias, secundarias o terciarias como
monoalquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alcanol-
(inferior)aminas, dialcanol(inferior)aminas, alquilen(infe-
rior)diaminas, N,N-diaralquil-alquilen(inferior)diaminas,
aralquilaminas, aminoalcanoles inferiores, N,N-dialquil(in-
10 ferior)amino-alcanoles inferiores, ácidos alcanóicos infe-
riores sustituidos con grupos amino, poliamino y guanidino
y aminas heterocíclicas nitrogenadas. Son ejemplos represen-
tativos las sales derivadas de hidróxido sódico, carbonato
sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido
15 potásico, carbonato cálcico, trimetilamina, trietilamina,
piperidina, morfolina, quinina, lisina, protamina, arginina,
procaína, etanolamina, morfina, bencilamina, etilendiamina,
N,N-dibenciletildiamina, dietanolamina, piperazina, dime-
tilaminoetanol, 2-amino-2-metil-1-propanol, teofilina, N-me-
20 tilglucamina y similares.

Las sales del grupo amino de ciertas especies de I
en las cadenas laterales R^1 , R^2 y R^3 también están conside-
radas en esta invención. Estas sales de adición de ácidos
farmacéuticamente aceptables derivan de ácidos orgánicos e
25 inorgánicos como HCl, HBr, cítrico, tartárico y similares.

Las sales pueden ser monosales como la sal monosódica
obtenida por tratamiento de un equivalente de hidróxido só-
dico con un equivalente del producto (I) y también disales
mixtas. Estas sales pueden obtenerse por tratamiento de un
30 equivalente de una base con un catión divalente, como hidró-

1 xido cálcico, con un equivalente del producto (I). Las sales
de esta invención son derivados no tóxicos y farmacológica-
mente aceptables que pueden utilizarse como ingrediente acti-
vo en dosis unitarias farmacéuticas. Asimismo, pueden combi-
5 narse con otras drogas para formar composiciones con un
amplio espectro de actividad.

Los nuevos ácidos 1-carba-2-penam-3-carboxílicos de
esta invención son valiosas sustancias antimicrobianas que
son activas contra diversos patógenos Gram-positivos y Gram-
10 negativos. Así, el ácido libre y especialmente sus sales,
como las sales amónicas y metálicas, especialmente las sales
de metales alcalinos y alcalino-térreos, son bactericidas
útiles y pueden ser utilizados para eliminar patógenos sus-
ceptibles del equipo dental y médico, para separar microorga-
15 nismos y para uso terapéutico en el hombre y los animales.
Para este último fin, pueden utilizarse sales farmacológica-
mente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas como las
conocidas en este campo y empleadas para la administración
de penicilinas y cefalosporinas. Por ejemplo, para este fin
20 pueden utilizarse sales de metales alcalinos y alcalino-té-
rreos y de aminas primarias, secundarias y terciarias. Estas
sales pueden combinarse con vehículos sólidos y líquidos far-
macéuticamente aceptables para formar dosis unitarias adecua-
das como píldoras, tabletas, cápsulas, supositorios, jarabes,
25 elixires y similares, que pueden prepararse por procedimientos
muy conocidos en este campo.

Los nuevos compuestos son valiosos antibióticos, acti-
vos contra diversas bacterias Gram-positivas y Gram-negati-
vas y, por lo tanto, encuentran utilidad en medicina humana
30 y veterinaria. Los compuestos de esta invención, por lo tan-

1 to, pueden utilizarse como drogas antibacterianas para el
tratamiento de las infecciones causadas por bacterias Gram-
positivas o Gram-negativas, por ejemplo contra Staphylococcus
5 aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Bacillus
subtilis, Salmonella typhosa, Pseudomonas y Bacterium
proteus. Los antibacterianos de la invención pueden ser uti-
lizados además como aditivos de piensos para animales, para
preservar alimentos y como desinfectantes. Por ejemplo, pue-
den emplearse en composiciones acuosas a concentraciones que
10 oscilan entre 0,1 y 100 partes de antibiótico por millón de
partes de solución, con objeto de destruir e inhibir el cre-
cimiento de bacterias perjudiciales sobre el equipo dental
y médico y como bactericidas en aplicaciones industriales,
por ejemplo en las pinturas al agua y en el agua blanca de
15 las fábricas de papel para inhibir el crecimiento de bac-
terias perjudiciales.

Los productos de esta invención pueden utilizarse
sólos o en combinación como ingrediente activo en diversos
preparados farmacéuticos. Estos antibióticos y sus sales
20 correspondientes pueden emplearse en forma de cápsulas o
como tabletas, polvos o soluciones líquidas o como suspen-
siones o elixires. Pueden ser administrados por vía oral,
intravenosa o intramuscular.

Las composiciones se presentan preferiblemente en for-
25 ma adecuada para su absorción por el tracto gastrointestinal.
Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden adop-
tar la forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes
convencionales como agentes ligantes, por ejemplo jarabe,
goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpi-
30 rrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de

1 maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes, por
ejemplo estearato magnésico, talco, polietilenglicol y sílice;
desintegrantes, por ejemplo almidón de patata o agentes
5 humectantes aceptables como laurilsulfato sódico. Las table-
tas pueden ser recubiertas por métodos muy conocidos en este
campo. Los preparados líquidos orales pueden adoptar la forma
de suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleo-
sas, jarabes, elixires, etc, o pueden presentarse como pro-
10 ducto seco para su reconstitución con agua o con otro vehícu-
lo adecuado antes de su uso. Estos preparados líquidos pueden
contener aditivos convencionales como agentes suspensores,
por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/jara-
be de azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetil-
15 celulosa, gel de estearato de aluminio o aceites comestibles
hidrogenados, por ejemplo aceite de almendras, aceite de co-
co fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol
etílico; preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoatos de
metilo o de propilo o ácido sórbico. Los supositorios con-
20 tenderán las bases convencionales para supositorios, v.g. man-
teca de cacao u otro glicérido.

Las composiciones para inyección pueden presentarse
en dosis unitarias en ampollas o en envases de dosis múlti-
25 ples con un preservativo adicional. Las composiciones pueden
adoptar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones
en vehículos acuosos u oleosos y pueden contener agentes de
formulación como agentes suspensores, estabilizantes y/o dis-
persantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede en-
30 contrarse en forma de polvo para su reconstitución con un
vehículo adecuado, v.g. agua estéril exenta de pirógenos,
antes de su empleo.

1

Las composiciones también pueden prepararse en formas adecuadas para su absorción a través de las membranas mucosas de la nariz y de la garganta o de los tejidos bronquiales y convenientemente pueden adoptar la forma de pulverizaciones o inhalaciones líquidas o pulverulentas, trochas, ungüentos de la garganta, etc. Para la medicación de los ojos u oídos, los preparados pueden presentarse como cápsulas individuales en forma líquida o semisólida o pueden utilizarse como gotas etc. Las aplicaciones tópicas pueden formularse en bases hidrófobas o hidrófilas como ungüentos, cremas, lociones, pinturas, polvos, etc.

5

10

Asimismo, además de un vehículo, estas composiciones pueden contener otros ingredientes como estabilizantes, li-gantes, antioxidantes, preservativos, lubricantes, agentes suspensores, agentes de viscosidad o agentes aromatizantes y similares. Además, también pueden incluirse en la composi-ción otros ingredientes activos para proporcionar un espec-tro más amplio de actividad antibiótica.

15

20

Para veterinaria, la composición puede ser formulada, por ejemplo, como preparado intramamario en bases de acción prolongada o de liberación rápida.

25

30

La dosis a administrar depende en gran parte del es-tado del sujeto en tratamiento y del peso del huésped, la vía y frecuencia de administración, siendo preferida la vía parenteral para las infecciones generalizadas y la vía oral para las infecciones intestinales. En general, una dosis oral diaria está constituida por alrededor de 15 a 600 mg de in-grediente activo por kg de peso corporal del paciente, en una o más aplicaciones al día. Una dosis diaria preferida para el hombre adulto está comprendida entre 80 y 120 mg de ingre-

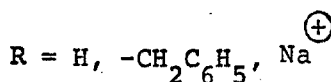
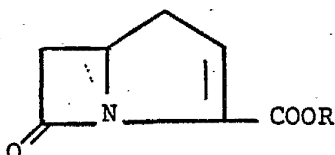
1 diente activo por kg de peso corporal.

5 Estas composiciones pueden administrarse en varias
dosis unitarias como, por ejemplo, en dosis sólidas o líquidas
injeribles por vía oral. Las composiciones de las dosis
unitarias, ya sean líquidas o sólidas, pueden contener de
0,1 a 99 % de material activo, siendo la dosis preferida
de 10 a 60 % aproximadamente. Generalmente la composición
contiene de 15 a unos 1500 mg de ingrediente activo; sin
embargo, en general, es preferible emplear una dosis compren-
10 dida entre 250 y 1000 mg aproximadamente. En la administra-
ción parenteral, la dosis unitaria es habitualmente el com-
puesto puro en una solución en agua estéril ligeramente aci-
dulada o en forma de un polvo soluble destinado a ser di-
suelto.

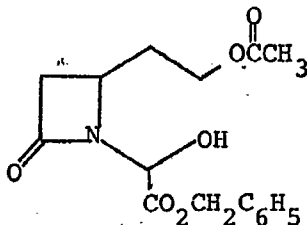
15 Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan los
aspectos de producto, procedimiento, composición o método
de tratamiento de esta invención. Todas las temperaturas de
reacción se dan en °C.

EJEMPLO 1

20 Preparación del ácido 1-carba-2-penam-carboxílico y su éster
bencílico y su sal sódica



1 Etapa A: 1-(benciloxycarbonilhidroximetil)-4-(2-acetoxietil)-
2 2-azetidinona



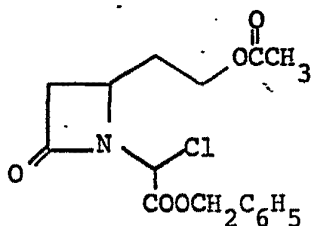
10 Se disuelven 2,0 g de tartrato de dibencilo en 8 ml de tetrahidrofurano (THF) y se coloca bajo nitrógeno; se añaden de una sola vez 1,7 g de ácido peryódico disueltos en 80 ml de THF y la mezcla de reacción se agita fuertemente durante 30 minutos a 25°C. Se filtra la solución resultante, se evapora el filtrado, se recoge el residuo en 50 ml de benceno, se filtra de nuevo y finalmente se evapora para dar

15 glioxalato de bencilo mezclado con su hidrato. Se disuelven 1,0 g de la 4-(2-acetoxietil)azetidinona en 80 ml de benceno en un matraz de 3 bocas provisto de un separador de agua Dean-Stark conteniendo 2 g de CaH₂ para retener el agua y un embudo de decantación. La solución se somete a reflujo hasta que deja de reaccionar el CaH₂. Se disuelve el glioxalato de bencilo y su hidrato de la reacción anterior en 80 ml de benceno y se agrega gota a gota, a lo largo de 1 hora, a la solución a reflujo de la azetidinona; después la mezcla de reacción se somete a reflujo durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se enfría y filtra. Se evapora el filtrado y el residuo se cromatografa en gel de sílice empleando acetato de etilo al 25 % en benceno conteniendo 1 % de metanol para dar 1,85 g del producto 1-(benciloxycarbonilhidroximetil)-4-(2-acetoxietil)-2-azetidinona.

25
30 IR μ : 2,8 (OH); 5,7 (ancho, carbonilo del éster de β -lactama)

1 RMN δ : 2,0 s ($\text{CH}_3\text{-C}=\text{O}$), 2,01 m ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C}=\text{OCH}_3$), 2,4-3,4 m (H C-2), 3,7 m (H C-3), 4,05 q ($-\text{CH}_2\text{-O-C}=\text{OCH}_3$), 5,24 s ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$), 7,33 s (C_6H_5).

5 Etapa B: 1-(benciloxycarbonilclorometil)-4-(2-acetoxietil)-2-azetidinona



10

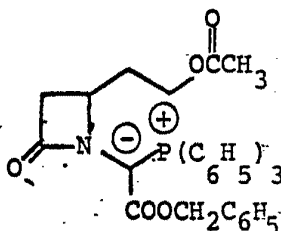
15

20

Se disuelven 1,8 g de 1-(benciloxycarbonil-hidroxi-metil)-4-(2-acetoxietil)-2-azetidinona en 30 ml de tetrahi-drofurano bajo nitrógeno y se enfría a -20°C . Se añaden 0,45 ml de piridina y después se agregan gota a gota, a lo largo de 2 minutos, 0,390 ml de cloruro de tionilo en 4 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a -20°C durante 5 minutos. Se retira el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se agita durante 25 minutos más. Se dilu-ye la mezcla de reacción con 30 ml de benceno y se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida a 5°C . El residuo es 1-(benciloxycarbonilclorometil)-4-(2-acetoxietil)-2-aze-tidinona que se emplea directamente en la siguiente reac-ción.

25

Etapa C: 1-(Benciloxycarbonilmetilentrifenilfosforanil)-4-(2-acetoxietil)-2-azetidinona



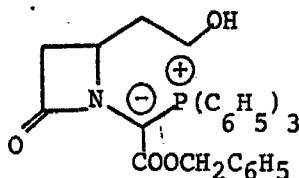
30

1 Se disuelven 1,8 g de la 1-(benciloxicarbonilclorometil)-4-
(2-acetoxietil)-2-azetidina de la Etapa B en 20 ml de dime-
tilformamida (DMF) y se trata con 1,47 g de trifenilfosfina.
5 La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a 25°C durante
1 hora. La dimetilformamida se separa a presión reducida y
el residuo se recoge en cloruro de metileno y se lava con
tampón de fosfato a pH 7. La solución en cloruro de metileno
se seca y evapora para dar el producto crudo. Por cromatogra-
10 fía en gel de sílice empleando acetato de etilo como eluyen-
te se obtienen 2,9 g de 1-(benciloxicarbonilmetiltrifenil-
fosforanil)-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina.

IR μ : 5,7 (β -lactama, acetoxiéster), 6,1 (éster bencílico)

RMN δ : 1,95 ($\text{CH}_3\text{-C}=\text{O}$), 4,74 y 5,06 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$).

15 Etapa D: 1-(Benciloxicarbonilmetiltrifenilfosforanil)-4-(2-
hidroxietil)-2-azetidina



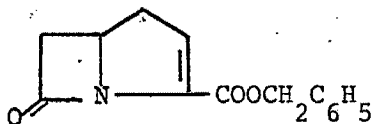
20 Se disuelven 2,9 g de la 1(benciloxicarbonilmetiltrifenilfos-
foranil)-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina de la Etapa C en
100 ml de metanol y se trata con 0,300 g de metóxido sódico.
25 La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a 25°C durante
1 hora. La mayor parte del metanol se separa a presión reduci-
da. El residuo se recoge en 150 ml de cloruro de metileno y
se lava una vez con tampón a pH 7 y después se seca y evapo-
ra. El residuo se cromatografía en gel de sílice empleando
30 metanol al 5 % en acetato de etilo como eluyente para dar
2,4 g de 1-(benciloxicarbonilmetiltrifenilfosforanil)-4-(2-

1 hidroxietil)-2-azetidionona.

IR μ : 2,9 (OH), 5,72 (β -lactama), 6,1 (carbonilo del éster).

Etapa E: 1-Carba-2-penem-3-carboxilato de bencilo

5



10

Se disuelven 0,546 g de la 1-(benciloxicarbonilmetilentrifenilfosforanil)-4-(2-hidroxietil)-2-azetidionona de la Etapa D en 10 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) y se añaden 10 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a 25°C durante 3,5 horas. Se separan el anhídrido acético y el dimetilsulfóxido a presión reducida a 25°C y el residuo se purifica por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice empleando acetato de etilo al 25 % en benceno como eluyente para dar 0,081 g de 1-carba-2-penem-3-carboxilato de bencilo.

15

UV λ_{\max} (H₂O/dioxano): 269, $\epsilon = 5500$.

Espectro de masas: M⁺ 243.

IR μ : 5,59 (β -lactama), 5,78 (éster), 6,19 (C=C).

20

RMN δ : 7,3 (C₆H₅), 6,36 t (H C-2), 5,2 s (C₆H₅CH₂O), 4,2 m (H-C-5), 2,5 a 3,7 m (H-C-6 y H-C-1).

Etapa F: 1-Carba-2-penem-3-carboxilato sódico

25



30

Se disuelven 0,010 g del 1-carba-2-penem-3-carboxilato de bencilo de la Etapa E en 1 ml de dioxano, se tratan con 1 ml de agua y 0,01 ml de tampón de fosfato 0,5M a pH 7, se añaden 0,002 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón y la mezcla de reacción se reduce bajo hidrógeno a 40 li

1 bras ($2,8 \text{ kg/cm}^2$) durante 7 minutos. Se filtra el cataliza-
dor y se lava con agua. El filtrado y las aguas de lavado
se extraen con cloruro de metileno y la fase acuosa se con-
centra y se liofiliza para dar 1-carba-2-penem-3-carboxilato
5 sódico.

UV λ_{max} : 262 nm.

EJEMPLO 1a

Preparación de tartrato de di-o-nitrobencilo

10 Se disuelven 15,0 g (0,1 moles) de ácido tartárico
en 40 ml de agua y se tratan con 8,4 g (0,2 moles) de hidró-
xido de litio. La solución resultante se evapora a pequeño
volumen bajo presión reducida y el residuo se trata con p-di-
xano. El precipitado resultante se filtra y se seca a vacío
para dar 17,7 g del tartrato dilítico.

15 Se suspenden 9,46 g (0,0585 moles) de tartrato dilí-
tico en 200 ml de dimetilformamida y se tratan con 20 g
(0,117 moles) de cloruro de o-nitrobencilo y 17,5 g (0,117
moles) de yoduro sódico. La mezcla se agita bajo nitrógeno
durante 2,5 días a 65°C.

20 Se separa el disolvente a vacío y la pasta resultante
se trata con agua y 5 g de tiosulfato sódico. Se filtra el
sólido resultante y se seca para dar 17,0 g (0,040 moles,
69 %) de tartrato de di-o-nitrobencilo, p.f. 128°C.

25 RMN (DMSO) δ : 4,8 d (J = 7, H-C-OH), 5,23 d (J = 7, H-C-OH),
5,7 s (O-CH₂-C₆H₄-NO₂), 7,73 y 8,2 m (H aro-
mático).

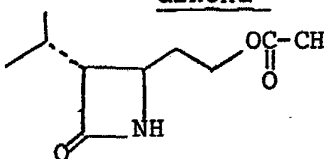
30 Por tratamiento similar de la sal dilítica con R'X
(donde X = Cl, Br o I), tal como bromuro de p-nitrobencilo,
bromuro de bencilo o cloruro de pivaloiloximetilo, se obtie-
ne el correspondiente diéster de ácido tartárico tal como tar

1 trato de di-p-nitrobencilo, tartrato de dibencilo o tartra-
to de dipivaloiloximetilo. Estos pueden utilizarse en susti-
tución del tartrato de dibencilo en el Ejemplo 1.

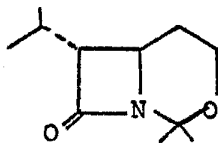
EJEMPLO 2

5 Preparación de trans-3-isopropil-4-(2-acetoxietil)-2-azeti-

dinona



10 Etapa A: 8-Oxo-2,2-dimetil-7 α -isopropil-3-oxa-1-aza-bici-
clo[4.2.0]octano



15 Se colocan en atmósfera de nitrógeno 20 ml de tetra-
hidrofurano, se tratan con 1,54 ml de di-isopropilamina y
se enfrían a -78°C. Se añaden gota a gota, a lo largo de
5 minutos, 5,6 ml de una solución 1,97M de n-butil-litio en
hexano. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 10
20 minutos y después se trata con 1,55 g de 8-oxo-2,2-dimetil-
3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en 15 ml de tetrahidrofurano,
agregados gota a gota a lo largo de 5 minutos. Al cabo de otros
10 minutos, se añaden 1,97 ml de hexametilfosforamida. La mezcla
se agita durante 10 minutos más y después se trata con 2 ml de
25 yoduro de isopropilo. La mezcla de reacción se agita a -78°C
durante 15 minutos y se deja calentar a 25°C y se agita durante
15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo,
se lava una vez con tampón de fosfato a pH 7 y después se seca y
evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo

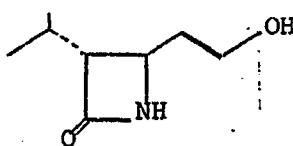
30

1 al 25 % en benceno como eluyente para dar 8-oxo-2,2-dimetil-
7 α -isopropil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano.

IR μ : 5,7 (β -lactama)

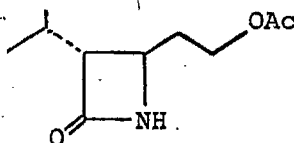
5 RMN δ : 0,96 d, 1,06 d (CH₃-C-H), 1,4 s, 1,76 s (gem-dimeti-
lo), 1,9 m (H-C-5), 2,59 d de d (H-C-7), 3,33 m (H
C-6), 3,83 d de d (H C-4).

10 Etapa B: Trans-3-isopropil-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidina



15 Se disuelven 1,0 g de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -isopropil-
3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en 8 ml de ácido acético
y se añaden 2 ml de agua. La mezcla se calienta a 65°C du-
rante 1,25 horas. El ácido acético y el agua se separan a
presión reducida y el residuo se recoge en benceno y se eva-
pora para 3-isopropil-4-(2-hidroxietyl)azetidina.

20 Etapa C: Trans-3-isopropil-4-(2-acetoxietyl)-2-azetidina



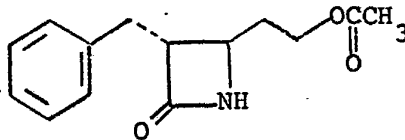
25 Se disuelve la trans-3-isopropil-4-(2-hidroxietyl)-
2-azetidina de la Etapa B en 10 ml de cloruro de metileno
y se enfría a 0°C. Se añaden 0,75 ml de piridina y después
gota a gota 0,392 ml de cloruro de acetilo. La mezcla se
agita a 0°C durante 15 minutos y después a 25°C durante otros
15 minutos. La mezcla de reacción se evapora a sequedad. El
residuo se cromatografía en gel de sílice empleando acetato
de etilo al 50 % en benceno como eluyente para dar 0,652 g
30 de 3-isopropil-4-(2-acetoxietyl)azetidina.

IR μ : 5,7 (carbonilo del éster de β -lactama ancho), 3,5 NH.

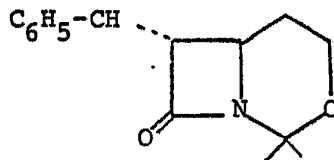
RMN δ : 1,0 d, 1,1 d ($\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 2,0 m ($\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OAc}$),
2,63 d (H-C-3), 3,43 d de t (H-C-4), 4,13 t ($\text{CH}_2\text{-OAc}$),
7,03 (NH).

EJEMPLO 3

Preparación de trans-3-bencil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidiona



Etapa A: 8-Oxo-2,2-dimetil-7 α -bencil-3-oxa-1-aza-biciclo
{4.2.0}octano

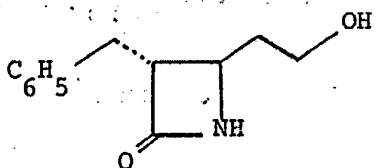


Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 8-oxo-3-oxa-2,2-dimetil-7 α -isopropil-1-aza-biciclo-
{4.2.0}octano a partir de 8-oxo-3-oxa-2,2-dimetil-1-aza-biciclo-
clo {4.2.0}octano y empleando bromuro de bencilo en lugar de
yoduro de isopropilo, se obtiene 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -bencil-
2-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano.

IR μ : 5,73 (β -lactama)

RMN δ : 1,33 s, 1,75 s (gem-dimetilo), 1,74 m. (H-C-5), 3,0 d
de d ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$), 3,73 d de d (H-C-2), 7,25 s (C_6H_5).

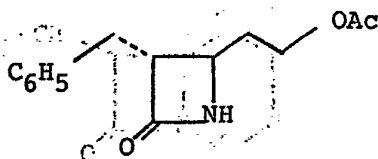
1 Etapa B: Trans-3-bencil-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidina



Se disuelve 1,0 g de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -bencil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en 8 ml de HAc y 2 ml de agua y se calienta a 65°C durante 1,25 horas. El HAc y el agua se separan a presi3n reducida y el residuo se recoge en C_6H_6 y se evapora para dar trans-3-bencil-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidina.

10

Etapa C: Trans-3-bencil-4-(2-acetoxietyl)-2-azetidina

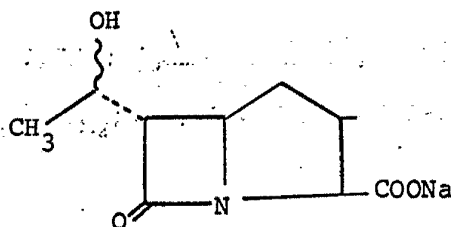


La trans-3-bencil-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidina se acetila en la forma descrita para la acetilaci3n de la trans-3-isopropil-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidina, formando trans-3-bencil-4-(2-acetoxietyl)-2-azetidina.

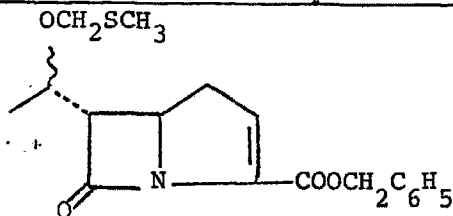
20

EJEMPLO 4

Preparaci3n de 6 α -(1-hidroxietyl)-1-carba-2-penam-3-carboxilato s3dico



1 Etapa A: 6 α -(1-Metiltiomtilenoxi)etil-2-penem-3-carboxilato
5 de bencilo

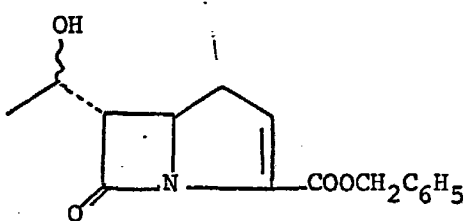


10 Siguiendo exactamente los procedimientos descritos para la conversión de trans-3-isopropil-1-carba-4-(2-acetoxi-
15 etil)-2-azetidina en 6 α -isopropil-1-carba-2-penam-3-carboxilato de bencilo, se obtiene 6 α -(1-metiltiomtilenoxi)etil-1-carba-2-penam-3-carboxilato de bencilo a partir de trans-3-(1-metilenoxi)etil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina.

IR μ : 5,6 (β -lactama), 5,79 (éster), 6,2 (C=C)

15 RMN δ : 1,33 d ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 2,17 s ($\text{CH}_3\text{-S}$), 2,85 m (H C-1), 3,4 m (H C-6), 4,2 m (H C-5), 5,25 s ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6,45 t (H C-2), 7,35 s (C_6H_5).

20 Etapa B: 6 α -(1-Hidroxietil)-1-carba-2-penam-3-carboxilato de
bencilo



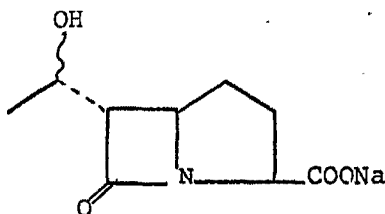
25 Se disuelven 0,100 g de 6 α -(1-metiltiomtilenoxi)etil-2-penam-3-carboxilato de bencilo en 4 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua. Se añaden 1,5 equivalentes de cloruro mercúrico y la mezcla se agita a 25°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se lava con acetato de etilo. El filtrado y las aguas de lavado se lavan con una solución de cloruro amónico y después se secan y evaporan.
30 El residuo se purifica por cromatografía preparativa en capa

1 fina (50 % de acetato de etilo/benceno, gel de sílice) para dar 6 α -(1-hidroxietyl)-2-penem-3-carboxilato de bencilo.

Etapa C: 6 α -(1-Hidroxietyl)-1-carba-2-penem-3-carboxilato

sódico

5



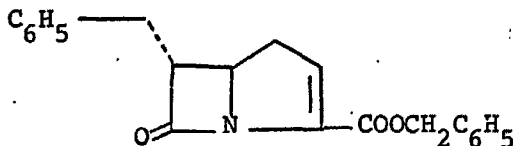
10

Se hidrogena el 6 α -(1-hidroxietyl)-2-penem-3-carboxilato de bencilo por el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1 para dar 6 α -(1-hidroxietyl)-2-penem-3-carboxilato sódico.

EJEMPLO 5

6 α -Bencil-2-penem-3-carboxilato de bencilo

15



20

Siguiendo exactamente los procedimientos descritos para la conversión de trans-3-isopropil-4-(2-acetoxietyl)-2-azetidionona en 6 α -isopropil-2-penem-3-carboxilato de bencilo, se obtiene 6 α -bencil-2-penem-3-carboxilato de bencilo a partir de trans-3-bencil-4-(2-acetoxietyl)-2-azetidionona.

25

IR μ : 5,59 (β -lactama), 5,79 (éster), 6,19 (C=C)
RMN δ : 2,73 m (H C-1), 3,2 d de d (C₆H₅-CH₂C), 3,5 m (H C-6), 4,05 d de t (H C-5), 5,26 s (C₆H₅CH₂-O), 6,4 t (H C-2), 7,26 s y 7,36 s (C₆H₅).

6 α -Bencil-2-penem-3-carboxilato sódico

30

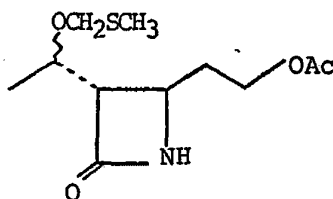
Se hidrogena el 6 α -bencil-2-penem-3-carboxilato de bencilo por el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejem-

1 plo 1 para formar 6 α -bencil-2-penem-3-carboxilato sódico.

EJEMPLO 6

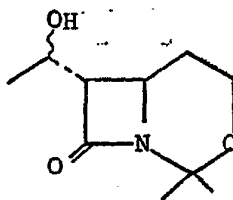
Preparación de trans-3-(1-metiltiometilenoxi)etil-4-(2-aceto-
xietil)-2-azetidiona

5



Etapa A: 8-Oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-hidroxi)etil)-3-oxa-1-aza-
biciclo[4.2.0]octano

10



15

Se prepara el enolato de litio del 8-oxo-3-oxa-2,2-dimetil-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en la forma descrita en la preparación del 8-oxo-3-oxa-2,2-dimetil-7 α -isopropil-1-aza-biciclo[4.2.0]octano. El enolato se trata a -78°C con un exceso de acetaldehído a -78°C y la mezcla de reacción se deja calentar hasta 25°C y se agita durante 15 minutos. Tratando como se ha descrito anteriormente se obtiene 8-oxo-3-oxa-2,2-dimetil-7 α -(1-hidroxi)etil)-1-aza-biciclo[4.2.0]octano.

20

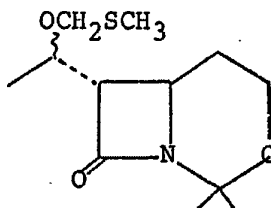
IR μ : 2,9 (OH), 5,73 (ancho, β -lactama)

25

RMN δ : 1,29 d ($\text{CH}_3\text{-CH-}$), 1,41-1,75 s (gem-dimetilo), 1,85 m (H C-5), 2,85 m (H C-7), 3,85 d de d (H C-4), 4,1 m ($\text{CH}_3\text{-CH-O}$), 3,6 m (H C-6).

30

1 Etapa B: 8-Oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-metiltiometenoxi)etil-3-
oxa-1-aza-biciclo[4.2.0] octano

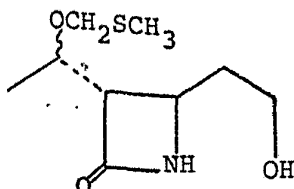


10 Se disuelven 1,04 g de 8-oxo-3-oxa-2,2-dimetil-7 α -(1-hidroxi-
etil)-1-aza-biciclo[4.2.0] octano en 5 ml de dimetilfor-
mamida bajo nitrógeno y se trata con 0,330 g (al 57 % en acei-
te mineral, 1,5 equivalentes) de hidruro sódico. La mezcla de
15 reacción se agita durante una hora. Se agregan 0,964 ml (2
equivalentes) de sulfuro de clorometilo y metilo y la mezcla
de reacción se agita durante otras 2 horas. Se añaden 0,5 ml
de ácido acético para destruir el exceso de hidruro sódico
y la mezcla de reacción se evapora a sequedad a presión redu-
cida por debajo de 40°C. El residuo se recoge en cloruro de
metileno, se lava con agua, se seca y evapora. Se cromatogra-
fia el residuo para dar 0,275 g de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-me-
tiltiometenoxi)etil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0] octano y
20 0,435 g de material de partida recuperado.

IR μ : 5,7 (β -lactama)

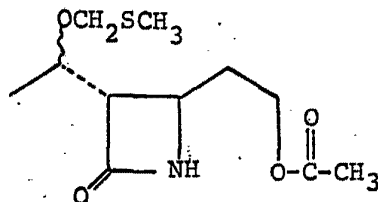
25 RMN δ : 1,25 d (CH_3 -CH-), 1,42 y 1,73 s (gem-dimetilo), 2,16 s
(CH_3 -S), 1,85 m (H C-5), 2,85 m (H C-7), 3,83 d de d
(H C-4), 4,1 m (CH_2 -CH-), 4,81 d de d (O- CH_2 -S), 3,6 m
(H C-6).

1 Etapa C: Trans-3-(1-metiltiomtilenoxi)etil-4-(2-hidroxi)etil-
2-azetidinona



10 Se disuelven 0,460 g de 8-oxo-3-oxa-2,2-dimetil-7 α -
 (1-metiltiomtilenoxi)-etil-1-aza-biciclo{4.2.0}octano en
 8 ml de ácido acético y 2 ml de agua y se deja en reposo a
 25°C durante 48 horas. Se separa el ácido acético y el agua
 a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía
 preparativa en capa fina para dar trans-3-(1-metiltiomtilen-
 oxo)etil-4-(2-hidroxi)etil-2-azetidinona.

15 Etapa D: Trans-3-(1-metiltiomtilenoxi)etil-4-(2-acetoxi)etil-
2-azetidinona



25 La trans-3-(1-metiltiomtilenoxi)etil-4-(2-hidroxi-
 etil)-2-azetidinona se acetila como se ha descrito en la pre-
 paración de trans-3-(isopropil)-4-(2-acetoxi)etil-2-azetidino-
 na para dar trans-3-(1-(metiltiomtilenoxi)etil-4-(2-acetoxi-
 etil)-2-azetidinona.

IR μ : 3,0 NH, 5,7 (ancho, carboxilos de β -lactama y éster)

RMN δ : 1,3 d ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-}$), 1,8 m ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C-}$), 2,06 s ($\text{CH}_3\text{-C-}$),
 2,16 s ($\text{CH}_3\text{-S-}$), 3,0 m (H $\underline{\text{C}}\text{-3}$), 4,16 t ($\text{CH}_3\text{-O-C-}$), 4,7
 O

30

d de d (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-S}$).

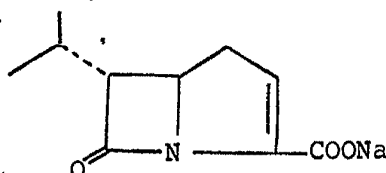
1

EJEMPLO 7

Preparación de 6 α -isopropil-1-carba-2-penam-carboxilato

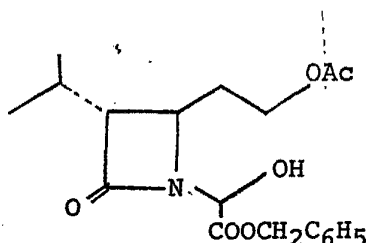
sódico

5



Etapa A: Trans-1-(benciloxicarbonilhidroximetil)-3-isopropil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina

10



15

Se prepara glioxalato de bencilo a partir de 0,390 g de tartrato de dibencilo como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, disueltos en 30 ml de benceno y calentados a reflujo empleando un separador de agua Dean-Stark conteniendo 1 g de CaH_2 , durante 2 horas. Se añaden 0,214 g de trans-3-isopropil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina y la mezcla se somete a reflujo durante 8 horas, se enfría, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía preparativa en capa fina para dar 0,395 g de trans-1-(benciloxicarbonilhidroximetil)-3-isopropil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina.

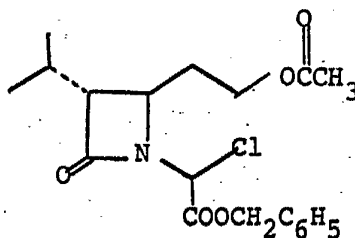
20

IR μ : 2,9 (OH), 5,7 (ancho, carbonilos de β -lactama y éster).

25

Etapa B: Trans-1-(benciloxicarbonilclorometil)-3-isopropil-4-(2-acetoximetil)-2-azetidina

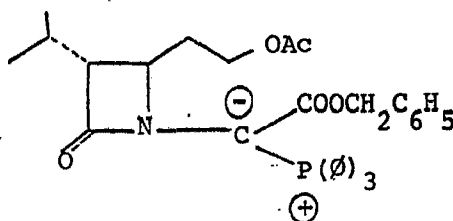
30



1 Se tratan 0,395 g de trans-1-benciloxicarbonilhidro-
ximetil)-3-isopropil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidinona con
0,094 ml de piridina y 0,084 ml de SOCl_2 , siguiendo el pro-
cedimiento del Ejemplo 1, Etapa B, para dar la trans-1-(ben-
5 cилоxicarbonilclorometil)-3-isopropil-4-(2-acetoxietil)-2-
azetidinona que se emplea directamente en la siguiente reac-
ción.

Etapa C: Trans-1-(benciloxicarbonilmetilentrifenilfosfora-
nil)-3-isopropil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidinona

10



15

Se trata la trans-1-(benciloxicarbonilclorometil)-3-
isopropil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidinona de la etapa ante-
rior con 0,296 g de trifenilfosfina, siguiendo el procedimien-
to del Ejemplo 1, Etapa E, para dar trans-1-(benciloxicarbo-
nilmetilentrifenilfosforanil)-3-isopropil-4-(2-acetoxietil)-
2-azetidinona.

20

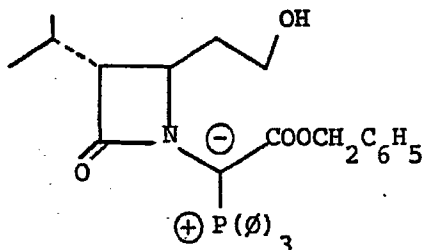
RMN δ : 0,9 m ($\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 1,9 m ($\text{CH}_2\text{-CH-OAc}$), 1,98 s ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$),

2,63 d de d (H C-3), 3,46 m (H C-4), 4,03 g ($\text{CH}_2\text{-O-Ac}$),

5,13 s ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7,26 s (C_6H_5).

Etapa D: Trans-1-(benciloxicarbonilmetilentrifenilfosforanil)-
3-isopropil-4-(2-hidroxietil)-2-azetidinona

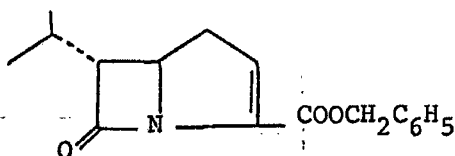
25



30

1 La trans-1-(benciloxicarbonilmetilentrifosforanil)-
3-isopropil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina del experimento
anterior se hidroliza por el procedimiento del Ejemplo 1,
5 Etapa D, para dar 0,276 g de trans-1-(benciloxicarbonilmeti-
lentrifenilfosforanil)-3-isopropil-4-(2-hidroxietyl)-2-aze-
tidina.

Etapa E: 6 α -Isopropil-2-penem-3-carboxilato de bencilo



Se tratan 0,100 g de trans-1-(benciloxicarbonilmeti-
lentrifenilfosforanil)-3-isopropil-4-(2-hidroxietyl)-2-azeti-
dinona con dimetilsulfóxido y anhídrido acético, siguiendo el
procedimiento del Ejemplo 1, Etapa E, para dar 0,026 g de
15 6 α -isopropil-2-penem-3-carboxilato de bencilo.

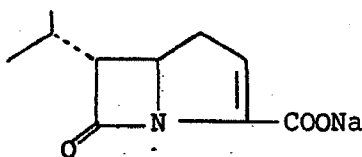
IR μ : 5,6 (β -lactama), 5,79 (éster), 6,2 (C=C).

RMN δ : 0,96 d - 1,1 d ($\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 2,2 m ($\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 2,9 m (H

C-1 y H C-6), 4,0 d de t (H C-5), 5,26 s ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$),

20 6,43 t (H C-2), 7,33 s (C_6H_5).

Etapa F: 6 α -Isopropil-2-penem-3-carboxilato sódico



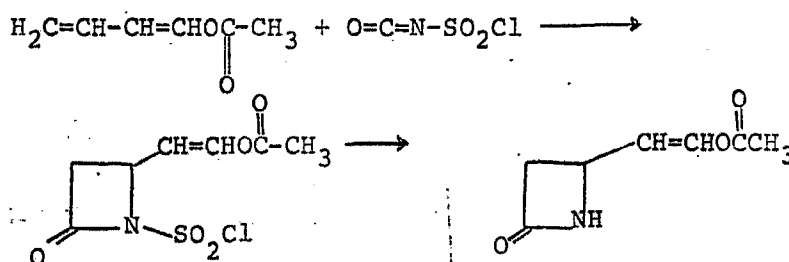
Se hidrogena el 6 α -isopropil-2-penem-3-carboxilato
de bencilo por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,
Etapa F, para dar 6 α -isopropil-2-penem-3-carboxilato sódico.

30

EJEMPLO 8

Preparación de 4-(2-acetoxietil)-azetidinona, 3-(1-hidroxi-
etil)-4-(2-acetoxietil)azetidinona y 3-(1-hidroxi-
etil)-4-(2-acetoxietil)-4-(2-
hidroxietil)azetidinona

Etapa A: Preparación de 4-(2-acetoxivinil)azetidin-2-ona



Se enfría bajo nitrógeno, en un baño a -20°C , una solución de 1,0 ml de isocianato de clorosulfonilo destilado (1,65 g, 11,7 milimoles) en 2,5 ml de éter dietílico anhidro.

De forma similar se enfría bajo nitrógeno, en un baño a -20°C , una solución de 2,5 g de 1-acetoxibutadieno (22 milimoles) en 2,5 ml de éter anhidro.

La solución de isocianato de clorosulfonilo se agrega gota a gota a la solución de acetoxibutadieno mediante un tubo de Teflón sumergido en la solución de isocianato y presurizado con nitrógeno. La adición dura 10 minutos. Se observa poco o ningún color y la mezcla de reacción se agita a -20°C durante media hora. La solución es transparente y presenta un color amarillo pálido.

Durante la media hora de reacción anterior se prepara una solución de 2 g de sulfito sódico y 5 g de K_2HPO_4 en 20 ml de agua y se enfría en un baño de hielo; se agregan 20 ml de éter y la mezcla se agita fuertemente en un baño de hielo. Transcurrido el periodo de reacción de 30 minutos, la mezcla de reacción se transfiere a la mezcla de hidrólisis

1 fuertemente agitada, empleando de nuevo nitrógeno a presión
y el tubo de Teflón, desde el matraz de reacción que se man-
tiene en el baño a -20°C . La rápida adición gota a gota se
5 completa en 5 minutos. Se deja que prosiga la hidrólisis du-
rante 5 minutos más. La mezcla de hidrólisis tiene un pH de
6-8, preferiblemente 8.

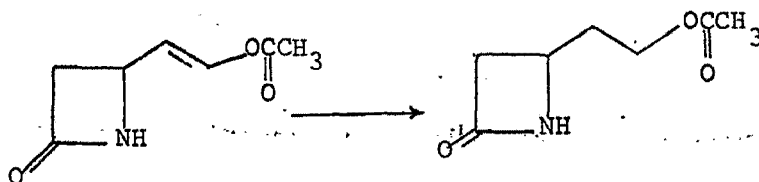
Se separan las fases, quedando una goma de color na-
ranja amarillento junto con la fase acuosa. La fase etérea
se seca directamente con sulfato magnésico. La fase acuosa
10 que contiene la goma se extrae tres veces más con 50 ml cada
vez de éter, agregando cada porción a la mezcla inicial de
éter/ MgSO_4 .

Se filtran los extractos secos y se concentran bajo
corriente de nitrógeno hasta 5 ml; una parte del producto
15 es cristalina en este momento.

Se prepara una columna de 10 g de gel de sílice Ba-
ker, rellena en éter y se aplica el concentrado etéreo a la
parte superior, dejándolo correr. Se enjuagan tres veces el
matraz y el sólido con 2 ml de éter, pipeteándolo cada vez
20 y pasándolo a la columna. Después se inicia la elución con
éter. Los primeros 25 ml están constituidos fundamentalmente
por un volumen vacío. Se recogen las 5 fracciones siguientes
de 10 ml, seguidas de 3 fracciones de 50 ml y todas ellas se
llevan a volumen reducido bajo una corriente de nitrógeno.
25 Cristaliza el producto de las fracciones 4 a 6, con trazas en
las fracciones 3 y 7. Las fracciones 1 a 3 contienen un mate-
rial amarillento de olor intenso que se resinifica al perma-
necer en reposo. Rendimiento: 100 mg como mezcla de isómeros
cis y trans.

30

1 Etapa B: Preparación de 4-(2-acetoxietil)-2-azetidínona

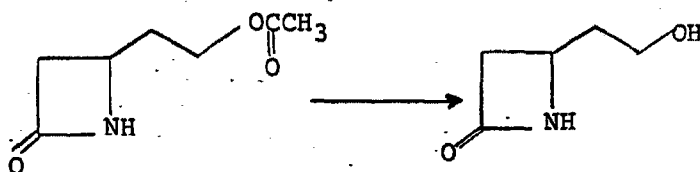


10 Una solución de 10,0 g (0,065 moles) de 4-(2-acetoxi-
vinil)-2-azetidínona en 200 ml de acetato de etilo contien
do 100 mg de paladio al 10 % en carbón se hidrogena en un sa-
cudidor Parr a 25°C, bajo una presión de hidrógeno de 40 psi
(2,8 kg/cm²) durante 15 minutos. La mezcla se filtra por un
lecho de Supercel y se lava con acetato de etilo adicional.
Los filtrados combinados se evaporan a vacío para dar 10,0 g
de 4-(2-acetoxietil)-2-azetidínona en forma de sólido cris-
talino. Por recristalización en éter se obtienen cristales
15 blancos, p.f. 44-47°.

IR (CHCl₃) μ : 5,66, 5,74.

18 RMN (CDCl₃) τ : 3,44 (s ancho, 1, NH), 5,82 (m, 2, CH₂OCOCH₃)
20 6,29 (m, 1, H C-4), 6,87 (diagrama 1/2 AB es-
cindido además en 4 por H C-4 y NH, 1, J_{gem} =
12,8 Hz, J = 4,5 Hz, J_{NH} = 1,9 Hz), 7,38
(diagrama 1/2 AB escindido además en 4 por H
C-4 y NH, 1, J_{gem} = 12,8 Hz, J = 2,3 Hz, J_{NH} =
1,0 Hz), 7,93 y 8,02 (s sobre m, 5 total,
25 OCOCH₃ y CH₂CH₂OCOCH₃, respectivamente).

30 Etapa C: Preparación de 4-(2-hidroxietil)-2-azetidínona

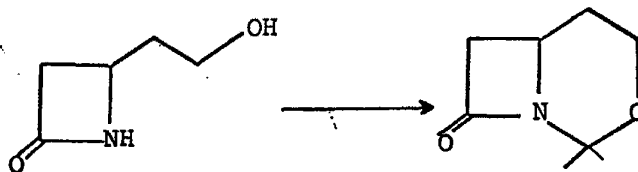


1 Bajo nitrógeno a 0°C, una solución de 2,24 g (0,014 moles) de 4-(2-acetoxietil)-2-azetidiona en 25 ml de metanol anhidro se trata con una solución de 77 mg (1,4 milimoles) de metóxido sódico en 5 ml de metanol anhidro. Después
5 de agitar durante una hora, la solución se neutraliza con ácido acético glacial. Separando el metanol a vacío se obtiene 4-(2-hidroxietyl)-2-azetidiona cruda en forma de aceite. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 10 % en cloroformo para dar 1,55 g del alcohol, p.f. 50° .

IR (CHCl₃) μ : 5,67.

10 RMN (CDCl₃) τ : 3,20 (s ancho, 1, NH), 6,24 y 6,28 (m sobre t, 3 total, H C-4 y CH₂OH respectivamente), 6,90 (s ancho sobre diagrama 1/2 AB escindido además en 4 por H C-4 y NH, 2 total, OH y H C-3 respectivamente, J_{gem} = 13,0 Hz, J_{vic} = 4,2 Hz, J_{NH} = 1,6 Hz), 7,42 (diagrama 1/2 AB escindido además en 4 por H C-4 y NH, 1, H C-3, J_{gem} = 13,0 Hz, J_{vic} = 2,2 Hz, J_{NH} = 1,1 Hz), 8,16 (m, 2, CH₂CH₂OH).

15 Etapa D: Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo [4.2.0] octano



30 Una solución de 1,87 g (0,016 moles) de 4-(2-hidroxietyl)-2-azetidiona y 1,69 g (0,016 moles) de 2,2-dimetoxipropano en 25 ml de cloruro de metileno anhidro se trata con 0,201 ml (0,002 moles) de eterato de trifluoruro de boro a 25°C. La solución resultante se agita durante 10 minutos. Se

1 parando el disolvente a presión reducida se obtienen 2,5 g
de un aceite. Por cromatografía del producto crudo en gel de
de sílice empleando acetato de etilo/benceno 2:1 como eluyente
se obtienen 1,59 g de 8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo
5 {4.2.0}octano en forma de sólido cristalino. Por recristali-
zación en éter/hexano se obtiene un producto de punto de fu-
sión 60-61°.

IR (CHCl₃)_μ : 5,73 (β-lactama).

RMN (CDCl₃)^τ : 6,02-6,28, m, 2H, metileno C-4

10

6,22-6,62, m, 1H, metino C-6

6,90, dd, 1H, J_{7,7} = 14 Hz, J_{6,7} = 4,5 Hz,
protón C-7 cis respecto al H C-6

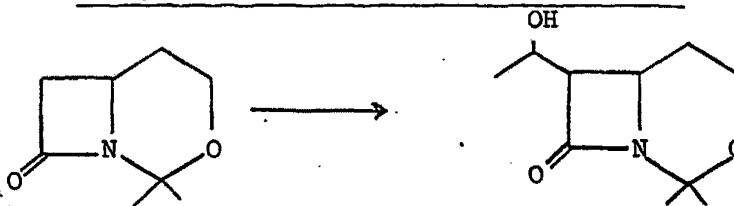
7,47, dd, 1H, J_{7,7} = 14 Hz, J_{6,7} = 2 Hz, pro-
tón C-7 trans respecto al H C-6

15

7,82-8,68, m, 2H, metileno C-5

8,23, s, 3H }
8,57, s, 3H } metilos C-2.

Etapa E: Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7^α y β-(1-hidroxi-
20 etil)-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano



25

A una solución de 1,1 equivalentes de di-isopropil-
amida de litio recién preparada en tetrahidrofurano anhidro,
en atmósfera de nitrógeno a -78°, se agrega una solución de
8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano en tetra-
hidrofurano anhidro que ha sido enfriada a -78°C. Al cabo de
30 2 minutos, el enolato de litio resultante se trata con un ex-

1 ceso de acetaldehído. La solución se agita durante 30 minu-
tos a -78° y después se vierte en agua. La fase acuosa se
satura con cloruro sódico y se extrae con acetato de etilo.
5 Las soluciones de acetato de etilo combinadas se secan sobre
sulfato magnésico y se filtran. El filtrado se evapora a pre-
sión reducida para dar el producto crudo. Purificando por
cromatografía en gel de sílice, empleando acetato de etilo/
benceno, se obtiene 8-oxo-2,2-dimetil-7 α y β -(1-hidroxietyl)-
3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano.

10 Datos para el 8-oxo-2,2-dimetil-7 β -(1-hidroxietyl)-3-oxa-1-
azabicyclo{4.2.0}octano:

IR (CH_2Cl_2) μ : 5,72 (β -lactama)

RMN (CDCl_3) τ : 5,53-6,43, m, 4H, metileno C-4 + metino C-6 +
metino C-9

15 6,90, dd sobre s ancho, 2H, $J_{7,9} = 9 \text{ Hz}$, $J_{6,7} =$
5,5 Hz, metino C-7 + OH

7,70-8,83, m, 2H, metileno C-5

8,27, s, 3H } metilo C-2
8,60, s, 3H }

20 8,78, d, 3H, $J_{9,10} = 6,5 \text{ Hz}$, metilo C-10

Datos para el 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-hidroxietyl)-3-oxa-1-
aza-biciclo{4.2.0}octano:

IR (CHCl_3) μ : 2,9 O-H ancho

5,73 β -lactama

25 RMN (acetona- d_6) δ : 4,23-3,33, m, metino C-9 + metileno C-4 +
metino C-6

3,33, s ancho, OH

2,83, dd, $J = 2 \text{ Hz}$, 6 Hz } metino C-7
2,67, dd, $J = 2 \text{ Hz}$, 8 Hz }

30 1,93-1,63, m, metileno C-5

1

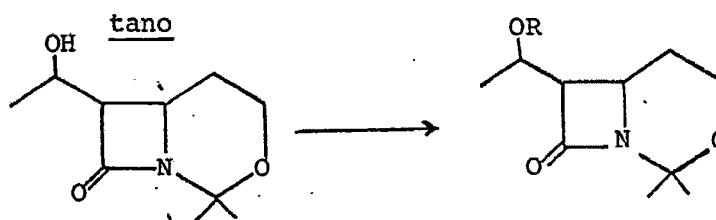
1,63, s }
1,40, s } metilos C-2

1,23, d, J = 6,5 Hz, metilo C-10

5

Etapa F: Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-p-nitroben-
cilcarbonildioxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]oc-

10

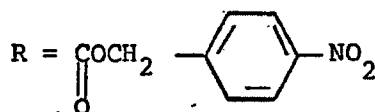


15

20

25

30



En condiciones anhidras, se trata a 0°C una solución de 60 mg (0,302 milimoles) de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-hidroxi-
etil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en 0,6 ml de éter con 19 mg (0,332 milimoles) de hidróxido potásico en polvo. Al cabo de 15 minutos, se añaden a la mezcla de reacción 65 mg (0,302 milimoles) de cloroformiato de p-nitrobencilo. Se continúa agitando a 25°C durante 15 horas más. La mezcla se reparte entre tampón de fosfato 1M a pH 7 y más éter. La fase etérea se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Por evaporación del filtrado a presión reducida se obtienen 67 mg de un aceite incoloro. Purificando por cromatografía preparativa en capa gruesa sobre gel de sílice, desarrollando con acetato de etilo/benceno 1:9, se obtienen 40 mg de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-p-nitroben-
cilcarbonildioxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en forma de mezcla de diastereómeros.

1

IR (CH_2Cl_2) μ : 5,68 (β -lactama y carbonato), 6,19 y 6,54 (nitro).

5

RMN (CDCl_3) τ : 1,67, d, 2H, ArH
2,37, d, 2H, ArH
4,67, s, 2H, ArCH₂
4,67-5,22, m, CH₃CH
5,98-6,25, m, 2H, metileno C-4
6,25-6,662, m, 1H, metino C-6
6,75-7,12, m, 1H, metino C-7
7,75-8,83, m, 2H, metileno C-5
8,22, s, 3H, metilo C-2
8,50-8,58, m, 5H, metilo C-2 + CH₃CH

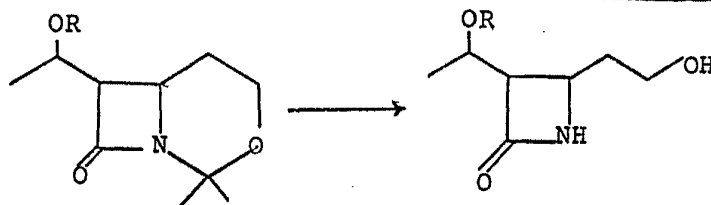
10

Los 7β -diastereoisómeros o la mezcla 7α y β se obtienen de forma análoga.

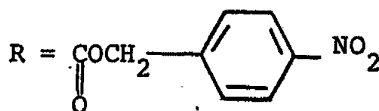
15

Etapa G: Preparación de cis- y trans-3-(1-p-nitrobenzilcarbonildioxietil)-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidina

20



25



30

Se disuelven 1,0 g de 8-oxo-3-oxa-2,2-dimetil-7 α -(1-p-nitrobenzilcarbonildioxietil)-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en 8 ml de ácido acético y 2 ml de agua y se calienta a 65°C durante 1,25 horas. El ácido acético y el agua se separan a presión reducida y el residuo se recoge en benceno y se evapora para dar trans-3-(1-p-nitrobenzilcarbonildioxietil)-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidina.

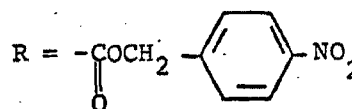
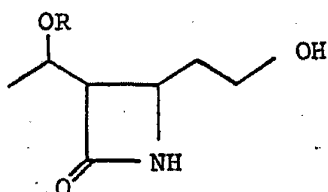
1 xietil)-2-azetidinona en forma de mezcla de diastereoisómeros
IR. (CH₂Cl₂) μ : 5,67 (β-lactama), 5,72 hombro, 6,20 y 6,57
(nitro)

5 RMN (CDCl₃) τ : 1,73, d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH
2,43, d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH
3,63, s ancho, 1H, NH
4,37-5,13, m, 1H, CH₃CH
4,72, s, 2H, ArCH₂
10 6,07-6,53, m, 1H, metino C-4
6,23, t, 2H, J = 5,5 Hz, CH₂OH
6,73-6,93, m, 1H, metino C-3
7,63-8,97, m, 3H, CH₂CH₂OH
8,53, d, J = 6,5 Hz, CH₃CH.

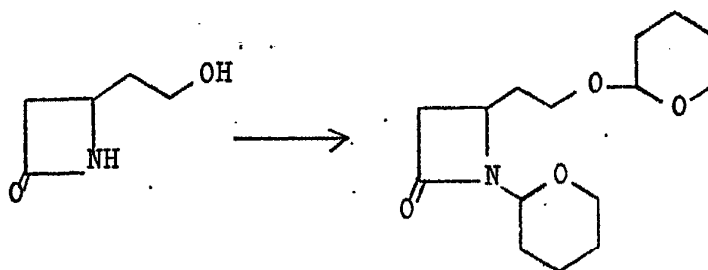
15 Los diastereoisómeros cis o la mezcla cis-trans se
obtienen de forma análoga.

Por hidrogenación de la 3-(1-p-nitrobencilcarbonil-
dioxietil)-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidinona por el procedi-
miento del Ejemplo 1, Etapa F, se obtiene la 3-(1-hidroxietyl)-
4-(2-hidroxietyl)-2-azetidinona que, por acetilación por el
20 procedimiento del Ejemplo 2, Etapa C, proporciona la 3-(1-
p-nitrobencilcarbonildioxietil)-4-(2-acetoxietil)-2-azeti-
dinona.

25 Etapas D', E', F' y G' como alternativa a las Etapas D, E,
F y G para la preparación de 3-(1-p-nitrobencilcarbonildioxi-
etil)-4-(2-hidroxietyl)azetidinona.



1 Etapa D': Preparación de 1-(2-tetrahidropiranyl)-4-{2-(2-
tetrahidropiranyl)oxietil}-2-azetidiona



10 Una solución de 62 mg (0,539 milimoles) de 4-(2-hi-
droxietil)-2-azetidiona en 0,5 ml de p-dioxano anhidro se
trata bajo nitrógeno a 25°C con 0,98 ml (1,08 milimoles) de
2,3-dihidropirano y 19 mg (0,10 milimoles) de monohidrato de
15 ácido p-toluensulfónico. La solución resultante se agita du-
rante 60 minutos y después se reparte entre 10 ml de tampón
de fosfato 0,5M a pH 7 y 10 ml de acetato de etilo. La fase
acuosa se extrae una segunda vez con acetato de etilo. Las
soluciones combinadas de acetato de etilo se lavan con sal-
muera, se secan sobre sulfato magnésico y se filtran. El fil-
trado se evapora a presión reducida para dar 216 mg de produc-
20 to crudo. Purificando por cromatografía preparativa en capa
gruesa y desarrollando con acetato de etilo se obtienen 80 mg
de 1-(2-tetrahidropiranyl)-4-{2-(2-tetrahidropiranyl)oxietil}-
2-azetidiona en forma de aceite.

25 RMN (CDCl₃) τ: 5,13-5,60, m, OCH

5,83-6,85, m, H C-4 + OCH₂

6,95, dd, J = 5 Hz y 15 Hz

7,35, dd, J = 3 Hz y 15 Hz

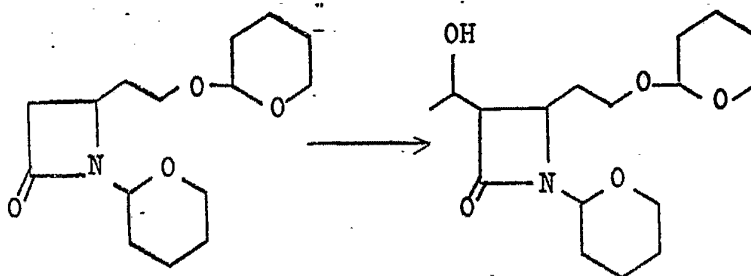
} metileno C-3

7,62-8,95, m, CHCH₂CH₂CH₂CH₂ + CHCH₂CH₂O

30

1. Etapa E': Preparación de cis- y trans-1-(2-tetrahidropiranyl)-
3-(1-hidroxietil)-4-{2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-
etil}-2-azetidina

5



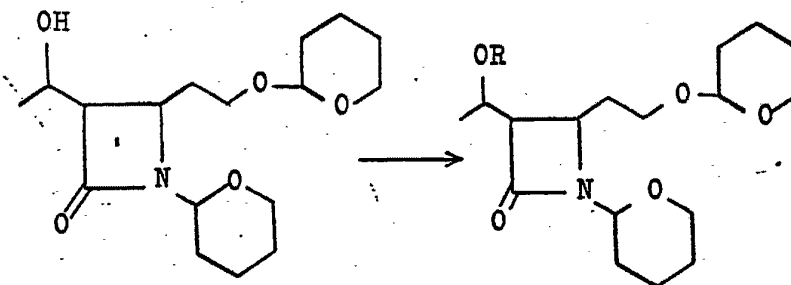
10

Seguindo el procedimiento descrito en la preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α y β -(1-hidroxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano a partir de 8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano y empleando 1-(2-tetrahidropiranyl)-4-{2-(2-tetrahidropiranyl)oxietil}-2-azetidina, se obtiene una mezcla diastereomérica de cis- y trans-1-(2-tetrahidropiranyl)-3-(1-hidroxietil)-4-{2-(2-tetrahidropiranyl)oxietil}-2-azetidina.

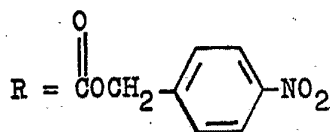
15

Etapa F': Preparación de cis- y trans-1-(2-tetrahidropira-
nil)-3-(1-p-nitrobencilcarbonildioxietil)-4-{2-(2-
tetrahidropiranyl)oxietil}-2-azetidina

20



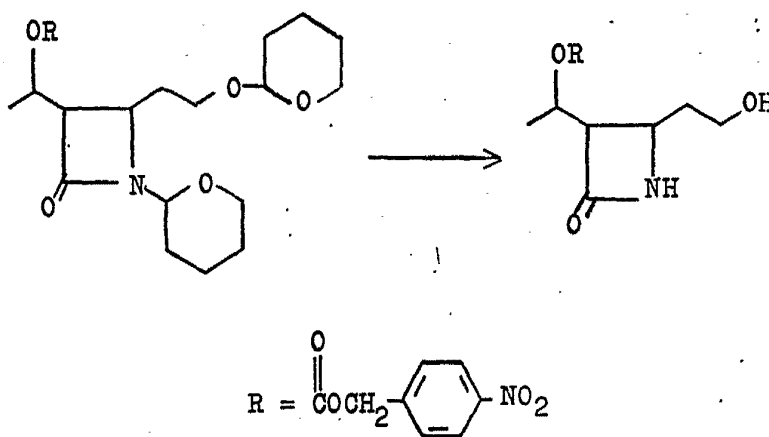
25



30

1 Siguiendo el procedimiento descrito para la prepara-
ción de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-p-nitrobenzilcarbonildioxi-
etil)-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano a partir de 8-oxo-
5 2,2-dimetil-7 α -(1-hidroxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}
octano y empleando trans-1-(2-tetrahidropiranyl)-3-(1-hi-
droxi-etil)-4-{2-(2-tetrahidropiranyl)oxietil}-2-azetidina,
se obtiene trans-1-(2-tetrahidropiranyl)-3-(1-p-nitrobenzil-
carbonildioxi-etil)-4-{2-(2-tetrahidropiranyl)oxietil}-2-aze-
10 tidinona. Los diastereoisómeros cis se obtienen de forma
análoga.

Etapa G': Preparación de cis- y trans-3-(1-p-nitrobenzilcar-
bonildioxi-etil)-4-(2-hidroxietil)-2-azetidina



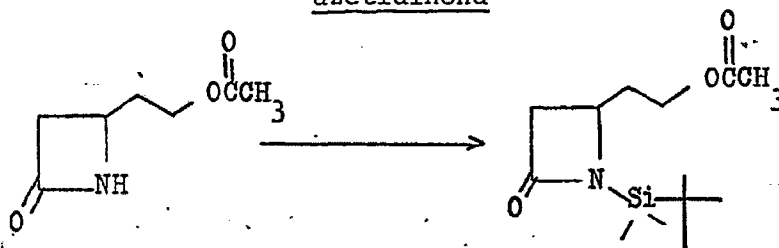
25 Una solución de trans-1-(2-tetrahidropiranyl)-3-(1-p-
nitrobenzilcarbonildioxi-etil)-4-{2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-
etil}-2-azetidina en metanol a 25°C se trata con 0,1 equi-
valentes molares de monohidrato de ácido p-toluensulfónico.
La solución se agita durante 2 horas y después se neutraliza
30 con tampón de fosfato 1M a pH 7. El producto se extrae en
acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se lava

1 con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra.
El filtrado se evapora a presión reducida para dar trans-3-
(1-p-nitrobencilcarbonildioxietyl)-4-(2-hidroxietyl)-2-aze-
5 tidinona. Los diastereoisómeros cis se obtienen de forma
análoga.

EJEMPLO 9

Preparación de 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2-acetoxietyl)-2-

azetidina



15 Una solución de 50,2 g (0,32 moles) de 4-(2'-acetoxietyl)-2-azetidina y 50,6 g (0,335 moles) de t-butildimetilclorosilano en 250 ml de N,N-dimetilformamida anhidra se trata a 0° con 35,6 g (0,353 moles) de trietilamina. Inmediatamente aparece un precipitado blanco. La mezcla se agita durante 5 minutos y después se reparte entre 1600 ml de benceno y 600 ml de agua. La fase orgánica se lava cuatro veces más con agua y finalmente con salmuera. Después la solución bencénica se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Por evaporación del filtrado a presión reducida se obtienen 84,0 g de 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2'-acetoxietyl)-2-azetidina. Por recristalización en pentano se obtienen 68,9 g de producto, p.f. 35°.

25 RMN (CDCl₃) τ: 5,90, t, J = 6 Hz, CH₂OCOCH₃

6,17-6,60, m, metino C-4

6,80, dd, J = 14,5 Hz y 5 Hz, protón C-3 cis respecto al metino C-4

7,33, dd, J = 14,5 Hz y 3 Hz, protón C-3 trans

respecto al metino C-4

7,53-8,50, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

7,97, s, OCOCH_3

9,03, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$

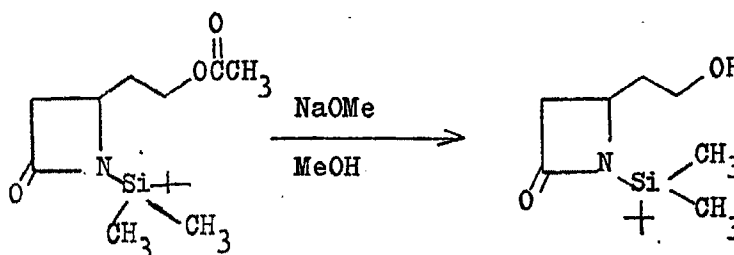
9,75, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$.

5

EJEMPLO 10

1-(t-Butildimetilsilil)-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidina

10



15

Se disuelven 1,94 g (7,15 milimoles) de 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina en 20 ml de metanol anhidro enfriado a 0° y se añade a la mezcla agitada a 0°, durante 2 horas, una solución de 0,36 milimoles de metóxido sódico y 0,5 ml de metanol. Se agregan 0,1 ml de ácido acético, se evapora la mezcla a vacío y el residuo se recoge en cloruro de metileno; se lava con agua y bicarbonato sódico al 5 %, se seca y se evapora hasta dar un aceite amarillo pálido. Este se cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo como eluyente para dar 0,743 g (45 %) de 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidina.

20

IR μ : 2,85 (OH), 5,75, ancho (β -lactama)

25

RMN δ : 0,23, s, (CH_3Si), 0,96, s, { ($\text{CH}_3\text{C-Si}$) }, 2,0, m

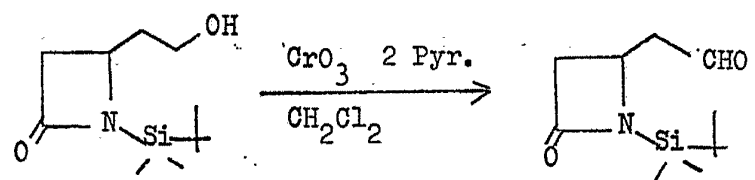
($\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$), 3,0 m (H C-3 + OH), 3,64, t + m (H, C-4 + $-\text{CH}_2\text{-OH}$)

Espectro de masas: M^+ - 57 (t-Bu) = 172.

30

EJEMPLO 11

1-(t-Butildimetilsilil)-4-(2-oxoetil)-2-azetidina



10

15

20

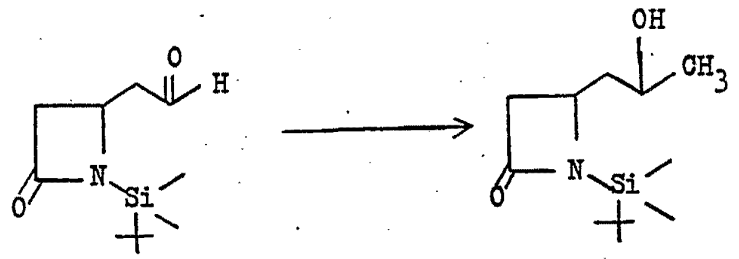
Se agregan 1,94 g (19,38 milimoles) de CrO_3 anhidro a una solución de 3,07 g (38,76 milimoles) de piridina anhidra en 50 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade de una sola vez una solución de 0,74 g (3,23 milimoles) de 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2-hidroxiethyl)-2-azetidina en 5 ml de cloruro de metileno anhidro. Después de agitar durante 5 minutos, se separa la solución de cloruro de metileno de una goma oscura precipitada que se lava con más cloruro de metileno. Las soluciones combinadas de cloruro de metileno se evaporan a vacío. El residuo se recoge en éter, se filtra y se lava con bicarbonato sódico al 5 %, HCl al 5 %, bicarbonato sódico al 5 % y salmuera y después se seca y evapora para dar 0,543 g (74 %) del aldehído.

IR μ : 5,75, β -lactama y aldehído.

RMN δ : 0,23 s (CH_3Si), 0,99 s ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 3,0 m ($\text{CH}_2\text{-CHO}$ y H C-3), 4,0 m (H C-4), 9,76 t (CHO).

EJEMPLO 12

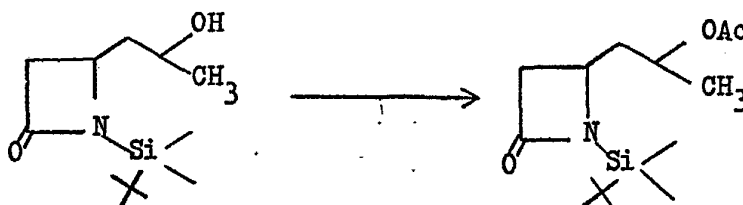
1-t-Butildimetilsilil)-4-(2-hidroxiopropil)-2-azetidina



1 Se disuelven 2,27 g (0,01 moles) de 1-(t-butildimetil-
silil)-4-(2-oxoetil)-2-azetidiona en 50 ml de éter y se
enfria a -20°C bajo nitrógeno. Se añade gota a gota una so-
lución de bromuro de metilmagnesio en éter (0,011 moles de
5 bromuro de metilmagnesio), a lo largo de media hora, a -20°C
y la mezcla de reacción se agita durante media hora más a
-20°C dejando después que la temperatura ascienda a 25°C.
La mezcla de reacción se trata con 2 ml de una solución sa-
turada de sulfato magnésico y se agita durante 15 minutos.
10 Las sales magnésicas se separan por filtración y se lavan
con éter. El filtrado y las aguas de lavado combinados se
secan y evaporan. Por cromatografía del residuo en gel de
sílice se obtiene 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2-hidroxi-
propil)-2-azetidiona.

15 EJEMPLO 13

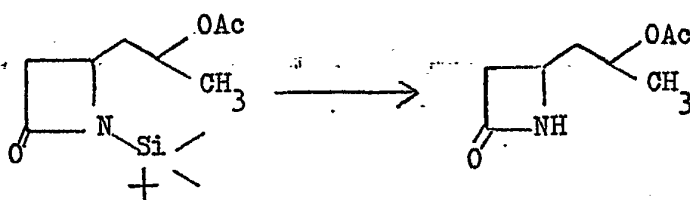
1-(t-Butildimetilsilil)-4-(2-acetoxipropil)-2-azetidiona



25 Se disuelven 2,46 g de 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2-
hidroxipropil)-2-azetidiona en 20 ml de cloruro de metile-
no enfriado a 0° y se tratan con 0,90 g de piridina y 0,080 g
de cloruro de acetilo (agregados gota a gota). La mezcla de
reacción se agita a 0°C durante 15 minutos, se deja calentar
a la temperatura ambiente durante los 15 minutos siguientes
y después se trata por dilución con cloruro de metileno y la-
vado con agua, secado y evaporación. Por cromatografía del
30 residuo en gel de sílice se obtiene 1-(t-butildimetilsilil)-
4-(2-acetoxipropil)-2-azetidiona.

EJEMPLO 14

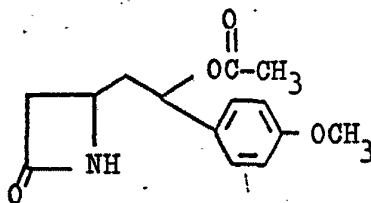
4-(2-Acetoxipropil)-2-azetidina



Se disuelven 2,4 g de 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2-acetoxipropil)-2-azetidina en 10 ml de una solución 0,25N de HCl en metanol y se deja en reposo durante 2,5 horas a la temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía en gel de sílice para dar 4-(2-acetoxipropil)-2-azetidina.

EJEMPLO 15

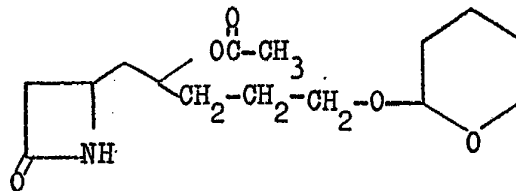
Preparación de 4-(2-acetoxi-2-p-metoxifenil)-etil-2-azetidina



Por tratamiento de 0,01 moles de 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2-oxoetil)-2-azetidina con 1,1 equivalentes de bromuro de p-metoxifenilmagnesio en éter a 0°C se obtiene 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2-hidroxi-2-p-metoxifenil)-2-azetidina que se acetila como se ha descrito antes (Ejemplo 3, Etapa C) para dar 4-(2-acetoxi-2-p-metoxifenil)-2-azetidina.

EJEMPLO 16

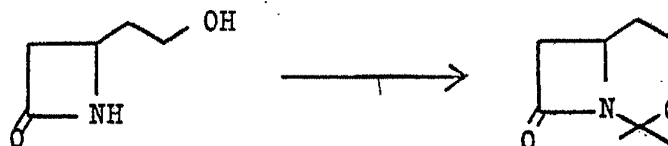
Preparación de 4-(2-acetoxi-5-(1'-tetrahidropiraniloxi)-pentil)-2-azetidiona



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, se trata la 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2-oxoetil)-2-azetidiona con el reactivo de Grignard de 1-bromo-3-(2-tetrahidropiraniloxi)propano, seguido de acetilación del producto para obtener 4-(2-acetoxi-5-(2'-tetrahidropiraniloxi)pentil)-2-azetidiona.

EJEMPLO 17

Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano



Una solución de 1,87 g (0,016 moles) de 4-(2'-hidroxiethyl)-2-azetidiona y 1,69 g (0,016 moles) de 2,2-dimetoxipropano en 25 ml de cloruro de metileno anhidro se trata con 0,201 ml (0,002 moles) de eterato de trifluoruro de boro a la temperatura ambiente. La solución resultante se agita durante 10 minutos. Separando el disolvente a presión reducida se obtienen 2,5 g de un aceite. Por cromatografía del producto crudo en gel de sílice empleando acetato de etilo/benceno 2:1 como eluyente, se obtienen 1,59 g de 8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en forma de

1 sólido cristalino. Por recristalización en éter/hexano se
obtiene un producto que funde a 60-61°.

IR (CHCl₃) μ : 5,73 (β -lactama)

5 RMN (CDCl₃) τ : 6,02-6,28, m, 2H, metileno C-4

6,22-6,62, m, 1H, metino C-6

6,90, dd, 1H, $J_{7,7} = 14$ Hz, $J_{6,7} = 4,5$ Hz,
protón C-7 cis respecto al H C-6

7,47, dd, 1H, $J_{7,7} = 14$ Hz, $J_{6,7} = 2$ Hz, pro-
tón C-7 trans respecto al H C-6

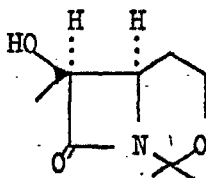
10 7,82-8,68, m, 2H, metileno C-5

8,23, s, 3H }
8,57, s, 3H. } metilos C-2

EJEMPLO 18

15 8-Oxo-2,2-dimetil-7 β -(1'-hidroxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo

{4.2.0}octano



20 IR (CH₂Cl₂) μ : 5,72 (β -lactama)

RMN (CDCl₃) τ : 5,53-6,43, m, 4H, metileno C-4 + metino C-6 +
metino C-9

6,90, dd sobre s ancho, 2H, $J_{7,9} = 9$ Hz, $J_{6,7} = 5,5$ Hz, metino C-7 + OH

25 7,70-8,83, m, 2H, metileno C-5

8,27, s, 3H }
8,60, s, 3H } metilo C-2

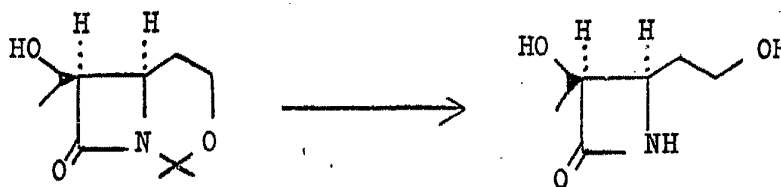
8,78, d, 3H, $J_{9,10} = 6,5$ Hz, metilo C-10

30

EJEMPLO 19

Preparación de cis-3-(1'-hidroxietil)-4-(2'-hidroxietil)-2-

azetidinona

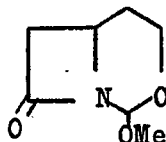


10 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de trans-3-bencil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidinona a partir de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -bencil-3-oxa-1-aza-biciclo [4.2.0]octano y empleando 8-oxo-2,2-dimetil-7 β -(1'-hidroxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo [4.2.0] octano, se obtiene cis-3-(1'-hidroxietil)-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidinona.

EJEMPLO 20

15 Preparación de 8-oxo-2-metoxi-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]oc-

tano



25 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano a partir de 4-(2'-hidroxietil)-2-azetidinona y empleando ortoformiato de trimetilo en lugar de 2,2-dimetoxipropano, se obtiene 8-oxo-2-metoxi-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano.

IR (CHCl₃) μ : 5,69, (β -lactama)

RMN (CDCl₃) τ : 4,30, s, 1H, metino C-2

5,67-6,43, m, 3H, metileno C-4 + metino C-6

6,62, s, 3H, OCH₃

6,75, dd, 1H, J_{7,7} = 16 Hz, J_{6,7} = 5 Hz, pro-

30

1 dico y se extrae con cloruro de metileno. Las soluciones de
cloruro de metileno combinadas se secan sobre sulfato mag-
nésico, se filtran y el filtrado se evapora a presión redu-
cida para dar 94 mg de producto crudo. Mediante purifica-
5 ción por cromatografía preparativa en capa gruesa sobre gel
de sílice, desarrollando con éter, se obtiene 8-oxo-2-meto-
xi-7 α y β -benzoil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en for-
ma de mezcla.

IR (CHCl₃) μ : 5,67 (β -lactama), 5,96 (benzoilo)

10 RMN (CDCl₃) τ : 1,73-2,05, m, 2H, ArH

2,33-2,63, m, 3H, ArH

4,28, s, 1H, metino C-2

5,37-5,40, 2 d superpuestos, 1H, $J_{6,7\alpha} = 4$

Hz, $J_{6,7\beta} = 2$ Hz, metino C-7 α y β

15 5,47-5,77, m, 1H, metino C-6

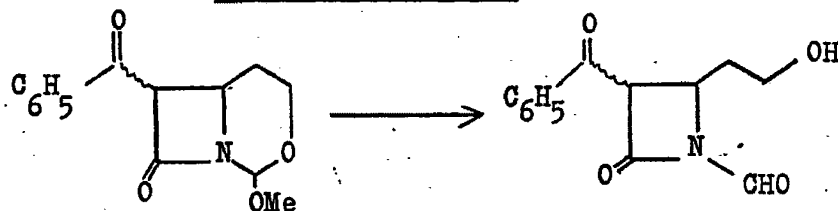
6,00-6,37, m, 2H, metileno C-4

6,67, s, 3H, OCH₃

7,80-8,13, m, 2H, metileno C-5.

EJEMPLO 22

20 Preparación de cis- y trans-1-formil-3-benzoil-4-(2'-hidroxi-
etil)-2-azetidiona

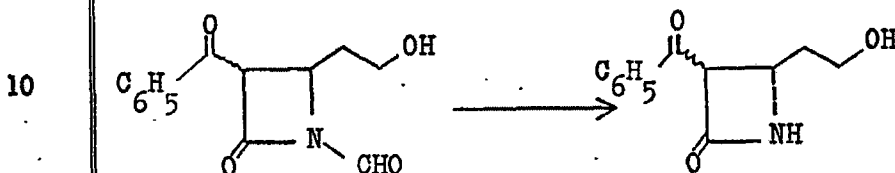


25 Una solución de 8-oxo-2-metoxi-7 α y β -benzoil-3-oxa-
1-aza-biciclo[4.2.0]octano en p-dioxano acuoso conteniendo
0,1 equivalentes molares de ácido sulfúrico concentrado se
agita a la temperatura ambiente durante 80 minutos. La solu-
30 ción se neutraliza con una solución de bicarbonato sódico

1 al 5 % y se extrae con cloruro de metileno. Las soluciones
orgánicas combinadas se secan sobre sulfato magnésico, se fil-
tran y se evapora el filtrado a presión reducida para dar
5 cis y trans-1-formil-3-benzoil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidina-
nona.

EJEMPLO 23

Preparación de cis y trans-3-benzoil-4-(2'-hidroxietil)-2-
azetidina



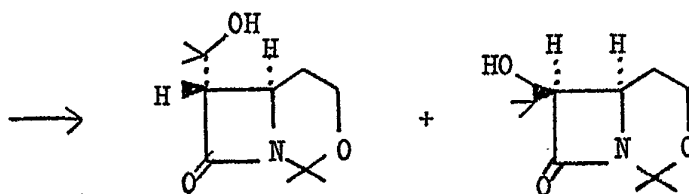
15 Una solución de cis y trans-1-formil-3-benzoil-4-(2'-
hidroxietil)-2-azetidina en p-dioxano se trata a la tempe-
ratura ambiente (25°C) con una solución acuosa de 1 equiva-
lente de bicarbonato sódico. La solución resultante se agi-
ta durante 2 horas. Después se acidula por adición de tampón
de fosfato 1M a pH 3. El producto se extrae con acetato de
20 etilo lavando con salmuera. Después la solución en acetato de
etilo se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Por eva-
poración del filtrado a presión reducida se obtiene una mez-
cla de cis y trans-3-benzoil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidina.

EJEMPLO 24

25 Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α y β -hidroxi-isopropil-3-
oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano



1



5

Se preparan 40 mg (0,258 milimoles) del enolato de litio del 8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0} octano como se ha descrito en la preparaci3n de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -isopropil-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano. El enolato se trata a -78° con un exceso de acetona. Despu3s de mantener durante 5 minutos a -78°, la reacci3n se apaga vertiendo la mezcla en agua. La fase acuosa se satura de cloruro s3dico y se extrae con cloruro de metileno. Las soluciones combinadas en cloruro de metileno se secan sobre sulfato magn3sico, se filtran y se evapora el filtrado a presi3n reducida para dar 48 mg de producto crudo. Purificando por cromatograf3a preparativa en capa gruesa de gel de al3lice y desarrollando con metanol al 10 % en cloroformo, se obtienen 23 mg y 3 mg, respectivamente, de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α y β -hidroxi-isopropil-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano.

10

15

20

7 α -diastere3mero:

IR (CHCl₃) μ : 5,75 (β -lactama)

RMN (CDCl₃) τ : 6,0-6,23, m, 2H, metileno C-4

6,27-6,60, m, 1H, metino C-6

7,13, d, 1H, J_{6,7} = 1,9 Hz, metino C-7

7,97-8,60, m, 2H, metileno C-5

8,03, s, 1H, OH

8,22, s, 3H } metilos C-2
8,53, s, 3H }

8,60, s, 3H } (CH₃)₂CHOH
8,68, s, 3H }

25

30

1

7 β -diastereómero:

IR (CHCl₃) μ : 5,74 (β -lactama)

RMN (CDCl₃) τ : 6,06-6,44, m, metileno C-4 + metino C-6

6,79, d, $J_{6,7} = 5$ Hz, metino C-7

5

8,0-8,6, m, metileno C-5

8,24, s }
8,52, s } metilos C-2

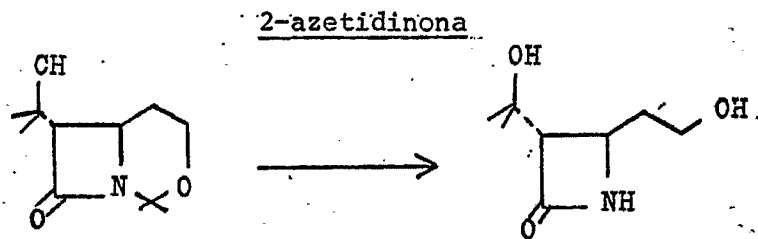
8,60, s }
8,71, s } (CH₃)₂CHOH.

10

EJEMPLO 25

Preparación de trans-3-hidroxi-isopropil-4-(2'-hidroxietil)-

15



20

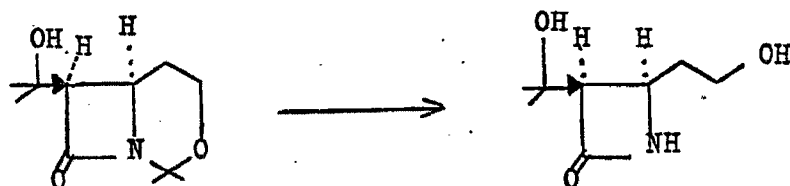
Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de trans-3-bencil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidinona a partir de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -bencil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano y empleando 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -hidroxi-isopropil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano, se obtiene trans-3-hidroxi-isopropil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidinona.

EJEMPLO 25a

Preparación de cis-3-hidroxi-isopropil-4-(2'-hidroxietil)-2-

25

azetidinona

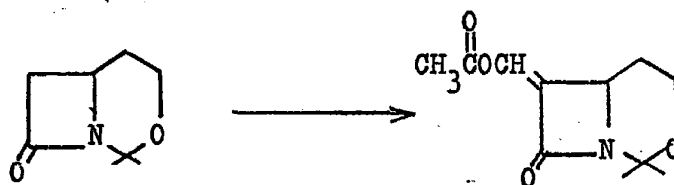


30

1 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación
de trans-3-bencil-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidionona a partir
de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -bencil-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}
5 octano y empleando 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -hidroxi-isopropil-
3-oxa-1,-aza-biciclo{4.2.0}octano, se obtiene cis-3-hidroxi-
isopropil-4-(2'-hidroxietyl)-2-azetidionona.

EJEMPLO 26

Preparación de 8-oxo-7-acetoximetilen-2,2-dimetil-3-oxa-1-
aza-biciclo{4.2.0}octano



A una solución de 2,0 equivalentes de di-isopropilami-
da de litio recién preparada en 5 ml de tetrahydrofurano
anhidro, en atmósfera de nitrógeno a -78° , se añade una
solución de 98 mg (0,629 milimoles) de 8-oxo-2,2-dimetil-
3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano en 2 ml de tetrahydrofurano
anhidro, que ha sido enfriada a -78° . Al cabo de 2 minutos
20 se añade un exceso (460 mg, 6,29 milimoles) de N,N-dimetil-
formamida anhidra, seguido inmediatamente de 148 mg (1,89
milimoles) de cloruro de acetilo destilado y desgasificado
que ha sido enfriado a -78° . Después de agitar a -78° duran-
te 5 minutos, la mezcla de reacción se vierte en tampón de
25 fosfato 0,2M a pH 7. El producto se extrae con cloruro de
metileno. Las soluciones combinadas en cloruro de metileno
se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evapora el
filtrado a presión reducida para dar 64 mg de un aceite inco-
loro. Purificando por cromatografía preparativa en capa gruesa
30 de gel de sílice, desarrollando dos veces con éter, se

1 obtienen 25 mg de 8-oxo-7-acetoximetilen-2,2-dimetil-3-oxa-
1-aza-biciclo{4.2.0}octano.

IR (CHCl₃) μ : 5,65 (β -lactama), 5,75 (éster), 5,89 (C=C).

RMN (CDCl₃) τ : 2,42, d, 1H, $J_{6,9} = 1$ Hz, vinilo C-9

5 5,87, dd, escindido además por un protón viní-
lico C-9, 1H, $J_{5,6} = 10$ Hz y 6 Hz, $J_{6,9} = 1$
Hz, metino C-6

6,07-6,30, m, 2H, metileno C-4

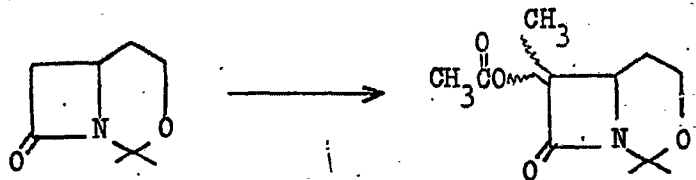
7,82, s, 3H, OCOCH₃

10 8,20, s, 3H } metilos C-2
8,53, s, 3H }

7,77-8,67, m, 2H, metileno C-5

EJEMPLO 27

15 Preparación de 8-oxo-7-(1'-acetoxietiliden)-2,2-dimetil-3-
oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano



20 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación
de 8-oxo-7-acetoximetilen-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo
{4.2.0}octano a partir de 8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-bi-
ciclo{4.2.0}octano y empleando N,N-dimetilacetamida en lu-
gar de N,N-dimetilformamida, se obtiene 8-oxo-7-(1'-acetoxi-
25 etiliden)-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano.

IR (CHCl₃) μ : 5,67 (β -lactama), 5,72 (éster), 5,90 (C=C)

RMN (CDCl₃) τ : 5,53-6,00, m, 1H, metino C-6

6,02, m, 2H, metileno C-4

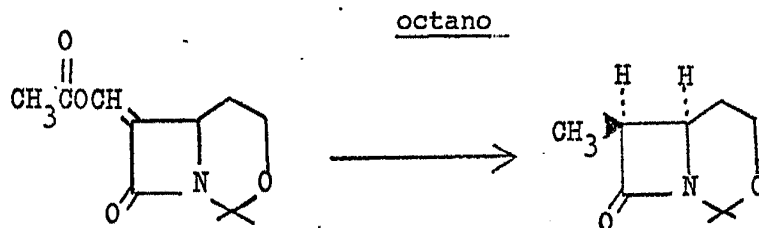
7,53-8,73, m, 2H, metileno C-5

30 7,80, s, 3H, } CH₃COO
7,83, s, 3H } C=

1
8,22, s, 3H }
8,57, s, 3H } metilos C-2.

EJEMPLO 28

5 Preparación de 8-oxo-2,2,7β-trimetil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]



15 Una solución de 38 mg (0,169 milimoles) de 8-oxo-7-ace-
toximetilen-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en
5 ml de acetato de etilo conteniendo 4 mg de óxido de pla-
tino se hidrogena a la temperatura ambiente y 40 psi (2,8 kg/
cm²) de hidrógeno durante un periodo de 35 minutos. La mez-
cla de reacción se filtra por un lecho de Supercel, lavando
con acetato de etilo adicional. Por evaporación del filtrado
a presión reducida se obtienen 31 mg de producto crudo. Pu-
rificando por cromatografía preparativa en capa gruesa y desa-
rollando con acetato de etilo/benceno 2:1, se obtiene 13 mg
de 8-oxo-2,2,7β-trimetil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano.

20 IR (CHCl₃) μ: 5,74 (β-lactama)

RMN (CDCl₃) τ: 6,04-6,20, m, metileno C-4

25 6,28, sextete parcialmente cubierto por el m
anterior, J = 10 Hz y 5,2 Hz, metino C-6

6,71, m, J = 7,6 Hz y 5,2 Hz, metino C-7

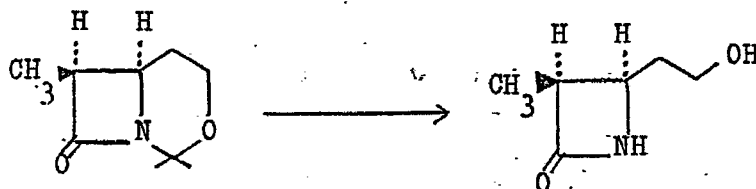
7,92-8,84, m, metinelo C-5

8,26, s }
8,60, s } metilos C-2

30 8,80, d, J = 7,5 Hz.

EJEMPLO 29

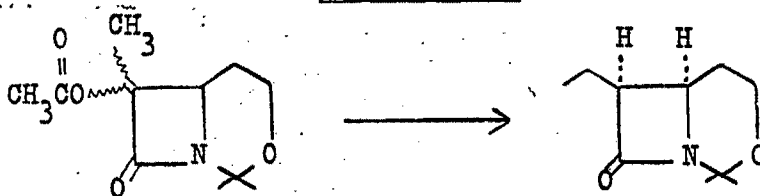
Preparación de cis-3-metil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidiona



Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de trans-3-bencil-4-(2-hidroxietil)-2-azetidiona a partir de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -bencil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano y empleando 8-oxo-2,2-dimetil-7 β -metil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano, se obtiene cis-3-metil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidiona.

EJEMPLO 30

Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7 β -etil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano



Una solución de 11 mg (0,046 milimoles) de 8-oxo-7-(1'-acetoxietiliden)-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en 2 ml de acetato de etilo y 0,2 ml de metanol conteniendo 10 mg de óxido de platino se hidrogena a la temperatura ambiente y 40 psi (2,8 kg/cm²) de hidrógeno durante un periodo de 60 minutos. La mezcla de reacción se filtra, por un lecho de Supercel, lavando con acetato de etilo adicional. Por evaporación del filtrado a presión reducida se obtiene 8 mg de producto cristalino. Purificando por cromatografía preparativa en capa gruesa, desarrollando dos veces con éter, se obtienen 6 mg de 8-oxo-2,2-dimetil-7 β -etil-3-

1

oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano.

IR (CHCl₃) μ : 5,74 (β -lactama)

RMN (CDCl₃) τ : 6,06-6,22, m, metileno C-4

5

6,26, sexteto parcialmente debajo del m anterior, J = 10,5 Hz, 10,5 Hz y 5,5 Hz, metino C-6

6,90, m, J = 8,5 Hz, 7 Hz, 5,5 Hz, metino C-7

7,94-8,89, m, metileno C-5 + metileno C-9

8,26, s } metilos C-2
8,59, s }

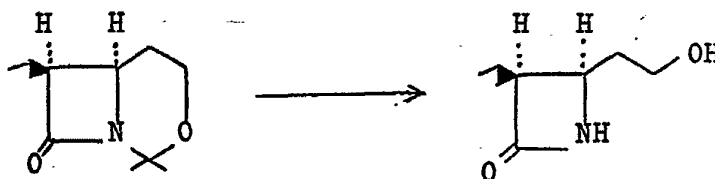
10

9,02, t, J = 7 Hz, CH₃CH₂.

EJEMPLO 31

Preparación de cis-3-etil-4-(2'-hidroximetil)-2-azetidionona

15



20

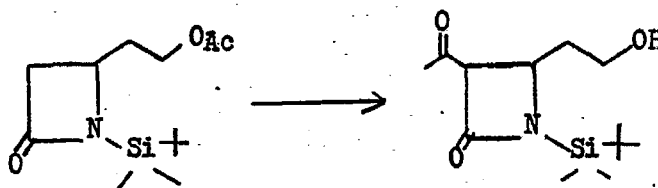
Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de trans-3-bencil-4-(2-hidroxietil)-2-azetidionona a partir de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -bencil-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano y empleando 8-oxo-2,2-dimetil-7 β -etil-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano, se obtiene cis-3-etil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidionona.

EJEMPLO 32

25

Preparación de 1-(t-butildimetilsilil)-3-acetil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidionona

30



1 A una solución de 1,1 equivalentes de di-isopropilami-
da de litio recién preparada en 3 ml de tetrahidrofurano anhi-
dro, en atmósfera de nitrógeno a -78° , se añade una solución
5 de 61 mg (0,225 milimoles) de 1-(t-butildimetilsilil)-4-(2'-
acetoxietil)-2-azetidina en 1 ml de tetrahidrofurano anhi-
dro que ha sido enfriada a -78° . Al cabo de 12 minutos, la
mezcla de reacción se vierte en 5 ml de agua. La solución se
satura con cloruro sódico y se extrae con cloruro de metile-
no. Las soluciones combinadas de cloruro de metileno se la-
10 van con salmuera, se secan sobre sulfato magnésico y se fil-
tran. Por evaporación del filtrado a presión reducida se
obtienen 50 mg de producto crudo. Por purificación por cro-
matografía preparativa en capa gruesa de gel de sílice,
desarrollando con acetato de etilo, se obtienen 19 mg de
15 1-(t-butildimetilsilil)-3-acetil-4-(2'-hidroxietil)-2-azeti-
dinona.

IR (CHCl_3) μ : 5,73 (β -lactama), 5,83 (cetona)

RMN (CDCl_3) τ : 5,88-6,57, m, 4H, metino C-3 + metino C-4-+

20 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

7,55-8,85, m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

7,68, s, 3H, CH_3CO

9,05, s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$

9,68, s, }

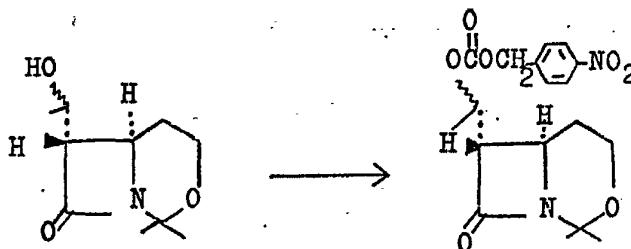
9,70, s, } 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$

25

30

EJEMPLO 33

Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1'-p-nitrobenzilcarbonildioxi-
etil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano



En condiciones anhidras a 0° se trata una solución de 60 mg (0,302 milimoles) de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1'-hidroxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en 0,6 ml de éter con 19 mg (0,332 milimoles) de hidróxido potásico en polvo. Al cabo de 15 minutos, se añaden a la mezcla de reacción 65 mg (0,302 milimoles) de cloroformiato de p-nitrobenzilo. Se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 15 horas más. La mezcla se reparte entre tampón de fosfato 1M a pH 7 y más éter. La fase etérea se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Por evaporación del filtrado a presión reducida se obtienen 67 mg de un aceite incoloro. Purificando por cromatografía preparativa en capa gruesa de gel de sílice y desarrollando con acetato de etilo/benceno 1:9, se obtienen 40 mg de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1'-p-nitrobenzilcarbonildioxi-
etil)-3-oxa-1-aza-biciclo [4.2.0]octano en forma de mezcla de diastereómeros.

IR (CH₂Cl₂) μ : 5,68 (β -lactama y carbonato), 6,19 y 6,54 (nitro).

RMN (CDCl₃) τ : 1,67, d, 2H, ArH
2,37, d, 2H, ArH

1

4,67, s, 2H, ArCH₂

4,67-5,22, m, CH₃CH

5,98-6,25, m, 2H, metileno C-4

6,25-6,62, m, 1H, metino C-6

5

6,75-7,12, m, 1H, metino C-7

7,75-8,83, m, 2H, metileno C-5

8,22, s, 3H, metilo C-2

8,50-8,58, m, 5H, metilo C-2 + CH₃CH

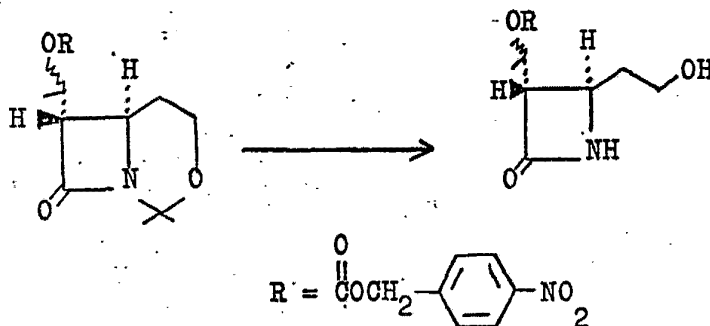
EJEMPLO 34

10

Preparación de trans-3-(1'-p-nitrobenzilcarbonildioxietil)-

4-(2'-hidroxietil)-2-azetidionona

15



20

Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de trans-3-bencil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidionona a partir de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -bencil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano y empleando 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1'-p-nitrobenzilcarbonildioxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano, se obtiene trans-3-(1'-p-nitrobenzilcarbonildioxietil)-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidionona.

25

IR (CH₂Cl₂) μ : 5,67 (β -lactama), 5,72 hombro, 6,20 y 6,57 (nitro)

RMN (CDCl₃) δ : 1,73, d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH

2,43, d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH

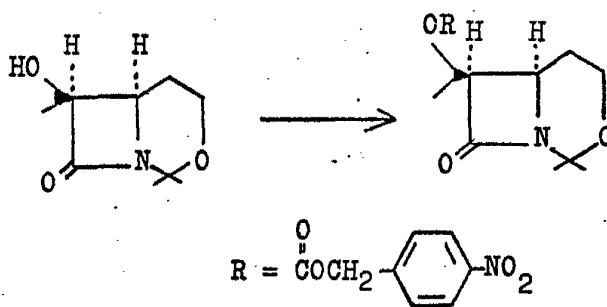
30

3,63, s ancho, 1H, NH

- 4,37-5,13, m, 1H, CH₃CH
- 4,72, s, 2H, ArCH₂
- 6,07-6,53, m, 1H, metino C-4
- 6,23, t, 2H, J = 5,5 Hz, CH₂OH
- 6,73-6,93, m, 1H, metino C-3
- 7,63-8,97, m, 3H, CH₂CH₂OH
- 8,53, d, J = 6,5 Hz, CH₃CH.

EJEMPLO 35

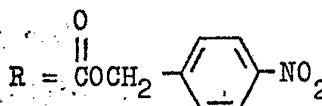
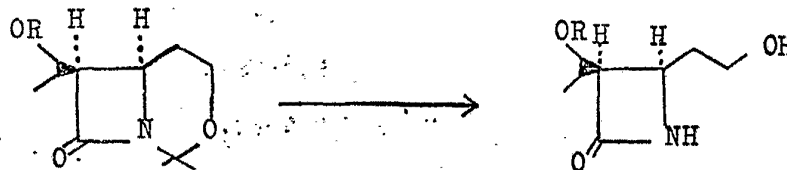
Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7β-(1'-p-nitrobenzilcarbo-
nildioxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano



Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7α-(1'-p-nitrobenzilcarbonildioxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano a partir de 8-oxo-2,2-dimetil-7α-(1'-hidroxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano y empleando 8-oxo-2,2-dimetil-7β-(1'-hidroxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano, se obtiene 8-oxo-2,2-dimetil-7β-(1'-p-nitrobenzilcarbonildioxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano.

EJEMPLO 36

Preparación de cis-3-(1'-p-nitrobenzilcarbonildioximetil)-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidina

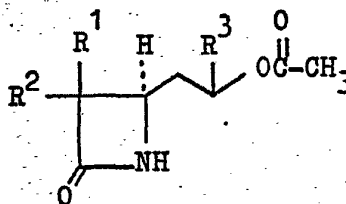


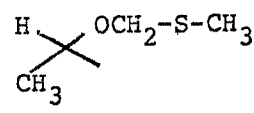
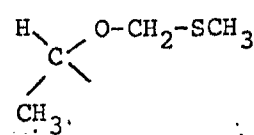
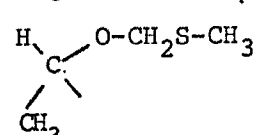
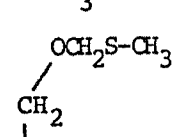
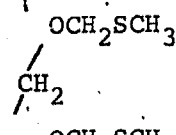
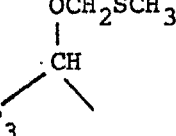
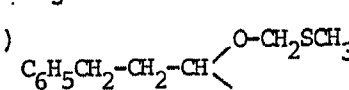
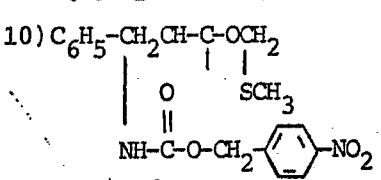
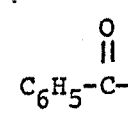
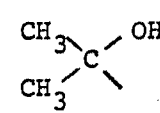
10 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de trans-3-bencil-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidina a partir de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -bencil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano y empleando 8-oxo-2,2-dimetil-7 β -(1'-p-nitrobenzilcarbonildioxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano, se obtiene cis-3-(1'-p-nitrobenzilcarbonildioxietil)-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidina.

EJEMPLO 37

20 Siguiendo los procedimientos de los ejemplos y texto anteriores y las notas al pie de la Tabla II (dada a continuación), se obtienen las siguientes azetidinas sustituidas, útiles en las preparación de los compuestos de esta invención.

TABLA II



	Compues to	R ¹	R ²	R ³
1		(isopropilo)	H	H
5		C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H
			H	H
			H	CH ₂ CH ₂ -CH ₂ N ₃
10			H	CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -O-C(=O)-OCH ₂ -C ₆ H ₄ -NO ₂
			H	CH ₃
15			H	CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₂ C ₆ H ₅
			H	H
20			H	H
			H	H
25			H	H
			H	H
		-CH ₃	H	H
30		CH ₃ CH ₂ -	H	H

1

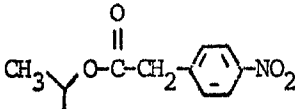

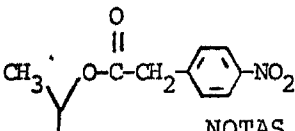

TABLA II (continuación)

Compues to	R ¹	R ²	R ³	
5	15)	H		H
	16)	H		-CH ₃
	17)		H	H
10	18)		H	H
	19)	H	H	-CH ₃
	20)	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N ₃
	21)		H	-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₂ C ₆ H ₅
15	22)		H	H
	23)	-CH ₃	-CH ₃	H
	24)		CH ₃	H
20	25)		CH ₃	H
	26)		H	
25	27)		H	
	28)		H	

30

1

TABLA II (continuación)

Compues to.	R ¹	R ²	R ³
5	29) 	H	(es decir,  -CH=CH-CH ₂ CH ₂ -N ₃)
10	30) 	H	

NOTAS AL PIE DE LA TABLA II

- 1) Descrito en el Ejemplo 2
- 2) Descrito en el Ejemplo 3
- 3) Descrito en el Ejemplo 6
- 4) A partir del producto de la Etapa C, del Ejemplo 6, emplean
do procedimientos de los Ejemplos 9, 10, 11, 12, 13 y 14
a excepción de que se utiliza el reactivo de Grignard del
1-bromo-3-azidopropano en lugar de bromuro de metilmagne-
sio del Ejemplo 12.
- 5) Igual que 4) a excepción de que el reactivo de Grignard
se prepara a partir de 1-bromo-3-(p-nitrobenciloxicarbonil
oxi)propano
- 6) Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 6 pero empleando
formaldehído en lugar de acetaldehído en la Etapa A y uti-
lizando este producto en los procedimientos de los Ejemplos
9, 10, 11, 12, 13 y 14.
- 7) Igual que 6) a excepción de que el reactivo de Grignard
en el Ejemplo 12 se prepara a partir de 1-bromo-3-(bencil-
oxicarbonil)propano
- 8) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, empleando tri-

30

- 1 fluoracetaldehído en lugar de acetaldehído en la Etapa A.
- 9) Igual que 8) excepto que el aldehído es 3-fenilpropionaldehído
- 10) Igual que 8) excepto que el aldehído es 3-fenil-3-(p-nitro-
5 benciloxicarbonilamino)propionaldehído
- 11) Por acetilación del producto del Ejemplo 23
- 12) Por acetilación del producto de los Ejemplos 25 o 25a
- 13) Por acetilación del producto del Ejemplo 29
- 14) Por acetilación del producto del Ejemplo 31
- 10 15) Por acetilación del producto de la Etapa G' del Ejemplo 8
- 16) A partir del producto de la Etapa C, Ejemplo 6, siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 9, 10, 11, 12, 13 y 14
- 17) Descrito en el Ejemplo 32
- 18) Por acetilación del producto de la Etapa G, Ejemplo 9
- 15 19) Descrito en el Ejemplo 14
- 20) Empleando el reactivo de Grignard de 1-bromo-3-azidopropano en el Ejemplo 12, seguido del procedimiento de los Ejemplos 13 y 14
- 20 21) Igual que 5) a excepción de que el reactivo de Grignard se prepara a partir de 1-bromo-3-(benciloxicarbonil)propano
- 22) A partir del producto del Ejemplo 8, Etapa E', por tosila-
ción del alcohol seguido de desplazamiento con NaN_3 y seguido del procedimiento de la Etapa G' y acetilación del
producto
- 25 23) A partir del producto del Ejemplo 8, Etapa D, empleando el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa A, usando CH_3I en lugar de bromuro de bencilo y repitiendo de nuevo este último procedimiento, seguido de los procedimientos de las Etapas B y C del Ejemplo 3
- 30 24) A partir del producto del Ejemplo 8, Etapa D, utilizando el

1 procedimiento del Ejemplo 3, Etapa A, pero empleando
CH₃I en lugar de bromuro de bencilo, seguido del proce-
dimiento de las Etapas E, F y G del Ejemplo 8 y acilando
el producto

5 25) A partir del producto del Ejemplo 28, seguido de los pro-
cedimientos de las Etapas A, B y C del Ejemplo 2

10 26) A partir del producto de la Etapa G', Ejemplo 8, utili-
zando los procedimientos de los Ejemplos 9, 10 y 11 se-
guido del procedimiento del Ejemplo 15 pero empleando
bromuro de p-metiltiofenilmagnesio en lugar de bromuro
de p-metoxifenilmagnesio

27) Igual que 26) a excepción de que el reactivo de Grignard
es bromuro de 2-metiltiovinilmagnesio

15 28) A partir del producto de la Etapa G', Ejemplo 8, utili-
zando el procedimiento de los Ejemplos 9, 10 y 11 seguido
de los procedimientos del Ejemplo 15

29) Igual que 26) a excepción de que el reactivo de Grignard
se prepara a partir de 1-cloro-4-azido-1-buteno

20 30) Igual que 26) a excepción de que el reactivo de Grignard
se prepara a partir de 1-cloro-4-azido-butano.

EJEMPLO 38

25 Siguiendo los procedimientos desarrollados en los
Ejemplos y texto anteriores, se obtienen los siguientes com-
puestos de esta invención (I), indicados en la Tabla III. Las
observaciones relativas al procedimiento se encuentran en las
notas al pie de la Tabla III.

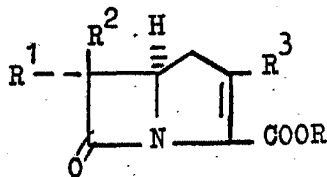


TABLA III

Compues to	R ¹	R ²	R ³	R
1)	H	H	H	Na
5 2)	CH_3YOH	H	H	Na
3)	H	CH_3YOH	H	Na
4)	HO-CH_2 	H	H	Na
5)	H	HO-CH_2 ₂	H	Na
10 6)	CH_3XOH CH_3	H	H	Na
7)	H	CH_3XOH CH_3	H	Na
15 8)	H	H	CH_3	Na
9)	H	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ NH_2	H
10)	CH_3XOH H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2$ NH_2	H
20 11)	CH_3Y CH_3	H	H	Na
12)	H	CH_3Y CH_3	H	Na
13)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=O}$	H	H	Na
14)	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=O}$ 	H	K
15)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ 	H	H	K
16)	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$ ₂	H	Na
17)	CH_3CH_2	H	H	Na
18)	H	CH_3CH_2	H	K
19)	CH_3	H	CH_3	K
30 20)	H	CH_3	CH_3	Na

TABLA III (continuación)

Compues to	R ¹	R ²	R ³	R
21)	$\text{CF}_3-\text{CH}-\text{OH}$ 	H	H	Na
22)	H	$\text{CF}_3-\text{CH}-\text{OH}$ 	H	Na
23)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{CH}_2$ OH	H	H	K
24)	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{CH}_2$ OH	H	K
25)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2\text{CH}-$ NH ₂ OH	H	H	H
26)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-$ NH ₂ OH	H	H	H
27)	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})$ 	H	H	K
28)	H	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})$ 	H	K
29)	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{OH}$ 	H	CH_2-CH_2 CH ₂ OH	Na
30)	H	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{OH}$ 	CH_2-CH_2 CH ₂ OH	Na
31)	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{OH}$ 	H	CH_2-CH_2 COONa	Na
32)	H	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{OH}$ 	CH_2-CH_2 COONa	Na
33)	CH_2-OH 	H	CH_2CH_2 COONa	Na
34)	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{NH}_2$ 	H	H	H

1

5

10

15

20

25

30

TABLA III (continuación)

Compues to	R ¹	R ²	R ³	R
35)	CH ₃	CH ₃	H	Na
36)		CH ₃	H	Na
37)		CH ₃	H	Na
38)		CH ₃	H	K
39)		H		K
40)		H		Na
41)		H		Na
42)		H		Na
43)		H		H
44)		H		H
45)		H		H
46)		H		H

1

5

10

15

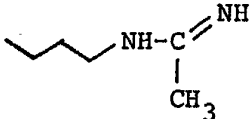
20

25

30

1

TABLA III (continuación)

Compues to	R ¹	R ²	R ³	R
47)	H	H		H

5

NOTAS AL PIE DE LA TABLA III

10

15

20

25

30

- 1) Ejemplo 1
- 2) Ejemplo 4
- 3) A partir del compuesto 15 del Ejemplo 37
- 4) A partir del compuesto 6 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 4
- 5) A partir del epímero del compuesto 6 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 4
- 6 y 7) A partir del compuesto 12 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 4
- 8) A partir del compuesto 19 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 9) A partir del compuesto 20 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 10) A partir del compuesto 4 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 4
- 11) Ejemplo 7
- 12) A partir del epímero del compuesto 1 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 7
- 13) A partir del compuesto 11 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 14) A partir del epímero del compuesto 11 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 15) Ejemplo 5

- 1 16) A partir del epímero del compuesto 2 del Ejemplo 37,
procedimientos del Ejemplo 5
- 17) A partir del compuesto 14 del Ejemplo 37, procedimien-
tos del Ejemplo 1
- 5 18) A partir del epímero del compuesto 14 del Ejemplo 37,
procedimientos del Ejemplo 1
- 19) A partir del compuesto 13 del Ejemplo 37, procedimien-
tos del Ejemplo 1
- 10 20) A partir del epímero del compuesto 13 del Ejemplo 37,
procedimientos del Ejemplo 1
- 21) A partir del compuesto 8 del Ejemplo 37, procedimientos
del Ejemplo 4
- 22) A partir del epímero del compuesto 8 del Ejemplo 37, pro-
cedimientos del Ejemplo 4
- 15 23) A partir del compuesto 9 del Ejemplo 37, procedimientos
del Ejemplo 4
- 24) A partir del epímero del compuesto 9 del Ejemplo 37,
procedimientos del Ejemplo 4
- 20 25) A partir del compuesto 10 del Ejemplo 37, procedimientos
del Ejemplo 4
- 26) A partir del epímero del compuesto 10 del Ejemplo 37,
procedimientos del Ejemplo 4
- 27) A partir del compuesto 17 del Ejemplo 37, procedimientos
del Ejemplo 1
- 25 28) A partir del epímero del compuesto 17 del Ejemplo 37,
procedimientos del Ejemplo 1
- 29) A partir del compuesto 5 del Ejemplo 37, procedimientos
del Ejemplo 4
- 30 30) A partir del epímero del compuesto 5 del Ejemplo 37, pro

- 1 cedimientos del Ejemplo 4
- 31) A partir del compuesto 21 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 4
- 5 32) A partir del epímero del Compuesto 21 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 4
- 33) A partir del compuesto 7 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 4
- 34) A partir del compuesto 22 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 10 35) A partir del compuesto 23 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 36 y 37) A partir del compuesto 24 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 38) A partir del compuesto 25 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 15 39) A partir del compuesto 26 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 40) A partir del compuesto 27 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 20 41) A partir del compuesto 28 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 42) A partir del compuesto 29 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 43) A partir del compuesto 30 del Ejemplo 37, procedimientos del Ejemplo 1
- 25 44) A partir del compuesto 43 del Ejemplo 38, por tratamiento con hidrocioruro de formimidato de etilo a pH 8,5 (agua, 25°C)
- 30 45) A partir del compuesto 43 del Ejemplo 38, por tratamiento con hidrocioruro de acetimidato de etilo a pH 8,5

(agua, 25°C)

46) A partir del compuesto 10 del Ejemplo 38, por tratamiento con hidrocioruro de formimidato de etilo a pH 8,5 (agua, 25°C)

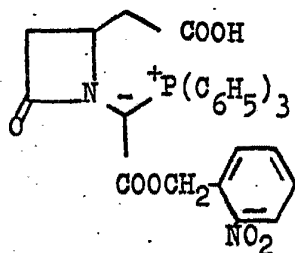
47) A partir del compuesto 9 del Ejemplo 38, por tratamiento con hidrocioruro de acetimidato de etilo a pH 8,5 (agua, 25°C).

EJEMPLO 39

1-Carba-2-metil-2-penam-3-carboxilato sódico

Etapa A: 1-(o-Nitrobenciloxicarbonilmetiltrifenilfosforanil)-

4-(carboxilmetil)-2-azetidinona

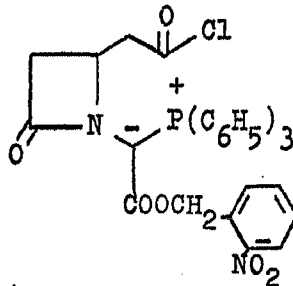


Se disuelve 1 g de 1-(o-nitrobenciloxicarbonilmetiltrifenilfosforanil)-4-(2-hidroxietil)-2-azetidinona en 20 ml de acetona y se enfría a 0°C. Se añade gota a gota 1 ml de una solución 4N de reactivo de Jones a lo largo de 5 minutos y la solución resultante se agita a 0°C durante 10 minutos. Se añaden 0,1 ml de isopropanol y la mezcla se agita durante 2 minutos más. La mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno y se filtra. El filtrado se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y evapora para dar 0,851 g de ácido crudo que se utiliza sin purificarlo más en la siguiente etapa.

IR (cm⁻¹): 3500 a 2300 C-OH, 1735 ancho (β -lactama, carbo-
||
O

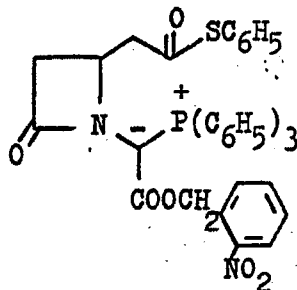
nilo ácido), 1620 (carbonilo del éster).

Etapa B: 1-(o-Nitrobenciloxicarbonilmetiltrifenilfosforanil)-4-(clorocarbonilmetil)-2-azetidina



Se disuelven 0,851 g de 1-(o-nitrobenciloxicarbonilmetiltrifenilfosforanil)-4-(carboximetil)-2-azetidina de la Etapa A en 20 ml de cloruro de metileno y se enfría a 0°C bajo nitrógeno. Se añaden gota a gota a lo largo de 5 minutos 0,8 ml de cloruro de oxalilo y después 1 gota de dimetilformamida. La mezcla se agita a 0°C durante 5 minutos y después a 25°C durante 15 minutos. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se evaporan a presión reducida. El residuo es el cloruro de ácido deseado que se utiliza sin purificarlo en la siguiente etapa.

Etapa C: 1-(o-Nitrobenciloxicarbonil-trifenilfosforanilmetil)-4-(feniltiocarbonilmetil)-2-azetidina

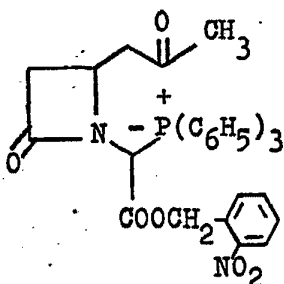


El producto de la Etapa B se disuelve en 20 ml de cloruro de metileno y se enfría a 0° bajo nitrógeno. Se añaden

1 0,4 g de tiofenol y después 0,8 ml de piridina gota a gota.
La mezcla de reacción se agita a 0° durante 5 minutos, des-
5 pués a 25° durante 15 minutos y luego se diluye con cloruro
de metileno y se lava con agua, se seca y evapora. El residuo
se cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo
al 50 % en benceno como eluyente para dar 0,780 g del tio-
éster.

IR (cm⁻¹): 1740 (β-lactama), 1700 (tioéster), 1625 (éster).

10 Etapa D: 1-(o-Nitrobenciloxicarbonil-trifenilfosforanil-me-
til)-4-(metilcarbonilmetil)-2-azetidiona



Se suspenden 0,380 g de yoduro cuproso en 10 ml de éter
anhidro bajo nitrógeno en un matraz seco y se enfría a 0°.
20 Se añaden gota a gota 3,0 ml de metil-litio 1,3M y la mezcla
se agita a 0° durante 5 minutos para formar una suspensión
amarilla. Después la mezcla se enfría a -50°. Se añaden go-
ta a gota a lo largo de 5 minutos 0,674 g de 1-(o-nitrobencil-
25 oxicarbonil-trifenilfosforanil-metil)-4-(feniltiocarbonilme-
til)-2-azetidiona en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla
se agita a -50° durante 5 minutos y se deja calentar a -20°
durante 20 minutos agitando después a esta temperatura duran-
te 5 minutos. Se agregan 5 ml de solución saturada de cloruro
amónico y la mezcla se diluye con cloruro de metileno y se
30 agita a la temperatura ambiente durante 5 minutos. Se separa

1

la fase orgánica, se seca y evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo como eluyente para dar 0,162 g del producto y 0,112 g del tioéster recuperado.

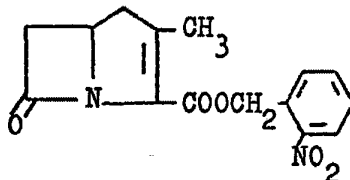
5

IR (cm⁻¹): 1740 β-lactama, 1710 cetona, 1620 éster

RMN δ : 2,16 s ($\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$).

Etapa E: 1-Carba-2-metil-2-penam-3-carboxilato de o-nitro-bencilo

10



15

Se disuelven 0,030 g de 1-(o-nitrobenciloxicarbonil-trifenilfosforanil-metil)-4-(metilcarbonilmetil)-2-azetidionona en 3 ml de xileno, se añaden 0,010 ml de piridina y la mezcla se calienta bajo nitrógeno a 140° durante 40 minutos. Se separa el xileno a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice empleando acetato de etilo al 50 % en benceno como eluyente para dar 0,003 g de 1-carba-2-metil-2-penam-3-carboxilato de o-nitrobencilo.

20

25

IR (cm⁻¹): 1775 (β-lactama), 172- (éster), 1630 (C=C) (100 Hz)

RMN δ : 2,18 s (CH₃-), 2,86 ($\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$), 2,19 g (trans H C-6, J₅₋₆ = 2,8 Hz, J_{gem} = 16 Hz), 3,5 q (cis H C-6, J₅₋₆ = 5 Hz, J_{gem} = 16 Hz), 4,2 m (H C-5), 5,72 q ($\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$), 7,3-8,2 m (H aromático)

30

UV λ_{max}²⁷⁰: (CH₂Cl₂) ε = 11450.

1 Etapa F: 1-Carba-2-metil-2-penem-3-carboxilato sódico



5 Se disuelven 0,010 g del producto de la Etapa E, 1-carba-2-metil-2-penam-3-carboxilato de o-nitrobencilo en 2 ml de dioxano y 2 ml de agua, se añaden 0,1 ml de tampón de fosfato 0,5M a pH 7 y la mezcla se desoxigena haciendo pasar nitrógeno a través de la misma. Se fotoliza la mezcla durante una hora empleando luz de 350 nm en una vasija de Pyrex enfriada mediante una sonda refrigerante. La mezcla fotolizada se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se liofiliza para dar 1-carba-2-metil-2-penam-3-carboxilato sódico. UV λ_{\max} : 265 (H₂O).

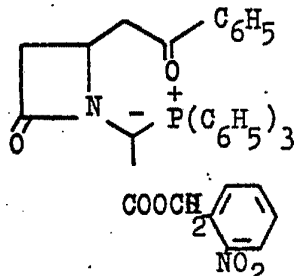
10

15

EJEMPLOS 40 y 41

1-Carba-2-fenil-2-penam-3-carboxilato sódico

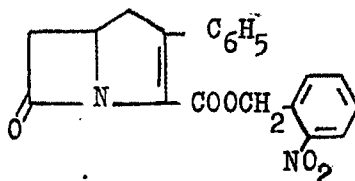
15 Etapa A: 1-(o-Nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-4-(fenilcarbonilmetil)-2-azetidina



25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, Etapa D, pero empleando una cantidad equivalente de fenil-litio (o bromuro de fenilmagnesio) en lugar del metil-litio, se obtiene 1-(o-nitrobenciloxicarbonil-trifenilfosforanil-metil)-4-(fenilcarbonilmetil)-2-azetidina.

30

1 Etapa B: 1-Carba-2-fenil-2-penam-3-carboxilato de o-nitro-
bencilo



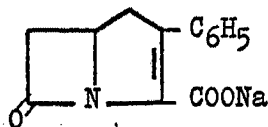
10 Se disuelven 0,030 g del producto de la Etapa A, 1-(o-nitrobenciloxicarbonil-trifenilfosforanil-metil)-4-(fenilcarbonylmetil)-2-azetidiona, en 3 ml de xileno y se calienta bajo nitrógeno a 140° durante 40 minutos. Se separa el xileno a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice para dar 1-carba-2-fenil-2-penam-3-carboxilato de o-nitrobencilo.

15 IR cm^{-1} : 1780 (β -lactama), 1722 (éster), 1610 (C=C)

RMN (300 MHz) δ : 7,2-8,2 m (ArH), 5,6 q (Ar- CH_2 -O), 4,4 m (H C-5), 3,59 q (J = 7,5, J = 3, H C-6 α), 3,3 m (H C-1), 3,1 q (J = 7,5, J = 1,5, H C-6 β).

20 UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$: 268 y 297.

Etapa C: 1-Carba-2-fenil-2-penam-3-carboxilato sódico



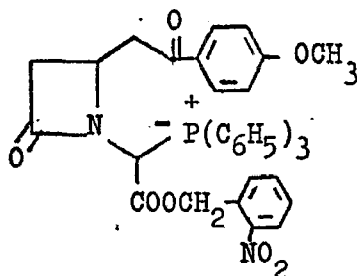
Por fotólisis del 1-carba-2-fenil-2-penam-3-carboxilato de o-nitrobencilo por el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, Etapa F, se obtiene 1-carba-2-fenil-2-penam-3-carboxilato sódico.

30 UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$: 295.

EJEMPLO 42

1-Carba-2-(p-metoxifenil)-2-penam-3-carboxilato sódico

Etapa A: 1-(o-Nitrobenciloxicarbonil-trifenilfosforanilmetil)-4-(p-metoxifenilcarboximetil)-2-azetidinona



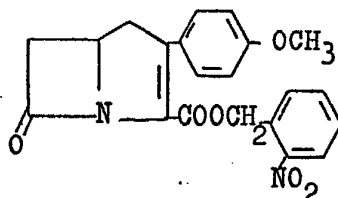
Se colocan bajo nitrógeno 0,8 ml de una solución de bromuro de p-metoxibencilmagnesio 0,25M en éter etílico al 50 % en tetrahidrofurano y se enfría a 0°. Se añaden 0,019 g de yoduro cuproso y la mezcla se agita a 0° durante media hora; después se añaden gota a gota 0,034 g de 1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-4-(feniltiocarbonilmetil)-2-azetidinona en 0,5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a 0° durante 40 minutos. Se añade una solución saturada de NH₄Cl en agua y la mezcla se continúa agitando durante 15 minutos. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan y evaporan para dar un residuo que se separa por cromatografía preparativa en capa fina obteniéndose 0,011 g de producto y 0,004 g de material de partida recuperado.

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1735 (β-lactama), 1665 (cetona), 1605 (éster).

RMN δ: 6,8-8,2 m (ArH), 4,8-6,0 m (ArCH₂), 3,9 s (OCH₃).

1 Etapa B: 1-Carba-2-(p-metoxifenil)-2-penam-3-carboxilato de
o-nitrobencilo

5



10

Se disuelven 0,057 g del producto de la Etapa C, 1-(o-nitrobenciloxicarbonil-trifenilfosforanil-metil)-4-(p-metoxifenilcarbonilmetil)-2-azetidina, en 5 ml de xileno, se coloca bajo nitrógeno y se calienta a 140° durante 3 horas. El xileno se separa a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía preparativa en capa fina (50 % de acetato de etilo en benceno, gel de sílice G) para dar 0,005 g de producto.

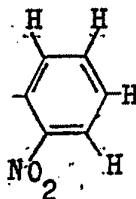
15

IR cm^{-1} : 1770 (β -lactama), 1720 (éster), 1605 (C=C)

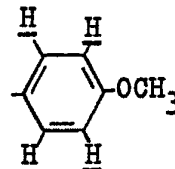
20

RMN (300 Hz) δ : 7,4-8,2 m

25



7,42 y 6,88 2d

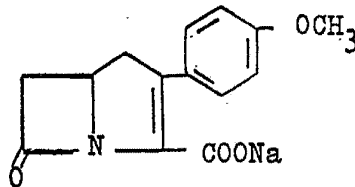


30

5,7 q (ArCH_2), 4,34 m (H C-5), 3,82 s (CH_3O), 3,5 q ($J = 8, J = 3$, H C-6 α), 3,28

1 d (J = 5, H C-1), 3,06 g (J = 8, J = 1,5, H C-6B).

5 Etapa C: 1-Carba-2-(p-metoxifenil)-2-penam-3-carboxilato
sódico

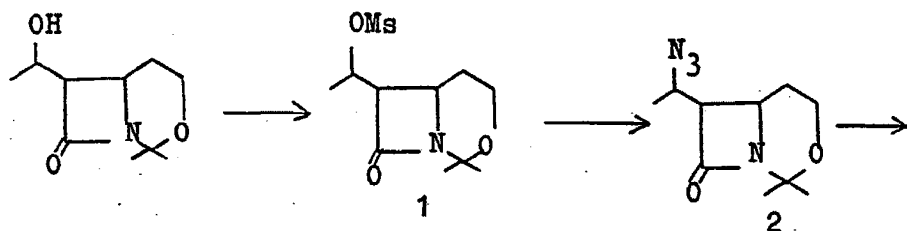


10 Se disuelven 10 mg del producto de la Etapa B, 1-carba-2-(p-metoxifenil)-2-penam-3-carboxilato de o-nitrobencilo, en 5 ml de dioxano, 1 ml de etanol y 5 ml de agua; se añaden 2,2 mg de bicarbonato sódico y 10 mg de catalizador de paladio al 10 % en carbón y la mezcla se reduce bajo hidrógeno a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 45 minutos. Se separa el catalizador por filtración y se lava con 1 ml de dioxano y 1 ml de agua. El filtrado y las aguas de lavado se extraen tres veces con 10 ml cada vez de acetato de etilo y después se liofilizan para dar 1-carba-2-(p-metoxibencil)-2-penam-3-carboxilato sódico.

15 UV λ_{max} : 295 nm (310 nm amortiguado con NH₂OH, diferencia máxima)

20 EJEMPLO 43

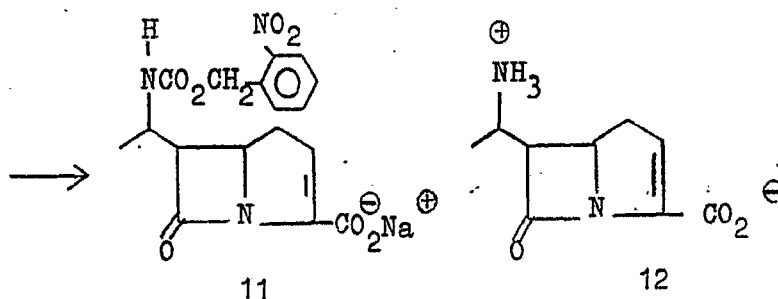
25 Preparación de ácido 1-carba-2-penam-6 α -(1-aminoetil)-3-carboxílico



30

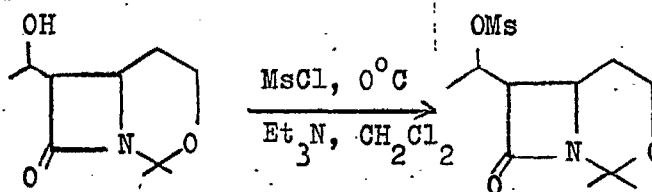
1

5



Etapa A: Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α y β -(1-metano-sulfoniloxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano

10

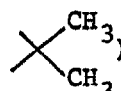


15

Se tratan 1,2050 g (0,00606 moles) de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α y β -(1-hidroxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano con 1,1 equivalentes de cloruro de metanosulfonylo y trietil-amina a 0°C en cloruro de metileno, con agitación. Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción se lava con agua fría y tampón de fosfato a pH 7, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío. El residuo se cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/benceno 1:1) para dar 1,4001 g (0,00505 moles, rendimiento: 77 %) del producto.

20

25

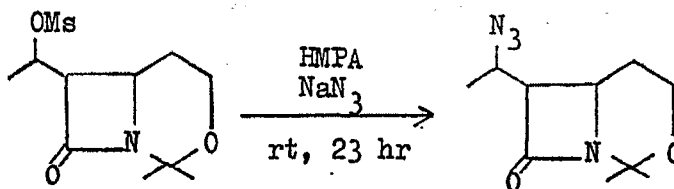
RMN (CDCl₃) δ : 1,33, 1,65 (2 s, )
1,45 (d, CH₃-C=O)
2,93, 2,96 (2 s, CH₃SO₂)
3,0 (m, H C₇)
3,3-4,00 (m, 3H, CH₂-O y H-C₆)
5,00 (m, 1H, H-C₉)

30

IR (neto) μ m: 5,71 (β -lactama)

7,36 y 8,44 (SO₂).

Etapa B: Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α y β -(1-azidoetil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano

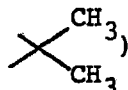


10

Se suspenden 2,81 g (0,0101 moles) de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α y β -(1-metanosulfoniloxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo [4.2.0]octano en 10 ml de HMPA y se trata con 0,78 g (0,012 moles) de NaN₃ a la temperatura ambiente y agitando durante 23 horas. La HMPA se separa a vacío a 70°. El residuo se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío. Por cromatografía en columna del residuo (gel de sílice, acetato de etilo/benceno 1:2) se obtienen 1,56 g (0,0070 moles) del producto (70 %).

15

RMN (CDCl₃) δ : 1,36 (d, CH₃)

1,37, 1,70 (2 s, )

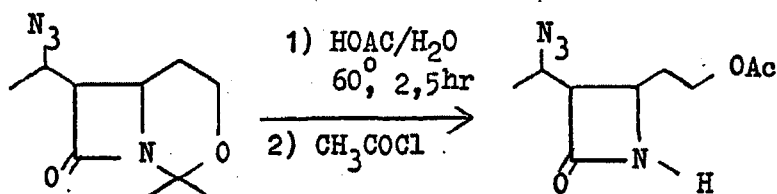
2,67-3,03 (m, C₇-H)

3,33-4,00 (m, CH₂-O y C₆-H)

IR (neto), μ m: 4,74 (-N₃)

5,75 (β -lactama).

25 Etapa C: Preparación de trans-3-(1-azidoetil)-4-(2'-acetoxietil)-2-azetidina



1 Se disuelven 1,31 g (0,00586 moles) de 8-oxo-2,2-dime-
til-7 α y β -(1-azidoetil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en
80 ml de ácido acético/agua (4:1) y se calienta a 65° duran-
te 2,5 horas. El ácido acético y el agua se separan a vacío.
5 Se agrega benceno al residuo y se evapora de nuevo para eli-
minar las últimas trazas de agua. Después el residuo se di-
suelve en 5,0 ml de cloruro de metileno, se enfría a 0°C y
se trata con 1,1 moles de piridina y de cloruro de acetilo.
Se retira el baño de hielo 20 minutos después de la mezcla
10 y se continúa agitando durante otros 20 minutos. Después de
evaporar a vacío, el residuo se cromatografía en columna
(gel de sílice, acetato de etilo/benceno 1:1) para dar 0,800
g (0,00354 moles del producto) (rendimiento: 60 %).

15 RMN (CDCl₃) δ : 1,37, 1,48 (dos parejas de d, CH₃-)

2,03 (s, CH₃CO)

1,60-2,33 (m, CH₂O)

2,50-3,17 (m, C₃-H)

3,40-4,00 (m, C₄-H y >H)

4,13 (t, CH₂-O-)

6,67 (ancho, NH)

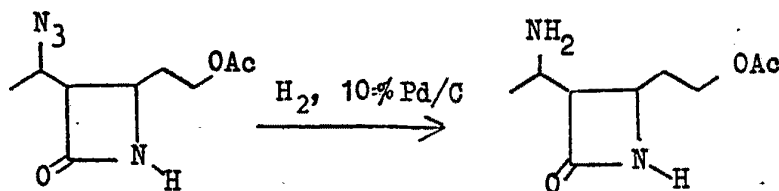
20 IR (neto) (μm): 3,05 (NH)

4,74 (N₃)

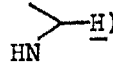
5,62-5,81 (C=O)

8,19 (OAc)

25 Etapa D: Preparación de trans-3-(1-aminoetil)-4-(2'-acetoxi-
etil)-2-azetidionona

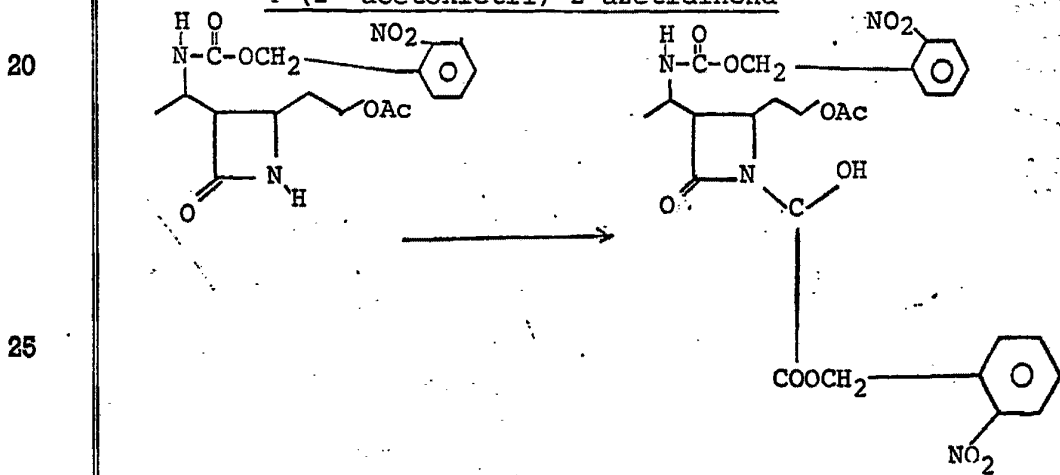


1 grafía en columna del residuo (gel de sílice, benceno/acetato de etilo 1:1) se obtienen 0,7790 g (0,00206 moles) del producto (rendimiento: 63 %).

5 RMN. (CDCl₃) δ: 1,32 (d, CH₃)
2,03 (s, CH₃CO)
2,81-3,15 (m, C₃-H)
3,33-3,75 (m, )
4,13 (t, CH₂O)
10 5,48 (s, ArCH₂)
5,60 (ancha, NHCOO)
6,81 (ancha, NH)
7,25-8,25 (m, ArH)

15 IR (neto), μm: 3,03 (NH)
5,65-5,88 (C=O)
6,53 y 7,43 (NO₂)

Etapa F: Preparación de trans-1-(o-nitrobenciloxicarbonilhidroximetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-(2'-acetoxietil)-2-azetidina

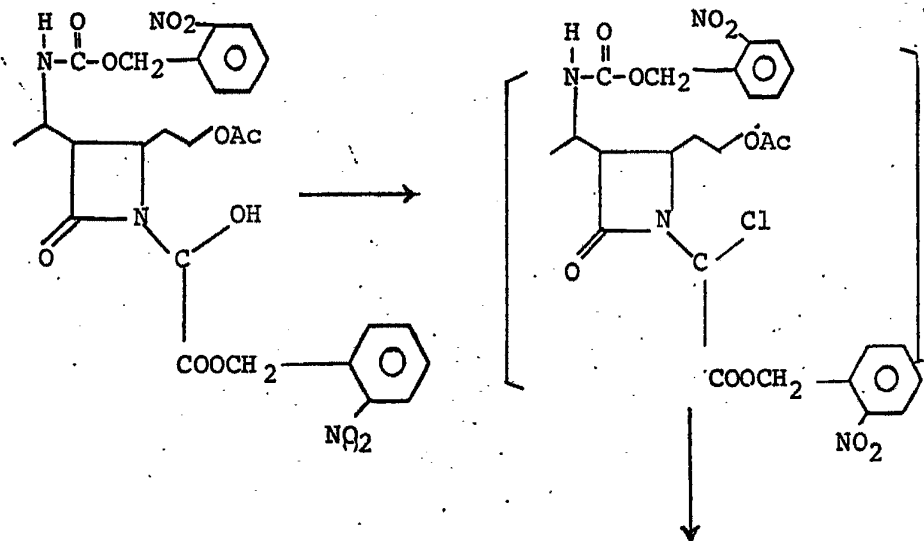


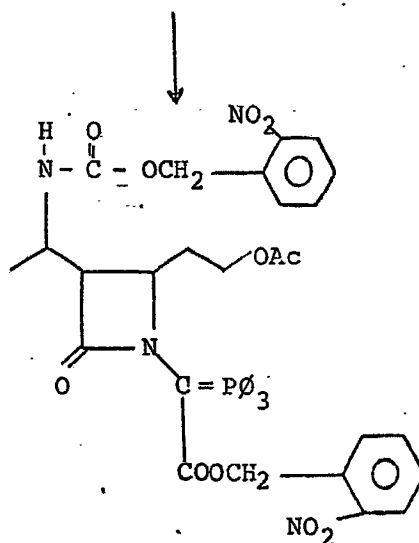
30 En 20 ml de benceno se disuelve el glicoxalato de orto-nitrobencilo preparado a partir de 0,650 g (0,00153 moles)

1 de tartrato de di-o-nitrobencilo y se calienta a reflujo em-
pleando un separador de agua Dean-Stark que contiene CaH_2 ,
durante una hora. Se añaden 0,580 g (0,00153 moles) de trans-
3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-(2-acetoxietil)-2-
5 azetidiona y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas,
se enfría y se evapora. El residuo se cromatografía en colum-
na (gel de sílice, acetato de etilo/benceno 1:1) para dar
0,775 g (0,00132 moles) del producto (rendimiento: 87 %).

10 RMN (CDCl_3) δ : 1,31 (d, CH_3)
2,03 (s, CH_3CO)
3,11 (m, $\text{C}_3\text{-H}$)
3,30-4,20 (m, $\text{C}_4\text{-H}$), CH_2OAc , NH H , HC-OH
4,35 (ancha, OH)
15 5,25-5,80 (m, ArCH_2 , NHCO)
7,40-8,20 (m, ArH)
IR (neto) μm : 2,98 (ancha, OH, NH)
5,65-5,88 (C=O)
6,53, 7,43 (NO_2)

20 Etapa G: Preparación de trans-1-(o-nitrobenciloxicarbonilclo-
rometil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-
(2'-acetoxietil)-2-azetidiona





Se tratan 0,775 g (0,00132 moles) de trans-1-(o-nitro-benciloxicarbonilhidroximetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonil-aminoetil)-4-(2-acetoxietil)-2-azetidinona con 1,2 equivalen-tes de piridina y de SOCl₂ en tetrahidrofurano a -20°. Al ca-bo de 20 minutos se retira el baño refrigerante y se continúa agitando durante otros 20 minutos. La mezcla de reacción se diluye con benceno, se filtra y evapora para dar el producto clorado que se emplea inmediatamente en la siguiente reacción.

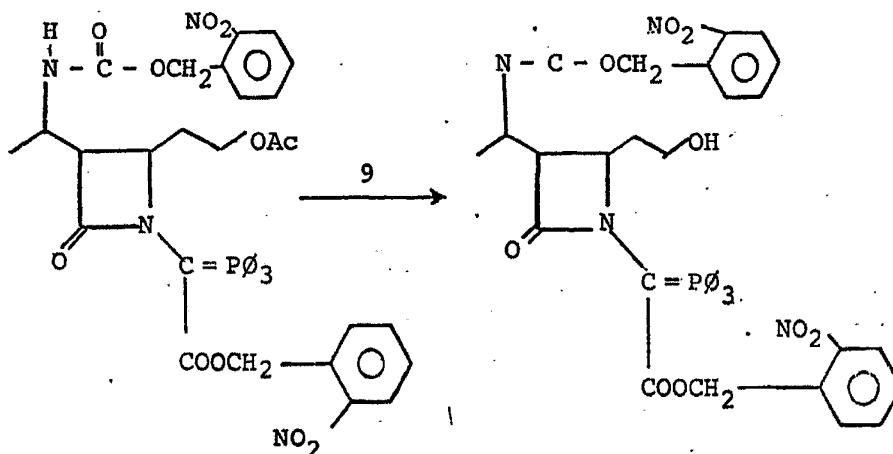
Etapa H: Preparación de trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltri-fenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonil-aminoetil)-4-(2'-acetoxietil)-2-azetidinona

Se disuelve la trans-1-(o-nitrobenciloxicarbonilcloro-metil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-(2-acetoxi-etil)-2-azetidinona de la etapa anterior en 4,0 ml de dimetil-formamida y se trata con 0,414 g (0,00158 moles) de trifenil-fosfina en 3,0 ml de dimetilformamida a 25°C durante una hora. La dimetilformamida se separa a vacío y el residuo se recoge en cloroformo, se lava con tampón de fosfato a pH 7, se seca y evapora. Por cromatografía en columna del residuo (gel de sílice, acetato de etilo/benceno 1:1) se obtienen 0,700 g (0,000842 moles) del producto (rendimiento: 64 %).

1 RMN (CDCl₃) δ : 1,31 (d, CH₃)
2,03 (s, CH₃CO)
3,11 (m, C₃-H)
3,30-4,20 (m, C₄-H, CH₂OAc ... NH-H)
5 5,25-5,80 (m, ArCH₂, NHCO)
7,28-8,18 (m, ArH)

IR (neto)μm: 2,98 (NH), 5,65-5,88 (β-lactama, acetato, carbonato), 6,17 (carbonilo del éster).

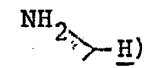
10 Etapa I: Preparación de trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltri-
fenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonil-
aminoetil)-4-(2'-hidroxietyl)-2-azetidina




25 Se disuelven 0,700 g (0,000842 moles) de trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina en 10 ml de metanol absoluto y se trata con 0,0500 g (0,000926 moles) de metóxido sódico a la temperatura ambiente (25°C) en atmósfera de nitrógeno. La solución se agita a la temperatura ambiente durante hora y media. Después de separar el metanol a vacío el residuo se recoge en cloruro de metileno. La solución se lava con tampón de fosfato a pH 7, se seca y
30 evapora. Por cromatografía en columna del residuo (gel de

sílice, acetato de etilo/benceno 2:1) se obtienen 0,455 g (0,000575 moles) del producto (rendimiento: 68 %).

RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (d, CH₃)

2,40-4,50 (m, C₃-H, C₆-H); CH₂-OAc, 

5,00-6,00 (m, ArCH₂, 

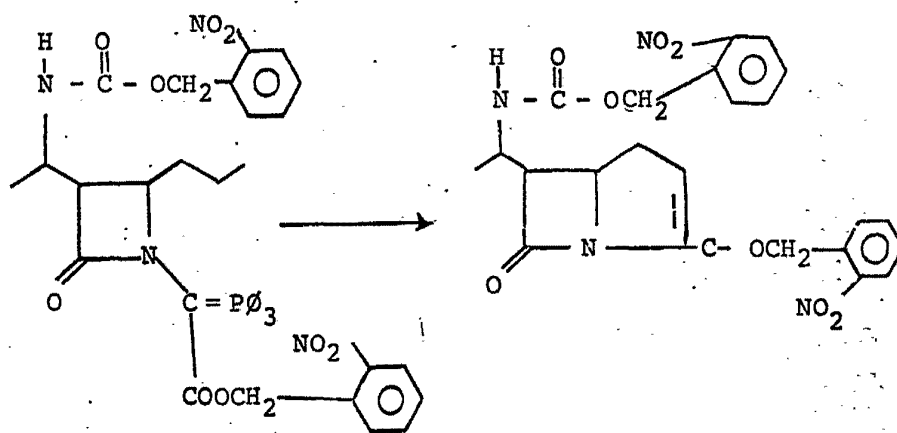
7,28-8,10 (m, ArH)

IR (neto) μm: 3,0 (ancha, NH y OH)

5,65-5,88 (β-lactama, carbonato)

6,17 (carbonilo del éster).

Etapa J: Preparación de 1-carba-2-penem-6α-(1-o-nitrobencil-oxicarbonilaminoetil)-3-carboxilato de o-nitrobencilo



Se disuelven 0,0792 g (0,00010 moles) de trans-1-(o-nitrobenzilo)oxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobencil-oxicarbonilaminoetil)-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidinona en 4 ml de dimetilsulfóxido/anhídrido acético (1:1) bajo nitrógeno, durante 3 horas. El dimetilsulfóxido y el anhídrido acético se separan a vacío. El residuo se purifica por cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, acetato de etilo/benceno 1:3) para dar 0,1260 g (0,0247 milimoles) del producto (rendimiento: 25 %).

1

RMN (CDCl₃) δ: 1,40 (q, CH₃)
2,91 (m, C₁-H)
3,45 (m, C₆-H)
4,25 (m, C₆-H y N-H)
5,05 (d, N-H)
5,50-5,83 (m, CH₂-Ar)
6,60 (m, C=C-H)
7,33-8,33 (m, Ar-H)

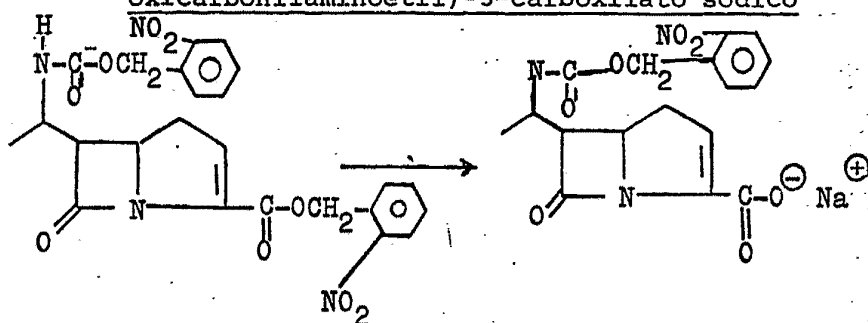
5

IR (neto) μm: 3,0 (N-H)
5,63 (C=O de β-lactama)
5,81 (éster, carbonato, C=O)
6,58 y 7,46 (NO₂)

10

Etapa K: Preparación de 1-carba-2-penem-6α-(1-o-nitrobenzil-
oxicarbonilaminoetil)-3-carboxilato sódico

15



20

Se disuelven 2,1 mg de 1-carba-2-penem-6α-(1-o-nitrobenziloxicarbonilaminoetil)-3-carboxilato de orto-nitrobenzilo en 2 ml de p-dioxano y 2 ml de agua conteniendo 0,01 ml de tampón de fosfato 0,5N a pH 7. La solución se desoxigena y después se expone a una luz de 350 nm durante una hora. La solución se extrae a fondo con acetato de etilo. La solución acuosa se liofiliza para dar el producto.

25

UV λ_{max}: 265 nm.

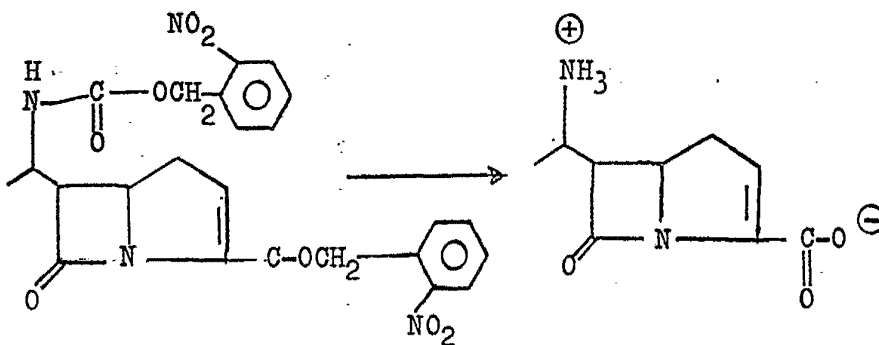
30

La electroforesis muestra una sola mancha bioactiva que se mueve hacia el ánodo.

1

Etapa L: Preparación de ácido 1-carba-2-penem-6 α -(1-amino-
etil)-3-carboxílico

5



10

Se disuelven 4,0 mg de 1-carba-2-penem-6 α -(1-o-nitro-
benciloxicarbonilaminoetil)-3-carboxilato de orto-nitroben-
cilo en 4 ml de p-dioxano y 4 ml de agua conteniendo 0,03 ml
de tampón de fosfato 0,50N a pH 2. La solución se desoxigena
y se expone a una luz de 350 nm durante 2,5 horas. La solu-
ción se neutraliza por adición de 0,04 ml de tampón de fos-
fato 0,50N a pH 7 y después se extrae a fondo con acetato
de etilo. La solución acuosa se liofiliza para dar el producto.

15

20

UV λ_{max} : 265 nm.

La electroforesis muestra una sola mancha bioactiva
que se mueve como un zwitterion.

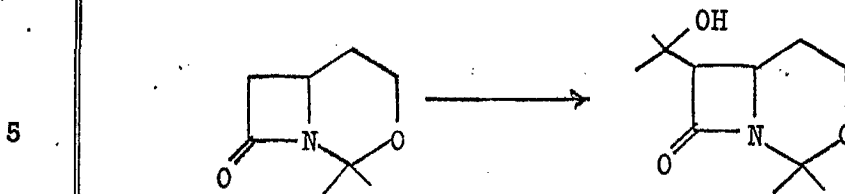
EJEMPLO 44

25

Preparación de 1-carba-2-penem-6 α -(1-hidroxi-1-metil)etil-3-
carboxilato sódico

30

1 Etapa A: Preparación de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α y 8-(1-hidroxi-1-metil)etil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa E, con la excepción de que se emplea en la condensación una cantidad equivalente de acetona en lugar de acetaldehído con 8-oxo-2,2-dimetil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano, se obtiene el producto del título con un rendimiento del 75 %.

RMN (CDCl₃) δ : 1,23 y 1,30 (s, $\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}_3-\text{C}-\text{OH}}$)

15 1,37 y 1,70 (s, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$)

1,60-1,90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$)

2,80 (d, C₇-H), J_{6,7} = 2,0

2,93 (s, OH)

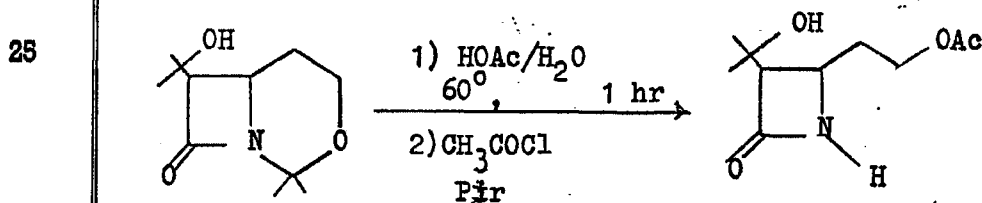
3,40-3,63 (dos tripletes, C₆-H, J_{6,7} = 2,0)

3,73-3,93 (m, C₄-H)

20 IR (película) μm : 2,90 (OH)

5,78 (C=O)

Etapa B: Preparación de trans-3-(1-hidroxi-1-metil)etil-4-(2'-acetoxietil)-2-azetidinona



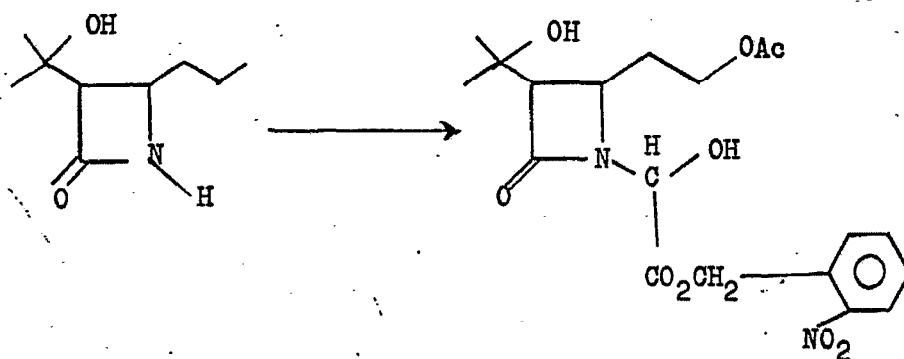
30 Por hidrólisis del 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-hidroxi-1-metil)etil-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano como se ha descrito en la Etapa C, Ejemplo 43, seguido de acilación del

1 producto de acuerdo con la Etapa C, Ejemplo 43, se obtiene
trans-3-(1-hidroxi-1-metil)etil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina
na con un rendimiento del 45 %.

5 RMN (CDCl₃) δ: 1,23 y 1,33 (2 s, CH₃-C-^{CH₃})
1,70-2,20 (m, -CH₂-)
2,03 (s, CH₃-CO)
2,85 (d, C₃-H, J_{3,4} = 2,0)
3,20 (ancho, OH)
10 3,53-3,83 (dos triplete, C₄-H, J_{3,4} = 2,0)
4,03-4,26 (m, -CH₂-O)
7,0 (ancha, NH)

IR (película) μm: 3,0 (ancho, NH y OH)
15 5,78 (C=O, β-lactama, éster)
8,06 (OAc)

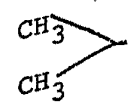
Etapa C: Preparación de trans-1-(o-nitrobenziloxi-carbonilhidroximetil)-3-(1-hidroxi-1-metil)etil-4-(2'-acetoxietil)-2-azetidina



30 Por condensación de trans-3-(1-hidroxi-1-metil)etil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina con glicoxalato de o-nitrobenzilo como se ha descrito en el Ejemplo 43, Etapa F, se obtiene el producto deseado con un rendimiento del 66 %.

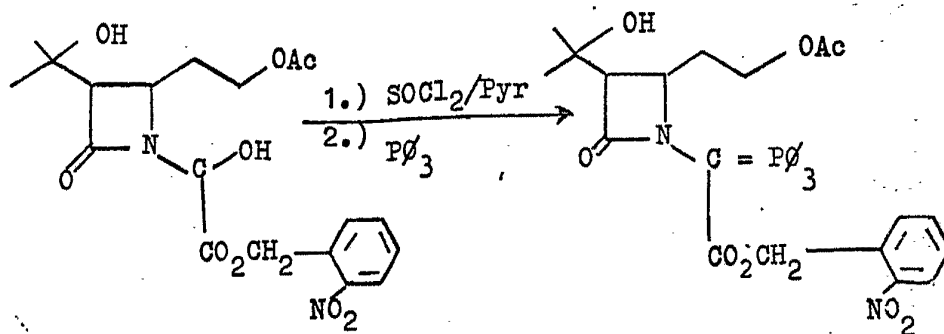
RMN (CDCl₃) δ: 1,26-1,43 (dos dobletes, CH₃-C-OH)
CH₃

1
5
10
15
20
25
30

2,03 (s, CH₃CO)
 1,80-2,30 (m, -CH₂-)
 3,00 (d, C₃-H)
 3,28 (s, -OH)
 3,80-4,40 (m, C₄-H y CH₂-O)
 5,10-5,80 (m, N-C-H y CH₂-Ar)
 |
 OH
 7,50-8,30 (m, Ar-H)

IR (neto)μm: 2,90 (O-H)
 5,71 (C=O, β-lactama, éster)
 6,58 y 7,46 (NO₂)

Etapa D: Preparación de trans-1-(o-nitrobenciloxycarboniltri-
fenilfosforanilmetil)-3-(1-hidroxi-1-metil)etil-4-
(2-acetoxietil)-2-azetidina

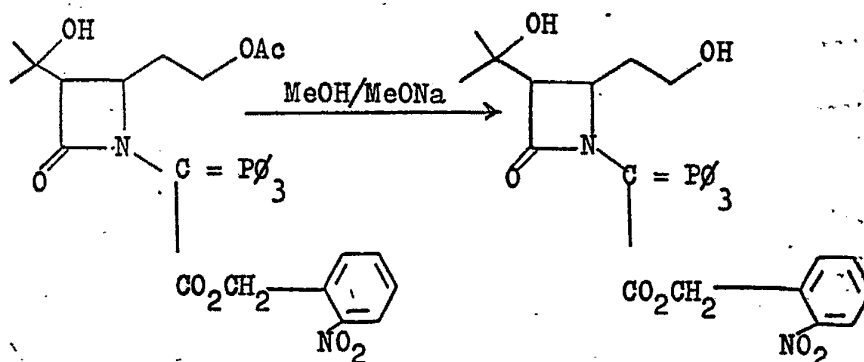


Por reacción de trans-1-(o-nitrobenciloxycarbonilhidroxi-
 ximetil)-3-(1-hidroxi-1-metil)etil-4-(2-acetoxietil)-2-azeti-
 dinona con cloruro de tionilo y piridina como se ha descrito
 en el Ejemplo 43, Etapa G, se obtiene el compuesto clorado
 deseado que se hace reaccionar con trifenilfosfina como en
 el Ejemplo 43, Etapa H, para dar el producto deseado con un
 rendimiento del 63 %.

1
 5
 RMN (CDCl₃) δ : 1,00-1,40 (s, ancha, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{OH} \end{matrix}$)
 2,01 (s, CH₃CO)
 1,80-2,60 (m, -CH₂- y OH)
 2,90 (d, C₃-H)
 3,60-4,40 (m, C₄-H y CH₂-O)
 5,0-5,80 (m, CH₂Ar)
 7,20-8,10 (m, ArH)

10
 IR (neto) μm: 2,95 (O-H)
 5,78 (C=O, β-lactama y acetato)
 6,17 (C=O₃)
 $\begin{matrix} \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$

15
Etapa E: Preparación de trans-1-(o-nitrobenziloxycarbonil-
trifenilfosforanilmetil)-3-(1-hidroxi-1-metil)etil-
4-(2'-hidroxi)etil)-2-azetidinona



25
 Por hidrólisis de trans-1-(o-nitrobenziloxycarbonil-
 trifenilfosforanilmetil)-3-(1-hidroxi-1-metil)etil-4-(2-ace-
 toxi)etil)-2-azetidinona con metóxido sódico y metanol como
 se ha descrito en el Ejemplo 43, Etapa I, se obtiene el pro-
 ducto deseado con un rendimiento del 93 %.

30
 RMN (CDCl₃) δ: 0,93-1,26 (d, ancha, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}-\text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$)

1

1,80-2,60 (m, -CH₂- y OH)

2,86 (d, C₃-H)

3,10-3,90 (m, ancho, C₄-H y CH₂O)

4,80-5,50 (m, CH₂Ar)

5

7,10-8,00 (m, ArH)

IR (película) μ m: 2,98 (O-H)

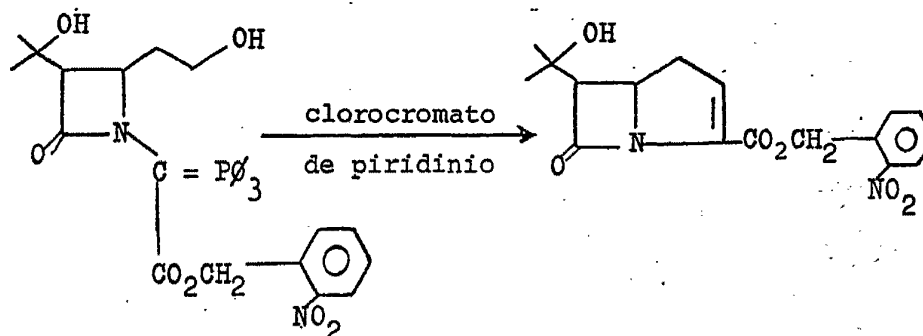
5,78 (C=O, β -lactama)

6,17 (C=p ϕ ₃
|
C=O)

10

Etapa F: Preparación de 1-carba-2-penem-6 α -(1-hidroxi-1-metil)etil-3-carboxilato de o-nitrobencilo

15



20

Se disuelven 0,1252 g (0,00020 moles) de trans-1-(o-nitrobenciloxiacetil)trifenilfosforanilmetil)-3-(1-hidroxi-1-metil)etil-4-(2-acetoxietil)-2-azetidina en 10 ml. de cloruro de metileno y se añaden lentamente a 20 ml de una suspensión en cloruro de metileno de clorocromato de piridina a 25°C, a lo largo de 20 minutos. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante otros 30 minutos. Después se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se lava con una solución tampón a pH 3 y después a pH 7, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora. Por cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, acetato de etilo) se obtienen 0,0248 g (0,0716 milimoles) del producto

25

30

1 (rendimiento: 36 %) y 0,0344 g (0,0550 milimoles, 27 %) del material de partida recuperado.

5 RMN (CDCl₃) δ : 1,35 y 1,43 (2 s, CH₃-C-OH)

1,83 (ancho, OH)

2,91 (dos triplete, C₁-H)

3,33 (d, C₆-H, J_{5,6} = 3,0)

4,33 (dos triplete, C₅-H, J_{5,6} = 3,0)

5,71 (q, CH₂Ar)

6,58 (t, C=CH)

7,30-8,30 (m, Ar)

10 IR (película delgada) μm a partir de CH₂Cl₂

: 3,0 (ancha, O-H)

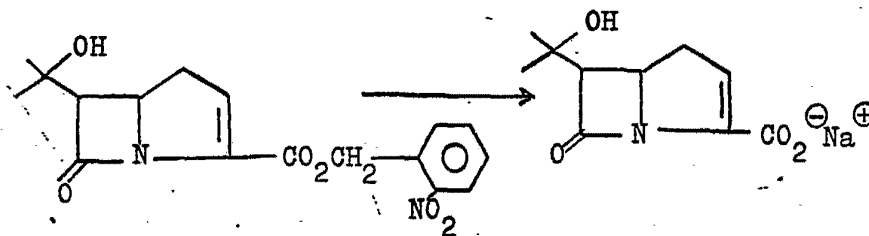
5,65 (C=O, β-lactama)

5,81 (C=O, éster)

6,25 (C=C)

6,58 y 7,46 (NO₂)

15 Etapa G: Preparación de 1-carba-2-penem-6α-(1-hidroxi-1-metil)etil-3-carboxilato sódico



30 Por fotólisis del 1-carba-2-penem-6α-(1-hidroxi-1-metil)etil-3-carboxilato de o-nitrobencilo como se ha descrito en el Ejemplo 39, Etapa F, se obtiene 1-carba-2-penem-6α-(1-hidroxi-1-metil)etil-3-carboxilato sódico.

1

UV (agua) λ_{\max} : 265

RMN (D_2O Varian SC-300), δ : 1,31 y 1,36 (s, CH_3-C)

CH₃

2,90 (m, C_1-H)

3,47 (d, C_6-H)

5

4,27 (dos triplete, C_5-H)

6,30 (t, $C=CH$)

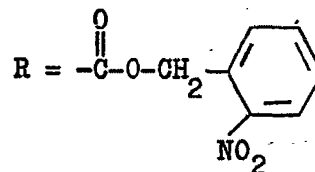
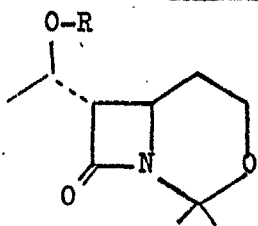
EJEMPLO 45

Preparación de 1-carba-2-(p-metoxifenil)-6 α -(1(S)-hidroxietil)-2-penam-3-carboxilato sódico

10

Etapa A: 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-o-nitrobenziloxycarboniloxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo[4.2.0]octano

15



20

Se disuelven 3,0 g (0,015 moles) de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1-hidroxietil)-3-oxo-1-aza-biciclo[4.2.0]octano en 40 ml de tetrahidrofurano y se enfría a -78° bajo nitrógeno. Se añaden gota a gota a lo largo de 5 minutos 13,3 ml de una solución 1,3M de metil-litio en éter etílico/benceno y la mezcla se agita durante 10 minutos; se añaden gota a gota a lo largo de 10 minutos 3,56 g (0,0165 moles) de cloruro de o-nitrobenziloxycarbonilo en 20 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agita a $-78^\circ C$ durante 45 minutos. Se trata la mezcla con 20 ml de tampón de fosfato 0,5M a pH 7 y agua. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan y evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo al 50 % en ciclohexano para

25

30

1 dar 0,717 g de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -(1(R)-o-nitrobenziloxi-carboniloxietil)-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano.

IR cm^{-1} : 1760 (β -lactama), 1730 (carbonato), 1512 (nitro)

5 RMN δ : 1,41 y 1,73, 2 s (gem-dimetilo), 1,45 d ($\text{CH}_3\text{-C}$)



1,85 m (H C-5), 2,96 d de d (J = 2, J = 8, H C-7)

3,53 m (H C-6), 3,81 d de d (H C-4), 5,03 m, ($\text{CH}_3\text{-C}$)



5,53 s (Ar- $\text{CH}_2\text{-O}$), 7,35-8,15 m (ArH)

10 y 0,670 g de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -[1(S)-o-nitrobenziloxicar-boniloxietil]-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octano.

IR cm^{-1} : 1760 (β -lactama), 1730 (carbonato), 1512 (nitro)

15 RMN δ : 1,4 y 1,73, 2 s (gem-dimetilo), 1,5 d ($\text{CH}_3\text{-C}$)



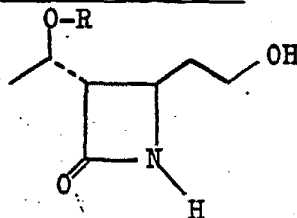
1,85 m (H, C-5), 3,14 d de d (J = 2, J = 5, H C-7),

3,53 m (H C-6), 3,85, d de d (H C-4), 5,2 m ($\text{CH}_3\text{-C-H}$),

5,56 s (Ar $\text{CH}_2\text{-O}$), 7,9-8,25 m (ArH)

y una fracción (1,707 g) que es una mezcla de los dos isóme-ros que puede ser separada repitiendo la cromatografía.

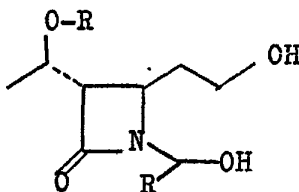
20 Etapas B: Trans-3-[1(S)-o-nitrobenziloxicarboniloxietil]-4-(2-hidroxi-etil)-2-azetidina



25 Se disuelven 1,38 g de 8-oxo-2,2-dimetil-7 α -[1(S)-o-ni-trobenziloxicarboniloxietil]-3-oxa-1-aza-biciclo{4.2.0}octa-no en 16 ml de ácido acético, se añaden 4 ml de agua y la mez-cla se calienta a 65° durante hora y media. Se separa el di-solvente a presión reducida y el residuo se recoge en 10 ml
30 de xileno que se evapora a presión reducida, repitiéndose es-

1 te proceso dos veces. El residuo es la trans-3-{1(S)-o-nitro-
benciloxicarboniloxietil}-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidinona
cruda que se emplea en la siguiente etapa sin purificarla.

5 Etapa C: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarbonilhidroximetil)-3-
{1(S)-o-nitrobenciloxicarboniloxietil}-4-(2-hidro-
xietil)-2-azetidinona

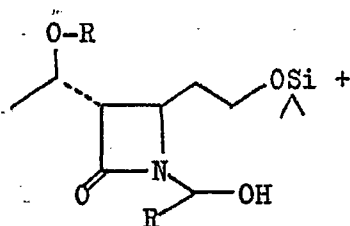


15 A la trans-3-{1(S)-o-nitrobenciloxicarboniloxietil}-4-
(2-hidroxietyl)-2-azetidinona de la Etapa B en 20 ml de ben-
ceno se añade glioxalato de o-nitrobencilo (preparado a par-
tir de 1,55 g de tartrato de di-o-nitrobencilo y 0,92 g de
ácido peryódico como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa
A, para el glioxalato de bencilo). La mezcla se calienta a
reflujo durante la noche empleando un aparato de Dean-Stark
20 con CaH₂ para recoger el agua. Se enfría la mezcla, se fil-
tra, se evapora y se cromatografía sobre gel de sílice emplean-
do acetato de etilo al 70 % en ciclohexano como eluyente pa-
ra dar 0,825 g del diol.

IR cm⁻¹: 3400 (OH), 1740 (β-lactama, éster carbónico), 1520
(nitro)

25 RMN δ: 1,43 y 1,41, 2 d (CH₃-C_H), 2,0 m (CH₂-CH₂-OH),
3,27 q (H C-3), 3,8 m (CH₂-CH₂-OH y H C-4),
5,18 m (CH₃-C_H), 5,52 y 5,6 (Ar-CH₂-O), 7,43-8,2 m
30 (ArH).

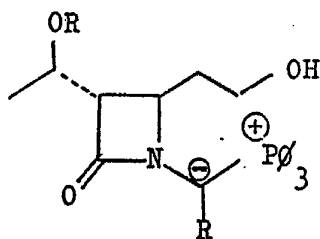
1 Etapa D: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarbonilhidroximetil)-3-
 5 {1(S)-o-nitrobenciloxicarboniloxietil}-4-(2-t-butildimetilsililoxi)etil-2-azetidina



10 Se disuelven 0,825 g de trans-1-(o-nitrobenciloxicarbonilhidroximetil)-3-{1(S)-o-nitrobenciloxicarboniloxietil}-4-(2-hidroxietil)-2-azetidina en 10 ml de dimetilformamida y se trata con 0,250 g de t-butildimetilclorosilano y 0,233 g de trietilamina. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante media hora. Se agrega agua y la mezcla se extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos se lavan cuatro veces con agua, después se secan y se evaporan y el residuo se cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo al 50 % en ciclohexano para dar 0,845 g del éter silílico.
 15 IR cm^{-1} : 3350 (OH), 1750 (β -lactama, éter y carbonato); 1525 (nitro)

20 RMN δ : 0,06 s (CH_3Si), 0,86 s ($\text{CH}_3\text{-C-Si}$), 1,43 d ($\text{CH}_3\text{-C}$),
 2,03 m ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,26 q (H C-3), 3,76 m ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ y H C-4), 5,06 m ($\text{CH}_3\text{-C}$), 5,53 y 5,63
 25 ($\text{ArCH}_2\text{-O}$), 7,33-8,26 m (ArH).

1 Etapa E: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanil-
metil)-3-{1(S)-o-nitrobenciloxicarboniloxietil}-4-
5 (2-hidroxietyl)-2-azetidina



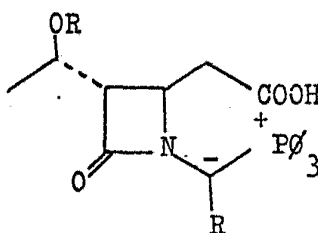
10 Se tratan 0,845 g de trans-1-(o-nitrobenciloxicarbo-
nilhidroximetil)-3-{1(S)-o-nitrobenciloxicarboniloxietil}-4-
(2-t-butildimetilsililoxi)etil-2-azetidina con 0,11 ml de
SOCl₂ y 0,13 ml de piridina, siguiendo el procedimiento des-
crita en el Ejemplo 1, Etapa B y el compuesto clorado así ob-
tenido se trata con 0,397 g de trifenilfosfina siguiendo el
15 procedimiento del Ejemplo 1, Etapa C, para dar la solución en
dimetilformamida del ilurosililéter. A esta solución se aña-
den 0,1 ml de HCl concentrado y la mezcla se agita a 25°C
durante 10 minutos. Se separa el disolvente a presión redu-
cida y el residuo se recoge en cloruro de metileno y se lava
20 con solución de bicarbonato sódico al 5 %, se seca, se evapo-
ra y se cromatografía sobre gel de sílice empleando acetato
de etilo al 70 % en ciclohexano para dar 0,750 g de trans-1-
(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-{1(S)-o-
nitrobenciloxicarboniletal}-4-(2-hidroxietyl)-2-azetidina.
25 IR cm⁻¹: 3400 (OH), 1740 (β-lactama y carbonato), 1620 (éster),

1522 (nitro)
30 RMN δ: 1,36 d (CH₃-C^H), 1,9 m (CH₂-CH₂-OH), 3,58 m y
3,8 m (CH₂-CH₂OH y H C-4), 5,12 m (CH₃-C^H),
5,2-5,85 m (ArCH₂-O), 7,4-8,2 m (ArH).

1 Espectro de masas: $M^+ = 792$.

Etapa F: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-{1(S)-o-nitrobenciloxicarboniloxietil}-4-(carboxilmetil)-2-azetidinona

5

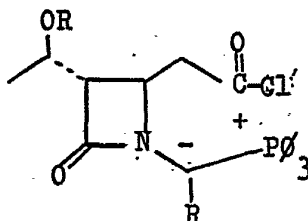


10

Se oxidan 0,700 g del producto de la Etapa E con Reactivo de Jones siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39, Etapa A, para dar el ácido carboxílico.

Etapa G: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-{1(S)-o-nitrobenciloxicarboniloxietil}-4-(clorocarbonilmetil)-2-azetidinona

15

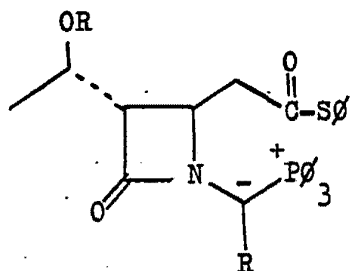


20

El producto de la Etapa F se trata con cloruro de oxalilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39, Etapa B, para dar el cloruro de ácido.

Etapa H: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-{1(S)-o-nitrobenciloxicarboniloxietil}-4-{feniltiocarbonilmetil}-2-azetidinona

25

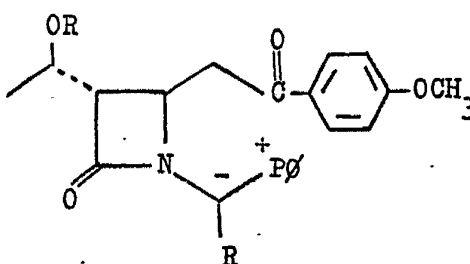


30

1 El producto de la Etapa G se trata con tiofenol y piri-
dina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 39,
Etapa C, para dar 0,586 g del tioéster.

5 IR cm^{-1} : 1750 (β -lactama y carbonato), 1700 (tioéster),
1620 (éster), 1520 (nitro).

Etapa I: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosfora-
nilmetil)-3-{1(S)-o-nitrobenciloxicarboniloxietil}-
4-(p-metoxifenilcarbonilmetil)-2-azetidiona



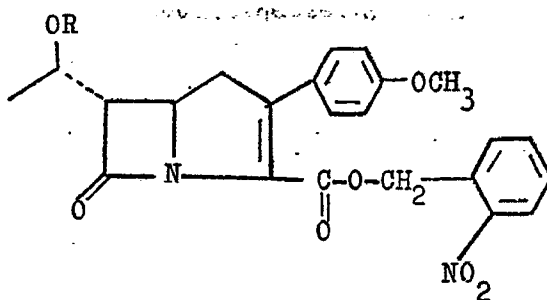
15 En un matraz seco se introducen bajo nitrógeno 4 ml
de una solución 0,25M de bromuro de p-metoxifenilmagnesio y
se enfría a 0°. Se añaden 0,110 g de yoduro cuproso y la
mezcla se agita bajo nitrógeno durante media hora. Se añaden
gota a gota 0,224 g del tioéster de la Etapa H disueltos
en 5 ml de tetrahidrofurano, seguidos de 5 ml de éter dieti-
lico. La mezcla se agita a 0-5° durante 45 minutos. Se agre-
ga cloruro amónico saturado y la mezcla se agita al aire du-
rante 15 minutos. Se añade cloruro de metileno y se separan
las capas. La capa acuosa se extrae una vez con cloruro de
metileno y la fase orgánica total se seca y evapora. Purifi-
cando por cromatografía preparativa en capa fina se obtienen
0,138 g de la cetona.

20 IR cm^{-1} : 1742 (β -lactama y carbonato), 1670 (cetona), 1620
(éster), 1520 (nitro)

25 RMN δ : 3,92 (OCH₃)

30

1 Etapa J: 1-Carba-2-(p-metoxifenil)-6 α -{1(S)-o-nitrobencil-
oxicarboniloxietil}-2-penem-3-carboxilato de o-ni-
trobencilo



10 Se disuelven 0,138 g de trans-1-(o-nitrobenciloxicar-

boniltrifenilfosforanilmetil)-3-{1(S)-o-nitrobenciloxicarbo-

niloxietil}-4-(p-metoxifenilcarbonilmetil)-2-azetidina en

6 ml de xileno y se calienta bajo nitrógeno durante una ho-

15 ra en un baño de aceite a 145°. Se enfría la mezcla, se eva-

pora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifi-

ca por cromatografía preparativa en capa fina para dar

0,017 g del producto ciclado y 0,102 de material de partida

recuperado. Esta cetona recuperada se calienta en xileno

20 como se ha descrito antes durante otras 3 horas para dar

después de purificar por cromatografía preparativa en capa

fina sobre gel de sílice empleando acetato de etilo al 50%

en ciclohexano como eluyente, 0,037 g del producto ciclado.

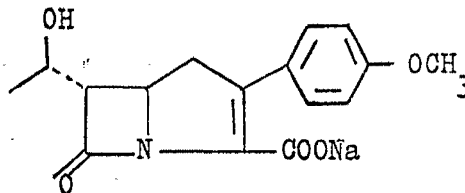
Rendimiento total, 0,054 g (57 %).

25 IR cm^{-1} : 1775 (β -lactama), 1745 (carbonato), 1720 (éster),
1605 (C=C), 1520 (nitro)

RMN δ : 1,56 d ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 3,3 d de d (H C-1), 3,63 m
(H C-6), 3,8 s (OCH_3), 4,2 m (H C-5), 5,3 m
($\text{CH}_3\text{-CH}$), 5,63 (ArCH_2O), 6,8 a 8,3 m (ArH).

30

1 Etapa K: 1-Carba-2-(p-metoxifenil)-6 α -{1(S)-hidroxietil}-2-
5 penem-3-carboxilato sódico



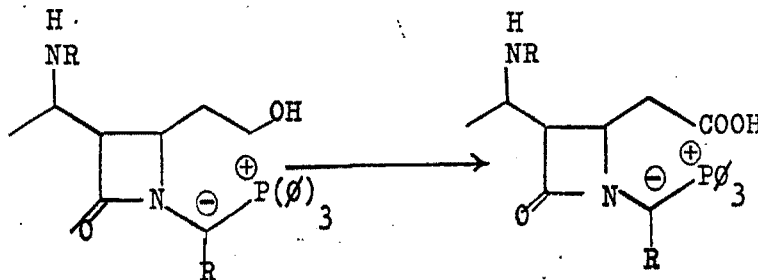
10 Se disuelven 0,020 g del producto de la Etapa J en
6 ml de dioxano, se añaden 2,7 ml de una solución de bicarbo-
nato sódico que contiene 1 mg/ml y después 3,3 ml de agua y
1,2 ml de etanol, se agregan 0,020 g de paladio al 10 % en
15 carbón y la mezcla se hidrogena a una presión de hidrógeno
de 40 psi (2,8 kg/cm²) durante una hora. Se filtra el catali-
zador y se lava con agua. El filtrado y las aguas de lavado
se extraen tres veces con 15 ml cada vez de acetato de etilo
y la fase acuosa se liofiliza para dar 1-carba-2-(p-metoxife-
nil)-6 α -{1(S)-hidroxietil}-2-penam-3-carboxilato sódico.

UV λ_{max} : 312 (extinguible por NH₂OH).

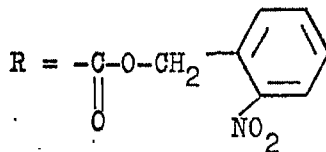
20 EJEMPLO 46

1-Carba-2-fenil-2-penam-6 α -(1-aminoetil)-3-carboxilato

25 Etapa A: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanil-
metil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-
(carboximetil)-2-azetidina



30



Se disuelven 0,1582 g (0,20 milimoles) de 1-(o-nitro-benciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobencil-oxicarbonilaminoetil)-4-(2'-hidroxietil)-2-azetidínona (véase el Ejemplo 43, Etapa I) en 5 ml de acetona enfriada a 0°. Se añaden gota a gota a lo largo de 3 minutos 0,2 ml de una solución 4N de reactivo de Jones y la solución resultante se agita a 0° durante 10 minutos. Se añaden 0,05 ml de isopropanol y la mezcla se agita durante otros 2 minutos. La mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno y se filtra. El filtrado se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y evapora para dar 0,132 g de ácido crudo que se utiliza sin purificarlo en la siguiente etapa.

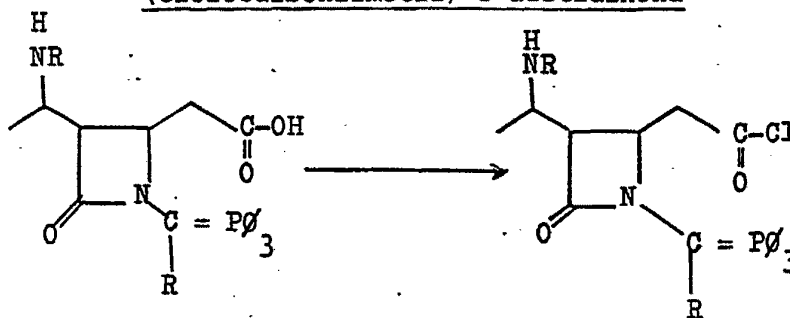
IR (neto) cm^{-1} : 2300-3500 (NH y $\text{C}-\text{OH}$)

1670-1770 (carbonilo de β -lactama, carbonato y ácido)

1620 (carbonilo del éster)

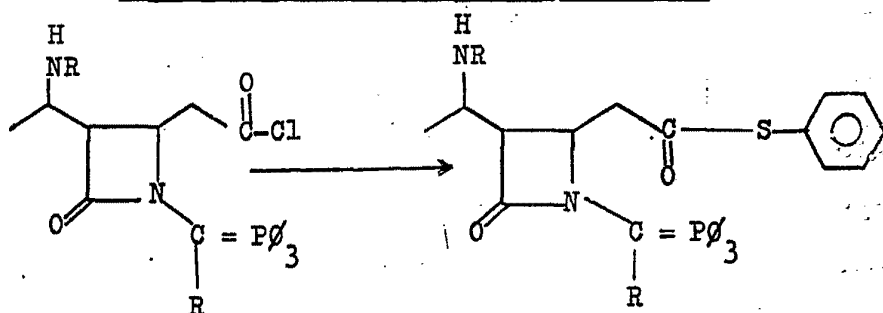
1345 y 1520 (NO_2)

Etapa B: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanil- metil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-(clorocarbonilmetil)-2-azetidínona



1 Se disuelven 0,1320 g de 1-(o-nitrobenciloxicarbonil-
fenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-
4-(carboximetil)-2-azetidinona de la etapa anterior en 5 ml
de cloruro de metileno y se enfría a 0° bajo nitrógeno. Se
5 añaden gota a gota a lo largo de 5 minutos 0,040 ml (0,44 mi-
límole) de cloruro de oxalilo y después una gota de dimetil-
formamida. La mezcla se agita a 0° durante 5 minutos y des-
pués a 25°C durante otros 15 minutos. Se evaporan a presión
reducida el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo y
10 el residuo es el cloruro de ácido deseado que se emplea sin
purificarlo en la siguiente etapa.

Etapa C: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanil-
metil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-
(feniltiocarbonilmetil)-2-azetidinona



25 Se disuelve la 1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfos-
foranilmetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-(clo-
rocarbonilmetil)-2-azetidinona de la etapa anterior en 5 ml
de cloruro de metileno y se enfría a 0° bajo nitrógeno. Se
añaden 0,045 ml (0,44 milímole) de tiofenol y después 0,090
ml (1,1 milímole) de piridina gota a gota. La mezcla de
reacción se agita a 0° durante 5 minutos y después a 25°C
durante otros 15 minutos y después se diluye con cloruro de
30 metileno, se lava con agua, se seca y evapora. El residuo se
cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo al

1 50 % en benceno como eluyente para dar 0,1080 g (0,120 milimoles) de producto deseado.

IR (neto) cm^{-1} : 3300 (ancha, NH)

1710-1760 (β -lactama, carbamato)

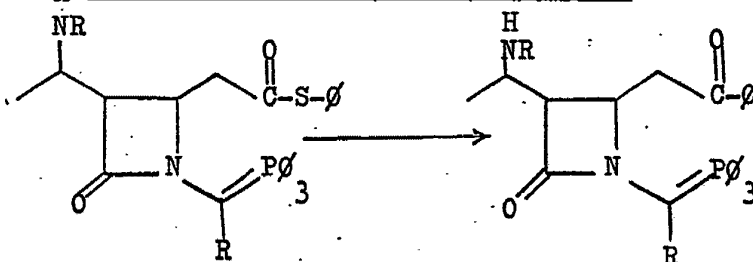
5 1700 (tioéster)

1620 (éster)

1345 y 1520 (NO_2)

Etapa D: Trans-1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-

10 (fenilcarbonilmetil)-2-azetidiona



15

Se enfrían a 0° bajo nitrógeno 2,6 ml de una solución 0,25M de bromuro de fenilmagnesio en éter dietílico. Se añaden 61,0 mg (0,32 milimoles) de yoduro cuproso y la mezcla se agita a 0° durante media hora. Se añaden gota a gota 64,0 mg (0,071 milimoles) de 1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-4-(feniltiocarbonilmetil)-2-azetidiona en 2 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a 0° durante una hora. Se agrega una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se agita durante 10 minutos. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan y evaporan. Por cromatografía preparativa en capa fina del residuo, utilizando gel de sílice y acetato de etilo al 50 % en benceno, se obtienen 27 mg (0,031 milimoles) del producto de-

20

25

30

seado y se recuperan 25 mg (0,028 milimoles) del material de partida.

IR (neto) cm^{-1} : 3300 (ancho, NH)

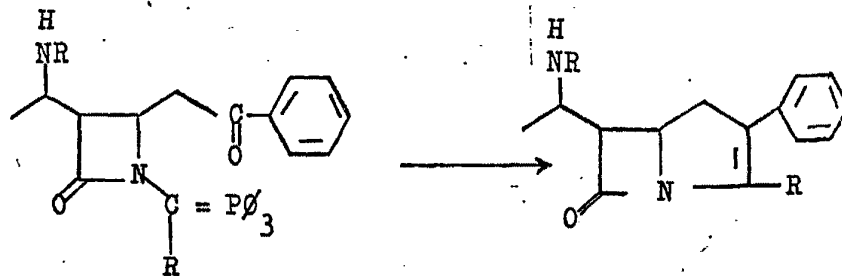
1710-1750 (β -lactama, carbamato)

1670 (cetona)

1620 (éster)

1345 y 1520 (NO_2).

Etapa E: 1-Carba-2-fenil-2-penem-6 α -(1-o-nitrobenciloxi-carbonilaminoetil)-3-carboxilato de o-nitrobencilo



Se disuelven 42 mg (0,049 milimoles) de 1-(o-nitrobenciloxycarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobenciloxycarbonilaminoetil)-4-(fenilcarbonilmetil)-2-azetidino η en 5 ml de xileno, se coloca bajo nitrógeno y se calienta a 140° durante una hora. Se separa el xileno a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice G, acetato de etilo al 50 % en benceno) para dar 6 mg (0,010 milimoles) del producto deseado y 22,0 mg (0,025 milimoles) de material de partida recuperado.

IR (neto) cm^{-1} : 3350 (ancho, N-H)

1770 (β -lactama)

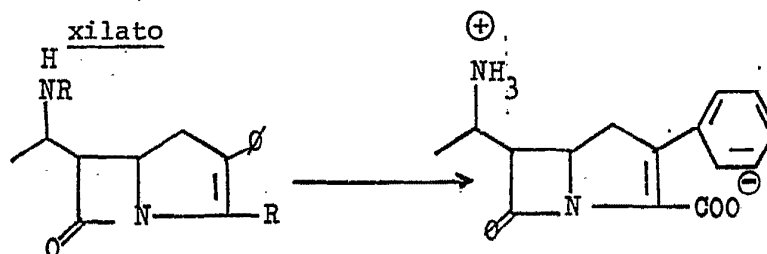
1720 (éster y carbamato)

1610 (C=C)

1525 y 1345 (NO_2)

1 RMN (CDCl₃) δ: 7,00-8,20 (m, ArH)
5,20-5,80 (m, ArCH₂)
5,01 (ancha, NH)
4,33 (m, C₅-H)
5 3,58 (m, C₆-H)
3,33 (q, C₁-H)
1,48 (d, CH₃)

Etapa F: 1-Carba-2-(fenil)-2-penem-6α-(1-aminoetil)-3-carbo-



Se disuelve 1 mg (0,0017 milimoles) del producto de la Etapa F en 2 ml de p-dioxano, 0,2 ml de etanol y 2 ml de agua. La mezcla se fotoliza a 350 nm durante una hora bajo nitrógeno. La solución se extrae tres veces con 10 ml cada vez de acetato de etilo y la solución acuosa se liofiliza para dar 1-carba-2-(fenil)-2-penem-6-(1-aminoetil)-3-carboxi-

20 lato.

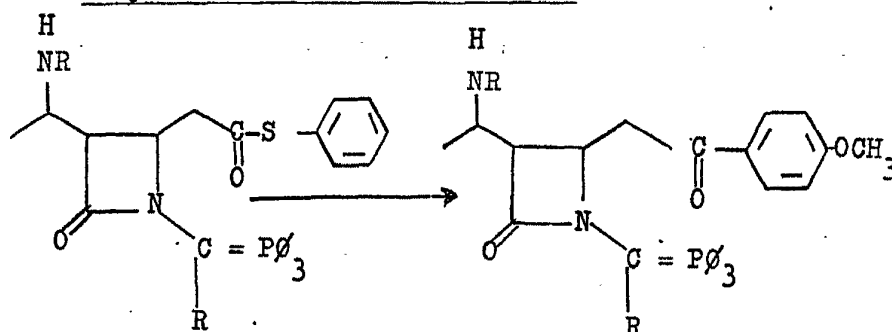
UV λ_{max}: 297 nm.

25 EJEMPLO 47

1-Carba-2-(p-metoxifenil)-2-penem-6α-(1-aminoetil)-3-carboxi-
lato

1 Etapa A: Trans-1-(o-nitrobenziloxicarboniltrifenilfosfora-
3-nilmetil)-3-(1-o-nitrobenziloxicarbonilaminoetil)-
4-(p-metoxifenil)-2-azetidina

5



10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, Etapa D, pero empleando bromuro de p-metoxifenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio, se obtiene la cetona deseada.

IR (neto) cm^{-1} : 3300 (ancha, NH)

1710-1750 (β -lactama, carbamato)

15

1660 (cetona)

1620 (éster)

1345 y 1520 (NO_2)

20

RMN (CDCl_3) δ : 6,8-8,2 (m, ArH);

5,1-5,8 (m, Ar CH_2 y NH)

3,77 y 3,87 (dos singletes, OCH_3 , dos isómeros)

1,07 y 1,27 (dos dobletes, CH_3 , dos isómeros)

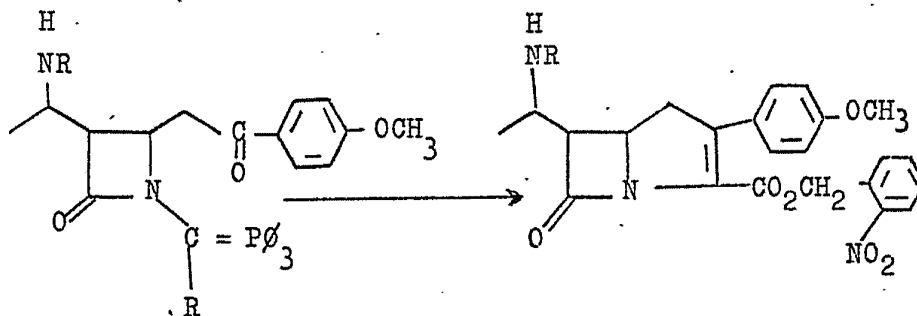
2,7 m ($\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$)

2,9 m (H C-3)

25

30

1 Etapa B: Trans-1-carba-2-(p-metoxifenil)-2-penam-6-(1-o-nitro-
benciloxycarbonilaminoetil)-3-carboxilato de o-ni-
trobencilo



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, Etapa E, sobre la p-metoxifenilcetona se obtiene el compuesto ciclado deseado.

15 IR (neto) cm^{-1} : 3350 (ancha, N-H)

1770 (β -lactama)

1720 (éster)

1605 (C=C)

1525 y 1345 (NO_2)

20 RMN (CDCl_3) δ : 6,8-8,3 (m, ArH)

5,2-5,8 (m, ArCH_2)

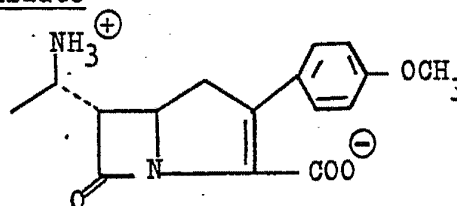
3,83 (s, OCH_3)

3,3, d de d (H C-1)

3,5, m (H C-6)

4,25 m (H C-5 y $\text{CH}_3\text{-CH}$)

25 Etapa C: 1-Carba-2-p-metoxifenil-2-penam-6 α -(1-aminoetil)-
3-carboxilato

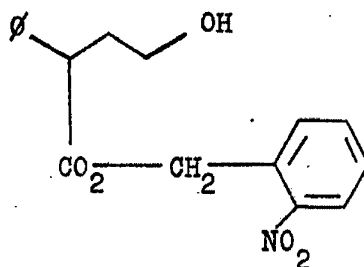


1 El producto de la Etapa B se disuelve en 1 ml de dioxano,
0,2 ml de etanol y 1 ml de agua, se añade 1 mg de catalizador de paladio al 10 % en carbón y la mezcla se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 45 minutos. Se filtra el catalizador y se lava con un poco de agua. El filtrado y las
5 aguas de lavado se extraen tres veces con acetato de etilo y la fase acuosa se liofiliza para dar 1-carba-2-(p-metoxifenil)-2-penem-6α-(1-aminoetil)-3-carboxilato.

UV λ_{max}: 310 nm

10 EJEMPLO 48

Etapa A: Preparación de 2-hidroxietilfenilacetato de o-nitro-
bencilo



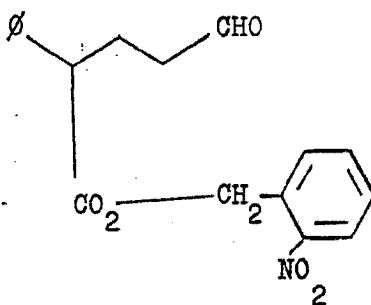
20 A una mezcla agitada de 10 milimoles de ácido 2-hidroxietilfenilacético y 10 milimoles de trietilamina en 25 ml de acetona se añaden 10 milimoles de bromuro de o-nitrobencilo sólido. La mezcla se agita durante la noche en atmósfera de nitrógeno y la materia insoluble se separa por filtración. El filtrado se evapora a presión reducida y el residuo obtenido se reparte en acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se lava sucesivamente con solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y agua y después se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice para dar el producto.

25

30

1 Etapa B: Preparación de 2-o-nitrobencilcarboxihidrocinnamalde-
hido

5



10

A una suspensión agitada de 1,0 milimoles de clorocromato de piridinio en 10 ml de cloruro de metileno anhidro se añade de una sola vez una solución de 0,66 milimoles del alcohol anterior, Etapa A, en 15 ml de cloruro de metileno seco. La mezcla se agita fuertemente a 25°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añaden

15 50 ml de éter dietílico anhidro y la solución se decanta para separarla de la goma residual. El alquitrán residual se extrae de nuevo tres veces con 25 ml cada vez de éter dietílico. Los extractos se combinan y se pasan por una columna corta de Florisil humedecido con éter, eluyendo con éter.

20 El filtrado se evapora para dar el aldehído puro deseado.

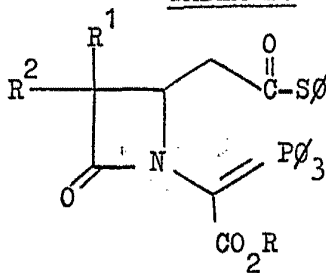
EJEMPLO 49

25

Siguiendo los procedimientos de los ejemplos y texto anteriores, se obtienen los siguientes tioésteres de azetidina sustituida, útiles en la preparación de los compuestos de esta invención.

30

TABLA IV



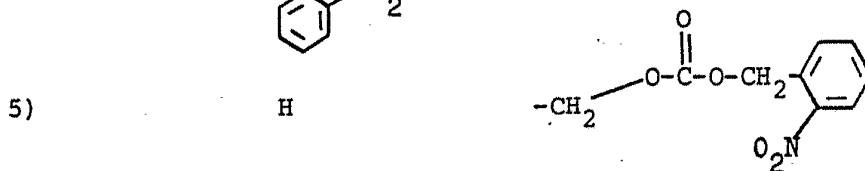
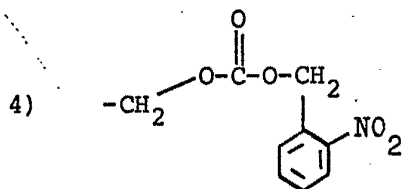
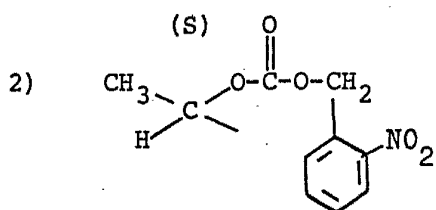
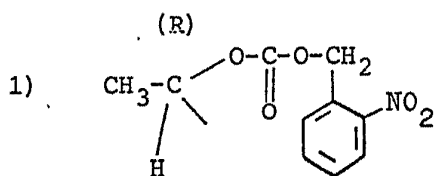
R = o-nitrobencilo

φ = fenilo

Com-
puesto

R₁

R₂



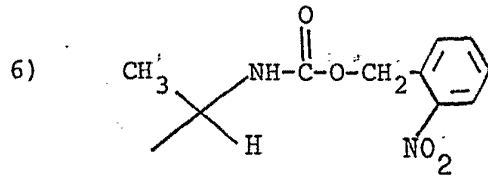
30

1
5
10
15
20
25
30

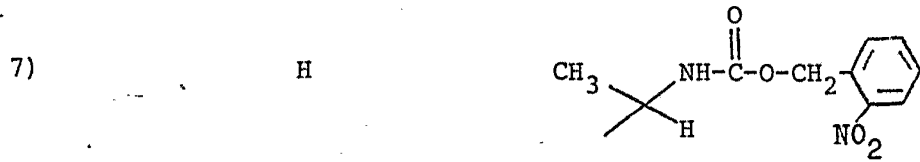
Com-
puesto

R₁

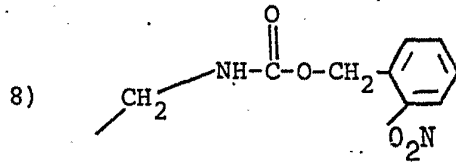
R₂



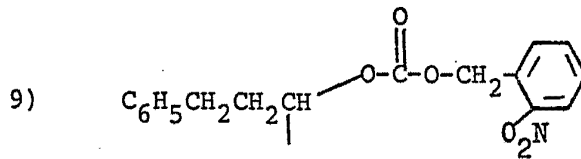
H



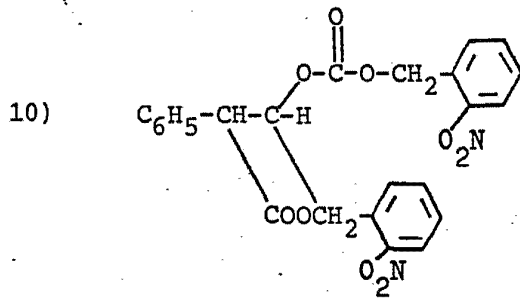
H



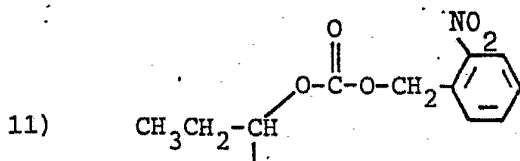
H



H



H



H

NOTAS AL PIE DE LA TABLA IV

- 1) Partiendo del isómero (R) de la Etapa A, Ejemplo 45, y utilizando los procedimientos descritos en las Etapas B a H
- 2) Como se ha descrito en el Ejemplo 45, Etapa A a Etapa H
- 5 3) Por el procedimiento del Ejemplo 45, Etapas A a H, partiendo del producto del Ejemplo 8, Etapa E (isómero β)
- 4) Partiendo del producto de la Etapa D, Ejemplo 8, y siguiendo el procedimiento de la Etapa E, Ejemplo 8, pero empleando formaldehído en lugar de acetaldehído y utilizando el producto como material de partida para los procedimientos descritos en el Ejemplo 45, Etapas A a H
- 10 5) Igual que 4 a excepción de que se utiliza el producto β para los procedimientos descritos en el Ejemplo 45, Etapas A a H
- 15 6) Como se ha descrito en el Ejemplo 46, Etapas A a C
- 7) Como se ha descrito en el Ejemplo 43, Etapas A a I y Ejemplo 46, Etapas A a C, pero partiendo del producto del Ejemplo 8, Etapa E (isómero β)
- 20 8) A partir del producto obtenido en la Etapa E, Ejemplo 8, empleando formaldehído en lugar de acetaldehído y utilizando los productos descritos en el Ejemplo 43, Etapas A a I y Ejemplo 46, Etapas A a C
- 25 9) A partir del producto obtenido en la Etapa E, Ejemplo 8, donde se emplea hidrocina maldehído en lugar de acetaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 45, Etapas A a H
- 30 10) A partir del producto obtenido en la Etapa E, Ejemplo 8, donde se utiliza el aldehído producido en el Ejemplo 48, Etapa B, en lugar de acetaldehído y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 45, Etapas A a H

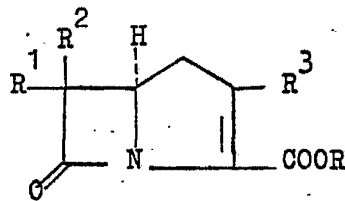
1 11) A partir del producto obtenido en la Etapa E, Ejemplo 8,
 utilizando propionaldehído en lugar de acetaldehído y
 siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 45,
 Etapas A a H.

5

EJEMPLO 50

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos
 y texto anteriores, se obtienen los siguientes compuestos de
 la invención (I). Las observaciones relativas a los procedi-
 mientos están presentadas en las notas al pie de la Tabla V.
 10 La Tabla V es complementaria de la tabla del Ejemplo 38 dada
 anteriormente.

TABLA V



I

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
1)		H		Na
2)		H		H
3)		H		H

15

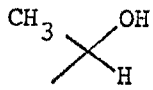
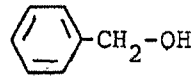
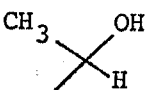
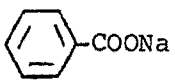
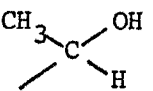
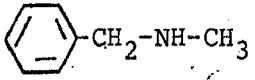
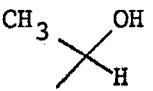
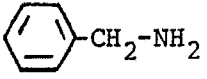
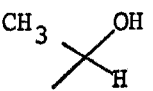
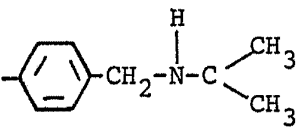
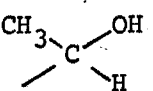
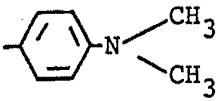
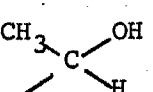
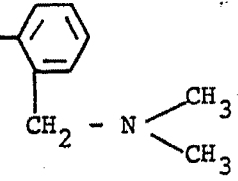
20

25

30

1

TABLA V (continuación)

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
5	4) 	H		Na
10	5) 	H		Na
15	6) 	H		H
20	7) 	H		H
25	8) 	H		H
30	9) 	H		H
	10) 	H		H

1
TABLA V (continuación)

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
5 11)		H		Na
10 12)		H		Na
15 13)		H		Na
20 14)		H		H
25 15)		H		H
30 16)		H		Na

1 TABLA V (continuación)

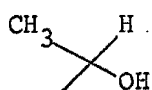
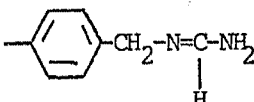
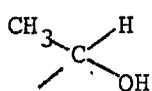
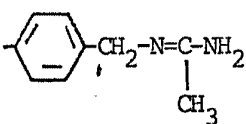
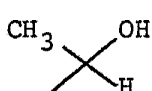
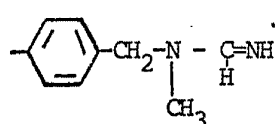
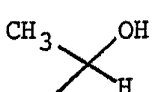
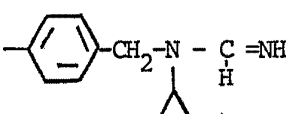
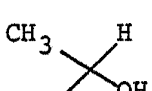
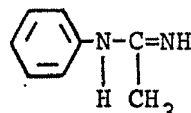
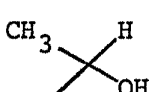
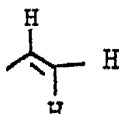
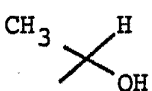
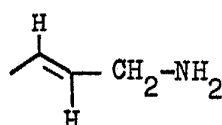
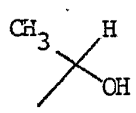
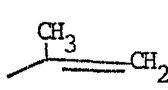
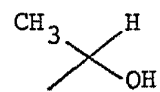
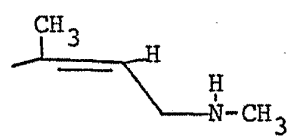
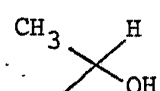
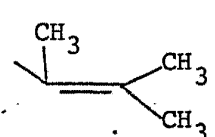
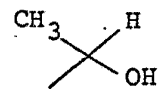
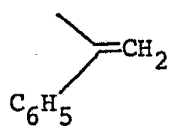
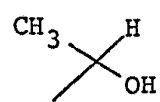
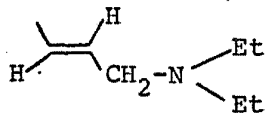
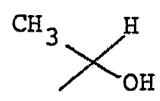
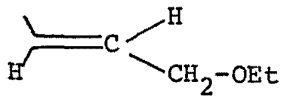
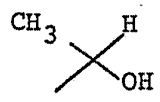
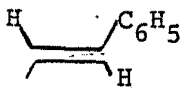
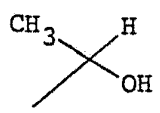
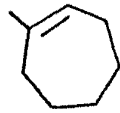
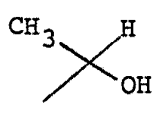
Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R	
5	17)		H		H
10	18)		H		H
15	19)		H		H
20	20)		H		H
25	21)		H		H
30	22)		H		Na
	23)		H		H

TABLA V (continuación)

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
5	24) 	H		Na
	25) 	H		H
10	26) 	H		Na
15	27) 	H		Na
	28) 	H		H
20	29) 	H		Na
25	30) 	H		Na
	31) 	H		Na
30	32) 	H	-C≡CH	Na

1

TABLA V (continuación)

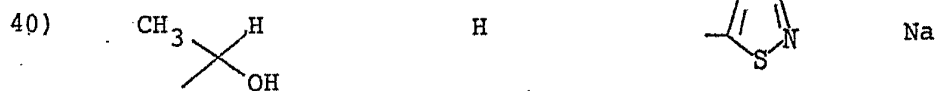
Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
5 33)		H	-C≡C-CH ₂ NH ₂	H
10 34)		H		Na
15 35)		H		H
20 36)		H		H
25 37)		H		Na
30 38)		H		Na
39)		H		Na

TABLA V (continuación)

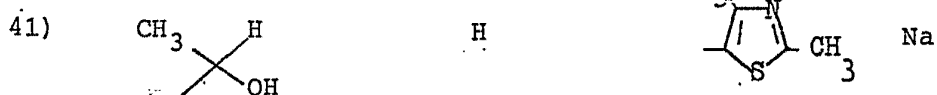
1

Com-
puesto R¹ R² R³ R

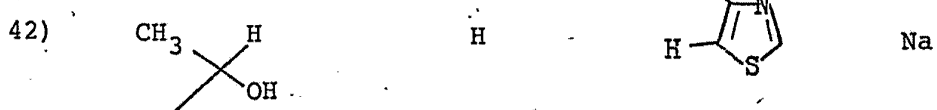
5



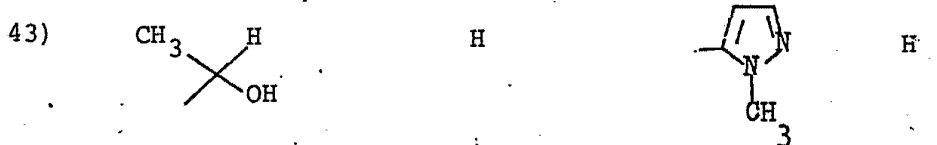
10



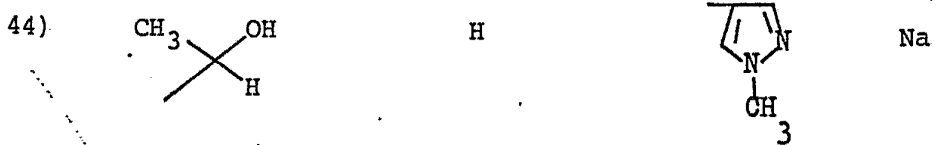
15



20



25



30

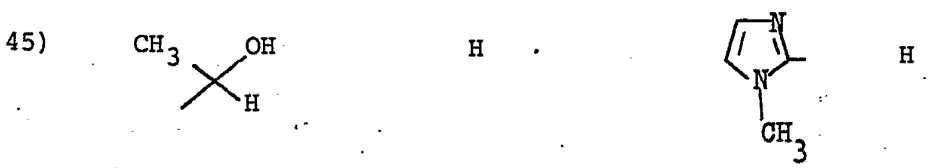


TABLA V (continuación)

1

5

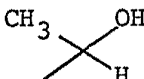
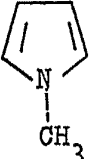
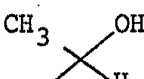
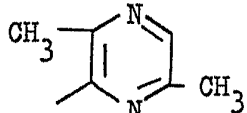
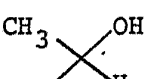
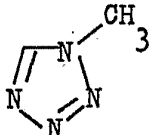

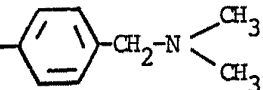
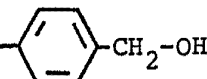
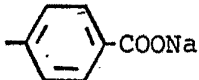
10

15

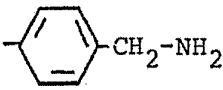
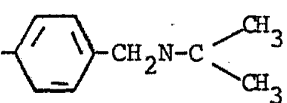
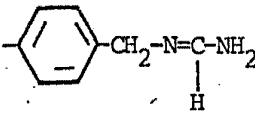
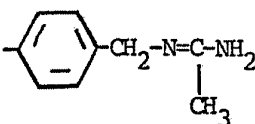
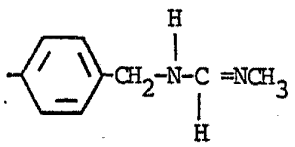
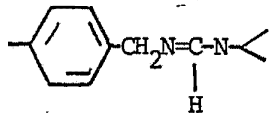
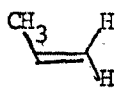
20

25

30

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
46)		H		H
47)		H		H
48)		H		Na
49)	-CH ₂ -OH	H		Na
50)	-CH ₂ -OH	H		H
51)	-CH ₂ OH	H		Na
52)	-CH ₂ -OH	H		Na

1 TABLA V (continuación)

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R
5 53)	-CH ₂ OH	H		H
10 54)	-CH ₂ OH	H		H
15 55)	-CH ₂ OH	H		H
20 56)	-CH ₂ OH	H		H
25 57)	-CH ₂ -OH	H		H
30 58)	-CH ₂ OH	H		H
59)	-CH ₂ OH	H		Na

1

TABLA V (continuación)

5

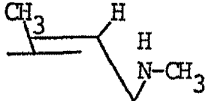
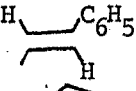
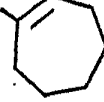
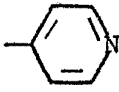

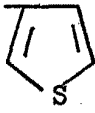
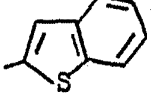
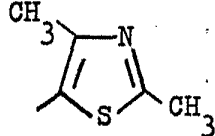
10

15

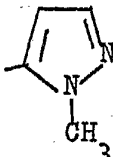
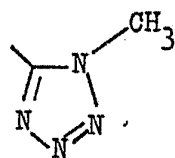
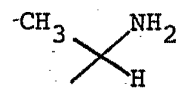
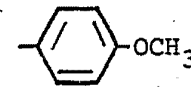
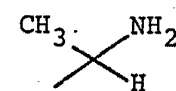
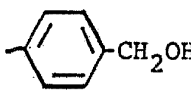
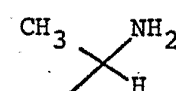
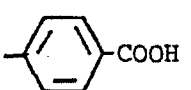
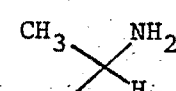
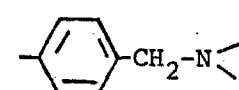
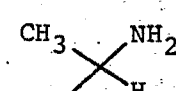
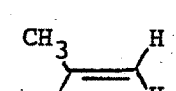
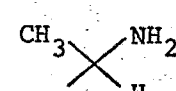
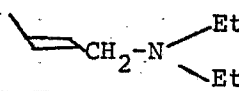
20

25

30

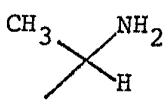
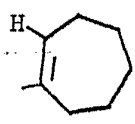
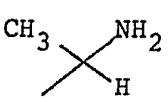
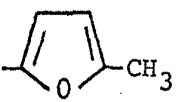
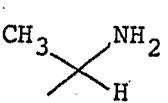
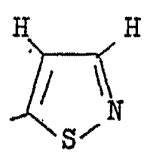
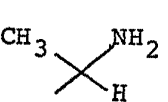
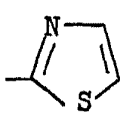
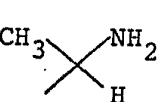
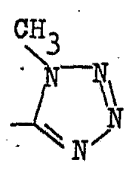
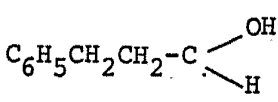
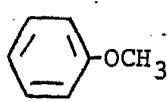
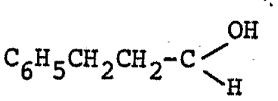
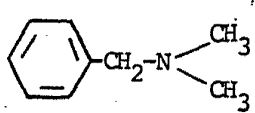
Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
60)	-CH ₂ OH	H		H
61)	-CH ₂ OH	H		Na
62)	-CH ₂ OH	H		Na
63)	-CH ₂ OH	H	-C≡C-CH ₂ -NH ₂	H
64)	-CH ₂ OH	H		H
65)	-CH ₂ OH	H		H
66)	-CH ₂ OH	H		Na
67)	-CH ₂ OH	H		Na
68)	-CH ₂ OH	H		Na

1 TABLA V (continuación)

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
5 69)	-CH ₂ OH	H		H
10 70)	-CH ₂ OH	H		Na
15 71)		H		H
20 72)		H		H
25 73)		H		Na
30 74)		H		H
75)		H		H
76)		H		H

1

TABLA V (continuación)

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
5 77)		H		H
10 78)		H		-
15 79)		H		H
20 80)		H		H
25 81)		H		H
30 82)		H		Na
83)		H		H

1

TABLA V (continuación)

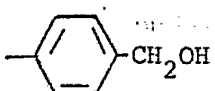
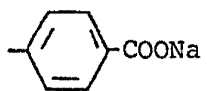
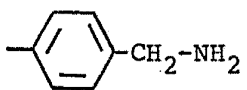
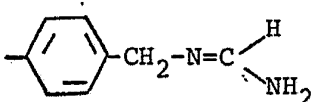
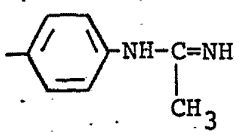
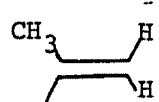
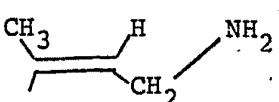
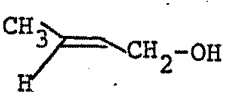
Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
5	84) $C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} /OH \\ \backslash H \end{matrix}$	H		Na
10	85) $C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} /OH \\ \backslash H \end{matrix}$	H		Na
15	86) $C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} /OH \\ \backslash H \end{matrix}$	H		Na
20	87) $C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} /OH \\ \backslash H \end{matrix}$	H		H
25	88) $C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} /OH \\ \backslash H \end{matrix}$	H		H
30	89) $C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} /H \\ \backslash OH \end{matrix}$	H		Na
	90) $C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} /H \\ \backslash OH \end{matrix}$	H		Na
	91) $C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} /H \\ \backslash OH \end{matrix}$	H		Na

TABLA V (continuación)

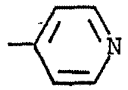
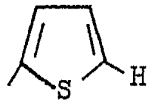
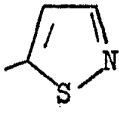
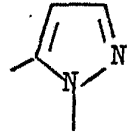
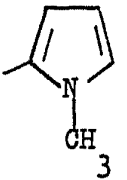
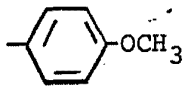
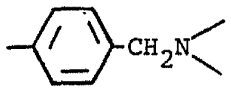
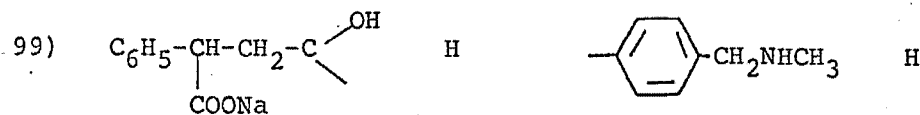
Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
92)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} H \\ OH \end{matrix}$	H		H
93)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} H \\ OH \end{matrix}$	H		Na
94)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} H \\ OH \end{matrix}$	H		Na
95)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} H \\ OH \end{matrix}$	H		H
96)	$C_6H_5CH_2CH_2-C \begin{matrix} H \\ OH \end{matrix}$	H		H
97)	$C_6H_5 \begin{matrix} CH \\ \\ COONa \end{matrix} - CH_2 - C \begin{matrix} OH \\ \end{matrix}$	H		Na
98)	$C_6H_5 \begin{matrix} CH \\ \\ COONa \end{matrix} - CH_2 - C \begin{matrix} OH \\ \end{matrix}$	H		H

TABLA V (continuación)

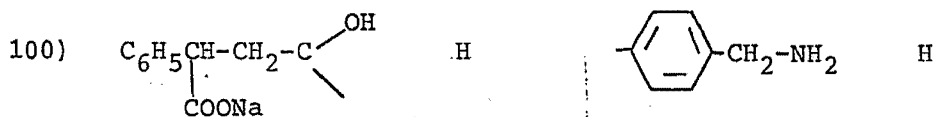
1

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
----------------	----------------	----------------	----------------	---

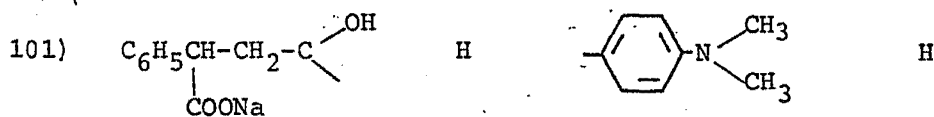
5



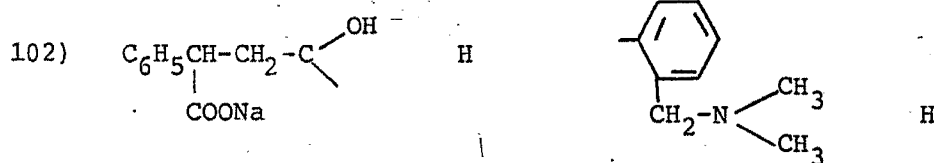
10



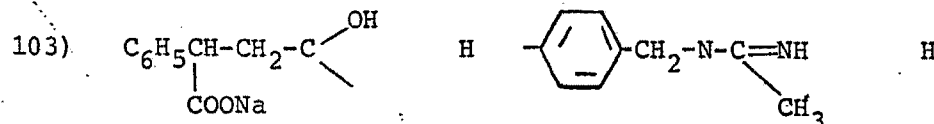
15



20



25



30

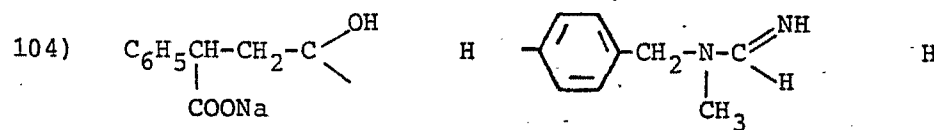
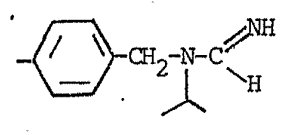
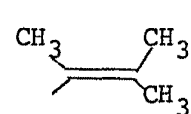
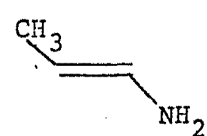
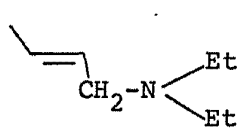
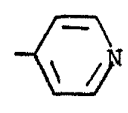
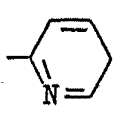


TABLE V (continuación)

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
105)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad / \backslash \\ \text{COONa} \qquad \qquad \text{OH} \end{array}$	H		H
106)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad / \backslash \\ \text{COONa} \qquad \qquad \text{OH} \end{array}$	H		Na
107)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH} \\ \qquad \qquad \qquad / \backslash \\ \text{COONa} \qquad \qquad \text{OH} \end{array}$	H		H
108)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad / \backslash \\ \text{COONa} \qquad \qquad \text{OH} \\ \qquad \qquad \qquad \text{H} \end{array}$	H		H
109)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad / \backslash \\ \text{COONa} \qquad \qquad \text{OH} \\ \qquad \qquad \qquad \text{H} \end{array}$	H	-C≡C-H	Na
110)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad / \backslash \\ \text{COONa} \qquad \qquad \text{OH} \\ \qquad \qquad \qquad \text{H} \end{array}$	H		H
111)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad / \backslash \\ \text{COONa} \qquad \qquad \text{OH} \\ \qquad \qquad \qquad \text{H} \end{array}$	H		H

1 TABLA V (continuación)

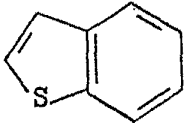
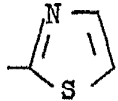
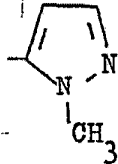
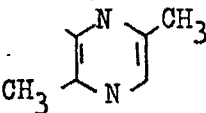
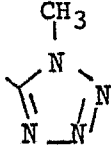
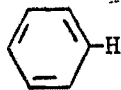
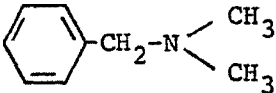
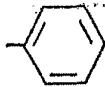
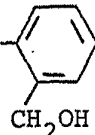

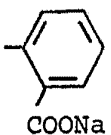
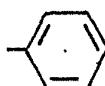

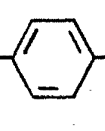
Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
5 112)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{COONa})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{H})$	H		Na
113)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{COONa})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{H})$	H		Na
10 114)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{COONa})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{H})$	H		H
15 115)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{COONa})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{H})$	H		H
20 116)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{COONa})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{H})$	H		Na
25 117)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{H})$	H		Na
30 118)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{H})$	H		H

TABLA V (continuación)

1	Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
5	119)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$	H		Na
10	120)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$	H		Na
15	121)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$	H		Na
20	122)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$	H		Na
25	123)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$	H		H
30	124)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$	H		H
	125)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$	H		H

1 TABLA V (continuación)

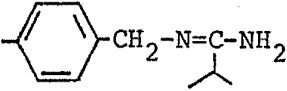
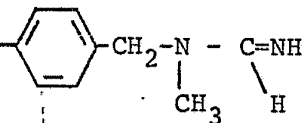
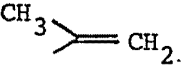
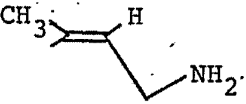
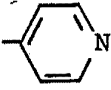
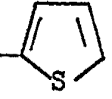
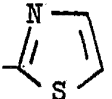
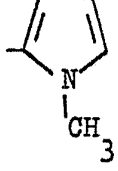
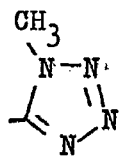
Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
5 126)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$	H		H
10 127)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$	H		H
128)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$	H		Na
15 129)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$	H		H
20 130)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$	H		H
131)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$	H		Na
25 132)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$	H		Na
30 133)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$	H		H

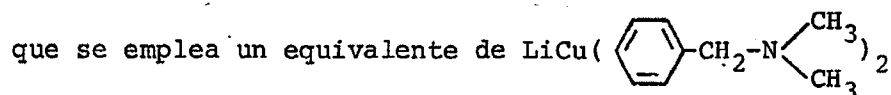
TABLA V (continuación)

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R
134)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\underset{\text{H}}{\overset{\text{OH}}{\text{C}}}$	H		Na

NOTAS AL PIE DE LA TABLA V

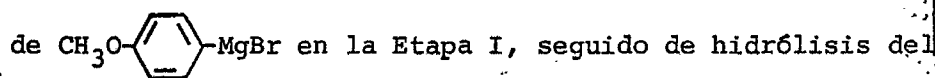
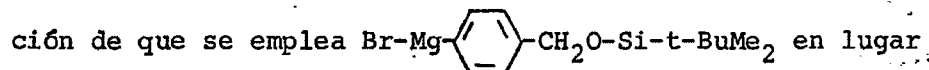
- 1) Partiendo de los compuestos 1, 2 o 3 de la Tabla IV y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 45, Etapas I a K
- 2) Ejemplo 46

- 3) Partiendo del compuesto 1, 2 o 3 de la Tabla IV y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45, Etapas I a K excepto



en lugar del complejo de reactivo de Grignard-CuI de la Etapa I

- 4) Partiendo del compuesto 1, 2 o 3 de la Tabla IV y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45, Etapas I a K, a excep-



grupo protector sililo antes de la ciclación

- 5) A partir de 1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarboniloxietil)-4-(p-hidroximetilfenilcarbonilmetil)-2-azetidina (A) preparada como intermediario para el compuesto 4, por oxidación del alcohol al correspondiente ácido mediante reactivo de Jones, protección de la función ácido como éster o-nitrobencil-

1 co, seguido de ciclación y desprotección como en las Etapas J y K del Ejemplo 45

5 6) A partir de (A) en 5, por conversión en el mesilato y en el derivado clorado y desplazamiento con CH_3NH_2 , seguido de ciclación de la metilaminocetona y desprotección como en las Etapas J y K del Ejemplo 45

10 7) A partir del mesilato o del derivado clorado de 6) por desplazamiento con NaN_3 y reducción de la azida formada a la amina, seguido de ciclación y desprotección como en las Etapas J y K del Ejemplo 45. Opcionalmente, la amina puede ser protegida como carbamato de o-nitrobencilo antes de la ciclación o bien la propia ceto-azida puede ser ciclada, seguido de desprotección reductiva

15 8) Como en 6) a excepción de que el mesilato se desplaza con isopropilamina en lugar de CH_3NH_2

9) Como en 3) a excepción de que se emplea $\text{LiCu}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}(\text{CH}_3)_2)$

20 en lugar de $\text{LiCu}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2)$

10) Como en el Ejemplo 45, a excepción de que se emplea

25 $\text{Br-Mg-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ en lugar de $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-MgBr}$ en la Etapa I

11) Como en el Compuesto 5, empleando $\text{Br-Mg-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{O-Si-t-BuMe}_2$ como reactivo de Grignard

12) Como en 4) empleando el isómero orto del reactivo de Grignard

30 13) Como para el compuesto 11, empleando el isómero orto del

1
5
10
15
20
25
30

reactivo de Grignard

- 14) A partir de 1-(o-nitrobenciloxicarboniltrifenilfosforanilmetil)-3-(1-o-nitrobenciloxicarboniloetil)-4-(p-carboxifenilcarbonilmetil)-2-azetidinona que es un intermediario para el compuesto 5, por esterificación con 2-(o-nitrobenciloxicarbonilamino)etanol, seguido de ciclación y desbloqueo como en las Etapas J y K del Ejemplo 45
- 15) Como en el compuesto 14 a excepción de que el ácido se convierte en la amida de la 2-(o-nitrobenciloxicarbonilamino)etilamina
- 16) Como en el compuesto 5 a excepción de que se emplea el isómero meta del reactivo de Grignard

17) A partir del compuesto 7, por tratamiento con $\text{H}-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{OEt} \end{matrix}$

18) A partir del compuesto 7, por tratamiento con $\text{CH}_3-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{OEt} \end{matrix}$

19) A partir del compuesto 6, por tratamiento con $\text{H}-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ || \\ \text{OEt} \end{matrix}$



20) A partir del compuesto 8, por tratamiento con $\text{H}-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ || \\ \text{OEt} \end{matrix}$

21) A partir del compuesto 1, 2 o 3 de la Tabla IV y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45, Etapas I a K, a excepción de que se utiliza un equivalente de $\text{LiCu}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{SiMe}_2)_2)$

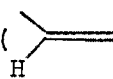

como reactivo organometálico en la Etapa I y amidinación

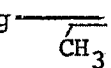
del producto con $\text{CH}_3-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{OEt} \end{matrix}$

22) A partir del compuesto 1, 2 o 3 de la Tabla IV y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45, Etapas I a K, a excepción

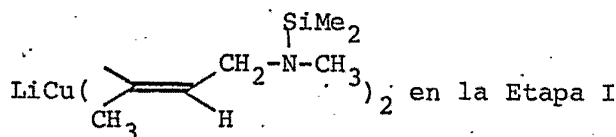
1 ción de que se emplea Cl-Mg  en lugar de CH₃O--MgBr en la Etapa I

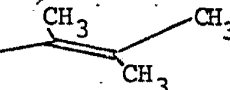
23) Como para el compuesto 3, a excepción de que se emplea

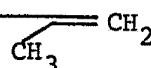
5 un equivalente de LiCu ( -CH₂-N ()₂)₂ como reactivo organometálico en la Etapa I

24) Como para el compuesto 22, empleando ClMg- como reactivo de Grignard

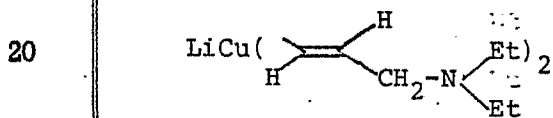
10 25) Como en el compuesto 23, empleando un equivalente de



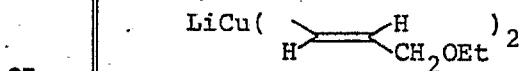
15 26) Como para el compuesto 22, empleando ClMg-

27) Como en el compuesto 22, empleando Cl-Mg-

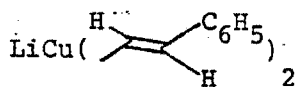
28) Como en el compuesto 23, empleando




29) Como en el compuesto 23, empleando



30) Como en el compuesto 23, empleando



30 31) Como en el Compuesto 23, empleando LiCu ()₂


1

32) A partir del compuesto 1 o 2 de la Tabla IV y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 45, Etapas I a K, a excepción de que se emplean dos equivalentes de $\text{LiCu}(-\text{C}\equiv\text{CH})_2$ en lugar del complejo reactivo de Grignard $-\text{CuI}$ en la Etapa I

5

33) Como en el compuesto 32 empleando $\text{LiCu}(-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{SiMe})_2)_2$ en el procedimiento de la Etapa I del Ejemplo 45

10

34) Como en el compuesto I, empleando Br-Mg  como reactivo de Grignard en la Etapa I

15

35) Como en el Compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{pyridine})_2$ en el procedimiento de la Etapa I

20

36) Como en el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{imidazole})_2$ en el procedimiento de la Etapa I

25

37) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{furan-2-yl-CH}_3)_2$ en el procedimiento de la Etapa I

30

38) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{thiophene})_2$ en el procedimiento de la Etapa I

39) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{thiophene})_2$ en el procedimiento de la Etapa I

1
5
10
15
20
25
30

40) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{C}_4\text{H}_4\text{NS})_2$ en el procedimiento de la Etapa I

41) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{S})_2$ en el procedimiento de la Etapa I

42) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{C}_4\text{H}_4\text{NS})_2$ en el procedimiento de la Etapa I

43) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2)_2$ en el procedimiento de la Etapa I

44) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{C}_4\text{H}_4\text{N})_2$ en el procedimiento de la Etapa I

45) Como para el compuesto 1, empleando $\text{BrMg}(\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2)_2$ como reactivo de Grignard de la Etapa I

46) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{C}_4\text{H}_4\text{N})_2$ en el procedimiento de la Etapa I

47) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{S})_2$ en el procedimiento de la Etapa I

48) Como para el compuesto 3, empleando $\text{LiCu}(\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_3)_2$ en el

1

procedimiento de la Etapa I

49) A partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45, Etapas I a K, empleando C_6H_5MgBr como reactivo de Grignard en la Etapa I

5

50) Como se ha descrito para el compuesto 3 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV.

51) Como se ha descrito para el compuesto 4 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV

10

52) Como se ha descrito para el compuesto 5 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV

54) Como se ha descrito para el compuesto 8 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV

55) Como se ha descrito para el compuesto 17 pero a partir del compuesto 53

15

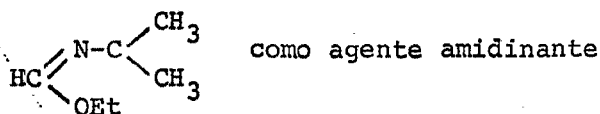
56) Como se ha descrito para el compuesto 18 pero a partir del compuesto 53

57) A partir del compuesto 53, empleando $H-C \begin{matrix} \diagup N-CH_3 \\ \diagdown OEt \end{matrix}$ como

agente amidinante

20

58) A partir del compuesto 53 y siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 17 pero empleando



25

59) Como para el compuesto 24, pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV

60) Como para el compuesto 25 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV

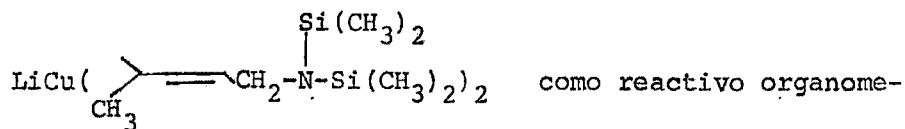
30

61) Como para el compuesto 30 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV

- 1 62) Como para el compuesto 31 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV
- 63) Como para el compuesto 33 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV
- 5 64) Como para el compuesto 35 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV
- 65) Como para el compuesto 36 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV
- 10 66) Como para el compuesto 39 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV
- 67) A partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45, Etapas I a K empleando
- 15 $\text{LiCu}(\text{C}_{10}\text{H}_6\text{S})_2$ como reactivo organometálico en la
- Etapa I
- 68) Como para el compuesto 41 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV
- 20 69) Como para el compuesto 43 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV
- 70) Como para el compuesto 48 pero a partir del compuesto 4 o 5 de la Tabla IV
- 71) Ejemplo 47
- 25 72) Como para el compuesto 4 pero a partir del compuesto 6 o 7 de la Tabla IV
- 73) Como para el compuesto 5 pero a partir del compuesto 6 o 7 de la Tabla IV
- 30 74) Como para el compuesto 3 pero a partir del compuesto 6 o 7 de la Tabla IV
- 75) Como para el compuesto 24 pero a partir del compuesto 6 o

- 1 7 de la Tabla IV
- 76) Como para el compuesto 28 pero a partir del compuesto 6
o 7 de la Tabla IV
- 5 77) Como para el compuesto 31 pero a partir del compuesto 6
o 7 de la Tabla IV
- 78) Como para el compuesto 37 pero a partir del compuesto 6
o 7 de la Tabla IV
- 79) Como para el compuesto 40 pero a partir del compuesto 6
o 7 de la Tabla IV
- 10 80) Como para el compuesto 42 pero a partir del compuesto 6
o 7 de la Tabla IV
- 81) Como para el compuesto 48 pero a partir del compuesto 6
o 7 de la Tabla IV
- 15 82) Como para el compuesto 9 de la Tabla IV empleando los pro-
cedimientos de las Etapas I a K del Ejemplo 45
- 83) Como para el compuesto 3 pero a partir del compuesto 9
de la Tabla IV
- 84) Como para el compuesto 4 pero a partir del compuesto 7
de la Tabla IV
- 20 85) Como para el compuesto 5 pero a partir del compuesto 9 de
la Tabla IV
- 86) Como para el compuesto 7 pero a partir del compuesto 9
de la Tabla IV
- 25 87) A partir del compuesto 86 por tratamiento con $\text{H}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \backslash \text{OEt} \end{array}$
- 88) Como para el compuesto 21 pero a partir del compuesto 9
de la Tabla IV
- 89) Como para el compuesto 24 pero a partir del compuesto 9
de la Tabla IV
- 30 90) Como para el compuesto 23 pero a partir del compuesto 9

1 de la Tabla IV y empleando un equivalente de



5 tállico en la Etapa I

91) Como para el compuesto 22 pero a partir del compuesto 9 de la Tabla IV y empleando $\text{ClMg} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{OSi-t-BuMe}_2$ como reactivo de Grignard en la Etapa I

92) Como para el compuesto 35 pero a partir del compuesto 9 de la Tabla IV

10

93) Como para el compuesto 38 pero a partir del compuesto 9 de la Tabla IV

94) Como para el compuesto 40 pero a partir del compuesto 9 de la Tabla IV

15

95) Como para el compuesto 44 pero a partir del compuesto 9 de la Tabla IV

96) Como para el compuesto 46 pero a partir del compuesto 9 de la Tabla IV

20

97) A partir del compuesto 10 de la Tabla IV y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 45, Etapas J y K

98) Como para el compuesto 3 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV

99) Como para el compuesto 6 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV

25


100) Como para el compuesto 7 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV

101) Como para el compuesto 9 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV

30

102) Como para el compuesto 10 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV

- 1
- 103) A partir del compuesto 100 por tratamiento con $\text{CH}_3-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{OEt} \end{matrix}$
- 104) A partir del compuesto 99 por tratamiento con $\text{H}-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{OEt} \end{matrix}$
- 5
- 105) A partir del compuesto 10 de la Tabla IV y siguiendo los procedimientos descritos para el compuesto 8 y amidinando la amina resultante con $\text{HC} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{OEt} \end{matrix}$
- 10
- 106) Como para el compuesto 26 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV
- 107) Como para el compuesto 90 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV
- 108) Como para el compuesto 28 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV
- 15
- 109) Como para el compuesto 32 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV
- 110) Como para el compuesto 35 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV
- 111) Como para el compuesto 36 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV
- 20
- 112) Como para el compuesto 67 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV
- 113) Como para el compuesto 42 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV
- 25
- 114) Como para el compuesto 43 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV
- 115) Como para el compuesto 47 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV
- 30
- 116) Como para el compuesto 48 pero a partir del compuesto 10 de la Tabla IV

- 1
e
- 117) A partir del compuesto 11 de la Tabla IV y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 45, Etapas I a K pero empleando C_6H_5MgBr como reactivo de Grignard en la Etapa I
- 5
- 118) Como para el compuesto 3 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV
- 119) Como para el compuesto 4 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV
- 120) Como para el compuesto 12 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV
- 10
- 121) Como para el compuesto 5 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV
- 122) A partir del compuesto 11 de la Tabla IV y empleando el procedimiento descrito para el compuesto 5 pero utilizando
- 15
- do $BrMg-$  como reactivo de Grignard en la Etapa I
- 123) Como para el compuesto 6 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV
- 20
- 124) Como para el compuesto 7 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV
- 125) A partir del compuesto 124 por amidinación con $HC \begin{matrix} \diagup NH \\ \diagdown OEt \end{matrix}$
- 25
- 126) A partir del compuesto 124 por amidinación con $\text{>C} \begin{matrix} \diagup NH \\ \diagdown OEt \end{matrix}$
- 127) A partir del compuesto 123 por amidinación con $H-C \begin{matrix} \diagup NH \\ \diagdown OEt \end{matrix}$
- 30
- 128) Como para el compuesto 24 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV
- 129) Como para el compuesto 90 pero a partir del compuesto 11

1

de la Tabla IV

130) Como para el compuesto 35 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV

5

131) Como para el compuesto 38 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV

132) Como para el compuesto 42 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV

133) Como para el compuesto 46 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV

10

134) Como para el compuesto 48 pero a partir del compuesto 11 de la Tabla IV .

EJEMPLO 51

Preparación de composiciones farmacéuticas

15

Se obtiene una dosis unitaria mezclando 120 mg de ácido 1-carba-2-(p-aminometilfenil)-6-(1'-hidroxietil)-pen-2-em-3-carboxílico con 20 mg de lactosa y 5 mg de estearato magnésico e introduciendo los 145 mg de mezcla en una cápsula de gelatina del n° 3. Análogamente, empleando más ingrediente activo y menos lactosa, pueden introducirse otras dosis unitarias en cápsulas de gelatina del n° 3 y si fuera necesario mezclar más de 146 mg de ingredientes, pueden prepararse también cápsulas mayores así como comprimidos y píldoras.

20

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la preparación de formulaciones farmacéuticas.

25

<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta</u>
Ácido 1-carba-2-(p-aminometilfenil)-6-(1'-hidroxietil)-pen-2-em-3-carboxílico	125 mg
almidón de maíz, Farmacopea de Estados Unidos	6 mg
Fosfato dicálcico	192 mg
Lactosa, Farmacopea de Estados Unidos	190 mg

30

1

El ingrediente activo se mezcla con el fosfato dicálcico, la lactosa y alrededor de la mitad del almidón de maíz. Después la mezcla se granula con pasta de almidón de maíz al 15 % (6 mg) y se tamiza groseramente. Se seca a 45°C y se tamiza de nuevo a través de tamices de 16 mallas. Se agregan el resto del almidón de maíz y el estearato magnésico y la mezcla se comprime en tabletas, de aproximadamente 0,5" (12,7 mm) de diámetro, con un peso de 800 mg cada una.

5

Solución parenteral

Ampollas:

Acido 1-carba-2-(p-aminometilfenil)-6-(1'-hidroxietil)-pen-2-em-3-carboxílico	500 mg
Agua estéril	2 ml

10

Solución oftálmica

15

Acido 1-carba-2-(p-aminometilfenil)-6-(1'-hidroxietil)-pen-2-em-3-carboxílico	100 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	5 mg
Agua estéril hasta	1 ml

Solución ótica

20

Acido 1-carba-2-(p-aminometilfenil)-6-(1'-hidroxietil)-pen-2-em-3-carboxílico	100 mg
Cloruro de benzalconio	0,1 mg
Agua estéril hasta	1 ml

Ungüento tópico

25

Acido 1-carba-2-(p-aminometilfenil)-6-(1'-hidroxietil)-pen-2-em-3-carboxílico	100 mg
Polietilenglicol 4000, Farmacopea de Estados Unidos	400 mg
Polietilenglicol 400, Farmacopea de Estados Unidos	1,0 g

30

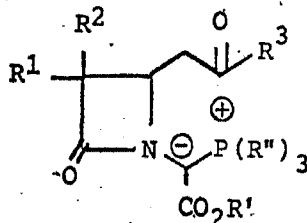
El ingrediente activo de las formulaciones anteriores puede ser administrado sólo o en combinación con otros ingredientes biológicamente activos como, por ejemplo, con otros

1 agentes antibacterianos como lincomicina, una penicilina, es
treptomicina, novobiocina, gentamicina, neomicina, colistina
y kanamicina. o con otros agentes terapéuticos como el probe-
necid.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

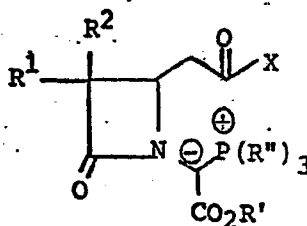
1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de β -lactama de fórmula



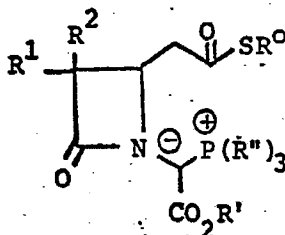
15 donde R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados independientemente en-
tre el grupo formado por hidrógeno y los siguientes grupos
sustituídos y no sustituídos: alquilo de 1 a 10 átomos de
carbono, alqueno y alquino de 2 a 10 átomos de carbono,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno y ci-
20 cloalquenalquilo donde los radicales cicloalquilo o ciclo-
alqueno precedentes contienen de 3 a 6 átomos de carbono
y los radicales alquilo o alqueno contienen de 1 a 6 átomos
de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, aralquilo,
aralqueno y aralquino de 6 a 10 átomos de carbono en el
25 anillo y 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, heteroarilo,
heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo donde la
estructura heterocíclica es monocíclica o bicíclica y contie-
ne de 4 a 10 átomos de los cuales 1 o más está seleccionado
entre oxígeno, azufre y nitrógeno y donde el radical alquilo
30 de dichos heterociclos contiene de 1 a 3 átomos de carbono

1 y donde el sustituyente o sustituyentes de los radicales an-
tes citados están seleccionados entre el grupo formado por
amino, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, mercap-
to, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, sulfamilo, amidi-
5 no, guanidino, nitro, cloro, bromo, flúor, ciano y carboxilo;
con la condición de que cuando uno de los radicales R¹ o R²
es hidrógeno y el otro es 1-hidroxietilo, entonces R³ no es
hidrógeno, R' es un radical éster farmacéuticamente acepta-
ble o un grupo de bloqueo fácilmente escindible y R'' está se-
10 leccionada independientemente entre los siguientes grupos
sustituídos y no sustituídos: arilo de 6 a 10 átomos de car-
bono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono y alquilo de 1 a
6 átomos de carbono donde el sustituyente o sustituyentes so-
bre R'' están seleccionados entre nitro, cloro, bromo, flúor
15 o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, cuyo procedimiento
comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente es-
tructura:



donde X es halógeno con un mercaptano reactivo, R⁰SH, selec-
25 cionado de forma que proporcione el sustituyente R⁰ para ob-
tener un compuesto de fórmula



1 donde R^o está seleccionado independientemente entre los si-
guintes grupos sustituidos y no sustituidos: arilo de 6 a
10 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono
y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, donde el sustituyente
5 o sustituyentes sobre R^o están seleccionados entre nitro,
cloro, bromo, flúor o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y
el resto de los símbolos tienen los significados indicados
anteriormente;

10 b) Hacer reaccionar el producto procedente de la eta-
pa anterior con un reactivo organometálico seleccionado de
forma que proporcione el sustituyente R³.

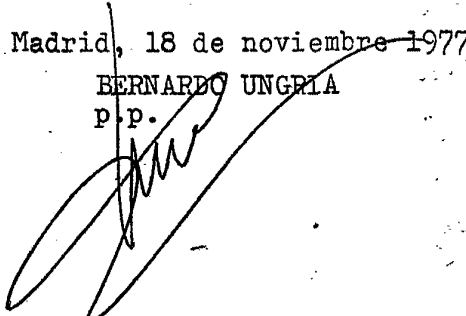
2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de R^o y Rⁿ son ambos fenilo.

15 3.- Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE β -LAC-
TAMA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva, que consta de ciento setenta y
una páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 de noviembre 1977

BERNARDO UNGELA
p.p.



25

30