

20 JUL. 1970



ESPAÑA

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

(19) ES (21)

NUMERO	466456
FECHA DE PRESENTACION	

(10) A1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

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

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS 7-ALQUILAMIDO-3-METIL-8-OXO-5-THIA-1-AZALICICLO (4,2,0) OCT-2-EN-2-CARBOXILICOS"

(71) SOLICITANTE (S)

TRESQUIM, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Carrt. C-251, Km. 23,3, SANT CELONI (Barcelona)

(72) INVENTOR (ES)

D. JESUS MA CUIXART GRANDE

(73) TITULAR (ES)

TRESQUIM, S.A.

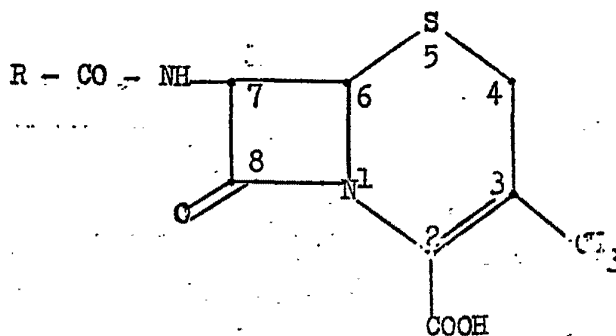
(74) REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula general

5.



10.

en donde R toma los siguientes significados:

bencilo, fenoximetilo, 2-amino-2-fenilmetilo, 2-amino-2-(p-hidroxifenilmetilo), 2-carboxi-2-fenilmetilo, 2-tienilmetilo.

15.

El método de obtención se caracteriza porque comprende las siguientes etapas: Se hace reaccionar ácido 6-(fenoxiacetamido) 3,3-dimetil-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo (3,2,0)heptano-2-carboxílico, en un medio disolvente de baja polaridad apropiado y enfriando a una temperatura

20.

inferior a -30°C , con clorocarbonato de tricloroetilo, manteniendo en agitación la mezcla reaccionante durante un tiempo a baja temperatura.

25.

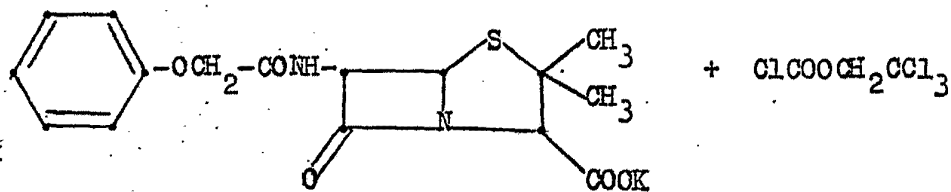
La masa reaccional obtenida se vierte luego sobre una solución de una amina terciaria, también mantenida a temperatura inferior a -30°C , en el mismo disolvente uti-

lizado para la disolución del ácido 6-(fenoxiacetamido) 3,3-dimetil-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo (3,2,0) heptano-2-carboxílico de partida.

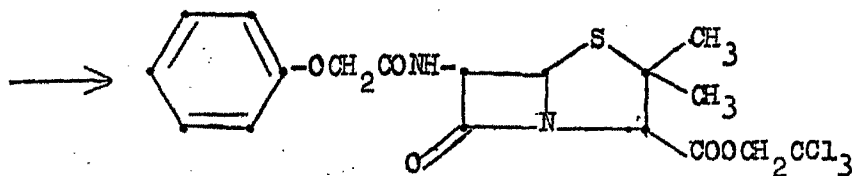
5. Se ajusta el pH de la masa reaccional al valor adecuado para el tratamiento posterior y se deja decantar separando la fase orgánica, que se trata, a temperatura reducida, con un agente oxidante fuerte, de los comunmente utilizados para la formación de N y S óxidos, como por ejemplo: ácido peracético, ácido perbenzoico, metaperiodato etc. El
10. producto resultante se lava con agua varias veces y luego concentra y cristaliza.

Durante esta etapa se han efectuado las siguientes reacciones:

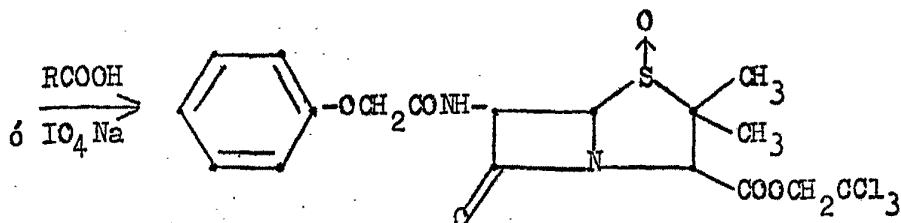
15.



20.



25.



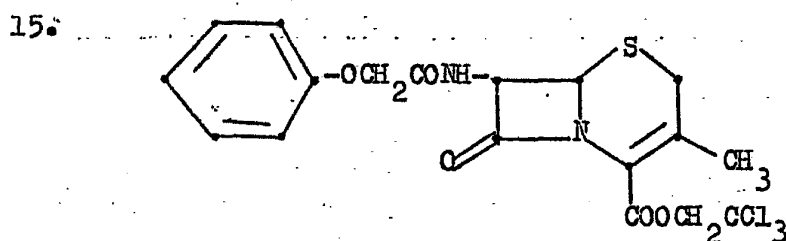
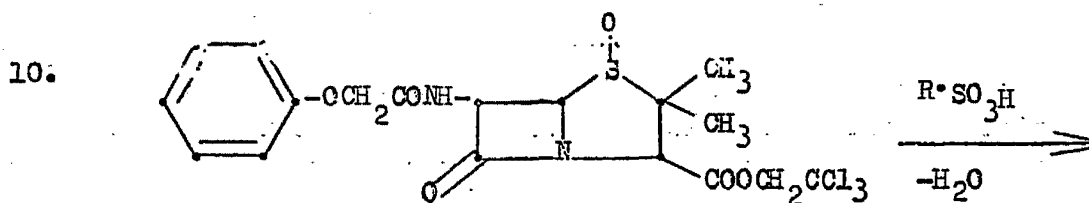
30.

En la siguiente etapa del proceso, el producto antes obtenido: 6-(fenoxiacetamido)-3,3-dimetil-7-oxo-4-sulfo-1-azobicyclo (3,2,0) heptano-2-carboxilato de tricloroetilo,

se mantiene a reflujo, en un medio disolvente benceno-dimetilacetamida, en presencia de un catalizador acidossulfónico. El retorno del reflujo se hace pasar por una resina del tipo tamiz molecular que absorba el agua del líquido del retorno.

5. Cuando se ha separado todo el agua producida, se concentra la masa residual evaporando los disolventes al vacío y el producto se precipita con metanol o metanol-agua.

En esta etapa se ha producido la siguiente transformación:

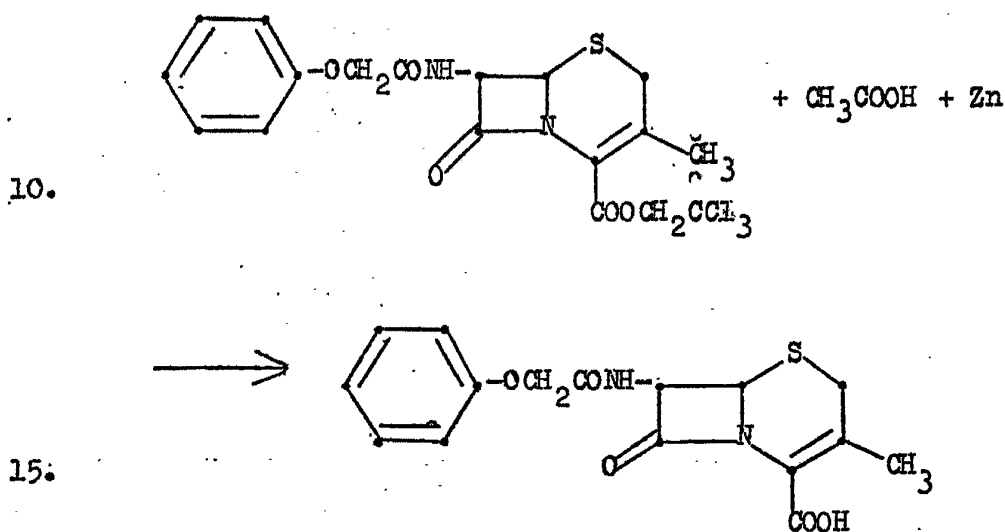


20. En la siguiente etapa, el producto antes obtenido: 7-(fenoxiacetamido)-3-metil-8-oxo-thia-1-azabicyclo (4,2,0), oct-2-en-2-carboxilato de tricloroetilo, se disuelve en ácido acético y añade cinc en polvo, dejando en íntimo contacto la masa en tratamiento durante unas horas a temperatura alrededor
25. de los 30°C. Se elimina el polvo de cinc y añade un disolvente clorado (dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo) y agua. El ácido acético queda en la capa acuosa y el producto resul-

tante de la hidrogenólisis se extrae en la capa orgánica.

Esta se lava repetidas veces con agua, se concentra y cristaliza con benceno-hexano, obteniéndose el ácido-7-(fenoxiacetamido)-3-metil-8-oxo- -tio-1-azabicyclo (4,2,0) oct-2-en-2-carboxílico, de acuerdo con la reacción siguiente:

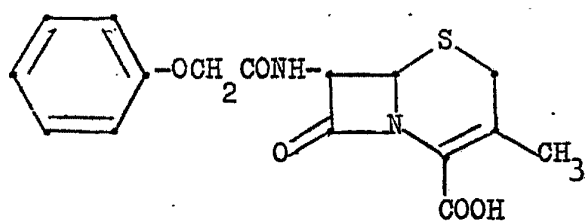
5.



La siguiente etapa comprende el tratamiento del producto anterior, en solución en un disolvente clorado anhidro, (dicloroetano, cloruro de metileno o cloroformo), con trietilamina una amina aril alquílica terciaria y dimetildiclorosilano a una temperatura alrededor de 30°C.

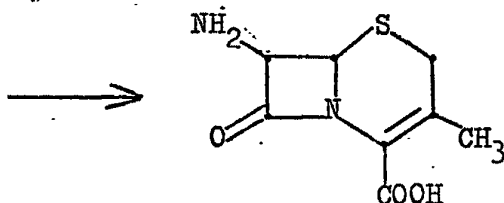
Se enfría la masa reduciendo su temperatura a -40°C y se añade pentacloruro de fósforo y butanol. Al cabo de un tiempo a esta baja temperatura, se deja ascender ésta hasta alrededor de los 0°C y se añade agua.

Se separán así dos capas. De la capa acuosa se precipita el producto subiendo el pH. El producto obtenido es el ácido 7-amino-3-metil-8-oxo- -tio-1-azabicyclo (4,2,0) oct-2-en-2-carboxílico y la reacción ha sido:



- 1º - dimetilcloro-
- rosilano
- 2º - Cl₅P
- 3º - butanol
- 4º - H₂O

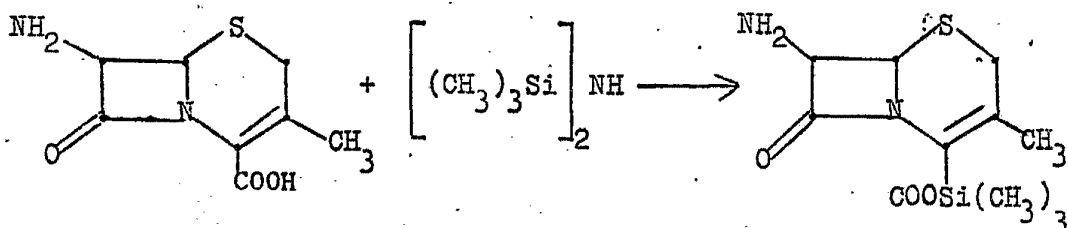
5.



10. Finalmente se procede a la acilación del grupo amino libre que posee el producto obtenido en la etapa anterior, para lo cual se opera del modo siguiente:

Se forma con dicho producto una suspensión en un disolvente clorado anhidro (como puede ser el cloroformo, dicloroetano, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono) y se le trata con hexametildisilazano + trimetilclorosilano manteniendo una temperatura de 30-40°C hasta total disolución, resultando:

20.



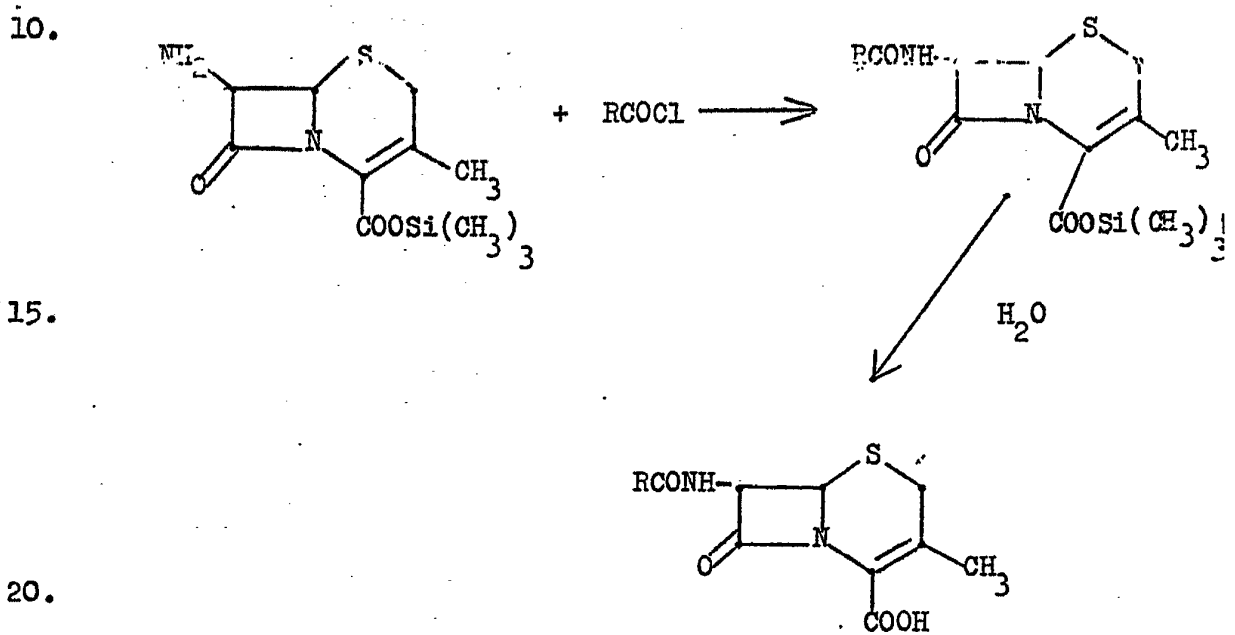
25.

asi El material formado se trata con el cloruro de ácido adecuado para introducir el sustituyente adecuado RCOCl, donde R puede ser bencilo, fenoximetilo, 2-amino-2-fenil-metilo, 2-amino-2 (p-hidroxifenil) metilo, 2-carboxi-2-fenil-metilo, 2-tienil

metilo, a una temperatura próxima a los 0° C y en presencia de una ahuilaril amina terciaria.

5. Terminada la condensación se hidroliza el trialquil-silil éster con agua a una temperatura alrededor de los 0° C y se precipita el producto deseado modificando el pH adecuadamente para hacerlo insoluble, o bien añadiendo un nuevo disolvente.

Estas reacciones responden a la siguiente estequiometría:



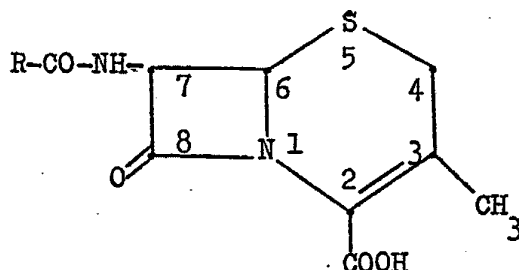
= . =

N O T A

25. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

1. Procedimiento para la obtención de ácidos 7-alkilamido-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo(4,2,0)oct-2-en-2-carboxílicos, de la fórmula general

5.



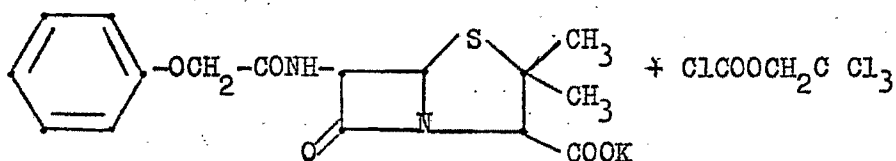
10.

donde R significa uno de los radicales bencilo, fenoximetilo, 2-amino-2-fenilmetilo, 2-amino-2-(p-hidroxifenilmetilo), 2-carboxi-2-fenilmetilo ó 2-tienilmetilo, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

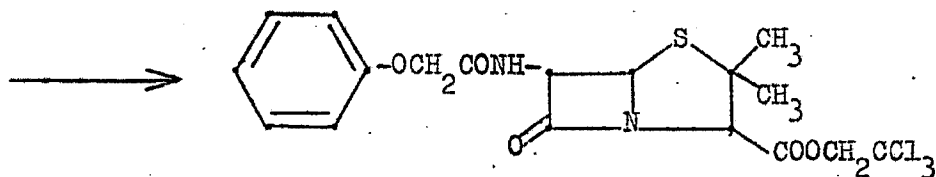
15.

- hacer reaccionar, en un medio disolvente de baja polaridad y a temperatura inferior a -30°C , ácido 6-(fenoxiacetamido)3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo(3,2,0)heptano-2-carboxílico con clorocarbonato de tricloroetilo y separar de la masa reaccional por decantación, una vez ajustado el pH de la misma, la fase orgánica que se trata, a su vez, con un oxidante fuerte, según el esquema reaccional:

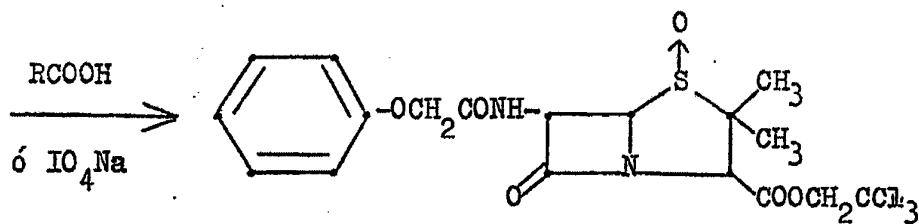
20.



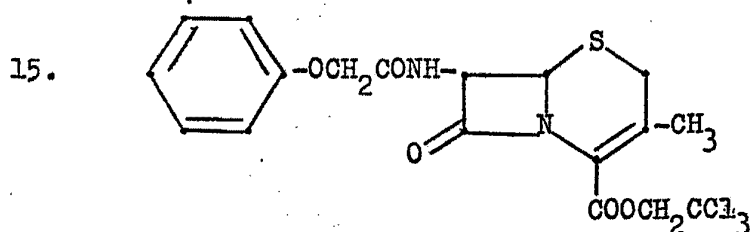
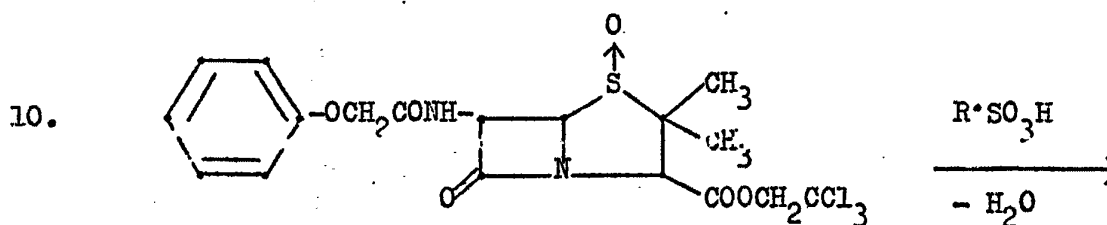
25.



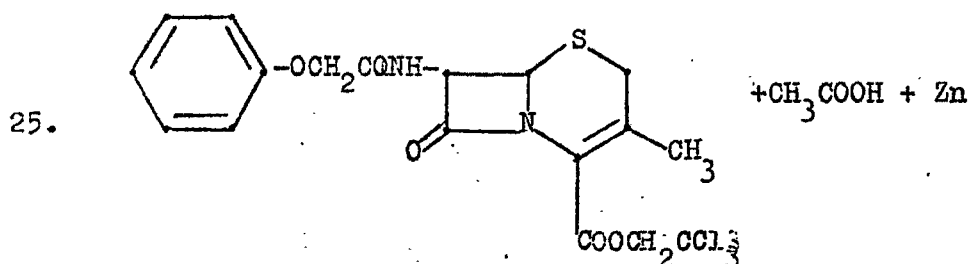
X

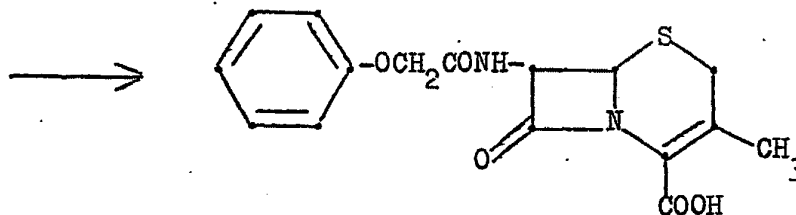


5. - tratar el producto antes obtenido, bajo reflujo, con un catalizador de tipo ácido sulfónico, extrayendo de la masa en tratamiento el agua formada, según el esquema



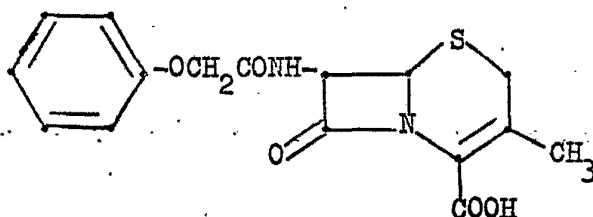
20. y concentrar la masa formada eliminando el disolvente y precipitando el producto obtenido que, seguidamente se trata con polvo de cinc en medio acético, de acuerdo con el esquema:





5. - extraer el producto resultante de la hidrogenólisis citada y tratarlo, en un disolvente clorado anhidro, con dimetildiclorosilano en presencia de una amina terciaria, enfriando después la masa a -40°C y tratándola con Cl_5P y butanol, según el esquema

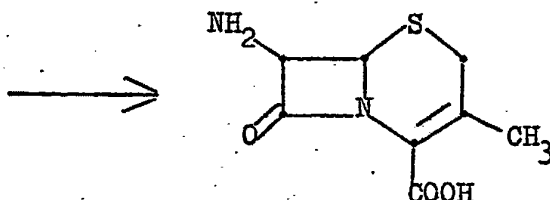
10.



1^o - dimetilclorosilano
2^o - Cl_5P
3^o - butanol

→
4^o - H_2O

15.

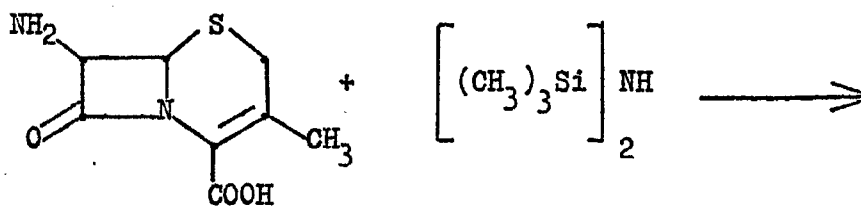


20.

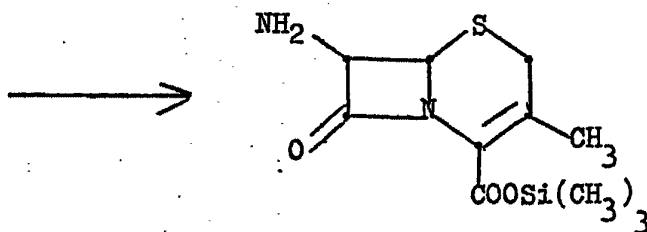
- finalmente, acilame el grupo amínico libre que presenta el producto antes formado con un cloruro de ácido R-COCl , donde R tiene el significado dado en la fórmula general, protegiendo previamente el grupo carboxílico por reacción con hexametildisilazano + trimetilclorosilano, según las ecuaciones

25.

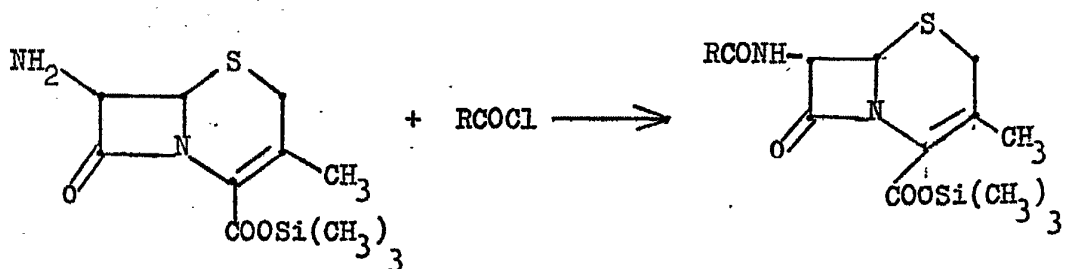
reaccionales



5.



10.



15.

e hidrolizando el trialquilsililéster y precipitando por modificación del pH el producto de la fórmula general deseado.

2. Procedimiento para la obtención de ácidos

7-alkilamido-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo (4,2,0)octa-2-en-2-carboxílicos.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3.º ENE, 1978

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

~~Firmado: JOSE F. NIETO~~