

AH



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	473.011		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			31-8-78		

PATENTE DE INVENCION

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	829.689		1-9-77		Estados Unidos

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

24	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO NOVEDOSO PARA PREPARAR UN ESTER DE ACIDO 3-METIL-2-(2-CLOROSULFINIL-4-OXO-3-ACILAMIDO-1-AZETIDINIL)-3-BUTENOICO.

71	SOLICITANTE (S)
	ELI LILLY AND COMPANY

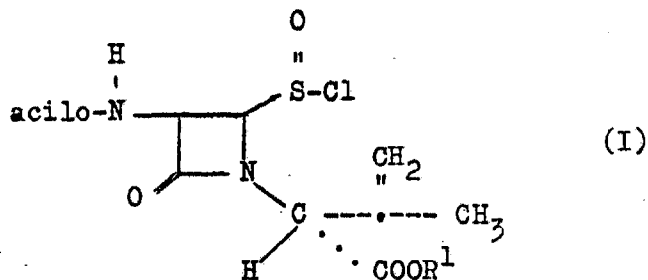
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, INDIANA 46206 - ESTADOS UNIDOS	

72	INVENTOR (ES)
	Ta-Sen Chou, de nacionalidad estadounidense.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un procedimiento mejorado
para la preparación de ésteres de ácido 3-metil-2-[2-cloro-
sulfinil-4-oxo-3-acilamido-1-azetidini]7-3-butenóico de fór-
mula general



10 en donde acilo representa el resto acilo de un ácido carboxi-
lico, y R₁ es un grupo de protección de carboxi.

15 Los ésteres anteriores son referidos en la presente
por conveniencia como 2-clorosulfinilazetidín-4-onas. Estas
azetidionas son intermediarios útiles en el procedimiento
para preparar ésteres del ácido sulfóxido de 7-acilamido-3-
exometilencefam-4-carboxílico.

20 Kukolja y otros, describieron, en la Patente de los
Estados Unidos 3,843,682, expedida el 22 de octubre de 1974,
la preparación de diacilamidoclorosulfinilazetidionas ha-
ciendo reaccionar un éster de sulfóxido de 6-diacilamidopeni-
cilina, por ejemplo, el sulfóxido de 6-ftalimido-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo, con cloruro de sulfu-
25 rilo en un disolvente de hidrocarbonado inerte tal como ben-
ceno.

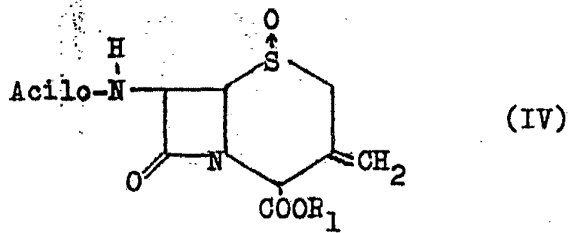
30 Kukolja, en la patente estadounidense número -
4.081.440 presentada él 2 de abril de 1.976, describe
la conversión de ésteres de sulfócido de 6-acilamido-
penicilina a los compuestos de acilamido-2-clorosulfini-
lazetidín-4-ona representados por la fórmula anterior,

1 haciendo reaccionar el sulfóxido de penicilina con un agente
de halogenación de N-cloro, tal como N-clorosuccinimida, en
presencia de un óxido de alquileo, tal como óxido de propi-
leno o de butileno. El último procedimiento de Kukolja se
5 distingue de aquel descrito en la Patente de los Estados Uni-
dos No. 3,843,682 anteriormente citada, porque únicamente
los sulfóxidos del éster de 6-diacilamidopenicilina se con-
virtieron a las 2-clorosulfinilazetidionas. En contraste,
el último procedimiento de Kukolja emplea un éster de sulfóxi-
do de 6-mono-acilaminopenicilina, el cual no se había conver-
10 tido previamente a un compuesto del tipo de la azetidiona.

Después, Ta-Sen Chou, en una Patente estadouni-
dense número 4.075.203, presentada el 16 de junio de
1976, describió un procedimiento mejorado, sobre aquel
15 descrito por Kukolja, para preparar las acilamido-2-
clorosulfinilazetidín-4-onas en gran escala. La mejora del
procedimiento comprende utilizar óxido de calcio conjuntamen-
te con uno de los óxidos de alquileo descritos por Kukolja
para obtener rendimientos mejorados, particularmente en pre-
paraciones en gran escala de los compuestos de 2-clorosulfi-
20 nilo.

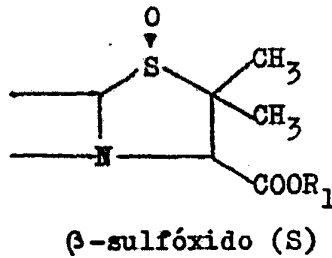
También, en una Patente estadounidense número
4.052.387 presentada el 2 de abril de 1.976, Kukol-
ja describe el procedimiento para convertir acilami-
do-2-clorosulfinilazetidín-4-onas mediante una ciliza-
25 ción intramolecular catalizada con ácido de Lewis-Friedel-
Crafts, a los sulfóxidos de éster de ácido 7-acilamido-3-
exometilencefam-4-carboxílico representados por la siguiente
fórmula.

30



10

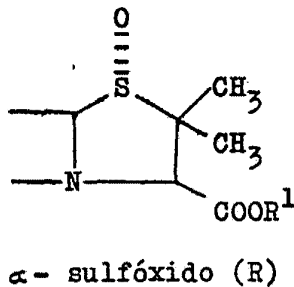
Esta invención comprende una mejora en la conversión de un éster de sulfóxido de 6-acilamidopenicilina al intermedio correspondiente de 3-acilamido-2-clorosulfinilazetidina-4-ona. Previamente, el sulfóxido de 6-monoacilamidopenicilina empleado en los procedimientos descritos anteriormente, tuvo la configuración β representada por la siguiente fórmula estructural parcial.



20

En la fórmula anterior de la configuración β , el oxígeno del sulfóxido está adelante o arriba del plano.

De conformidad con el procedimiento mejorado de esta invención, se emplea un sulfóxido de éster de ácido 6-acilamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, en donde el grupo sulfóxido tiene la configuración α , como se representa por la siguiente fórmula estructural



1 en el procedimiento descrito anteriormente para proporcionar
el intermediario de 2-clorosulfinilazetidín-4-ona con rendi-
mientos mejorados. La 2-cloro-sulfinilazetidín-4-ona se con-
vierte a un éster de sulfóxido de 3-exometilencefam con ren-
5 dimientos mejorados en un material de pureza más elevada de
la que se obtiene en el procedimiento anterior que emplea el
éster de sulfóxido de penicilina que tiene la configuración β .

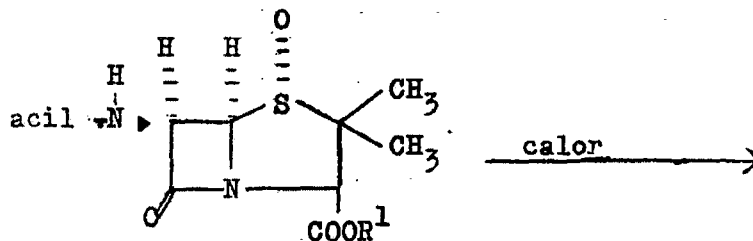
10 Cuando se hace reaccionar el β -sulfóxido en tolueno
(el disolvente preferido) para producir el éster de sulfóxido
de 3-exometilencefam, el rendimiento del producto es de 60-63%
con una pureza de 90-93%. Cuando se hace reaccionar el α -sul-
fóxido en benceno (el disolvente preferido), bajo condiciones
15 análogas al β -sulfóxido, se origina el producto de éster de
sulfóxido de 3-exometilencefam, en un rendimiento de 75%, y
tiene una pureza de 99,5%. De esta manera, el α -sulfóxido del
procedimiento de la presente da como resultado un producto
que tiene un rendimiento más elevado y una pureza mayor bajo
las condiciones preferidas.

20 Adicionalmente, el tiempo de la reacción es un factor.
Este toma únicamente 5 minutos o menos para convertir el
 α -sulfóxido al intermediario de 2-clorosulfinilazetidín-4-ona.
El empleo del β -sulfóxido bajo las mismas condiciones de reac-
ción, requiere 100 minutos o más para formar el intermediario
de 2-clorosulfinil-azetidín-4-ona.

25 El curso propuesto del procedimiento descrito con an-
terioridad involucra inicialmente la termólisis del anillo de
penicilina-tiadiazolidina para formar el ácido sulfénico de
anillo abierto, de conformidad con el siguiente esquema de
reacción:

30

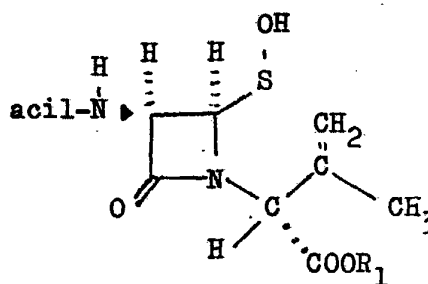
1



5

(IIa)

10

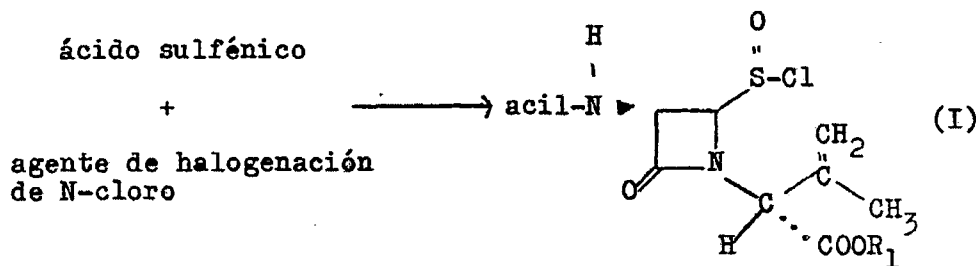


ácido sulfénico

15

El intermediario de ácido sulfénico reacciona entonces con un agente de cloración de N-cloro, por ejemplo, la N-clorosuccinimida para proporcionar la 2-clorosulfinilazetidín-4-ona de conformidad con el siguiente esquema de reacción.

20



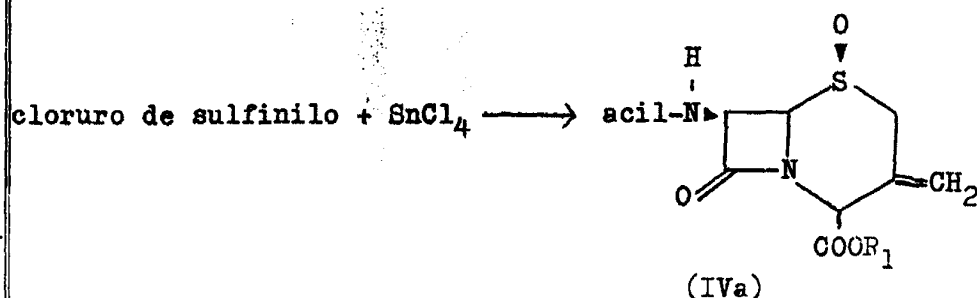
cloruro de sulfinilo

25

El cloruro de sulfinilo se hace reaccionar entonces con un catalizador del tipo de ácido de Lewis-Friedel-Crafts, tal como cloruro estánico, para efectuar la ciclización intramolecular con formación del éster del ácido sulfóxido de 7-acilamido-3-exometilencefam-4-carboxílico que tiene la configuración β , como se muestra en el siguiente esquema de reacción:

30

1



5

10

15

20

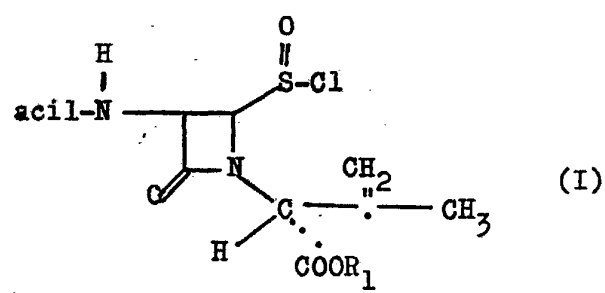
25

30

Se ha descubierto ahora que el α -sulfóxido de penicilina sufre de una disociación fácil al ácido sulfénico, a una temperatura inferior a la que lo hace el β -sulfóxido. Además, se ha descubierto que el agente de halogenación de N-cloro reacciona instantáneamente con el ácido sulfénico para proporcionar el cloruro de sulfinilo. El empleo de α -sulfóxido permite que el procedimiento se lleve a cabo a temperaturas inferiores y durante un período de tiempo más corto de lo que requiere el empleo del β -sulfóxido de penicilina correspondiente. Por ejemplo, el éster de α -sulfóxido de penicilina, sufre la conversión en 2 horas al cloruro de sulfinilo, cuando el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 78°C. En contraste, el éster de β -sulfóxido de penicilina V, requiere una temperatura de aproximadamente 110°C. para la conversión al cloruro de sulfinilo en aproximadamente 2 horas. Ya que el procedimiento puede llevarse a cabo más rápido, se disminuyen los productos de descomposición que se presentan durante los tiempos de reacción más prolongados con el cloruro de sulfinilo. Por ejemplo, el cloruro de sulfinilo puede reaccionar con el sulfóxido de partida, para formar varios productos laterales de β -lactama de anillo abierto. O, éste se desproporcionará para dar el cloruro de sulfonilo y el cloruro de sulfenilo inestable que se descompondrán adicionalmente. La eliminación de tiempos de reacción más prolonga-

1 dos requeridos con el β-sulfóxido de penicilina, reducen gran-
 demente estas reacciones laterales y, de esta manera propor-
 cionan rendimientos más elevados de los cloruros de sulfinilo
 intermediarios que se reflejan en rendimientos más elevados
 5 del β-sulfóxido del éster del ácido 7-acilamido-3-exometilen
 cefam-4-carboxílico ciclado en un estado elevado de pureza.

De conformidad con esta invención, el procedimiento
 nuevo para preparar un éster de ácido 3-metil-2-(2-clorusul-
 finil-4-oxo-3-acilamido-1-azetidínil)-3-butenóico de la fórmu-
 10 la general

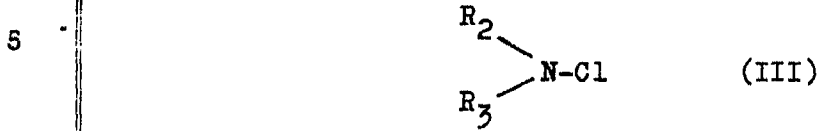


15 en donde acil representa el resto de acilo de un ácido carbo-
 xílico y R¹ es un grupo de protección de ácido carboxílico, que
 se caracteriza por calentar a una temperatura entre aproxima-
 damente 70°C. y 120°C., bajo condiciones anhidras en un disol-
 vente inerte, un α-sulfóxido de éster de ácido 6-acilamido-
 2,2-dimetilpenam-3-carboxílico con un agente de halogenación
 20 de N-cloro en presencia de un óxido de alquileo.

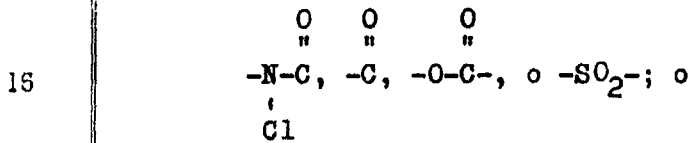
Como en el procedimiento anterior que emplea el β -
 25 sulfóxido de penicilina (descrito por Kukolja en la Patente
 estadounidense nº 4.081.440, en el procedimiento de esta,
 invención, se emplea un eliminador de ácido, no alcalino. Los
 eliminadores de ácido no alcalinos son preferiblemente los
 óxidos de alquileo tales como el óxido de etileno, el óxi-
 30 do de propileno, el 1,2-epoxibutano, y el 1,2-epoxi-3-feno-

1 xipropano.

El agente de halogenación de N-cloro empleado en el procedimiento, se representa por la siguiente fórmula general



en donde R_2 es hidrógeno, cloro, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo o nitro, y R_3 es R_4-X en donde R_4 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo o nitro, y X es



R_2 y R_3 tomados junto con el nitrógeno al cual se unen, definen una estructura heterocíclica de fórmula



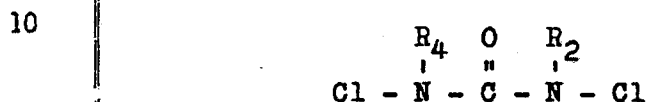
en la cual Y es o-fenileno o $-(CH_2)_n-$, en donde n es 2 o 3; o una estructura de fórmula



1 en la cual Y es como se definió en la presente con anteriori-
dad.

Varios tipos de compuestos N-cloro preferidos, los
cuales pueden emplearse en la producción de cloruros de sulfi-
5 nilo, son descritos por la definición anterior. Estos compues-
tos de N-cloro incluyen (a) ureas, (b) amidas, (c) uretanos,
(d) sulfonamidas, (e) sulfimidas y (f) imidas.

Las N-cloro ureas preferidas que pueden emplearse en
esta invención, tienen generalmente la fórmula



en la cual R₂ es hidrógeno, cloro, alquilo de 1 a 3 átomos de
carbono, ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro,
15 bromo, metilo o nitro, y R₄ es alquilo de 1 a 3 átomos de car-
bono, ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bro-
mo, metilo o nitro.

Son ilustrativas de estas ureas: N,N'-dicloro-N-metil-
lurea; N,N'-dicloro-N-etil-N'-ciclohexilurea; N,N'-dicloro-N-
20 fenilurea; N,N-dicloro-N,N'-difenilurea; N,N'-dicloro-N-(p-
tolil)urea; N,N-dicloro-N-(m-clorofenil)-N'-metilurea; N,N'-
dicloro-N,N'-diciñlohexilurea; N,N'-dicloro-N-isopropil-N'-
(p-tolil)urea; N,N'-dicloro-N-fenil-N'-propilurea; N,N'-diclo-
ro-N-ciclohexil-N'-(p-nitrofenil)urea; N,N,N'-tricloro-N-metil-
25 lurea; y N,N,N'-tricloro-N-fenilurea.

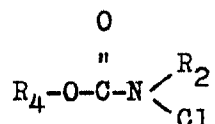
Las N-cloroamidas preferidas que pueden emplearse en
esta invención, tienen generalmente la fórmula



1 en la cual R_2 y R_4 son como se definió en la presente con anterioridad.

Son ilustrativas de estas amidas: N-cloroacetamida; N-cloropropionamida; N-cloro-N-metilacetamida; N,N-dicloroacetamida; N-cloro-N-ciclohexilacetamida; N-cloro-N-etilbenzamida; N-cloro-p-clorobenzamida; N-cloro-p-toluamida; N-cloro-N-fenilpropionamida; N-cloro-N-(m-bromofenil)butiramida; N-clorohexahidrobencamida; y N,2,4-tricloroacetanilida.

Los N-clorouretanos preferidos que pueden utilizarse en la preparación de los cloruros de sulfinilo de conformidad con esta invención, generalmente tienen la fórmula

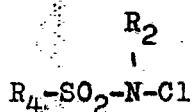


15 en la cual R_2 y R_4 son como se definió en la presente con anterioridad.

Son ilustrativos de estos uretanos: N,N-diclorocarbamato de metilo, N,N-diclorocarbamato de etilo, N,N-diclorocarbamato de fenilo; N,N-diclorocarbamato de ciclohexilo; N-clorocarbamato de metilo; N-clorocarbamato de etilo; N-ciclohexil-N-clorocarbamato de etilo; N-clorocarbamato de fenilo; N-fenil-N-clorocarbamato de fenilo; N-clorocarbamato de p-tolilo; N-metil-N-clorocarbamato de m-clorofenilo; N-ciclohexil-N-clorocarbamato de ciclohexilo; N-p-tolil-N-clorocarbamato de isopropilo; N-propil-N-clorocarbamato de fenilo; y N-p-nitrofenil-N-clorocarbamato de ciclohexilo.

Las N-clorosulfonamidas preferidas que pueden utilizarse para preparar los cloruros de sulfinilo de conformidad con esta invención, tienen la fórmula:

30



1

en la cual R_2 y R_4 son como se definieron en la presente con anterioridad.

5

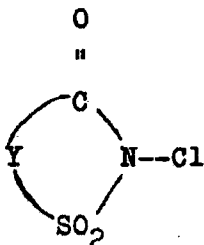
Son ilustrativas de las sulfonamidas que pueden emplearse como agentes de halogenación: N,N-diclorobencensulfonamida; N,N-diclorometansulfonamida; N,N-diclorociclohexansulfonamida; N,N-dicloro-p-toluensulfonamida; N-clorometansulfonamida; N-ciclohexil-N-clorobencensulfonamida; N-ciclohexil-N-cloroetansulfonamida; N-clorobencensulfonamida; N-fenil-N-clorobencensulfonamida; N-cloro-p-toluensulfonamida; N-etil-N-cloro-m-nitrobencensulfonamida; N-metil-N-cloro-m-clorobencensulfonamida; N-metil-N-cloro-p-toluensulfonamida; N-ciclohexil-N-clorociclohexansulfonamida; N-p-tolil-N-cloroisopropansulfonamida; N-propil-N-clorobencensulfonamida; y N-p-nitrofenil-N-clorociclohexansulfonamida.

10

15

Un tipo preferido de agente de halogenación de N-cloro que puede emplearse en la preparación de los cloruros de sulfonilo es una sulfimida de fórmula

20



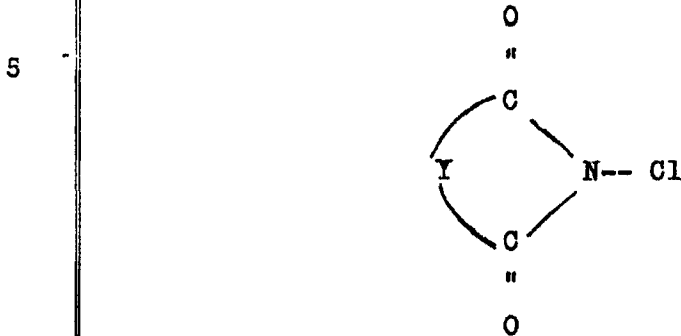
25

en la cual Y es o-fenileno o $-(CH_2)_n-$ en la cual n es 2 o 3. Estos compuestos incluyen N-cloroimida-o-sulfobenzóica, N-cloroimida-β-sulfopropiónica y N-cloroimida-γ-sulfobutírica.

30

También preferidas para emplearse como agentes de N-

1 clorohalogenación en la preparación de los cloruros de sulfi
nilo de conformidad con esta invención son las N-cloroimidias
de fórmula



en donde Y es o-fenileno o $-(CH_2)_n-$ en donde n es 2 o 3. Es-
tos compuestos incluyen N-cloroftalimida, N-clorosuccinimida
y N-cloroglutarimida.

15 Muchos de los agentes de halogenación de N-cloro em-
pleados en el procedimiento de esta invención son disponibles
comercialmente, y cualquiera de ellos puede prepararse median-
te los métodos bien conocidos a través de la técnica química.
Son típicas las fuentes de la literatura que detallan la pre-
paración de los agentes de halogenación de N-cloro, Bachand
20 y otros, J. Org. Chem. 39, (1974) páginas 3136-3138; Theila-
cker y otros, Liebigs Ann. Chem. 703, (1967) páginas 34-36;
y Houben Weyl, Methoden Der Organischen Chemie, Volumen V/3,
páginas 796-810.

25 Los agentes de halogenación de N-cloro que se prefie-
ren para emplearse en el procedimiento de esta invención son
las N-cloroimidias, particularmente la N-clorosuccinimida o
la N^I-cloroftalimida, y especialmente la N-cloroftalimida.

30 El agente de halogenación de N-cloro se emplea gene-
ralmente en una cantidad que corresponde a entre aproximada-
mente 1 mol a 1,5 moles del agente de halogenación por mol

1 de éster de α -sulfóxido de penicilina. Pueden emplearse exce-
2 sos mayores del agente de halogenación, sin embargo, sin ven-
3 taja. La relación molar del agente de halogenación de N-clo-
4 ro está entre aproximadamente 1,0 y 1,1 moles por mol de és-
5 ter de α -sulfóxido de penicilina.

6 Similarmente, puede emplearse un exceso del agente de
7 fijación de ácido de óxido de alquileo y, en general, se
8 utiliza el epóxido en una cantidad que corresponde a un exce-
9 so molar ligero del α -sulfóxido de penicilina y, preferible-
10 mente a un exceso de 5 a 8 veces.

11 Aunque la temperatura del procedimiento presente pue-
12 de estar entre aproximadamente 70°C. y 120°C., la escala de
13 temperatura preferida está entre aproximadamente 75°C y 115°C.

14 Los disolventes orgánicos inertes que son adecuados
15 en el procedimiento de esta invención, incluyen aquellos di-
16 solventes que se emplean en la preparación de los cloruros
17 de sulfinilo, a partir de β -sulfóxido de penicilina en el pro-
18 cedimiento conocido. Dichos disolventes incluyen los disol-
19 ventes de hidrocarburo aromático, por ejemplo, benceno, to-
20 lueno, xileno, etilbenceno, cumeno e hidrocarburos aromáti-
21 cos similares; hidrocarburos halogenados tales como tetraclo-
22 ruro de carbono, clorobenceno, bromoformo, bromobenceno, di-
23 cloruro de etileno, 1,1,2-tricloroetano, dibromuro de etile-
24 no, e hidrocarburos halogenados similares y los hidrocarbu-
25 ros de cadena abierta tales como heptano, octano, nonano y
26 decano. Los disolventes de punto de ebullición más elevado,
27 son sin embargo adecuados en el procedimiento de esta inven-
28 ción, pero es conveniente seleccionar aquel que tenga un pun-
29 to de ebullición dentro de la escala en la cual se lleva a
30 cabo el procedimiento, según se mencionó anteriormente. In-

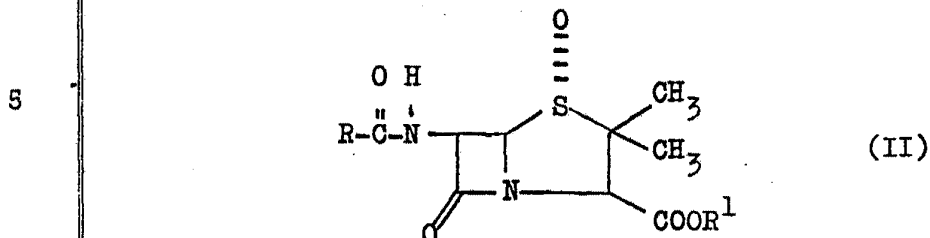
1 cluyen disolventes particularmente útiles en el procedimiento de la invención, benceno, tolueno y 1,1,2-tricloroetano; son especialmente preferidos el benceno y el tolueno.

5 Al llevar a cabo el procedimiento de esta invención es preferible emplear óxido de calcio conjuntamente con uno de los óxidos de alquileo anteriormente descritos, como se describe por Ta-Sen Chou en su Patente estadounidense número 4.075.203. En términos generales, se utilizan entre aproximadamente 100 g. y 500 g. de óxido
10 de calcio por mol de α -sulfóxido de penicilina. Preferiblemente se utilizan entre aproximadamente 200 gramos y 250 gramos de óxido de calcio por mol de éster α -sulfóxido de penicilina, en la preparación de 2-clorosulfinilazetidín-4-ona. El óxido de calcio está presente a través de toda la reacción del
15 α -sulfóxido de penicilina con el agente de halogenación de N-cloro en presencia del óxido de alquileo. Ya que el óxido de calcio es insoluble en el medio de reacción, se separa fácilmente después de la reacción, por ejemplo mediante filtración.

20 Según se mencionó anteriormente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones anhidras. Se obtienen los mejores resultados cuando el sulfóxido de penicilina y el disolvente empleados en el procedimiento se secan antes de emplearse. Puede emplearse cualquiera de los métodos convencionales para
25 secar disolventes y compuestos. Los disolventes pueden emplearse, por ejemplo, mediante destilación azeotrópica o mediante secado sobre un agente de secado común, tal como sulfato de magnesio o sulfato de sodio anhidro. El α -sulfóxido de penicilina puede secarse a vacío con calor, si se desea.

30 Los materiales de partida preferidos, empleados en el procedimiento de esta invención, los α -sulfóxidos de éster

1 del ácido 6- θ -acilamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico, se
representan por la siguiente fórmula estructural



10 en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
halogenometilo o cianometilo; o R es el grupo R' en donde R'
es fenilo, fenilo sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 4 átomos de
15 carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxi protegido, nitro, ciano y trifluormetilo; o R es un grupo de fórmula



en donde R'' es t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, 4-nitrobencilo o 4-metoxibencilo; o R es un grupo de fórmula



en donde R''' es R' como se definió antes, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo o 1,4-ciclohexadienilo; n es 0 o 1, y Z es O o S, sujeto a la limitación de que cuando n es 1, R''' es R'; o R es un grupo aralquilo sustituido de fórmula



30 en donde R''' tiene los mismos significados que se definieron anteriormente y Q es hidroxi protegido o amino protegido; y R₁ es un grupo de protección de ácido carboxílico.

1 En la definición de los α -sulfóxidos de penicilina de fórmula II, el término "alquilo de 1 a 3 átomos de carbono" se refiere a metilo, etilo, n-propilo e isopropilo; "halogenometilo" se refiere a clorometilo y bromometilo.

5 Son ilustrativos de los grupos fenilo sustituidos representados por el término "R'" en la fórmula II 4-metilfenilo, 3-etilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-n-propilfenilo, 4-t-butilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 4-isobutiloxifenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorfenilo, 4-nitrofenilo, 2-cianofenilo, 4-trifluor
10 metilfenilo, y similares, grupos fenilo mono o di-sustituidos y los grupos fenilo sustituidos con hidroxil protegido se ilustran por grupos tales como 3-formiloxifenilo, 4-tritiloxifenilo, 4-benciloxifenilo, 3-nitrobenciloxifenilo, 4-cloroacetoxifenilo, y similares, grupos fenilo hidroxil sustituidos, pro
15 tegidos.

 Son ilustrativos de los grupos representados por la fórmula II por el término $R''-(Z)_n-CH_2-$, fenoxifenilo, 4-fluorfenoximetilo, 3-benciloxifenoximetilo, 4-benzhidriloxifenoximetilo, 3-tritiloxifenoximetilo, 4-nitrobenciloxifenoximetilo, 4-trimetilsililoxifenoximetilo, 3-nitrogenoximetilo, 4-cianofenoximetilo, 4-trifluormetilfenoximetilo, 4-n-propilfenoximetilo, 3-metoxifenoximetilo, 4-etoxifenoximetilo, 3,4-dimetilfenoximetilo, 3,4-diclorofenoximetilo, 2-fluorfenoximetilo, feniltiometilo, 4-trimetilsililoxifeniltiometilo, 3-nitrofeniltiometilo, 4-cianofeniltiometilo, 4-trifluormetilfeniltiometilo, 2-clorofeniltiometilo, 3,4-diclorofeniltiometilo, 4-metilfeniltiometilo, 3-metoxifeniltiometilo, 2,4-dimetilfeniltiometilo, 4-benzhidriloxifeniltiometilo, 3-tritiloxifeniltiometilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 2-furil-

20
25
30

1 metilo y 3-furilmetilo.

Son ilustrativos de los grupos definidos en la fórmula II en donde R es un grupo arilalquilo sustituido de fórmula R^u -CH-(Q)-, α -(benzhidriloxi)-tien-2-ilmetilo, α -(4-nitrobenciloxi)-tien-2-il-metilo-, α -(t-butiloxicarbamido)-tien-2-il-metilo, α -formiloxibencilo, α -benciloxibencilo, α -t-butiloxicarbamidobencilo, α -(2,2,2-tricloroetoxicarbamido)bencilo, α -(trimetilsililoxi)- α -bromobencilo, α -(benzhidriloxicarbamido)-3-clorobencilo, α -(benzhidriloxi)-furan-2-il-metilo, α -(t-butiloxicarbamido)-furan-2-il-metilo, α -(4-nitrobenciloxi)-2-cianobencilo, α -formiloxi-4-metilbencilo, α -(benciloxicarbamido)-4-metoxibencilo y α -(trimetilsililamino)bencilo.

15 En la fórmula I el término "acilo" está representado por el término $R-\overset{O}{\underset{||}{C}}$ - en donde R se define como en la fórmula II anterior.

20 En las fórmulas I y II, R₁ representa un grupo de protección de ácido carboxílico. Tales grupos son aquellos grupos de formación de éster comúnmente empleados en la técnica de los antibióticos de la cefalosporina para bloquear o proteger la función de ácido carboxílico en C₄ de una molécula mientras se está llevando a cabo una reacción o una secuencia de reacciones que involucran otros lugares en la molécula. Estos grupos de protección se separan fácilmente mediante disociación bajo condiciones de hidrólisis ácida o bajo condiciones de hidrogenálisis. Son ejemplos de tales grupos éster de protección de ácido carboxílico, t-butilo, los grupos éster halogenoalquílico, tales como los grupos trihalogenoalquilo, por ejemplo, los grupos 2,2,2-tricloroetilo y los grupos monohalogenoalquilo tales como 2-yodoetilo; los grupos

1 de protección de éster del tipo del bencilo por ejemplo ben-
cilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo y 3,5-dimetoxibencilo;
los grupos de protección de diarilalquilo tales como difenil
metilo y 4,4'-dimetoxidifenilmetilo, y otros grupos de prote
5 cción reconocidos, por ejemplo fenacilo, p-halogenofenacilo
tal como p-clorofenacilo, y el grupo de formación de éster
succinimidometilo. Los grupos de protección R_1 funcionan en
el procedimiento mejorado de esta invención, meramente como
grupos de protección del ácido carboxílico y no son críticos
10 para el procedimiento. Pueden emplearse otros grupos de pro-
tección de ácido carboxílico comúnmente conocidos, por ejem-
plo aquellos descritos por E. Haslam en Protective Groups in
Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, ed. Plenum Press, N.Y. 1973
capítulo 5. Los grupos éster preferidos representados por el
15 término R_1 en el procedimiento de esta invención son t-buti-
lo, difenilmetilo, p-metoxibencilo y p-nitrobencilo. El éster
p-nitrobencílico es un grupo de protección de ácido carboxí-
lico especialmente preferido de esta invención.

El término "hidroxi protegido" en la fórmula II se re
20 fiere a los grupos de protección de hidroxi comúnmente emplea-
dos, los cuales son fácilmente separables. Dichos grupos in-
cluyen, por ejemplo, el grupo formiloxi, acetoxi, cloroaceto
xi, benciloxi, p-nitrobenciloxi, tritiloxi y el grupo trime-
tilsililoxi. Como con los grupos de protección de ácido car-
25 boxílico descritos anteriormente, los grupos de protección
de hidroxi funcionan meramente como los grupos de bloqueo pa-
ra evitar las reacciones laterales innecesarias durante el
procedimiento de esta invención. Tales grupos no son críti-
cos, por lo tanto, para el procedimiento de esta invención y
30 otros grupos además de aquellos mencionados anteriormente se

1 rían reconocidos por aquellos expertos en la técnica, por
ejemplo aquellos descritos por C.D. Reese en Protecting
Groups in Organic Chemistry, supra, capítulo 3.

5 El término "amino protegido" empleado en la defini-
ción de los materiales de partida de la fórmula II en el pro-
cedimiento presente se refiere a un grupo amino sustituido
en donde el sustituyente es uno de los grupos de protección
o de bloqueo de amino, comúnmente empleados en el campo de la
cefalosporina y la penicilina. Por ejemplo, el grupo de pro-
10 tección de amino, es uno que se separa fácilmente después
del procedimiento de esta invención, bajo condiciones de hi-
drólisis ácida o básica, o mediante hidrogenólisis. Incluyen
ejemplos de tales grupos, los grupos que forman uretanos con
el grupo amino, por ejemplo el grupo t-butiloxicarbonilo, el
15 grupo benciloxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo susti-
tuído tal como el grupo p-metoxibenciloxicarbonilo y el gru-
po p-nitrobenciloxicarbonilo, el grupo trihalogenoalcoxicar-
bonilo tal como el grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, los
grupos de protección que forman enamina, tales como la enami-
20 na formada con acetoacetato de etilo o de metilo, y grupos
de protección de amino conocidos similares. Se describen
ejemplos adicionales de los grupos de protección de amino co-
múnmente empleados en Protective Groups in Organic Chemistry
de J.W. Barton, anteriormente citado, capítulo 2.

25 Los ésteres de α -sulfóxido de penicilina especialmen-
te preferidos de fórmula II utilizados como materiales de
partida en el procedimiento de esta invención son los ésteres
de α -sulfóxido de ácido 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-
3-carboxílico, α -sulfóxido de ácido 6-fenilacetamido-2,2-di-
30 metilpenam, y α -sulfóxido de ácido 6-(2-tienil)acetamido-2,2-

1 dimetilpenam-3-carboxílico. Los ésteres preferidos de los com-
puestos anteriores son el éster p-nitrobencílico, el éster
p-metoxibencílico, el éster difenilmetílico, y los ésteres
2,2,2-tricloroetílicos.

5 El procedimiento de esta invención se lleva a cabo me-
clando óxido de calcio y equivalentes molares del α -sulfóxi-
do de penicilina y el agente de halogenación de N-cloro en un
disolvente de pre-secado adecuado. El óxido de alquileo se
agrega entonces y la mezcla se calienta a una temperatura en-
10 tre aproximadamente 70°C. y 120°C.

Los compuestos de 2-clorosulfinilazetidina-4-ona de fórmu-
15 mula I provistos mediante el procedimiento de esta invención,
se emplean en el procedimiento subsecuente para la preparación
de éster del ácido β -sulfóxido de 7-acilamido-3-exometilence-
fam-4-carboxílico de fórmula IV según se describió por Kukol-
ja en la Solicitud de los Estados Unidos copendiente (No. de
Serie 673,036). Según se describe ahí, el éster 2-clorosulfi-
nílico, se hace reaccionar en un disolvente inerte con un ca-
talizador del tipo de ácido de Lewis Friedel-Crafts para efec-
20 tuar la ciclación intramolecular con formación del éster del
ácido β -sulfóxido de 7-acilamido-3-exometilencefam-4-carboxí-
lico. Consecuentemente, los productos proporcionados por el
procedimiento de la presente invención, no necesitan aislar-
se sino que se dejan convenientemente en una mezcla de produc-
25 tos de reacción filtrado y se vierten en un disolvente iner-
te que contiene el catalizador de Friedel-Crafts para efec-
tuar la ciclación de conformidad con Kukolja.

En una modalidad preferida del procedimiento de esta
30 invención, se mezcla el α -sulfóxido de 6-fenoxiacetamido-2,
2-dimetilpenam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en benceno se

1 co con N-cloroftalimida y se agrega óxido de calcio, y la mez-
cla se calienta. Se agrega óxido de propileno a la mezcla ca-
liente y, posteriormente, la mezcla se calienta al punto de
ebullición durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reac-
5 ción se enfría en un baño de hielo y preferiblemente después
de dilución con un disolvente de hidrocarbonado tal como pen-
tano o éter de petróleo se filtra. El filtrado frío que con-
tiene el éster de 2-clorosulfinilazetidín-4-ona se vierte en
una solución seca de catalizador Friedel-Crafts, preferible-
10 mente cloruro estánico, en un disolvente inerte de hidrocarb-
onado, por ejemplo pentano pre-enfriado a una temperatura de
baño de hielo. La mezcla de reacción se agita en frío durante
aproximadamente una hora y después se deja calentar lentamen-
te a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reac-
15 ción se agita durante aproximadamente 6 a 12 horas, a tempera-
tura ambiente, y el precipitado amarillo claro, un complejo
formado con el cloruro estánico, se filtra y se seca a vacío.
El precipitado seco se disuelve en alcohol metílico y la solu-
ción se agita durante aproximadamente 3 horas a una temperatu-
20 ra de baño de hielo. El β-sulfóxido de 7-fenoxi acetamido-3-
exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo forma un pre-
cipitado en la solución y, para asegurar la precipitación com-
pleta, la solución se deja reposar en frío toda la noche. El
precipitado se filtra y el producto se seca a vacío.

25 Incluyen ejemplos de cloruros de sulfinilo de fórmula I
preparados mediante el procedimiento de esta invención:

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenilacetamido-1-aze-
tidinil)-3-butenato de t-butilo;

30 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenosiacetamido-1-
azetidínil)-3-butenato de t-butilo;

- 1 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-formamido-1-azetidini-
nil)-3-butenato de bencilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-acetamido-1-azetidini-
nil)-3-butenato de 2,2,2-tricloroetilo;
- 5 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-butiramido-1-azetidini-
nil)-3-butenato de p-nitrobencilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-cloroacetamido-1-azetidini-
nil)-3-butenato de p-metoxibencilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-cianoacetamido-1-azetidini-
nil)-3-butenato de benzhidrilo;
- 10 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4-nitrobenciloxicarbami-
do)-1-azetidini-
nil)-3-butenato de p-nitrobencilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-benciloxicarbami-
do)-1-azetidini-
nil)-3-butenato de t-amilo;
- 15 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2',2'-tricloro-
etoxicarbami-
do)-1-azetidini-
nil)-3-butenato de 2-yodoetilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-tienilacetamido)-
1-azetidini-
nil)-3-butenato de bencilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-benzamido-1-azetidini-
nil)-3-butenato de t-amilo;
- 20 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-clorobenzamido)-
1-azetidini-
nil)-3-butenato de fenacilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-formiloxibenzami-
do)-1-azetidini-
nil)-3-butenato de p-clorofenacilo;
- 25 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-trifluormetilben-
zami-
do)-1-azetidini-
nil)-3-butenato de succinimidometilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-metilbenzami-
do)-1-azetidini-
nil)-3-butenato de ftalimidometilo;
- 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-metoxibenzami-
do)-1-azetidini-
nil)-3-butenato de t-butilo;
- 30

- 1 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(1',4'-ciclohexadienilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobencilo;
3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-tienilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de 2,2,2-tricloroetilo;
- 5 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenilacetamido-1-azetidini)-3-butenato de p-metoxibencilo;
3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidini)-3-butenato de 2,2,2-tricloroetilo;
3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2',5'-diclorofenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobencilo;
- 10 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-bromofenoxiacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de bencilo;
3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-nitrofenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobencilo;
- 15 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-nitrofenoxiacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-metoxibencilo;
3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-cianofenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de benzhidrilo;
3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-cianofenoxiacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-bromofenacilo;
- 20 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-trifluormetilfenoxiacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de 2,2,2-tribromoetilo,
3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-etoxifenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de t-butilo;
- 25 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-isopropoxifenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobencilo;
3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(α -formiloxifenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobencilo;
- 30 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-(α -benzhidriloxifenilacetamido)-1-azetidini)-3-butenato de p-nitrobencilo;

- 1 acetamido)-1-azetidini]7-3-butenato de p-metoxibencilo;
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(2-tienil- α -bencilo-
xiacetamido)-1-azetidini]7-3-butenato de bencilo;
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(α -benzhidriloxi-feni
5 acetamido)-1-azetidini]7-3-butenato de benzhidrilo;
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(α -benciloxi-carboni-
laminofenilacetamido)-1-azetidini]7-3-butenato de p-nitroben-
cilo;
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(α -t-butiloxi-carboni
10 laminofenilacetamido)-1-azetidini]7-3-butenato de t-butilo;
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(2-tienil- α -p-nitro-
benciloxi-carbonil-aminoacetamido)-1-azetidini]7-3-butenato de
p-nitrobencilo;
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-tienilacetamido)
15 -1-azetidini]7-butenato de p-nitrobencilo;
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-tienilacetamido)
-1-azetidini]7-3-butenato de bencilo;
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-feniltioacetamido-1-
azetidini]7-3-butenato de p-metoxibencilo;
20 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(2', 5'-diclorofenil-
tioacetamido)-1-azetidini]7-3-butenato de benzhidrilo;
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(3'-nitrofeniltioace-
tamido)-1-azetidini]7-3-butenato de p-nitrobencilo;
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(2'-cianofeniltioace
25 tamido)-1-azetidini]7-3-butenato de p-nitrobencilo; y
 3-metil-2- $\sqrt{2}$ -clorosulfinil-4-oxo-3-(4'-trifluormetilfe-
niltioacetamido)-1-azetidini]7-3-butenato de p-metoxibencilo.

 Los ésteres del ácido α -sulfóxido de 6-acilamido-2,2-
dimetilpenam-3-carboxílico de fórmula II empleados en el pro-
30 cedimiento de esta invención, se preparan mediante la oxida-

1 ción del éster de ácido 6-acilamido-2,2-dimetilpenam-4-carbo-
xílico correspondiente, con ozono, de conformidad con el pro-
cedimiento descrito por Spry, J. Org. Chem., 37, No. 5, 794
(1972). En general, el ácido 6-acilamido-2,2-dimetilpenam-3-
5 -carboxílico se hace reaccionar a una temperatura de aproxima-
damente -10°C ., a $+5^{\circ}\text{C}$. en una mezcla acuosa de disolvente or-
gánico, por ejemplo de acetona-agua con ozono en exceso y, se
sigue el curso de la formación del sulfóxido mediante cromato-
grafía en capa fina. Cuando la cromatografía en capa fina no
10 muestra una evidencia adicional del material de partida, la
mezcla de reacción se purga con aire y el disolvente orgánico
miscible en agua se evapora a presión reducida, dejando un
concentrado acuoso. El β -sulfóxido formado en la oxidación,
es considerablemente menos soluble en el concentrado acuoso
15 de lo que lo es el α -sulfóxido y forma un precipitado. El β -
sulfóxido se separa del concentrado acuoso que contiene α -sul-
fóxido, por ejemplo mediante filtración o mediante centrifuga-
ción. El filtrado acuoso que contiene el α -sulfóxido se extrae
entonces con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo ace-
20 tato de etilo. El extracto se seca y se evapora a vacío para
producir el α -sulfóxido del ácido 6-acilamido-2,2-dimetilpenam-
3-carboxílico.

Un sistema adecuado de cromatografía en capa fina que
puede utilizarse para seguir el curso de la oxidación es el
25 acetato de iso-amilo:acetato de iso-propilo:ácido acético,
3:2:1.

El isómero β -sulfóxido se forma con mayor abundancia
que el α -sulfóxido; sin embargo, los isómeros se separan fá-
cilmente debido a sus diferentes solubilidades en un medio
30 acuoso.

1 Antes de esta invención, los sulfóxidos de penicilina
empleados en la preparación de las 2-clorosulfinilazetidín-4-
onas para utilizarse en la preparación de los sulfóxidos de
3-exometilencefam, se llevó a cabo con el β -sulfóxido de peni-
5 cilina. Se conoce que los métodos comúnmente empleados para
preparar los sulfóxidos de penicilina mediante la oxidación
de una penicilina con un perácido, produce el β -sulfóxido.
Por ejemplo, la oxidación de una penicilina con un perácido
tal como ácido peracético o ácido m-cloroperbenzónico produce
10 únicamente el β -sulfóxido del mismo.

 Esta invención comprende el descubrimiento de que el em-
pleo del éster del ácido α -sulfóxido de 6-acilamido-2,2-dime-
tilpenam-3-carboxílico de fórmula II produce rendimientos más
elevados de intermediarios de 2-clorosulfinilazetidín-4-ona
15 de fórmula I que por conversión directa en el procedimiento
de Kukolja descrito anteriormente, produce rendimientos más
elevados del éster del ácido β -sulfóxido de 7-acilamido- β -exo-
metilencefam-4-carboxílico puro de fórmula IV.

20 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente el pro-
cedimiento de esta invención.

MATERIALES DE PARTIDA

Ejemplo A

Preparación de α -sulfóxido de penicilina V

25 Se enfrió a 0°C. una solución de 17.5 g. (0.05 molar)
de ácido 6-fenoxiacetamidopenicilánico en 1 litro de acetona:
agua de 1:1, y se introdujo ozono a la solución fría, a tra-
vés de una entrada colocada bastante por debajo de la superfi-
cie de la solución. La solución se agitó vigorosamente duran-
te la adición de ozono y el progreso de la reacción se siguió
30 mediante cromatografía en capa fina. El paso del ozono a la

1 solución se interrumpió cuando el material de partida hubo de
desaparecido por capa fina. Los cromatogramas en capa fina se
llevaron a cabo sobre placas de gel de sílice utilizando un
sistema de 3:2:1 de acetato de iso-amilo:acetato de iso-propil
5 - lo:ácido acético. El ozono se generó en un ozonizador normal
con una corriente de aire, a una velocidad de 2.7 gramos de
ozono/120 litros de aire/hora.

El paso del ozono se continúa durante seis horas antes
de que el material de partida hubiera desaparecido en los cro
10 matogramas en capa fina. La mezcla de reacción se purgó enton
ces con aire durante aproximadamente 15 minutos y se separó
la acetona a vacío. El β -sulfóxido del ácido 6-fenoxiacetami
dopenicilánico cristalizó en el concentrado acuoso y se sepa
ró mediante filtración. El rendimiento de β -sulfóxido fue de
15 aproximadamente 50 por ciento. El filtrado que contiene el α -
sulfóxido se extrajo con un volumen igual de acetato de etilo.
El extracto de acetato de etilo se separó de la fase acuosa y
se secó mediante sacudimiento del extracto con solución de
cloruro de sodio. El extracto se evaporó a sequedad para pro
20 ducir el α -sulfóxido como una espuma, aproximadamente en un
rendimiento de 40 por ciento.

EJEMPLO B

Método de aislamiento alternativo para el α -sulfóxido
de penicilina V.

25 El α -sulfóxido preparado como se describió antes, se
aisló en un método alternativo como sigue. Después de la oxi
dación de la misma cantidad de penicilina V, en la misma can
tidad y proporciones de acetona y agua, y empleando la misma
velocidad de flujo de ozono en aire, se evaporó la mezcla de
30 reacción a vacío, como antes, para obtener un concentrado

1 acuoso. El β -sulfóxido que cristalizó se filtró y el filtrado
acuoso que contiene el α -sulfóxido se sembró y después se eva
poró a presión reducida a aproximadamente la mitad de su volú
men original. El α -sulfóxido cristalizó en el concentrado sem
5 brado. El rendimiento promedio del α -sulfóxido obtenido en un
número de operaciones mediante este procedimiento alternativo
de aislamiento estuvo entre aproximadamente 30 y 34 por cien
to.

Alternativamente, el filtrado acuoso que contiene el α -
10 sulfóxido, obtenido como se describió antes, se extrajo dos
veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron y se
lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio. El ex
tracto lavado se concentró mediante evaporación a aproximada
mente la mitad de su volumen original. El α -sulfóxido crista
15 lizó en el concentrado. El rendimiento promedio del α -sulfóxi
do obtenido en un número de operaciones, fue de 33 a 35 por
ciento. El α -sulfóxido cristalino funde a aproximadamente
149°C., $[\alpha]_D^{25} + 168,8^\circ$ (acetona, C 5 x 10⁻⁵ g/ml.).

EJEMPLO C

20 Preparación de α -sulfóxido de 6-fenoxiacetamidopenicilano
de p-nitrobencilo.

A una solución de 7,5 g. (0,0205 M) de α -sulfóxido de
ácido 6-fenoxiacetamidopenicilánico en 30 ml. de acetona seca,
se agregaron 2.88 ml. (0,0205 M) de trietilamina y 4,86 g.
25 (exceso de 10 por ciento) de bromuro de p-nitrobencilo. La so
lución, se agitó durante 24 horas, y posteriormente se agrega
ron gota a gota 15 ml. de agua, y la agitación se continuó du
rante 15 minutos adicionales. El producto, el α -sulfóxido de
6-fenoxiacetamidopenicilano de p-nitrobencilo, cristalizó
30 en la mezcla de reacción diluida y se filtró. El producto se

1 lavó en el filtro con 20 ml. de acetona:agua de 1:1, seguido
por tres lavados con 20 ml. de agua y finalmente otra vez con
un lavado de 20 ml. de acetona:agua al 1:1. El producto se se-
có a vacío a temperatura ambiente. El producto seco pesó 7,6
5 g. (74,1 por ciento). Punto de fusión 129°C., $\alpha_D^{25} + 130,9$
(CHCl₃, C, 8×10^{-5} g/ml.).

PRODUCTOS FINALES

EJEMPLO 1

3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidi-
10 nil)-3-butenato de p-nitrobencilo.

Se secaron dos litros de benceno de calidad de reactivo,
mediante destilación azeotrópica durante 2 horas, durante lo
cual se desecharon 200 ml. Se dejó enfriar el benceno y se
agregaron 25 g. de óxido de calcio, 50,2 g. de α -sulfóxido de
15 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-4-carboxilato de p-nitro-
bencilo y 23 g. de N-cloroftalimida. El matraz de reacción se
equipó con una trampa de Dean-Stark y la mezcla se calentó,
agregándose 38 ml. de óxido de propileno. La mezcla de reac-
ción empezó a hervir a una temperatura de 78,5°C. La mezcla
20 de reacción se calentó durante dos horas y 15 minutos, duran-
te este tiempo se eliminaron 400 ml. de destilado. La mezcla
de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente
40°C. en un baño de hielo-agua y se agregaron 100 ml. de pen-
tano. El enfriamiento se continuó entonces a una temperatura
25 de aproximadamente 10°C. Se obtuvo el espectro de resonancia
magnética nuclear (RMN) de cloruro de azetidion-sulfinilo, me-
diante la extracción de una pequeña muestra de la mezcla, eva-
porando la muestra, y redisolviendo después el residuo en clo-
roformo deuterada. La RMN (CDCl₃) del cloruro de sulfinilo
30 mostró las siguientes señales: 1,93 (s, 3H), 4,55 (s, 2H)

1 5,13-5,03 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 5,57 (d, 1H, J=4,5 Hz), 6,30
(q, 1H, J=4,5 Hz), 7,0-6,8 (m, 5H), 7,2 (d, 2H, J=11 Hz) y
8,23 (d, 2H, J=11 Hz).

EJEMPLO 2

5 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-fenoxi-acetamido-1-azetidil-
nil)-3-butenato de p-nitrobencilo.

Se destiló un litro de benceno de calidad de reactivo durante 2 horas y media, durante lo cual se separaron y se desecharon 100 ml. de destilado. El benceno se enfrió y se
10 agregaron 12.5 g. de óxido de calcio, 25 g. de α -sulfóxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-4-carboxilato de p-nitrobencilo y 7,6 g. de N-clorosuccinimida. La mezcla se calentó mientras se agregaban 18 ml. de óxido de propileno al punto de ebullición. Después de que se agregó el óxido de propileno,
15 el punto de ebullición de la mezcla de reacción fue de 78,5°C. El calentamiento se continuó durante 2 horas y 15 minutos, durante este tiempo se recogieron 260 ml. de destilado. La mezcla de reacción se enfrió entonces a aproximadamente 10°C., y se filtró para dar origen al producto de cloruro de azetidion-sulfinilo, idéntico a aquel obtenido en el ejemplo 1.
20

PREPARACION DE LAS

3-EXOMETILENCEFALOSPORINAS

EJEMPLO D

25 Sulfóxido de 7-fenoxiacetamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

Se filtró la mezcla de reacción del ejemplo 1, en 25 ml. de pentano pre-enfriado que contiene 25 ml. de cloruro estánico de calidad de reactivo. Se formó un complejo anaranjado claro en la mezcla. La mezcla se agitó 1 hora a temperatura
30 de baño de hielo y toda la noche a temperatura ambiente. El

1 complejo anaranjado se filtró y se lavó con n-pentano y se se
có en el filtro. El precipitado granular seco se agregó enton
ces lentamente a 300 ml. de alcohol metílico. Se formó inme-
diatamente el precipitado blanco de sulfóxido de 7-fenoxiace-
5 tamido-3-exometilencefam-4-carboxilato de p-nitrobencilo. La
suspensión se agitó a una temperatura de baño de hielo duran
te 7,5 horas, y después se almacenó en el refrigerador toda
la noche para asegurar la precipitación completa del produc-
to. El producto se filtró y se secó, pesó 37,66 g. (rendimien
10 to de 75,4 por ciento en peso) y fundió a 191-193°C. El por-
centaje de pureza mediante HPLC fue de 99,5 por ciento (el
rendimiento corresponde a 75,0 por ciento).

EJEMPLO E

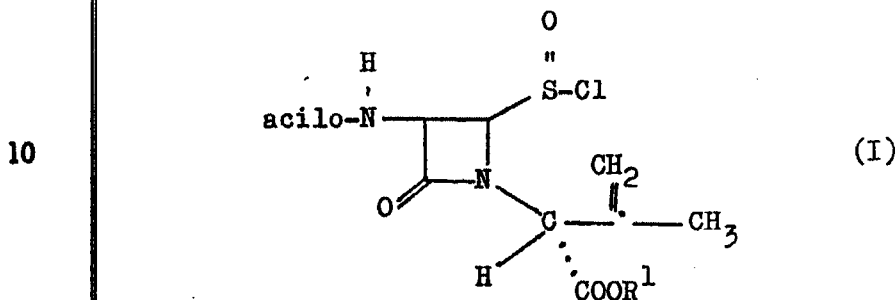
15 Sulfóxido de 7-fenoxiacetamido-3-exometilencefam-4-carboxila-
to de p-nitrobencilo.

La mezcla de reacción del ejemplo 2 se diluyó con 50 ml.
de pentano a una temperatura de aproximadamente 30°C., y des-
pués se agregó a 25 ml. de pentano pre-enfriado que contiene
12,5 ml. de cloruro estánico de calidad de reactivo. Se formó
20 un complejo amarillo claro en la mezcla, la cual se agitó du-
rante 1 hora a temperatura de baño de hielo y después toda la
noche a temperatura ambiente. El complejo se filtró y se secó
a vacío. La torta del filtro seca pesó 59,35 g. y la pureza
de HPLC fue de 96,5 por ciento. La torta del filtro se disol-
25 vió lentamente en 50 ml. de alcohol metílico, y la mezcla se
agitó durante 3 horas a una temperatura de baño de hielo. La
mezcla fría se almacenó entonces en el refrigerador toda la
noche. La suspensión se filtró entonces para producir 16,7 g.
(66,8 por ciento de rendimiento) del producto, pureza median
30 te HPLC = 96,5 por ciento (rendimiento corregido 64,4 por cien

1 to). El producto es idéntico a aquel obtenido en el ejemplo D.
En resumen, la Patente de Invención que se solicita, de
berá recaer sobre las siguientes:

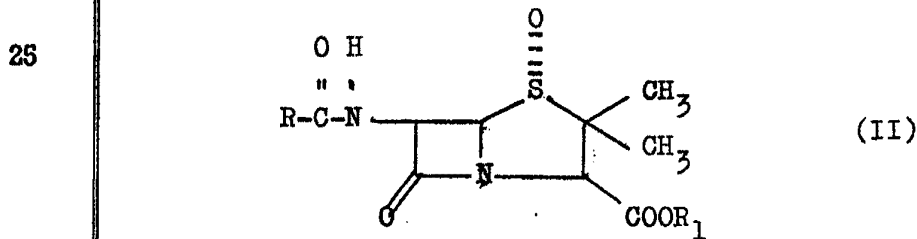
REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento nuevo para preparar un éster de
ácido 3-metil-2-(2-clorosulfinil-4-oxo-3-acilamido-1-azetidini-
nil)-3-butenóico de fórmula general



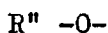
15 en donde acilo representa el residuo acilo de un ácido carbo-
xílico, y R₁ es un grupo de protección de ácido carboxílico,
que se caracteriza por hacer reaccionar a una temperatura en-
tre aproximadamente 70°C. y 120°C., en condiciones anhidras,
en un disolvente inerte un éster de ácido α-sulfóxido de 6-
acilamido-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico con un agente de halo-
20 genación de N-cloro en presencia de óxido de alquileo.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en don-
de el éster del ácido α-sulfóxido de 6-acilamido-2,2-dimetil-
penam-3-carboxílico, es un compuesto de fórmula



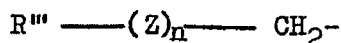
30 en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

1 halogenometilo o cianometilo; o R es el grupo R', en donde R'
es fenilo o fenilo sustituido por 1 o 2 sustituyentes selec-
cionados del grupo formado por alquilo de 1 a 4 átomos de car-
2 bono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxí
5 protegido, nitro, ciano y trifluormetilo; o R es un grupo de
fórmula



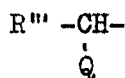
en donde R'' es t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, 4-ni-
trobencilo o 4-metoxibencilo; o R es un grupo de fórmula

10



15

en donde R''' es R' como se definió antes, 2-tienilo, 3-tieni-
lo, 2-furilo, 3-furilo o 1,4-ciclohexadienilo; n es 0 o 1; y
Z es O o S, sujeto a la limitación de que cuando n es 1, R'''
es R'; o R es un grupo aralquilo sustituido de fórmula



20

en donde R''' tiene los mismos significados que se definieron
antes y Q es hidroxí protegido o amino protegido; y R₁ es un
grupo de protección de ácido carboxílico.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en don-
de R es fenilmetilo, fenoximetilo o 2-tienilmetilo.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en don-
de R₁ es 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo o difenilmetilo.

25

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en don-
de el óxido de alquileo es óxido de propileno u óxido de bu-
tileno.

30

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en don-
de el agente de halogenación de N-cloro es un compuesto de
fórmula general

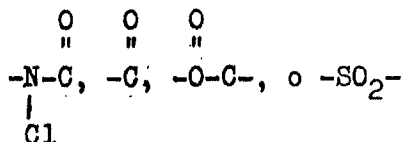
1



5

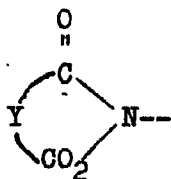
en donde R_2 es hidrógeno, cloro, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo o nitro, y R_3 es R_4-X- , en donde R_4 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ciclohexilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, metilo o nitro, y X es

10



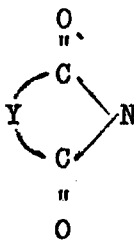
15

o R_2 y R_3 tomados junto con el nitrógeno al cual se unen, definen una estructura heterocíclica de fórmula



20

en la cual Y es o-fenileno o $-(CH_2)_n-$ en donde n es 2 o 3; o una estructura de fórmula



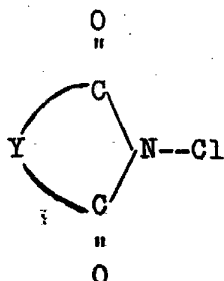
25

en la cual Y es como se definió en la presente con anterioridad.

30

7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, en donde el agente de halogenación de N-cloro es un compuesto de

1 fórmula



5

en donde Y es *o*-fenileno o $-(CH_2)_n-$ en donde n es 2 o 3.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, en donde el agente de halogenación de N-cloro es N-clorosuccinimida.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 7, en donde el agente de halogenación de N-cloro es N-cloroftalimida.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la reacción se realiza a una temperatura entre aproximadamente 75°C. y 115°C.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el disolvente inerte es benceno o tolueno.

12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de entre aproximadamente 100 gramos y 500 gramos de óxido de calcio por mol de dicho éster de α -sulfóxido.

13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde se utilizan de aproximadamente 1 a 1.5 moles de agente de halogenación de N-cloro por mol de éster de α -sulfóxido de penicilina.

14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde los productos de partida son α -sulfóxido de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-4-carboxilato de p-nitrobencilo; N-cloroftalimida y óxido de propileno y la reacción se lleva a cabo en benceno a una temperatura entre aproximadamente 75 y 80°C.

30

1 15.- Un procedimiento según la reivindicación 14, en don
de la reacción se lleva a cabo en presencia de entre aproxima
damente 200 gramos y 250 gramos de óxido de calcio por mol
del éster de α -sulfóxido.

5 16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
los productos de partida son α -sulfóxido de 6-fenoxiacetami-
do-2,2-dimetilpenam-4-carboxilato de p-nitrobencilo; N-cloro-
succinimida y óxido de propileno y la reacción se lleva a ca-
bo en benceno a una temperatura ente aproximadamente 75 y 80°C.

10 17.- El procedimiento según la reivindicación 16, en
donde la reacción se lleva a cabo en presencia de entre apro-
ximadamente 200 gramos y 250 gramos de óxido de calcio por
mol del éster de α -sulfóxido.

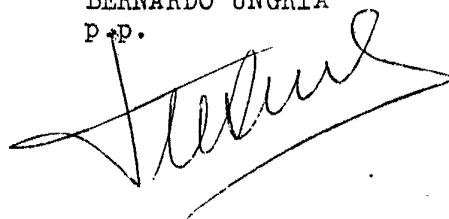
15 18.- Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN
PROCEDIMIENTO NUEVO PARA PREPARAR UN ESTER DE ACIDO 3-METIL-
2-(2-CLOROSULFINIL-4-OXO-3-ACILAMIDO-1-AZETIDINIL)-3-BUTENOI-
CO.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de treinta y siete pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 31 agosto 1978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30