

475141

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11

NUMERO

A1

21

FECHA DE PRESENTACION

16-11-78

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|----------------------|-------------------|------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 15813/77 67025/77 | 15-2-77 6-6-77 | Japón " |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | Co 7D | Nº 466.949 |

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 1-OXADESTIACE FAM"

71 SOLICITANTE (S)

SHIONOGI & CO., LTD. (BB. 28758 C)
Div II

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-Ku, Osaka, Japón.

72 INVENTOR (ES)

Mitsuru Yoshioka, Schoichiro Uyeo, Yoshio Hamashima, Ikuro Kikkawa, Teruji Tsuji y Wataru Nagata.

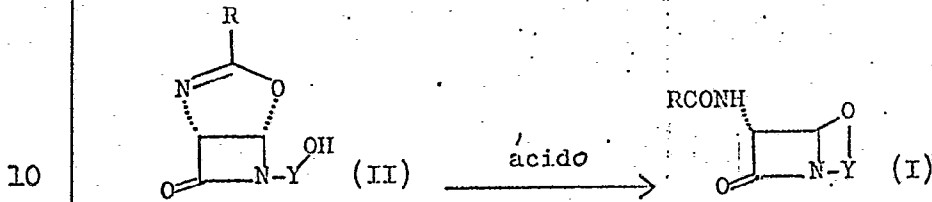
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DOM FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 7C.47C)

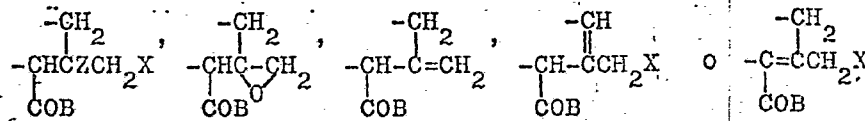
1 - CICLIZACION

En la actualidad pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de las Oxazolinoazetidinas (II) correspondientes, por la acción de un ácido, según el siguiente esquema de reacción:



15

[en donde R es hidrógeno, alcoholo, ariloxialcoholo, aralcoholo, o arilo, e Y es un grupo divalente de la siguiente fórmula :



20

(en las que COB es carboxi o carboxi protegido; X es hidrógeno o un grupo nucleófilo; y Z es un grupo eliminable)]

25

Ejemplos típicos de R incluyen hidrógeno, alcoholo (por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, pentilo), aralcoholo (por ejemplo bencilo, naftilmetilo, fenetil), ariloxialcoholo (por ejemplo fenoximetilo, fenoxipropilo, fenoxibutilo), y arilo (por ejemplo fenilo, naftilo). Dichos ejemplos de R pueden estar substituidos facultativamente,

30

por ejemplo por halo, alcoholo, ciano, alcoxi, aciloxi,

1 - oxo, acilamino, carboxi, carboxi protegido o nitro, y di-
chas partes arilo pueden ser grupos aromáticos pentagona
les o hexagonales teniendo, facultativamente, heteroátom-
os en el sistema de anillo. El mismo grupo RCO- con el
acilo en las cadenas laterales de amida de penicilinas y
5 cefalosporinas naturales o sintéticas, es importante.

El carboxi protegido para COB puede ser uno con-
vencional en la química de las β -lactamas y tolerable
bajo condiciones de esta invención. Por lo general, el
carboxi incluido en COB puede estar protegido en forma de,
10 por ejemplo, éster [ésteres alcohólicos (por ejemplo me-
tilo, etilo, t-butilo) aralcohólicos (por ejemplo bencilo,
difenilmetilo, tritilo) arílicos (por ejemplo fenilo, in-
danilo), u organometálicos (por ejemplo trimetilsililo,
etoxidimetilsililo, trimetilestannilo], amida (por ejem-
15 plo N-metilamida, diisopropilhidrazida), anhídrido, halo-
ro o sal. Dicha parte de protección puede estar substi-
tuida facultativamente por un substituyente que atrae elec-
trones o que libera electrones, incluyendo halo, hidroxilo,
aciloxi, alcoxi, oxo, acilamino, nitro, ciano o alcohilo,
20 y dichas partes arilo incluyen grupos cíclicos heteroarom-
áticos. Habitualmente, el grupo de protección se retira
después de la reacción y su variación estructural es posi-
ble con amplitud sin afectar al producto final.

Los grupos nucleófilos X incluyen todos los gru-
25 pos posibles introducidos en el metileno unido en la posi-
ción 3 del núcleo cefem en lugar de acetoxi en el ácido
cefalosporánico. Ejemplos típicos de X incluyen halo (por
ejemplo cloro, bromo, yodo), hidroxilo, aciloxi (por ejem-
30 plo formiloxi, acetiloxi, trifluoroacetiloxi, benzoiloxi,

1 nicotinoiloxi, toluensulfoniloxi, carbamoiloxi, metoxicar-
boniloxi, nitroxi), alcoxi (por ejemplo metoxi, etoxi),
tiocarbamoilitio, arilsulfinilo, y ariltio incluyendo aril-
tio heteroaromático (por ejemplo feniltio, 1-metiltetra-
zol-5-iltio, 1,3,4-tiadiazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-tia-
5 diazol-5-iltio, 1,2,3-triazol-4-iltio, 1,3,4-triazin-2-
-iltio).

El grupo eliminable Z, puede ser una parte anióni-
ca de un reactivo nucleófilo. En este caso, sin embargo,
el grupo Z puede ser uno derivable de dicho grupo nucleófi-
10 lo y uno sustituible en lugar de dicho grupo nucleófilo.
Ejemplos típicos de ellos incluyen halo, hidroxilo, aciloxi,
ariltio, arilsulfenilo, arilselenilo, arilsulfinilo y al-
cohilsulfinilo.

15 Cuando R, COB, Y ó Z muestran un cambio indesea-
ble durante la reacción, pueden ser protegidos por antici-
pado y perder la protección después en una etapa facultati-
va.

(Procedimiento)

20 Los compuestos (I) pueden ser preparados a par-
tir de las oxazolinoazetidinas correspondientes (II) por
tratamiento con un ácido. Los ejemplos típicos del ácido
incluyen ácidos minerales (por ejemplo ácido clorhídrico,
ácido sulfúrico, ácido fosfórico), ácidos sulfónicos y
25 ácidos carboxílicos fuertes (por ejemplo ácido metanosul-
fónico, ácido toluensulfónico, ácido trifluorometanosulfó-
nico, ácido trifluoroacético), ácidos de Lewis (por ejem-
plo trifluoruro de boro, cloruro de zinc, cloruro de esta-
ño, bromuro de estaño, cloruro de antimonio, tricloruro de
30

1 titanio), y ácidos semejantes.

La reacción se completa habitualmente dentro de 5 minutos a 10 horas, en especial 15 minutos a 3 horas a -30°C a $+50^{\circ}\text{C}$, en especial a una temperatura entre 15°C y 30°C , dando los Compuestos (I) con alto rendimiento. Si se requiere, la reacción puede ser llevada a cabo con agitación o bajo un gas inerte (por ejemplo nitrógeno, argón o dióxido de carbono).

La reacción se lleva a cabo por lo general en un disolvente inerte. Los disolventes inertes típicos incluyen hidrocarburos (por ejemplo hexano, ciclohexano, benceno o tolueno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono o clorobenceno), éteres (por ejemplo éter dietílico, éter isobutílico, dioxano o tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo acetato de etilo, acetato de butilo o benzoato de metilo), cetonas (por ejemplo acetona, metil-etil-cetona o ciclohexanona) sulfóxidos (por ejemplo sulfóxido de dimetilo), nitrilos (por ejemplo acetonitrilo o benzonitrilo), y disolventes semejantes y sus mezclas. Disolventes que poseen grupos hidroxilo reaccionan con los materiales de partida (II) dando sub-productos, pero están disponibles bajo condiciones de reacción controladas. Son ejemplos típicos de tales disolventes hidroxilados el agua, alcoholes (por ejemplo metanol, etano, t-butanol y alcoholes bencílicos), ácidos (por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico) y mezclas de los mismos.

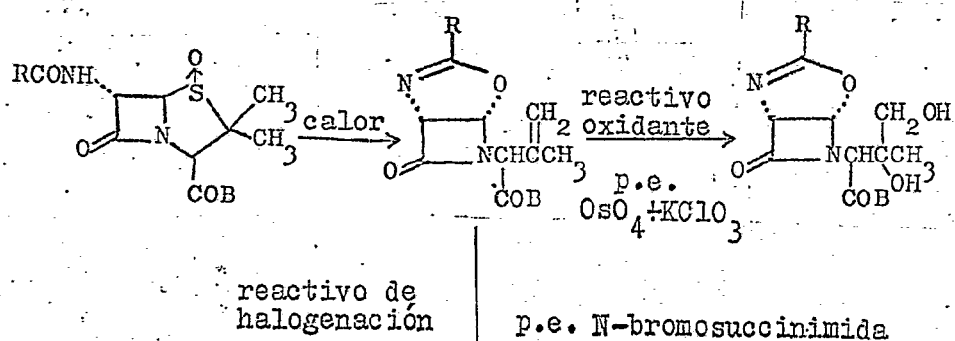
El hidroxilo terminal unido a Y de la oxazolino-azetidina (II) puede ser protegido por anticipado mediante un grupo protector del grupo hidroxilo, fácilmente separa-

1 ble bajo las condiciones de reacción (por ejemplo formilo, tetrahidropiraniilo o semejantes).

Ocasionalmente, emigración de doble enlace, introducción de un nucleófilo, eliminación o reacciones secundarias parecidas, tienen lugar durante la reacción, pero éstas pueden ser usadas intencionadamente para mejores procedimientos y se incluyen en esta invención.

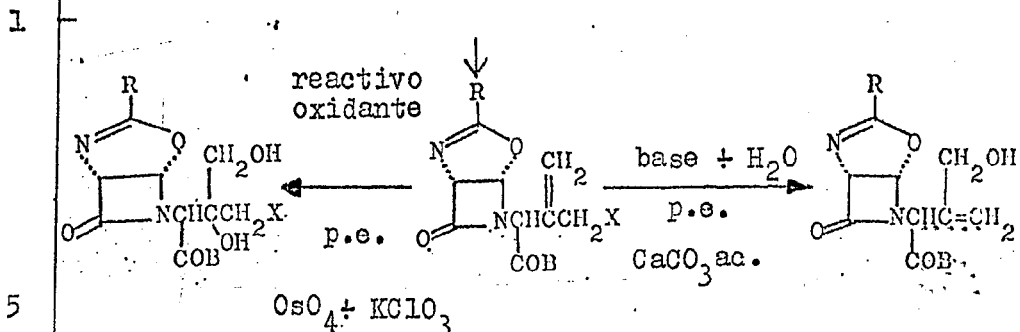
En un ejemplo típico, una oxazolinoazetidina (II) (una parte) se disuelve en una mezcla de 5 a 10 partes de un hidrocarburo halogenado (por ejemplo cloroformo o diclorometano), y 0 a 10 partes de un disolvente de tipo éter (por ejemplo éter o dioxano), se mezcla con 0,005 a 5 equivalentes molares de un ácido (por ejemplo eterato de trifluoruro de boro, ácido toluenosulfónico, sulfato de cobre, cloruro de zinc o cloruro estánnico), y la solución se mantiene a una temperatura comprendida entre 10 y 60°C durante 0,5 a 10 horas, dando el Compuesto (I) correspondiente con un rendimiento de aproximadamente 50 a 95%.

Dichos materiales de partida se preparan a partir de 6-epi-penicilin-1-óxidos, por ejemplo, según el esquema de reacción siguiente:



30

01038

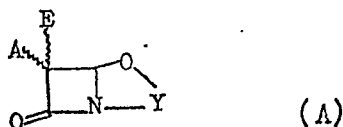


(en donde R, COB y X son como se ha definido anteriormente)

10 MODIFICACION ESTRUCTURAL DE LOS PRODUCTOS

Se ha encontrado que los productos de dicha ciclización son susceptibles de diversas modificaciones estructurales, convencionales en la química de las β -lactamas, dando compuestos de fórmula :

15



20 (en donde A es amino o amino sustituido; E es hidrógeno o metoxi; e Y es como se ha definido anteriormente)

El Grupo A puede ser amino, acilamino (por ejemplo alcanoilamino, ariloxialcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, α -aminoarilacetamido, aminoarilacetamido protegido en α , α -ureidoarilacetamido, α -hidroxiarilacetamido, α -aciloxiarilacetamido, α -heteroaroilaminoarilacetamido, α -alcoxiiminoarilacetamido, α -carboxiarilacetamido, carboxiarilacetamido protegido en α , α -sulfoarilacetamido, sulfoarilacetamido protegido en α , α -haloarilacetamido, o carbobenzoxiamino), sililamino (por ejemplo

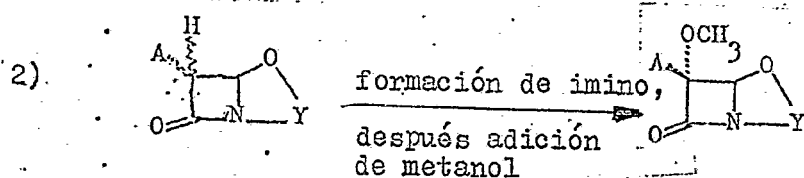
25

30

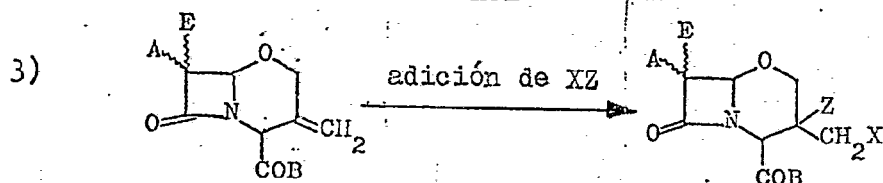
1 trimetilsililamino, dimetoximetilsililamino), sulfenilami-
 no (por ejemplo fenilsulfenilamino), hidrocarbílaminno (por
 ejemplo benzalamino, hidroxibenzalamino, l-alcoxialcohol-
 idenamino, l-halo-alcoholidenamino o tritilamino), diacil-
 amino, o cadenas laterales convencionales parecidas para
 5 penicilinas y cefalosporinas. La parte arilo en dichos
 ejemplos puede ser fenilo o aril heterocíclico substituido
 facultativamente por hidroxí, halo, sulfonilamino, amino-
 metilo, hidroximetilo o semejante. Los arilos preferibles
 incluyen tienilo, tiazolilo, y fenilo substituidos facultat
 10 tivamente por halo, hidroxí, aciloxi o amino. Cadenas late-
 rales de penicilinas naturales, es decir fenilacetamido y
 fenoxiacetamido, o cadenas laterales de cefalosporinas na-
 turales y sus degradaciones estrechamente relacionadas, es
 decir α -aminoadipoilo protegido facultativamente, γ -oxo-
 15 adipoilo y glutarilo, son, alternativamente, grupos A pre-
 feribles para la síntesis.

Representativas de dichas modificaciones estruc-
 turales pueden ser representadas por el esquema de reacción
 siguiente

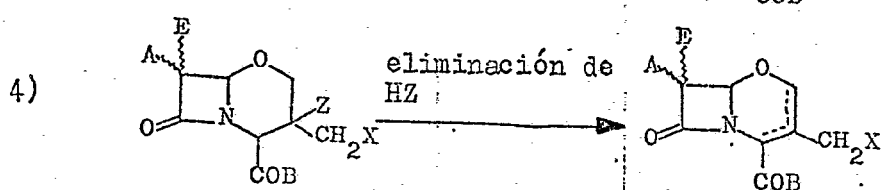
20



25

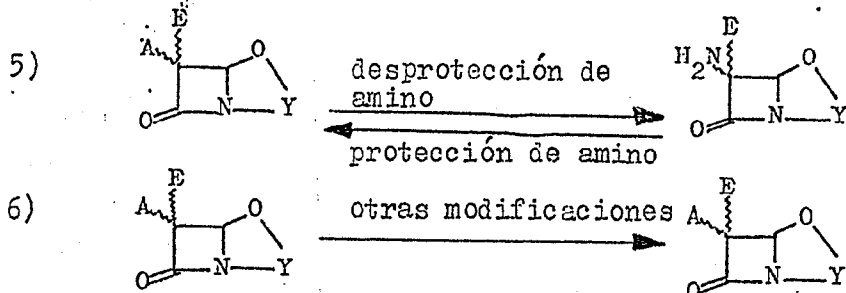


30



01038

1



5

(en donde A, Y, X, Z, COB y E son como se ha definido anteriormente; e Y^1 es igual que lo definido para Y, pero diferente de Y en cuanto a X, Z, COB o posición del doble enlace)

10

(Metoxilación)

Los compuestos (A) donde E es hidrógeno pueden ser metoxilados mediante la oxidación del nitrógeno de A para dar un compuesto imino (compuesto análogo (A) donde A y E están combinados formando un grupo $-N=$), y la adición sucesiva de metanol para dar Compuestos (A) donde E es metoxi.

15

Quando el grupo A es amino o amido, el Compuesto (A) se trata con un reactivo de halogenación en el N, se somete a eliminación de haluro de hidrógeno con una base para dar el compuesto imino correspondiente y entonces se trata con metanol para dar el Compuesto (A) buscado, en el que E es metoxi. Acompañada de la halogenación en el N, otra parte de la molécula puede ser halogenada, pero el producto puede ser reducido para retirar el átomo de halógeno introducido excesivamente.

20

25

30

Los procedimientos pueden ser uno de los siguientes

1 -tes:

- 1) reacción de amina o amida con un reactivo de halogenación en el N (por ejemplo halógeno molecular, o hipoclorito de t-butilo), seguido por la acción de un metóxido de metal alcalino (por ejemplo metilato de litio, metilato de sodio, o metilato de potasio), o un metóxido de un metal alcalinotérreo (por ejemplo $Mg(OCH_3)_2$, $Ca(OCH_3)_2$, $Ba(OCH_3)_2$ o una base semejante) en metanol;
- 2) reacción con hipohalito de t-butilo y metanol en presencia de base y fenil-litio, si se requiere en un disolvente adicional (por ejemplo tetrahidrofurano).
- 3) la reacción con hipohalito de t-butilo en presencia de borato de sodio en metanol, y el producto sobre-halogenado parcialmente formado se somete a reducción con zinc, fosfito o semejante; y
- 4) reacción sucesiva con bromo-DBU, pentacloruro de fósforo-piridina, base, base metanólica, y cloruro de trialcóhil-sililo o cloruro de tetraalcóhil-amonio.

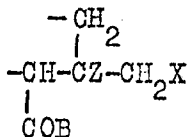
Alternativamente, los Compuestos (A) en que E es hidrógeno y A es amino, se tratan con un aldehído adecuado (por ejemplo benzaldehído, p-hidroxibenzaldehído, 3,5-di-t-butil-4-hidroxibenzaldehído) para formar una base de Schiff, se oxida para dar un compuesto imino, se trata con metanol, y después se hidroliza para obtener Compuestos (A) en que E es metoxi y A es amino.

En un ejemplo típico, 1 parte de amida (A) se disuelve en 10 a 50 partes de un disolvente inerte (por ejemplo diclorometano, dioxano, éter, éter dipropílico o tetrahidrofurano), se agita con 1 a 5 equivalentes molares de reactivo de halogenación en el N (por ejemplo halógeno

1 -molecular en tetracloruro de carbono o hipoclorito de t-bu-
 tilo) durante 2 a 10 minutos a una temperatura comprendida
 entre -70°C y -10°C , se mezcla con 1 a 4 equivalentes de
 un metóxido metálico (por ejemplo metóxido de litio o me-
 tóxido de magnesio) en metanol, y se agita a una temperatu-
 5 ra comprendida entre -50°C y 0°C durante 5 a 70 minutos.
 La mezcla de reacción puede ser neutralizada con ácido acé-
 tico o un ácido mineral y el producto tomado con un disol-
 vente orgánico. Trabajando de modo convencional se obtiene
 hasta 95% de rendimiento de compuesto (A) en que E es meto-
 10 xi.

(Adición)

El Compuesto (A) que tiene un grupo exometileno en
 la posición 3 reacciona fácilmente con un reactivo de adi-
 15 ción XZ (por ejemplo halógeno molecular, perácido, peróxi-
 do, sal hipohalito, éster de un hipohalito, peróxido de un
 metal pesado, por ejemplo tetróxido de osmio, o haluro de
 sulfenilo), en un disolvente inerte (por ejemplo un hidro-
 carburo, un hidrocarburo halogenado, éter, éster o disol-
 20 vientes semejantes) dando Compuestos (A) en que Y es un
 grupo divalente de fórmula



25 (en la que COB, X y Z son como se ha definido anteriormen-
 te).

La adición puede ser efectuada suavemente incluso
 a baja temperatura de -70°C a 0°C durante 5 minutos a 10
 30 horas en un disolvente inerte (en especial disolventes del

1 tipo de hidrocarburos halogenados y éteres) dando hasta
90% de rendimiento del producto de adición debido a la al-
ta reactividad del doble enlace 3-exometileno para un reac-
tivo de adición. Cuando el reactivo es un halógeno molecu-
lar, la halogenación puede ser acelerada por irradiación
5 de luz o adición de un catalizador (por ejemplo Cu, Cu₂S,
CuCl, Ph₃PO) resultando una adición con alto rendimiento.
(Eliminación)

Esta modificación se lleva a cabo separando Z
10 del compuesto (A) de partida con un hidrógeno vecino para
dar compuestos Δ^2 - ó Δ^3 -cefem. Los isómeros de doble
enlace se forman dependiendo del lugar de eliminación de
hidrógeno, pero los isómeros pueden ser resultado de la
emigración del doble enlace formado bajo las condiciones
15 de reacción o durante el trabajo.

Quando la reactividad de Z es lo suficientemente
alta, se elimina HZ sin reactivo, por ejemplo manteniendo
a una temperatura elevada.

Quando Z es halo (por ejemplo cloro, bromo o yodo),
20 o aciloxi (por ejemplo aciloxi de ácido mineral, alca-
noiloxi substituido facultativamente, carbamoiloxi, sulfo-
niloxi o fosforiloxi), la eliminación es acelerada por un
aceptador de ácido (por ejemplo una amina alifática, una
amina aromática, o una base aromática; sal de ácido orgá-
nico débil con una base fuerte; hidróxido, bicarbonato,
25 carbonato, mercaptida o alcoholato de metal alcalino; óxi-
do, hidróxido, hidrógeno carbonato o carbonato de metal
alcalinotérreo; alúmina o gel de sílice).

30 Quando Z es hidroxil, la eliminación es acelera-

1 da por un reactivo deshidratante (por ejemplo haluro de
tionilo, pentóxido de fósforo, ácido mineral, ácido de
Lewis, ácido carboxílico fuerte, ácido sulfónico alifático
o aromático o ácido fosfónico, base inorgánica u orgánica,
alúmina o amida de gel de sílice), un reactivo de halogena
5 ción (por ejemplo pentahaluro de fósforo, trihaluro de fós
foro, oxihaluro de fósforo, haluro de tionilo, haluro de
sulfurilo), un reactivo de acilación (por ejemplo anhídri
do de ácido, haluro de ácido, ó isocianuro de ácido), o un
reactivo semejante, si es necesario en presencia de un
10 aceptador de ácido (por ejemplo dicho aceptador de ácido).

La reacción puede ser llevada a cabo a -50°C a
 100°C con agitación, bajo un gas inerte (por ejemplo nitró
geno, argón o dióxido de carbono) en un disolvente (por
ejemplo dichos hidrocarburo, hidrocarburo halogenado, éter,
15 éster, cetona, alcohol, sulfóxido, nitrilo, base tal como
piridina o quinoleína, ácido anhídrido de ácido tal como
anhídrido acético o anhídrido trifluoroacético, o disol
ventes semejantes o mezclas de los mismos.

(Otras modificaciones)

20 Se ha encontrado que los Compuestos (A) son suje
tos de otras modificaciones estructurales convencionales
en la química de las β -lactamas (por ejemplo emigración
del doble enlace, protección y desprotección del grupo car
25 boxi para COB, protección y desprotección del grupo amino
para A, introducción o reemplazo del grupo X con un reac
tivo nucleófilo, o transformación de X ó Z incluyendo den
tro de tal definición acilación, hidrólisis, oxidación o
30 reducción y modificaciones semejantes).

1 (Utilización de reacciones secundarias)

5 Cuando la molécula contiene grupos inestables, puede ser atacada ocasionalmente por el reactivo o disolvente durante dicha reacción o trabajo. Por ejemplo, la adición de halógeno a un grupo 3-exometileno acompaña a la halogenación del N de la amida en posición 7; la formación de imino con una base para la introducción de metoxi en posición 7 ocasiona una eliminación de HZ cuando Z es halo o aciloxi; y el reemplazo de X cuando es halo con un reactivo nucleófilo básico da por resultado una eliminación de HZ cuando Z es halo. Estas pueden considerarse como reacciones secundarias, pero si se usan intencionalmente tales reacciones secundarias, puede hacerse una síntesis más eficaz que con un procedimiento de reacción una a una.

15 Los planes típicos de éstas se proporcionan en ejemplos de trabajo dados más adelante. Estos deben ser incluidos en la extensión general de esta invención señalando cada uno de los cambios unitarios encontrados en la molécula.

20 (Aislamiento y purificación de los productos)

25 Los Compuestos (I) y (A) preparados de este modo mediante ciclización, metoxilación, adición, eliminación u otras modificaciones, pueden ser aislados de la mezcla de reacción retirando el disolvente usado, materiales sin reaccionar, sub-productos, y substancias contaminantes semejantes mediante concentración, extracción, lavado, secado u otros métodos habituales, y purificados por repre-

1 - pitación, cromatografía, cristalización, absorción o puri-
ficaciones usuales parecidas. Los estereoisómeros en po-
sición 3 ó 7 pueden ser separados mediante cromatografía
llevada a cabo cuidadosamente, recristalización fracciona-
da o métodos convencionales semejantes. Si se prefiere,
5 los estereoisómeros pueden ser sometidos al tratamiento
siguiente sin separación.

USO DE LOS PRODUCTOS

10 Los Compuestos (I) y (A) pueden ser usados como
materiales de partida para preparar, por ejemplo, las co-
nocidas sustancias antibacterianas 1-destia-1-oxacefalo-
porinas (Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección
pública, Nos. 49-133594 y 51-149295), con rendimiento ele-
vado, introduciendo o haciendo emigrar un doble enlace a
15 la posición 3, reemplazando A por una cadena lateral pre-
ferible desde el punto de vista antibiótico, y/o dejando
sin protección un grupo carboxi protegido para COB, si se
requiere después de introducir un X adecuado desde el pun-
to de vista antibiótico, en el enlace metilénico en posi-
20 ción 3 del núcleo 1-detia-1-oxacefem, según se ha indica-
do anteriormente. Desde luego, dicho doble enlace, A, COB,
y X pueden ser reemplazados por otros adecuados desde el
punto de vista antibiótico para formar el sistema cefem
deseado. La elección de dichos grupos A, COB y X en los
25 materiales de partida y en los compuestos intermedios de-
pende de la facilidad de reacción, la manipulación o el
uso, estabilidad bajo las condiciones de reacción y tra-
bajo, desperdicio, costes u otros factores prácticos.

30

Los Compuestos A en que COB es carboxi son anti

1 bacterianos.

VENTAJA DE ESTE PROCEDIMIENTO SOBRE LAS TECNICAS ANTERIO-
RES

5 Un método conocido para preparar 1-destia-1-oxa
cefalosporinas parte de penicilinas (Solicitud de Patente
Japonesa abierta a Inspección Pública, No. 51-149295) des-
doblado su anillo de tiazolidina, dejando desnudo azeti-
dinona-tiol, y uniendo 5 nuevas unidades alcohol para for-
mar bicicloazetidinoxazina. Otro método totalmente sinté-
10 tico (Solicitud de Patente Japonesa abierta a Inspección
pública, No. 49-133594) requiere una ciclización intermo-
lecular insostenible para formar el anillo de dihidrooxa-
zina. Esta invención no pierde carbono de las penicilinas
de partida dando como resultado una ciclización intramole-
15 cular más suave y menos subproductos, mostrando, por tan-
to, un rendimiento mayor.

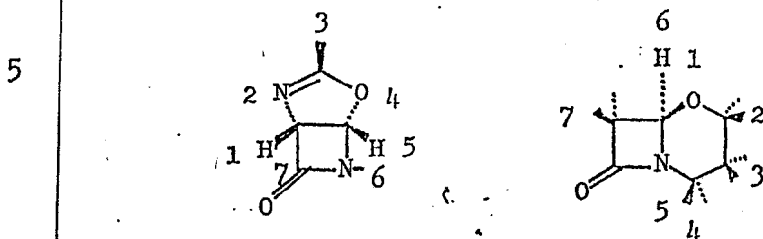
Debido a la intermediación de ion carbonio en la
posición 4 del material de partida azetidina, los méto-
dos conocidos dan por resultado la formación de una mezcla
20 de éter 4α y 4β en una proporción aproximadamente 1:1
perdiéndose aproximadamente la mitad del éter producido.
Esta invención es estereoselectiva y conduce a que prácti-
camente ninguno de tales estereoisómeros haya de ser sepa-
rado.

25 Como resultado de reacciones estereoespecíficas
con alto rendimiento, los productos son cristalizables con
facilidad después de una purificación sencilla y practica-
ble industrialmente.

Los ejemplos siguientes ilustran detalles de

1 esta invención, pero no están destinados a limitar la extensión de la misma.

Los núcleos comunes de compuestos en los ejemplos son los siguientes:



10 1 β H, 5 β H-o (1R, 5S)-7-oxo-4-oxa-1-delta-1-oxacefam
2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-eno

15 La estereoquímica en torno al carbono nº 1 del sistema bicilo-hept-2-eno es idéntica a la de las 6-epi-penicilinas en posición 6, y la existente en torno al carbono nº 5 del sistema biciclo-hept-2-eno es inversa a la de las cefalosporinas en posición 6.

La estereoquímica en torno al carbono 6 del sistema cíclico 1-delta-1-oxacefam es idéntica a la de las cefalosporinas en posición 6.

20 La estereoquímica de COB en las fórmulas es habitualmente la misma que en las penicilinas, es decir, configuración R cuando pueden existir isómeros, pero no restringida a ello.

25 Los errores experimentales en los espectros IR están comprendidos dentro de $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$ y los de los espectros de RMN están dentro de $\pm 0,2 \text{ ppm}$.

Los puntos de fusión son sin corregir.

Se usó sulfato de sodio anhidro para secar soluciones.

30 Las constantes físicas de los productos están

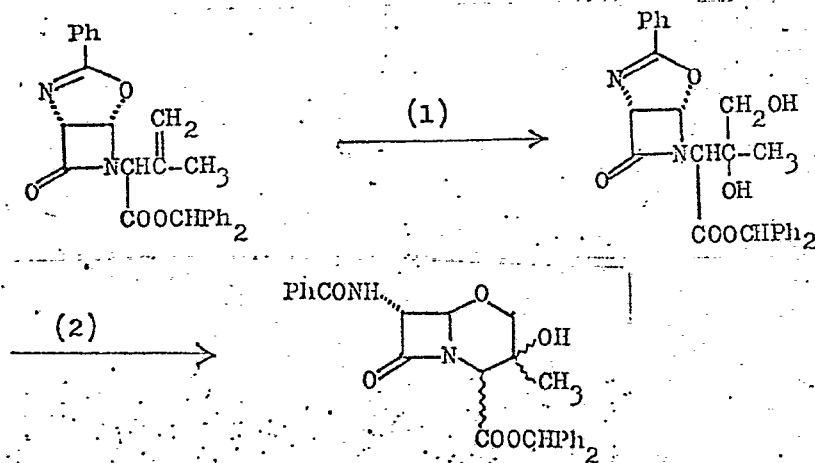
1 indicadas en las Tablas VI.

I. CICLIZACION

Ejemplos I-1 a 32

5 Se disuelve una Oxazolinoazetidina (II) en un disolvente y se mezcla con un ácido dando un compuesto 1-destia-1-oxacefam (I) bajo condiciones dadas en la Tabla I.

10 Más adelante se proporcionan detalles de la reacción No. 13 para mostrar el procedimiento experimental de ciclización.



20 (1) Una solución de 12,0 g de 2-((1R,5S)-3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo [3.2.0] hept-2-en-6-il)-2-isopropenilacetato de difenilmetilo, 1,0 g de tetróxido de osmio y 12,0 g de clorato de potasio en una mezcla de 400 ml de tetrahidrofurano y 200 ml de agua, se agita a 58°C durante 3,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución saturada de cloruro de sodio, solución acuosa de tiosulfato de sodio

1 — al 10% y después solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se seca y se evapora obteniéndose 12,88 g de 2--((1R,5S)-3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo- β .2.0 γ hept-2-en-6-il)-3,4-dihidroxi-3-metilbutirato de difenilmetilo.

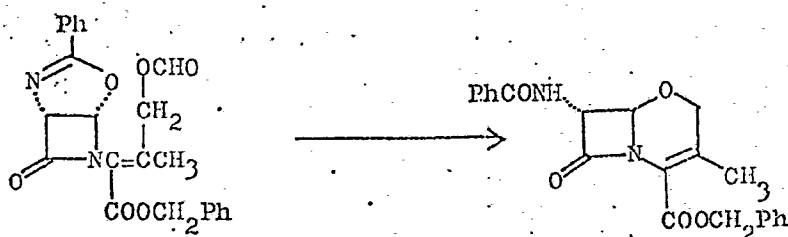
5 IR : $\sqrt{\text{CHCl}_3}$
máx 3500 (ancha), 1770 (ancha) 1742, 1636 cm^{-1}

(2) a una solución de 10,88 g del producto preparado anteriormente (1) en 300 ml de éter, se añaden 0,075 ml de éterato de trifluoruro de boro, y la mezcla se agita durante 3,5 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se vierte en una solución acuosa fría de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se evapora. El residuo se lava con una mezcla de diclorometano y éter obteniéndose 15 g de una mezcla de isómeros en la posición 3, de 7 α -benzamido-3 ξ -metil-3 ξ -hidroxi-1-detia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo.

20 IR: $\sqrt{\text{CHCl}_3}$
máx 3560, 3445, 1774, 1739, 1670 cm^{-1} .

La mezcla se cromatografía sobre una columna de gel de sílice desactivado con 10% de agua. El eluato obtenido con una mezcla (4:1) de benceno y acetato de etilo se recrystaliza en una mezcla de acetona y éter y después, en una mezcla de acetona y diclorometano obteniéndose los dos estereoisómeros por separado.

30

1 Ejemplo I-33

5

10

15

(a) A una solución de 54 mg de 2-((1R,5S)-3-fenil-7-oxa-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-il)-3-formiloximetil-2-butenato de bencilo en 2 ml de metanol, se añaden 19 μ l de eterato de trifluoruro de boro bajo enfriamiento a -20°C , y la mezcla se agita a -20°C - 0°C durante 40 minutos, a 0°C durante 2 horas, y después a temperatura ambiente durante 1 hora, se mezcla con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y se extrae con diclorometano. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se recrystaliza en metanol obteniéndose 10 mg de 7 α -benzamido-3-metil-1,2,3,4-tetra-1-oxa-3-cefem-4-carboxilato de bencilo (20% de rendimiento). Punto de fusión $208-212^{\circ}\text{C}$.

20

25

(b) De un modo similar al anterior pero usando 5 μ l de ácido trifluorometanosulfónico durante 130 minutos con enfriamiento con hielo ó 0,5 ml de cloruro de hidrógeno 0,38 N en metanol durante 3 horas, en lugar de trifluoruro de boro, puede ser preparado también el mismo producto (14 mg ó 5 mg) (27,5% ó 7% de rendimiento). Punto de fusión $208-212^{\circ}\text{C}$.

30

1 II. METOXILACION

Ejemplos II-1 a 24

5 Un compuesto 7β -sin substituir- 7α -amido-1-
-destia-1-oxacefam (I), se disuelve en un disolvente. y se
mezcla con un reactivo de halogenación en el N y una base
en metanol, bajo las condiciones dadas en la Tabla II, pa
ra obtener el correspondiente compuesto 7α -metoxi- 7β -ami-
no.

10 Seguidamente se proporcionan detalles de las
reacciones No 5 y No. 9 para mostrar el procedimiento ex-
perimental de metoxilación.

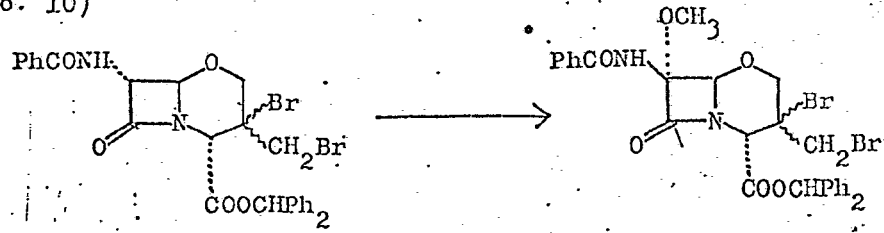
(No. 5)

15 A una solución de 486 mg de 7α -benzamido- 3α -
-hidroxi- 3β -metil-1-destia-1-oxacefam-4 -carboxilato de
difenilmetilo en 20 ml de diclorometano anhidro, se añaden
0,15 ml de hipoclorito de t-butilo y 1,1 ml de solución
2 N de metóxido de litio en metanol, a -50°C , y la mezcla
se agita durante 15 minutos, se mezcla con 1,2 ml de áci-
do acético, se agita durante 5 minutos, se diluye con so-
20 lución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio enfriada con
hielo, y se extrae con diclorometano. El extracto se lava
con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y agua,
se seca y se evapora. El residuo espumoso incoloro se pu-
rifica por cromatografía sobre gel de sílice obteniéndose
25 250 mg de 7β -benzamido- 7α -metoxi- 3α -hidroxi- 3β -metil-
-1-destia-1-oxacefam- 4α -carboxilato de difenilmetilo (48%
de rendimiento).

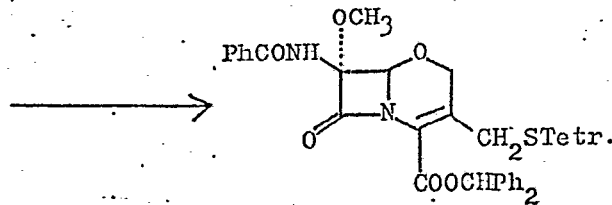
30

(No. 10)

1



5



10 A una solución de 187 mg de 7 α -benzamido-3 ξ -
-bromo-3 ξ -bromooctil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato
en 1 ml de diclorometano anhidro, se añaden 46 μ l de hi
poclorito de t-butilo y 0,17 ml de solución 2 molar de me
tilato de litio en metanol a -30°C, y la mezcla se agita
a la misma temperatura durante 1 hora, se mezcla con una
solución de 100 mg de 1-metil-tetrazol-5-ilmercaptida de
15 sodio en 1 ml de acetona, y se agita a temperatura ambien
te durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluye con
diclorometano, se lava con solución acuosa de hidrogeno-
carbonato de sodio y solución saturada de cloruro de so-
dio, y se evapora. El residuo (180 mg) se cromatografía
20 en una columna de gel de sílice. Los eluatos obtenidos
con una mezcla (1:1) de benceno y acetato de etilo propor
cionaron 108 mg de 7 β -benzamido-7 α -metoxi-3-(1-metilte-
trazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefam-4-carboxilato
de difenilmetilo.

25

III. ADICION

Ejemplos III-1 a 16

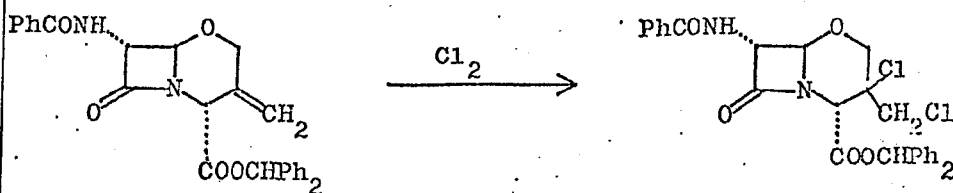
Un compuesto (I) 3,3-metilen-1-destia-1-oxace-
fam se disuelve en un disolvente, se mezcla con un reac-

30
01038

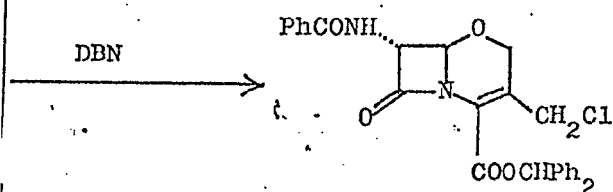
1 tipo de adición XZ bajo las condiciones dadas en la Tabla III, proporcionando un producto de adición.

Más adelante se proporcionan detalles de las reacciones No. 3, No. 4 y No. 15 que muestran el procedimiento experimental de adición.

5



10



(No. 3)

15

A una solución de 519 mg de 7 α -benzamido-3-exo metileno-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 5 ml de diclorometano, se añaden 1,6 ml de solución 0,76 N de cloro en tetracloruro de carbono, y la mezcla se agita bajo irradiación con una lámpara de wolframio a una temperatura comprendida entre -20 y -30°C durante 40 minutos, se mezcla con 0,14 ml de ciclopenteno y se agita durante 5 minutos.

20

La mezcla de reacción se agita con 0,14 ml de 1,5-diazabicyclo[3.4.0]non-5-eno a -20°C durante 10 minutos, se lava con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca y se evapora. El residuo cristalino se recrystaliza en metanol obteniéndose 484 mg de 7 α -benzamido-3-clorometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (86% de rendimiento).

25

30

1 - Punto de fusión 120-128°C.

(No. 4)

5 A una solución de 103 mg de 7 α -benzamido-3-metilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 1 ml de cloruro de metileno, se añaden 0,3 ml de solución 0,75 N de cloro en tetracloruro de carbono, y la mezcla se irradia con una lámpara de wolframio a una temperatura comprendida entre -20 y -30°C durante 30 minutos, y se evapora a presión reducida obteniéndose 120 mg de 7 α -
10 -benzamido-3 ξ -cloro-3 ξ -clorometil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo.

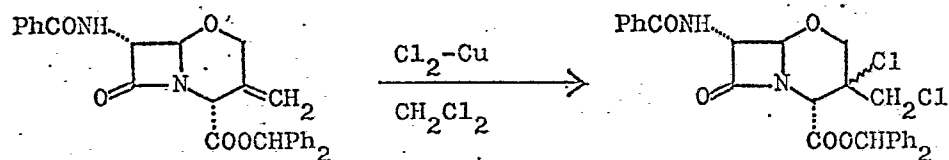
(No. 15)

15 De un modo semejante al anterior, se hacen reaccionar 705 mg de 7 α -fenilacetamido-3-metilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo, con 1,77 equivalentes de cloro en 7 ml de cloruro de metileno a una temperatura inferior a -25°C obteniendo 7 α -fenilacetamido-3 ξ -cloro-3 ξ -clorometil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo.

20 Este último se trata con 0,16 ml de piperidina a 15°C durante 40 minutos obteniendo 586 mg de 7 α -fenilacetamido-3-clorometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (78,4% de rendimiento).

Punto de fusión 179-182°C (descomposición).

25 Ejemplo III-17



30

01038

1 A una solución de 1,405 g (3,0 moles) de 7 α -ben-
zamido-3-metilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de di-
fenilmetilo en 28 ml de diclorometano anhidro, enfriada a
-26 $^{\circ}$ C, se añaden 141 mg de polvo de cobre con agitación ba-
jo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se mezcla a su vez
5 con 6,3 ml (2,5 equivalentes) de solución 1,2 molar de clo-
ro en cloroformo durante 10 minutos, y se agita a una tem-
peratura comprendida entre -22 y -30 $^{\circ}$ C durante 3 horas. La
mezcla de reacción se mezcla a su vez con una solución acu-
sa de 2,98 g (4 equivalentes) de tiosulfato de sodio penta-
10 hidrato, se extrae dos veces con diclorometano, se lava con
solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se lava dos
veces con solución acuosa de cloruro de sodio, se seca so-
bre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 190 g de gel de sílice y se eluye con una
15 mezcla de benceno y acetato de etilo (3:1) obteniendo
1,541 g de 7 α -benzamido-3 α -cloro-3 β -clorometil-1-destia-
-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo, espumoso, in-
coloro (95,2% de rendimiento)

20 IV. ELIMINACION

Ejemplos IV-1 a 20

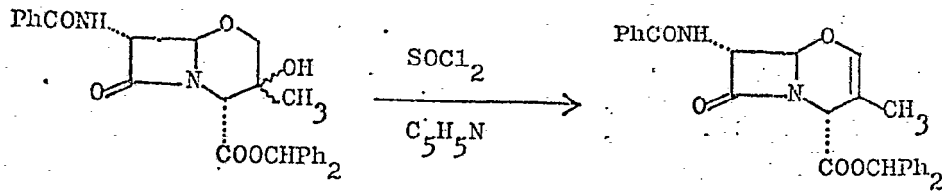
Una solución del compuesto 1-destia-oxacefam en
un disolvente se mezcla con un reactivo de eliminación ba-
jo las condiciones dadas en la Tabla IV obteniéndose el
25 compuesto (I), 1-destia-1-oxacefam.

A continuación se proporcionan detalles de la
reacción No. 12 para poner de manifiesto el procedimiento
experimental de eliminación.

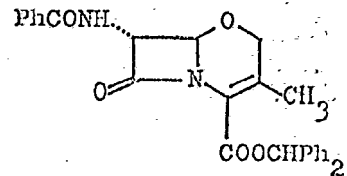
30

01038

1



5



10

A una suspensión de 15,0 g de 7 α -benzamido-3 ξ -hidroxi-3 ξ -metil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 100 ml de diclorometano, se añaden 6,8 ml de piridina y 3 ml de cloruro de tionilo, con agitación, enfriando con hielo, y la mezcla se agita durante 7,25 ho-

15

ras a la misma temperatura y durante 2,25 horas a temperatura ambiente, y se vierte en agua-hielo. Se separa la capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 350 g de gel de sílice desac-

20

tivado con 10% de agua. Por elución con una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1) se obtienen 2,65 g de 7 α -benzamido-3-metil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (25,2% de rendimiento) (Punto de fusión 144-

25

-146 $^{\circ}$ C) y 1,05 g de 7 α -benzamido-3-metil-1-destia-1-oxa-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo (10,8 de rendimiento) (IR: $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ 3440, 1782, 1745, 1676, 1663 (corta), cm $^{-1}$)

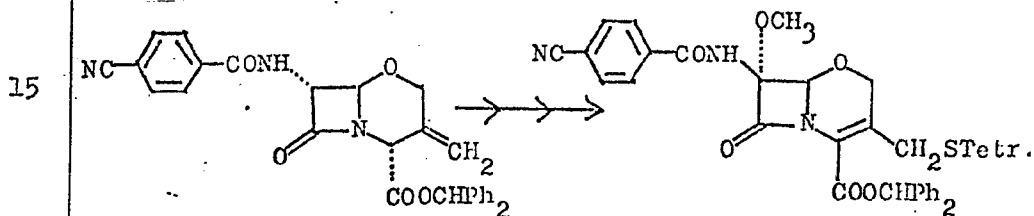
30

1 -V. REACCIONES CONTINUADA

Ejemplo V-1 a 8

Un 7 α -amido-7 β -sin substituir-3-exometilen-1-
 -destia-1-oxacefam se disuelve en diclorometano, se mezcla
 con un reactivo de halogenación y una base en metanol, ob-
 5 teniendo 3-halo-3-halometil-7 α -metoxi-7 β -amido-1-destia-
 -1-oxacefam, bajo las condiciones dadas en la Tabla V. Oca-
 sionalmente, se elimina el átomo de halógeno en 3 con el
 hidrógeno adyacente para obtener el correspondiente com-
 puesto 3-cefem.

10 Más adelante se proporcionan detalles del Ejem-
 plo V-6 para mostrar el procedimiento experimental de ad-
 ción continua, metoxilación y eliminación.



20 A una solución de 246 mg de 7 α -p-cianobenzamido-
 -3-exometilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de dife-
 nilmetilo en 8 ml de diclorometano enfriado a -50°C, se aña-
 de una solución 1,2 M de cloro en tetracloruro de carbono
 (1,47 ml) y la mezcla se agita bajo irradiación con una
 lámpara de wolframio de 300 W durante 7 minutos. A la mez-
 25 cla de reacción que contiene 7 α -(N-cloro-p-cianobenzamido)-
 -3-exometilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de dife-
 nilmetilo, se añade solución 2M de metóxido de litio en me-
 tanol (1,57 ml), se agita a una temperatura comprendida en-
 tre -50°C y -60°C durante 10 minutos, se añaden 0,2 ml de

1 -ácido acético, se vierte la mezcla en agua-hielo y se ex-
trae con diclorometano. Se lava el extracto con solución
acuosa diluida de hidrogenocarbonato de sodio y agua, se
seca, y se evapora obteniendo un residuo que contiene
7 α -cianobenzamido-7 α -metoxi-3-clorometil-1-destia-1-oxa-
5 -3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo. El residuo se di-
suelve en 6 ml de diclorometano, se agita con 100 mg de
1-metiltetrazol-5-mercaptida de sodio y 20 mg bromuro de
tetrabutílamonio en 3 ml de agua a temperatura ambiente du-
rante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en agua-hie-
10 lo, se extrae con diclorometano, se lava con agua, se seca
y se evapora quedando 335 mg de residuo que da 251 mg de
7 β -p-cianobenzamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-iltio)
metil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxilato después de puri-
ficación por cromatografía en gel de sílice.

15

A. EMIGRACION DEL DOBLE ENLACE

Ejemplo A-1

20 A una solución de 100 mg de ácido 7 β -benzamido-
-7 α -metoxi-3-metil-1-destia-1-oxa-2-cefem-4-carboxílico
en 10 ml de acetona se añaden 0,1 ml de trietilamina, y se
deja en reposo la mezcla durante 6 días. Manchas de la mez-
cla de reacción en cromatograma de capa delgada se corres-
ponden con las del ácido 7 β -benzamido-7 α -metoxi-3-metil-
25 -1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico y del material de
partida.

Ejemplo A-2

30 A una solución de 5,0 g de 7 α -benzamido-3,3-me-
tilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo

01038

1 en 25 ml de diclorometano, se añaden 0,5 ml de trietilami-
na, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 80
minutos, se concentra después de adición de una pequeña
cantidad de benceno y se diluye con éter obteniéndose 4,5
5 g de cristales de 7 α -benzamido-3-metil-1-destia-1-oxa-3-
cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (90% de rendimiento).

Esta mezcla de equilibra a temperatura ambiente
durante 15 horas proporcionando 50,8% de isómero Δ^2 , 4,1%
de una mezcla de isómeros Δ^2 y Δ^3 y 38,3% de isómero Δ^3
después de separación cromatográfica.

10

Ejemplo A-3

A una solución de 100 mg de ácido 7 α -benzamido-
-3-metilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxílico en 10 ml de
acetona, se añaden 0,1 ml de trietilamina y se deja en re-
15 poso la mezcla durante 5 días. Manchas de la mezcla de reac-
ción se corresponden con la del ácido 7 α -benzamido-3-metil-
-1-destia-1-oxa-2-cefam-4-carboxílico, del ácido 7 α -benzami-
do-3-metil-1-destia-1-oxa-3-cefam-4-carboxílico, y el mate-
rial de partida.

20

B. SEPARACION DEL GRUPO PROTECTOR DEL CARBOXILO

Ejemplo B-1

A una solución de 960 mg de 7 β -benzamido-7 α -me-
25 toxi-3 α -metil-3 β -acetoxi-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxi-
lato de difenilmetilo en 4 ml de anisol, se añaden 10 ml de
ácido trifluoroacético a 0°C, se agita la mezcla durante 15
minutos y se evapora a presión reducida. El residuo se soli-
30 difica partiendo de una mezcla de éter y n-hexano, obteniéndose

1 dose 470 mg de ácido 7 β -benzamido-7 α -metoxi-3 α -metil-
-3 β -acetoxi-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxílico, en forma
de polvo incoloro (70% de rendimiento).

Punto de fusión 208 - 203°C (descomposición)

5 De un modo semejante, se preparan los siguientes
ácidos carboxílicos libres a partir de los ésteres difenil-
metílicos correspondientes.

Acido 7 β -benzamido-7 α -metoxi-3 α -hidroxi-3 β -
-metil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxílico. Punto de fusión
100 - 105°C (descomposición).

10 Acido 7 α -benzamido-7 α -metoxi-3 α -trifluoroace-
toxi-3 β -metil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxílico, Punto
de fusión 108 - 113°C.

Acido 7 β -benzamido-7 α -metoxi-3-metil-1-destia-
-1-oxa-2-cefam-4-carboxílico, punto de fusión 195 - 198°C.

15

IR: $\sqrt{\text{KBr}}$
máx 3250, 1766, 1742, 1642 cm⁻¹

Acido 7 α -benzamido-3 ξ -cloro-3 ξ -clorometil-1-
-destia-1-oxa-cefam-4 α -carboxílico, punto de fusión 118 -
20 122°C (descomposición).

Ejemplo B-2

25 A una solución de 1,125 g de 7 α -benzamido-3-exo
metilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmeti-
lo en una mezcla de 15 ml de diclorometano y 3,5 ml de ani-
sol, se añade gota a gota una solución de 625 mg de tricloro-
ruro de aluminio en 20 ml de nitrometano a -20°C, con agita-
ción, y la mezcla se agita a una temperatura comprendida en-
30 tre -10 y -20°C durante 30 minutos, bajo atmósfera de nitró-
geno. La mezcla de reacción se vierte en agua-hielo conte-
01038 niendo ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo.

1 La solución de extracto se lava con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y los lavados se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se vuelve a extraer con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora quedando 623 mg de ácido 7 α -benzamido-3-exometilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxílico.

5 De modo semejante, 1,8 g de 7 α -benzamido-3-metil-1-destia-1-oxa-2-cefem-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 25 ml de diclorometano, se solvolizan con 5,8 ml de anisol, 1,026 g de tricloruro de aluminio y 36 ml de nitrometano a -10°C, durante 30 minutos, obteniéndose 935 mg de ácido 7 α -benzamido-3-metil-1-destia-1-oxa-2-cefem-4 α -carboxílico (72,6% de rendimiento).

15 C. PROTECCION Y DESPROTECCION DE AMINO

15 Ejemplo C-1

20 A una solución de 25 mg de 7 α -amino-3-metilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 0,5 ml de diclorometano, se añaden 7 μ l de piridina y 10 μ l de cloruro de benzoílo a -20°C, bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agita durante 1 hora, se vierte en agua-hielo, se agita durante 5 minutos y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se separa, se lava con agua, solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y agua, se seca y se evapora dando 28 mg de 7 α -benzamido-3-metilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo (86% de rendimiento). Este producto es identificado por técnicas de cromatografía de capa delgada y de RMN.

1 Ejemplo C-2

5 A una solución de 94 mg de 7 α -benzamido-3-metilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 4 ml de diclorometano se añaden 32 μ l de piridina y 1,08 ml de una solución (0,37 M) de pentacloruro de fósforo en diclorometano a -40°C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calienta a temperatura ambiente, se agita durante 1 hora, se enfría a -40°C de nuevo, se mezcla con 8 ml de metanol, se calienta a 0°C, se mezcla con 0,8 ml de agua y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en 20 ml de acetato de etilo y se lava con agua. La solución se extrae con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y agua. El extracto acuoso y los lavados reunidos se cubren con acetato de etilo, se ajusta a pH 7,0 y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se evapora, obteniendo 29 mg de 7 α -amino-3-metilen-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo (40% de rendimiento).

10

15

IR: $\begin{matrix} \text{CHCl}_3 \\ \vee \\ \text{máx} \end{matrix}$ 3000, 1770(corta),
1760, 1740 cm^{-1}

20

D. REEMPLAZO Y TRANSFORMACION DE X Y Z

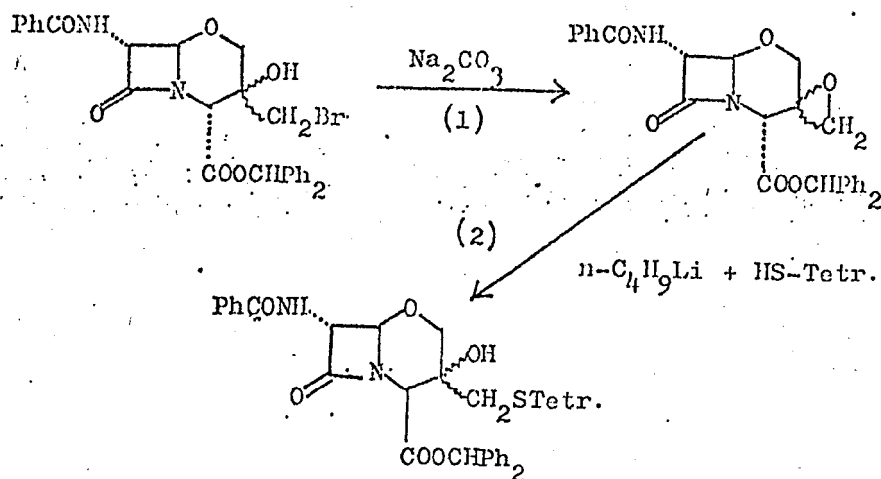
Ejemplo D-1

25

30

01038

1



5

10

(1) A una solución de 108 mg de 7α-benzamido-3ξ-hidroxi-3ξ-bromometil-1-destia-1-oxacefam-4α-carboxilato de difenilmetilo en 5 ml de acetona conteniendo 10% de agua, se añaden 50 mg de carbonato de potasio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se diluye con solución saturada de cloruro de sodio y se extrae con diclorometano. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo (90 mg) se purifica mediante cromatografía de capa delgada sobre placa de gel de sílice (sistema disolvente: benceno + acetato de etilo (2:1)) obteniéndose 40 mg de 7α-benzamido-3,3-epoximetano-1-destia-1-oxacefam-4α-carboxilato de difenilmetilo (isómero A). El estereoisómero B en la posición 3 (56 mg) del producto anterior puede ser obtenido de 140 mg de material de partida, estereoisómero respecto al anterior en posición 3.

15

20

25

30

(2) A una solución de 20 mg de 1-metiltetrazol-5-il-tiol en 2 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,05 ml de una solución (1,5 M) de n-butil litio en hexano, y la mezcla se agita durante 30 minutos, se mezcla con una so-

- 1 -lucción de 56 mg de 7 α -benzamido-3,3-epoximetano-1-destia-
-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo (epímero B)
en 1 ml de tetrahidrofurano, se agita durante 1 hora, se
mezcla con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio
y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con
5 solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sul-
fato de magnesio y se evapora. El residuo se cromatografía
sobre una columna de 1 g de gel de sílice desactivado con
10% de agua. Por elución con una mezcla de benceno y ace-
tato de etilo (9:1) se obtienen 43 mg de 7 α -benzamido-3-
10 -(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil-3-hidroxi-1-destia-1-oxa-
cefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo (epímero B).

Ejemplo D-2

- (1) A una solución de 100 mg de 7 α -benzamido-3 α -
15 -hidroxi-3 β -metil-1-destia-1-oxacefam-4-carboxilato de di-
fenilmetilo en 5 ml de acetato de isopropenilo, se añaden
6 mg de ácido p-toluensulfónico monohidrato, y la mezcla
se calienta a 60°C durante 75 minutos. Después de enfriar
la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de agua-hielo
20 y solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se ex-
trae con diclorometano. La capa orgánica se separa, se la-
va con agua, se seca y se evapora, obteniendo 7 α -benzamido-
-3 α -acetoxi-3 β -metil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato
de difenilmetilo (30,5% de rendimiento).
- (2) El mismo material de partida de (1) puede
25 ser tratado con una mezcla de 1,1 equivalentes de litio-
-diisopropilamida, 1,2 equivalentes de cloruro de acetilo
y 20 partes en volumen de tetrahidrofurano a -40°C duran-
30 te 45 minutos, a -20°C durante 15 minutos, y después a 0°C

1 -durante 20 minutos, o con 1 equivalente de piridina y 1,2 equivalentes de cloruro de acetilo en diclorometano.

(3) A una solución de 52 mg de 7 β -benzamido-7 α -metoxi-3 α -hidroxi-3 β -metil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 1 ml de dioxano, se añade 0,1 ml de anhídrido del ácido trifluoroacético bajo atmósfera de nitrógeno, mientras se enfría con hielo, y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas, se mezcla con 0,3 ml de agua, se agita durante 30 minutos, se diluye con agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora obteniendo 64 mg de 7 β -benzamido-7 α -metoxi-3 α -trifluoroacetoxi-3 β -metil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo, aceitoso.

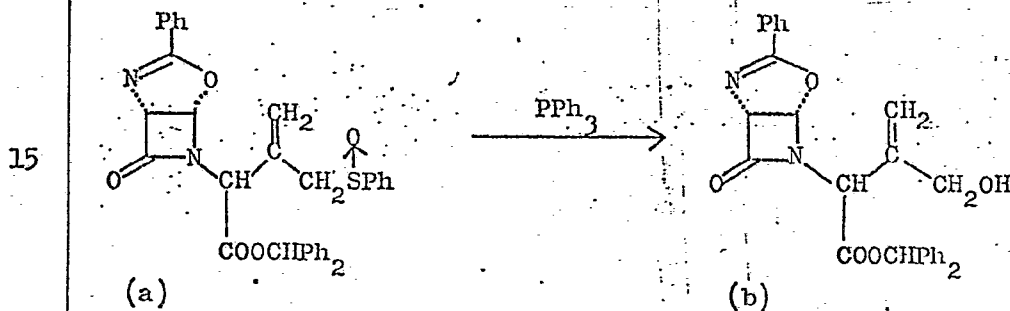
(4) Una solución de 112 mg de 7 α -benzamido-3 ξ -hidroxi-3 ξ -hidroximetil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en una mezcla de 0,5 ml de piridina y 0,3 ml de anhídrido acético, se mantiene a 0°C durante la noche. La mezcla se concentra en vacío, se vierte en agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. La solución de extracto se lava con agua, ácido clorhídrico diluido, solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y agua, se seca y se concentra obteniéndose 54 mg de 7 α -benzamido-3 ξ -hidroxi-3 ξ -acetoximetil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo, en forma de cristales que funden a 118 - 120°C.

(5) A una solución de 350 mg de 7 α -benzamido-3 ξ -hidroxi-3 ξ -hidroximetil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo en 3 ml de diclorometano se añaden 0,078 ml de piridina y 0,075 ml de cloruro de metano-

1 sulfonilo, y la mezcla se agita a 0°C durante 1 hora a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua-hielo, y se extrae con acetato de etilo. La solución de extracto se lava con agua, solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y agua, se seca y se evapora, obteniéndose 370 mg de residuo que proporcionan 145 mg de 7 α -benzamido-3 ξ -hidroxi-3 ξ -metanosulfoniloximetil-1-destia-1-oxacefam-4 α -carboxilato de difenilmetilo por cromatografía sobre gel de sílice.

10 Ejemplos de Referencia

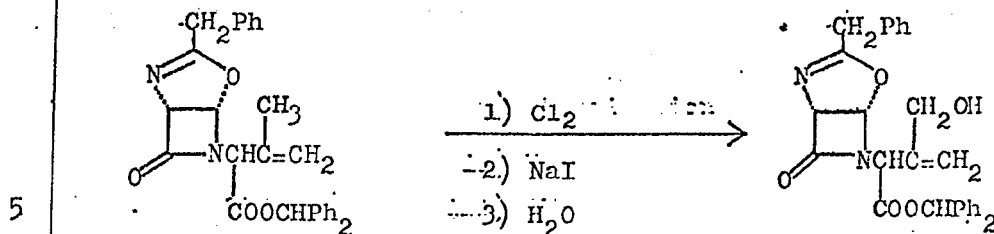
Preparación del material de partida (1)



20 A una solución de 512 mg de Compuesto (a) en una mezcla de 10 ml de benceno y 1 ml de metanol, se añaden 0,4 ml de trifenilfosfina, y la mezcla se agita a 65°C durante 1,5 horas. El residuo se cromatografía sobre una columna de 30 g de gel de sílice que contiene 10% de agua. Por elución con benceno que contiene 20 - 30% de ácido acético se obtienen 202 mg de Compuesto (b).

25 IR : $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ máx 3370, 1782, 1755, 1635 cm^{-1}

RMN : δ_{CDCl_3} 2,50 - 3,35 m1H, 4,18s2H, 5,08s1H, 5,22s1H, 5,28d (3Hz)1H, 5,50s1H, 6,08d(3Hz)1H, 6,93s1H, 7,20 - 8,00 m15H.

1 Preparación del material de partida (2)

(1) A una solución de 4,6 g de 2-[3-bencil-7-
 -oxo-2,6-diaza-4-oxabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-il]-3-metil-
 -3-butenato de difenilmetilo en 70 ml de acetato de etilo,
 10 se añaden 3,8 ml de una solución 2,74 M de ácido clorhídri-
 co en acetato de etilo y 12 ml de una solución 1,47 M de
 cloro en tetracloruro de carbono, y la mezcla se agita a
 temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añaden
 a la mezcla de reacción 80 ml de solución acuosa de tiosul-
 15 fato de sodio al 5%, 3,4 g de hidrogenocarbonato de sodio
 y 240 ml de acetona, y la solución reunida se mantiene a
 temperatura ambiente durante 2,5 horas. El producto se ais-
 la por extracción con acetato de etilo, se seca sobre sul-
 fato de sodio y se evapora obteniendo 3,33 g de 2-[3-ben-
 20 cil-7-oxo-2,6-diaza-4-oxa-biciclo[3.2.0]hept-2-en-6-il]-3-
 -clorometil-3-butenato de difenilmetilo, punto de fusión
 82-83°C.

(2) Este se disuelve en 25 ml de acetona, se mez-
 25 cla con 3,3 g de yoduro de sodio, y se mantiene a tempera-
 tura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se con-
 centra para separar la acetona y se extrae con acetato de
 etilo. El extracto se lava con solución acuosa al 5% de
 tiosulfato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de sodio
 y se evapora quedando 3,0 g del yoduro correspondiente.

1 (3) A una solución de 1,59 g del residuo obtenido en (2) en una mezcla de 13 ml de sulfóxido de dimetilo y 3 ml de agua, se añaden 0,77 g de óxido cúprico, y la mezcla se agita a 39°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra para separar los sólidos y se extrae con acetato de etilo. La solución de extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora obteniéndose 0,35 g de 2- $\sqrt{3}$ -bencil-7-oxo-2,6-diaza-4-oxabicyclo $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-en-6-il $\sqrt{7}$ -3-hidroximetil-3-butenoato de difenilmetilo. Punto de fusión 40-55°C.

10

Explicación de las abreviaturas de las Tablas

-Ph = fenilo

-STetr = 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo

-C₆H₄NO₂-p = p-nitrofenilo

15 -C₆H₄CH₃-p = p-tolilo

-C₆H₄CN-p = p-cianofenilo

-C₆H₄Cl-p = p-clorofenilo

-Bu-t = butilo terciario

-OAc = acetoxi

20 ----- entre X y Z = CH₂X y Z tomados en conjunto representan metileno.

----- O ----- entre X y Z = X y Z representan epoxi.

A = amino o amino substituido en lugar de R¹CONH

Wt = peso del material de partida

25 =CH₂ = peso del compuesto 3-exometileno de partida

EtOAc = acetato de etilo

THF = tetrahidrofurano

DMF = N,N-dimetilformamida

C-H₂SO₄ = H₂SO₄ concentrado

30

1 — Et O = éter dietílico
₂
 t-BuOCl = hipoclorito de terc-butilo.
 eq = equivalente
 br = ancho
 DEN = 1,5-diazabicyclo[3.4.0]noneno-5

5 (CH₂)₅NH = piperidina
 Temp = temperatura de reacción

ta = temperatura ambiente

refluj = temperatura de reflujo

hr = hora

10 h ∇ = irradiación luminosa

Δ^2 ó Δ^3 para Z = un doble enlace en 2(3) ó 3(4) presente en lugar del grupo eliminable en posición 3.

15

20

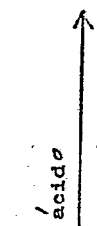
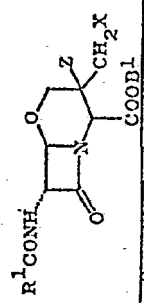
25

30

1
5
10
15
20
25
30

Tabla I Ciclización (1)

| No. | R ¹ | B ¹ | X | Z | Wt (mg) | Disolvente (ml) | Acido (ml) | Temp (°C) | Tiempo (hr) | Rendimiento % | Notas |
|-----|----------------|--------------------|---------|-----|---------|--|---|-----------|-------------|---------------|------------------------------|
| 1. | -Ph | -CHPh ₂ | | | 50 | EtOAc (2,3) | CF ₃ SO ₃ H (0,35) | ta | 7/4 | >80 | |
| 2. | " | " | | | 50 | " (2,4) | CH ₃ SO ₃ H (0,35) | " | 2 | ~10 | |
| 3. | " | " | | | 50 | THF (4) | e-H ₂ SO ₄ (0,5) | " | 1 | <70 | |
| 4. | " | " | | | 50 | C ₆ H ₆ (4) | " (0.05) | " | 1 | 30 | |
| 5. | " | " | | | 50 | CH ₂ Cl ₂ (2) | SiO ₂ (100mg) HClO ₄ (2) | " | 3 | 70 | |
| 6. | " | " | | | 50 | " (2) | Amberlyst 15 | " | 1 | 60 | |
| 7. | " | " | | | 50 | THF (2) | SiO ₂ (100mg) H ₃ PO ₄ (2) | " | 15 | 70 | |
| 8. | " | " | | | 37 | CH ₂ Cl ₂ (1) | HF ₃ Et ₂ O (4) | " | 2 | 13 | |
| 9. | " | " | -O- | | 97 | " (1) | " (10) | " | 0,5 | 48 | |
| 10. | " | " | -Cl | -OH | 293 | " (4) | " (1) | 5 | 1/4 | 266 | Mezcla de estereoisómeros |
| 11. | " | " | -Stetr. | " | 186 | CH ₂ Cl ₂ (3,5) Et ₂ O (6,4) | " (4) | ta | 2,75 | 175 | " |
| 12. | " | " | -H | -Br | 100 | CH ₂ Cl ₂ (5) | " (1) | " | 3 | 84 | |
| 13. | " | " | -OH | -OH | 10880 | Et ₂ O (300) | " (75) | " | 3,5 | 15 (r) | crudo |
| 14. | " | " | -H | " | 15900 | CH ₂ Cl ₂ (100) Et ₂ O (210) | " (100) | " | 3 | 11,15 (r) | dos estereoisómeros aislados |
| 15. | " | " | " | " | 200 | CH ₂ Cl ₂ (8) | CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ H (5mg) | " | 2 | 110 | 55 |
| 16. | " | " | -Br | " | 50 | CHCl ₃ (4) | HF ₃ Et ₂ O (1) | " | 3 | 11 | 32 |
| 17. | " | " | " | " | 88 | " (4) | " (1) | " | 3 | 24 | 27 |

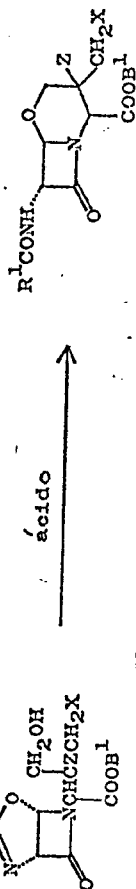


ácido

X

Tabla I Ciclización (2)

| No. | R ¹ | B ¹ | X | Z | Wt (mg) | Disolvente (ml) | Acido (ml) | Temp. (°C) | Temp. po (hr) | Rendimiento mg | % |
|-----|---|---------------------|----|---|---------|---|---|------------|---------------|----------------|-----|
| 18. | -C ₆ H ₄ NO ₂ -p | -CHPh ₂ | == | | 452 | EtOAc(2,5) CH ₂ Cl ₂ (2,5) | BF ₃ Et ₂ O(5) | ta | 1 | 423 | 102 |
| 19. | -C ₆ H ₄ CH ₃ -p | " | " | " | 491 | EtOAc(10) | " (6,3) | " | 1,5 | 299 | 62 |
| 20. | -C ₆ H ₄ CN-p | " | " | " | 101 | " (2) | " (1) | " | 3/4 | 47 | 47 |
| 21. | -C ₆ H ₄ Cl-p | " | " | " | 116 | " (2) | " (1) | " | 1 | 104 | 90 |
| 22. | -CH ₂ Ph | -Bu-t | " | " | 1371 | EtOAc(16) CH ₂ Cl ₂ (15) | " (23) | " | 4/3 | 1019 | 74 |
| 23. | " | " | " | " | 732 | EtOAc(7) | " (13) | " | 3/4 | 411 | 56 |
| 24. | " | -CHPh ₂ | " | " | 1180 | CH ₂ Cl ₂ (12) | CuSO ₄ (1,25) | reflujo | 1 | 1030 | 90 |
| 25. | " | -CH ₂ Ph | " | " | 155 | EtOAc(1,8) | 0,1N BF ₃ Et ₂ O/ EtOAc(300) | ta | 7/6 | 98 | 72 |
| 26. | " | " | " | " | 81 | " (1,2) | SnCl ₄ (400) | " | 3 | 25 | 31 |
| 27. | " | " | " | " | 4030 | " (50) | BF ₃ Et ₂ O(62) | " | 1 | 1880 | 47 |
| 28. | " | " | " | " | 390 | " (10) | " (3) | " | 3 | 255 | 65 |
| 29. | " | " | " | " | 657 | CH ₂ Cl ₂ (6) EtOAc(6) | " (11) | " | 7/6 | 518 | 79 |
| 30. | " | -CHPh ₂ | " | " | 4750 | CH ₂ Cl ₂ (100) | CuSO ₄ (6,48g) | reflujo | 5/4 | 2640 | 56 |
| 31. | -CH ₂ Oph | " | " | " | 130 | CHCl ₃ (2) | BF ₃ Et ₂ O(2) | ta | 1/4 | 20 | 15 |
| 32. | " | -CH ₂ Ph | " | " | 169 | CH ₂ Cl ₂ (1,7) | CuSO ₄ (169mg) | 40 | 3,5 | 78 | 46 |

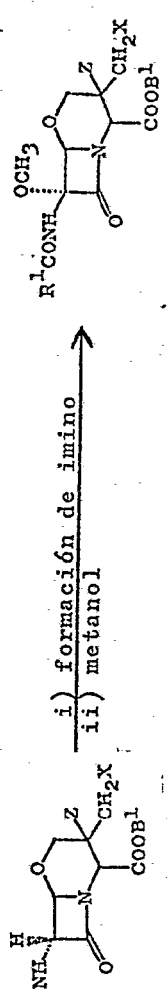


30 25 20 15 10 5 1

10

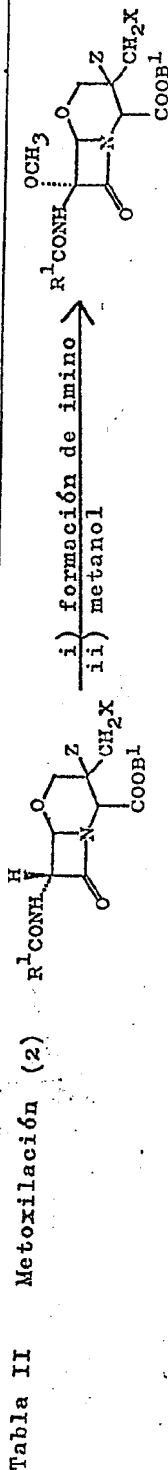
30 25 20 15 10 5 1

Tabla II Metoxilación (1)



| No. | R ¹ | B ¹ | X | Z | Wt. (mg) | Disolvente (ml) | Reactivo (ml) | Temp. (°C) | Tiempo (hr) | Rendimiento | | Identificado des- pues de modificar a |
|-----|----------------|---------------------|-----|----------------|----------|---------------------------------------|---|------------|-------------|-------------|----|---------------------------------------|
| | | | | | | | | | | hr | % | |
| 1. | -Ph | -CH ₂ Ph | -Cl | -Cl | 504 | CH ₂ Cl ₂ (5) | 0,92N-Cl ₂ /CCl ₄ (2,49) 2N-LiOCH ₃ (2,69) | -50 | 1/4 | 276 | 48 | Z=Δ ³ |
| 2. | " | " | " | " | 47 | " (1,5) | t-BuOCl (0,046) LiOCH ₃ (2,54) | " | 1/3 | 46 | -- | |
| 3. | " | " | " | Δ ³ | 93 | " (10) | 2N-Br ₂ (2ul) t-BuOCl (30ul) 2N-LiOCH ₃ (0,14) | -25 | 1/3 | 41 | 42 | |
| 4. | " | -CHPh ₂ | " | -Cl | 141 | " (2,1) | 1,1N-Cl ₂ /CCl ₄ (0,27) 1,2N-Nr(OCH ₃) ₂ (0,8) | " | 1/6 | -- | -- | |
| 5. | " | " | -H | -αOH | 486 | " (20) | t-BuOCl (0,15) 2N-LiOCH ₃ (1,1) | -50 | 1/4 | 250 | 48 | |
| 6. | " | " | " | -αOAc | 1310 | " (54) | t-BuOCl (0,4) 2N-LiOCH ₃ (3) | " | 1/4 | 980 | 71 | |
| 7. | " | " | -Cl | -Cl | 47 | " (1,5) | t-BuOCl (1,5 eq) 2N-LiOCH ₃ (2 eq) | " | 1/3 | -- | -- | Z=Δ ³ |
| 8. | " | " | " | " | 300 | " (5) | 1,1N-Cl ₂ /CCl ₄ (0,76) 1,3N-Nr(OCH ₃) ₂ (1,69) | -30 | 1/4 | 124 | -- | |
| 9. | " | " | -Br | -Br | 187 | " (1) | t-BuOCl (0,046) 2N-LiOCH ₃ (0,17) | " | 1 | -- | -- | Z=Δ ³ , X=STetr. |
| 10. | " | " | " | " | 157 | " (2,4) | 1,1N-Cl ₂ /CCl ₄ (0,4) 1,3N-Nr(OCH ₃) ₂ (1,1) | -15 | 1/6 | -- | -- | |
| 11. | " | " | -H | Δ ³ | 1360 | " (30) | t-BuOCl (0,51) 2N-LiOCH ₃ (2,1) | -30 | 3/4 | 1140 | -- | |
| 12. | " | " | -Cl | " | 127 | THF (7,6) DMF (0,6) | t-BuOCl (0,05) 2N-LiOCH ₃ (0,23) | -50 | 1/5 | 34 | 30 | |
| 13. | " | " | " | " | 272 | CH ₂ Cl ₂ (5,5) | t-BuOCl (0,093) 2N-LiOCH ₃ (0,35) | -40 | 1/4 | 300 | -- | |
| 14. | " | " | -Br | " | 195 | " | t-BuOCl (0,05) 2N-LiOCH ₃ (0,2) | -30 | 1 | -- | -- | Z=Δ ³ , X=STetr. |

30 25 20 15 10 5 1

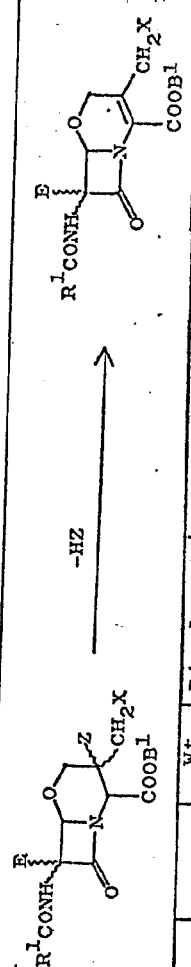


| No. | R ¹ | B ¹ | X | Z | Wt (mg) | Disolvente (ml) | Reactivo (ml) | Temp (°C) | Tiempo (hr) | Reacido | | Identificado después de modificar a |
|-----|---|---------------------|-----|-----|---------|--|---|-----------|-------------|---------|----------|-------------------------------------|
| | | | | | | | | | | Wt (mg) | Vol (ml) | |
| 15. | -C ₆ H ₄ Cl-p | -CHPh ₂ | -Cl | -Cl | 106 | CH ₂ Cl ₂ (6) | 1,2N-Cl ₂ /CCl ₄ (0,35) 2N-LiOCl ₃ (0,55) | -60 | 1/6 | -- | -- | Z=A ³ , X=Stetr. |
| 16. | -C ₆ H ₄ CN-p | " | " | " | 246 | " (8) | 1,2N-Cl ₂ /CCl ₄ (0,98) 2N-LiOCl ₃ (1,57) | " | 1/6 | -- | -- | " " |
| 17. | -C ₆ H ₄ NO ₂ -p | " | " | " | 100 | " (2) | 1,2N-Cl ₂ /CCl ₄ (0,34) 2N-LiOCl ₃ (0,48) | -50 | 1/6 | 47 | 42 | " |
| 18. | -C ₆ H ₄ CH ₃ -p | " | " | " | 439 | " (10) | 1,2N-Cl ₂ /CCl ₄ (1,4) 2N-LiOCl ₃ (2,3) | -55 | 1/6 | 391 | 79 | " |
| 19. | -CH ₂ Ph | -D ₄ -t | " | " | 76 | " (2) | 1,2N-Cl ₂ /CCl ₄ (0,15) 2N-LiOCl ₃ (0,34) | -50 | 1/6 | 74 | -- | " |
| 20. | " | -CH ₂ Ph | " | " | 222 | " (4,4) | 1,2N-Cl ₂ /CCl ₄ (0,95) 2N-LiOCl ₃ (1,36) | -75 | 1/4 | 193 | 75 | " |
| 21. | " | -CHPh ₂ | " | " | 101 | " (1) | 0,8N-Cl ₂ /CCl ₄ (0,56) 2N-LiOCl ₃ (0,52) | -50 | 1/6 | 95 | 83 | " |
| 22. | " | " | " | " | 78 | THF (3) CH ₂ Cl ₂ (2) | t-BuOCl (0,026) 2N-LiOCl ₃ (0,1) | -35 | 1/4 | 81 | 95 | " |
| 23. | " | " | " | " | 90 | CH ₂ Cl ₂ (2) | t-BuOCl (0,02) 2N-LiOCl ₃ (0,09) | -20 | 1/12 | 54 | 58 | " |
| 24. | Λ-NH ₂ - | " | " | " | 100 | " (4) | t-BuOCl (0,02) 2N-LiOCl ₃ (0,08) | -50 | 1/12 | 82 | -- | " |

30 25 20 15 10 5 1

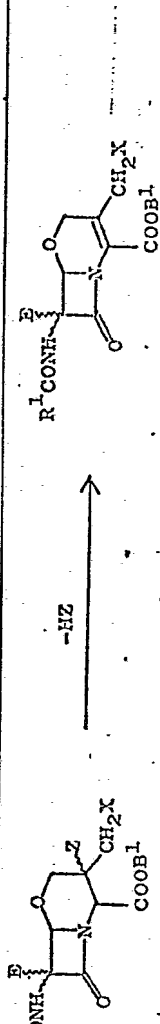
Tabla IV Eliminación (1)

| No. | R ¹ | B ¹ | X | Z | E | Wt (mg) | Disolvente (ml) | Reactivo (ml) | Temp (°C) | Tiempo (hr) | Muestra | | Notas |
|-----|----------------|---------------------|--------|---------------------|--------------------|----------------------------|--|--|-----------|-------------|--------------|----------|--------------------------------------|
| | | | | | | | | | | | mg | % | |
| 1. | -Ph | -H | -H | -OH | -OCH ₃ | 206 | CH ₂ Cl ₂ (5) | CH ₃ SO ₂ Cl C ₅ H ₅ N | 0 | 1 | -- | -- | |
| 2. | " | -CH ₂ Ph | -Cl | -OH | -βH | 1000 | THF (20) | SOCl ₂ (905) C ₅ H ₅ N (825) | ta | 63 | 688 | 71 | |
| 3. | " | " | " | -βOH | " | 200 | CH ₂ Cl ₂ (4) | SOCl ₂ (163) C ₅ H ₅ N (182) | " | 2,5 | 100 | -- | |
| 4. | " | " | " | -Cl | " | 50 | " (2) | 2N-LiOCH ₃ /CH ₃ OH (0,2 ml) | -50 | 1/3 | 45 | 97 | |
| 5. | " | " | -Br | -Br | " | 300 (=CH ₂) | " (5) | DMX (97) | ta | 1/3 | 272 | 76 | |
| 6. | " | " | -STetr | -OH | " | 144 | " (2,2) | SOCl ₂ (60) C ₅ H ₅ N (133) | 0 ta | 3/4 1 | 98 | -- | |
| 7. | " | " | " | -Br | " | 452 | " (10) | (CH ₂) ₅ NH (1060) | 0 | 3 | 234 | 48 | |
| 8. | " | -CHPh ₂ | -H | -βOH | " | 200 | " (10) | t-ImCONCO (131) | ta | (5 días) | 88 | 46 | |
| 9. | " | " | " | -αOH | " | 1929 | " (10) | SOCl ₂ (433) C ₅ H ₅ N (1050) | " | 3/4 | 627 | 34 | |
| 10. | " | " | " | -βOH | " | 97 | CH ₂ Cl ₂ (2) DMF (0,001) | SUCl ₂ (29) C ₅ H ₅ N (65) | " | 4/5 | 91 | -- | |
| 11. | " | " | " | " | " | 973 | CH ₂ Cl ₂ (20) | POCl ₃ (367) C ₅ H ₅ N (971) | " | 40 | 296 | -- | |
| 12. | " | " | " | -OH | " | 15000 | " (100) | SOCl ₂ (3000) C ₅ H ₅ N (6800) | 0 ta | 5/4 2/4 | 2650 1050 | 25 11 | Z=Δ ³ Z=Δ ² |
| 13. | " | " | " | -OCOCF ₃ | -αOCH ₃ | 103 (X=OH) | C ₅ H ₅ N (1) | (CF ₃ CO) ₂ O (300) | ta | 2/3 | 121 | -- | |
| 14. | " | " | -Cl | -OH | -βH | 483 | CH ₂ Cl ₂ (5) | SOCl ₂ (300) α-CH ₂ C ₅ H ₇ N (800) | " | 2,5 | 252 | 52 | |
| 15. | " | " | " | -Cl | " | 519 (=CH ₂) | " (5) | DMX (140) | -20 | 10 | 484 | 86 | |
| 16. | " | " | " | " | -αOCH ₃ | 300 | " (6) | 2N-LiOCH ₃ /CH ₃ OH (1,2 ml) | -50 | 1/6 | 193 | 69 | |
| 17. | " | " | " | " | " | 141 | " (2) | 2N-LiOCH ₃ /CH ₃ OH (0,2 ml) | -25 | 1/6 | 119 | 78 | |



30 25 20 15 10 5 1

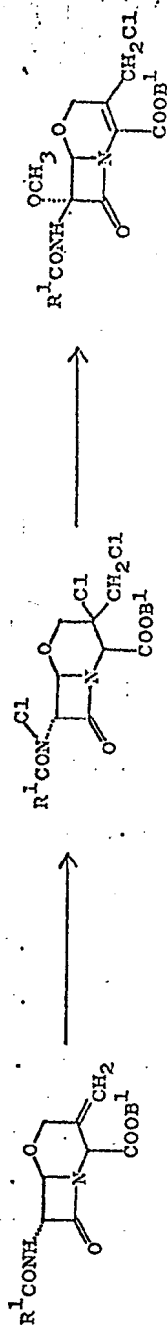
Tabla IV Eliminación (2)



| No. | R ¹ | B ¹ | X | Z | E | Wt (mg) | Disolvente (ml) | Reactivo (μl) | Temp (°C) | Tiempo (hr) | Rendimiento | | Notas |
|-----|---|---------------------|--------|-----|--------------------|--------------------------|--|--|-----------|-------------|-------------|----|------------------------|
| | | | | | | | | | | | mg | % | |
| 18. | -Ph | -CHPh ₂ | -Br | -βH | -βH | 157 (=CH ₂) | CH ₂ Cl ₂ (0,5) | DBN(20) | -20 | 1/2 | 135 | 76 | |
| 19. | " | " | " | " | " | 142 (=CH ₂) | (CH ₂) ₂ CO (1,5) | NaStetr(90) | ta | 15 | 115 | -- | X-Stetr en el producto |
| 20. | " | " | -STetr | -OH | " | 182 | CH ₂ Cl ₂ (5) | SOCl ₂ (300) C ₂ H ₅ N (600) | " | 2,5 | 175 | -- | |
| 21. | -C ₆ H ₄ CH ₃ -p | " | " | -Cl | -αOCH ₃ | 150 | " (2) | (CH ₂) ₅ NH (40) | 0 | 1/3 | 102 | 72 | |
| 22. | -C ₆ H ₄ NO ₂ -p | " | " | " | " | 72 | " (2) | " (20) | " | 1/3 | 55 | 81 | |
| 23. | -C ₆ H ₄ CN-p | " | " | " | " | 83 | " (2) | " (15) | " | 1/3 | 64 | 82 | |
| 24. | -C ₆ H ₄ Cl-p | " | " | " | " | 96 | " (6) | 2N-LiOCH ₃ /CH ₃ OH (0,5ml) | -50 | 1/3 | 78 | 87 | |
| 25. | -CH ₂ Ph | -CH ₂ Ph | -Cl | " | -βH | 205 (=CH ₂) | " (4) | (CH ₂) ₅ NH (80) | 0 | 2,5 | 145 | 65 | |
| 26. | " | " | -STetr | " | -αOCH ₃ | 215 | " (4) | 2N-LiOCH ₃ /CH ₃ OH (0,9ml) | -50 | 1/4 | 160 | 70 | |
| 27. | " | -CHPh ₂ | -Cl | " | " | 210 | " (5) | (CH ₂) ₅ NH | 10 | 1/2 | 104 | 53 | |
| 28. | " | " | " | " | -βH | 2960 (=CH ₂) | " (30) | " (660) | -10 | 1 | 2420 | 76 | |
| 29. | " | " | " | " | " | 705 (=CH ₂) | " (7) | " (160) | -15 | 2/3 | 586 | 78 | |
| 30. | " | " | -STetr | " | -αOCH ₃ | 123 | " (6) | 2N-LiOCH ₃ /CH ₃ OH (0,6ml) | -50 | 1/6 | 87 | 67 | |
| 31. | -CH ₂ OPh | -CH ₂ Ph | -Cl | " | -βH | 68 (=CH ₂) | " (1,4) | (CH ₂) ₅ NH (16) | 0 | 0,5 | 39 | 54 | |
| 32. | -CHPh COOCHPh ₂ | -CHPh ₂ | " | " | -αOCH ₃ | 60 | " (2) | 2N-NaOCH ₃ /CH ₃ OH (0,2) | -50 | 1/3 | 51 | 81 | |

1
5
10
15
20
25
30

Tabla V Proceso continuo



| No. | R ¹ | B ¹ | wt (mg) | CH ₂ Cl ₂ (ml) | Cl ₂ /CCl ₄ (N:ml) | Temp (°C) | Tiempo (min) | 2N-LiOCH ₃ /CH ₂ OH(μl) | Temp (°C) | Tiempo Rendimiento | | Notas |
|-----|---|---------------------|---------|--------------------------------------|--|-----------|--------------|---|-----------|--------------------|--------|---|
| | | | | | | | | | | (min) | mc % | |
| 1. | -CH ₂ Ph | -CH ₂ Ph | 222. | 4,4 | 1,22; 1,43 | -54 | 10(hv) | 1360 | -75 | 10 | 193 75 | Cambio parcial CH ₃ - éster |
| 2. | -Ph | -CHPh ₂ | 504 | 5 | 0,92; 3,74 | 0 | 90 | 2690 | -50 | " | 276 48 | |
| 3. | -CH ₂ Ph | " | 101 | 1 | 0,8; 0,837 | -25 | 120 | 520 | " | " | 95 83 | |
| 4. | -C ₆ H ₄ NO ₂ -p | " | 100 | 2 | 1,2; 0,515 | -50 | 20(hv) | 483 | " | " | 47 42 | |
| 5. | -C ₆ H ₄ CH ₃ -p | " | 439 | 10 | 1,2; 2,4 | " | 10(hv) | 2300 | " | 5 | 391 79 | |
| 6. | -C ₆ H ₄ CN-p | " | 246 | 8 | 1,2 1,47 | " | 7(hv) | 1570 | " | 10 | 251 -- | identificado como 3-CH ₂ Stetr |
| 7. | -C ₆ H ₄ Cl-p | " | 106 | 6 | 1,2 0,53 | " | 15(hv) | 550 | " | " | 65 -- | " |

30 25 20 15 10 5 1

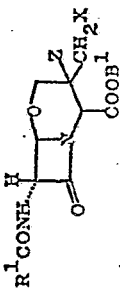


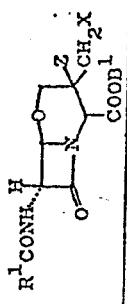
Tabla VI (1)

Constantes físicas de

| No. | R ¹ | B ¹ | X | Z | P.F (°C) | IR: ν C-Cl, 3 cm ⁻¹ máx | RMN: δ CDCl ₃ (Valores Hz muestran constantes de copulación) |
|-----|----------------|---------------------|--------|----------------|----------|---|---|
| 1 | -Ph | -H | | | --- | 2350, 1670, 1660, 1600, 1580. | 4,36s2H, 5,1s2H, 5,3brs2H, 7,7-8,0m5H (CDCl ₃ +CD ₃ OH) |
| 2 | " | " | -Cl | -Cl | 118-122 | 2350, 1778, 1768, 1647, 1605, 1578, 1530. | 4,08s2H, 4,65s1H, 5,00d (SHz) 1H, 5,37s1H, 7,7-8,2m5H, 9,37d (SHz) 1H. |
| 3 | " | " | -Br | -Br | --- | --- | (3,83d+4,93d) ABq (13Hz) 2H, (3,9d+4,2d) ABq (10Hz) 2H, 4,8s1H, 5,15s1H, 5,35s1H, 7,2-8,1m5H (CD ₃ SOCD ₂). |
| 4 | " | " | -H | A ² | --- | 3000, 1775, 1725, 1660. | 1,62d (1H) 3H, 4,75brs1H, 4,97d (SHz) 1H, 5,33s1H, 6,24brs1H, 7,14-8,07m5H. |
| 5 | " | " | -H | A ³ | --- | --- | --- |
| 6 | " | -CH ₂ Ph | -Cl | -Cl | --- | 3430, 1781, 1730, 1670. | 3,52d+3,80d (12Hz) ABq 2H, (3,93d+4,28d) (12Hz) ABq 2H, 4,85s1H, 5,01d (7Hz) 1H, 5,20s2H, 5,41s1H, 7-8m11H. |
| 7 | " | " | -Br | -Br | --- | --- | no separado |
| 8 | " | " | -H | A ³ | 208-212 | 3440, 1785, 1720, 1665. | 2,00s3H, 4,37s2H, 5,07s1H, 5,10d (SHz) 1H, 5,35s1H, 7,2-8,0m10H. |
| 9 | " | " | -Cl | " | 186-188 | 3250, 1771, 1729, 1663 (NuJol). | 4,75s2H, 4,60s2H, 4,93d (S: 1Hz) 1H, 5,33d (1Hz) 1H, 5,30s2H, 8,1-7,2m10H, 9,42d (S: 1Hz) 1H (CD ₃ SOCD ₂). |
| 10 | " | " | -Br | " | 165-169 | 3275, 1780, 1742, 1647. | 4,48s2H, 4,63s2H, 4,97d (S: 1Hz) 1H, 5,32d (1Hz) 1H, 5,36s2H, 7,7-8,0m10H, 9,40d (SHz) 1H (CD ₃ SOCD ₂). |
| 11 | " | " | -STetr | " | 186-189 | 3430, 1791, 1724, 1675, 1634, 1584. | 3,81s3H, 4,20ABq (13Hz) 2H, 4,55s2H, 4,93d1H, 5,05s1H, 5,27s2H, 7,22-7,6m9H, 7,7-7,85m2H. |
| 12 | " | -CHPh ₂ | -H | -OH | --- | 3385an, 1775an (NuJol). | 1,40s3H, 3,42d (1,1,5Hz) 1H, 3,85d (1,1,5Hz) 1H, 4,35s1H, 4,75d (SHz) 1H, 5,27s1H, 5,67s1H, 6,77s1H, 9,08d (SHz) 1H, 7,1-7,2m, 7,7-7,9m15H. |
| 13 | " | " | " | " | 207-209 | 3530, 3320, 1783, 1753, 1745, 1723, 1638 (NuJol). | 0,83s3H, 3,47s1H, 3,73s1H, 4,30s1H, 4,88d (SHz) 1H, 5,25s1H, 5,62s1H, 6,80s1H, 7,1-7,6, 7,7-7,9m15H, 9,07d (SHz) 1H. |
| 14 | " | " | " | -αOCOOH | --- | 3430, 1780, 1745, 1660. | 1,43s3H, 1,77s3H, (3,45d+4,20d) ABq (11Hz) 2H, 5,03d (SHz) 1H, 5,20s1H, 5,42s1H, 6,93d (SHz) 1H, 7,00s3H, 7,2-7,9m15H. |
| 15 | " | " | " | -Br | --- | 3430, 1793, 1749, 1679. | 1,79s3H, (3,82d+4,52d) ABq (11Hz) 2H, 4,77s1H, 5,05d (SHz) 1H, 5,47s1H, 6,93s1H, 7,1-7,9m15H. |
| 16 | " | " | " | | --- | 1777, 1745, 1666. | 4,27s2H, 5,03d (SHz) 1H, 5,23s1H, 5,37s2H, 5,42s1H, 6,93s1H, 11,7, 12d (SHz) 1H, 7,2-7,9m15H. |
| 17 | " | " | " | -O- | --- | 1730, 1740, 1675. | 2,72+3,06ABq (4Hz) 2H, (3,40+4,10) ABq (12Hz) 2H, 4,30s1H, 5,03d (7Hz) 1H, 5,40s1H, 6,95s1H, 7,1-7,5m15H, 7,7-7,9m2H. |
| 18 | " | " | " | " | --- | 1780, 1745, 1680. | (2,88+3,28) ABq (0Hz) 2H, (3,40+4,15) ABq (12Hz) 2H, 4,47s5s1H, 5,10d (SHz) 1H, 5,45s1H, 5,98s1H, 7,3-7,6m13H, 7,7-7,9m2H. |

30 25 20 15 10 5 1

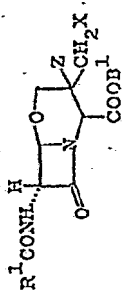
Tabla VI (2) Constantes físicas de



| No. | R ¹ | B ¹ | X | Z | P.F. (°C) | IR: ν _{max} cm ⁻¹ | RMN: δ ppm | (Valores Hz muestran constantes de copulación) |
|-----|--|---------------------------------|----------------------------------|----------------|-----------|---------------------------------------|---|---|
| 19 | -Ph | -C ₁₀ H ₇ | -OH | -OH | --- | --- | 3, 11d+3, 45d | ABq (12Hz) 2H, 3, 83s2H, 4, 66s1H, 5, 1d (7Hz) |
| 20 | " | " | -OAc | -OH | 118-120 | 3200, 1760, 1740, 1635 (NaAc) | 11, 5, 4s1H, 5, 2s1H, 7, 1-8, 0m15H | (CDCl ₃ -CD ₃ OD) |
| 21 | " | " | -O ₃ SCH ₃ | " | --- | --- | 11, 6, 9s1H, 7, 2-8, 1m15H | 1, 8s3H, 3, 86brs4H, 4, 53s1H, 5, 01d (8Hz) 1H, 5, 36s1H, 6, 06s |
| 22 | " | " | -H | Δ ³ | 144-146 | 3440, 1782, 1722, 1663 | 3, 75s2H, 3, 83br4H, 4, 75s1H, 5, 06d (7Hz) 1H, 5, 36s1H, 6, 88s1H, 7, 8m15H | |
| 23 | " | " | -Cl | -OH | --- | 3550an, 3450-3200, 1782, 1745, 1670 | 1, 92s3H, 4, 23s2H, 4, 90s1H, 5, 07d (8Hz) 1H, 6, 88s1H, 7, 1-8, 0m16H | |
| 24 | " | " | " | " | --- | 3550, 3450-3200, 1780, 1740, 1665 | 3, 87s2H, 3, 98s2H, 4, 93s1H, 4, 97d (8Hz) 1H, 5, 40s1H, 6, 97s | |
| 25 | " | " | -Cl | -Cl | --- | --- | 11, 7, 23-7, 6m13H, 7, 7-7, 9m2H | (3, 08+3, 38) ABq (12Hz) 2H, 3, 83brs2H, 4, 78s1H, 5, 10d (7Hz) |
| 26 | " | " | -SCH ₃ | " | --- | --- | 11, 5, 245s1H, 6, 93s1H, 7, 2-5-7, 58m13H, 7, 7-7, 9m2H | (3, 37d+3, 69d) ABq (12Hz) ABq (12Hz) 2H, (3, 83brs2H, 4, 78s1H, 5, 00s |
| 27 | " | " | -Stetr | -OH | --- | --- | 11, 5, 08d (7Hz) 1H, 5, 38s1H, 6, 93s1H, 7, 02d (7Hz) 1H, 7-8m15H | 2, 0s3H, (3, 01d+3, 34d) ABq (12Hz) 2H, (3, 83brs2H, 4, 78s1H, 5, 00s |
| 28 | " | " | -Cl | Δ ³ | 120-128 | 3375, 1790, 1728, 1670 | 3, 37s1H, 4, 81H, 5, 18s1H, 6, 57s1H, 6, 8-7, 6m15H | 9CD: Rf=0, 57 y 0, 63 (para cada isomero en 3) |
| 29 | " | " | -Stetr | " | 203-205 | 3450, 1792, 1725, 1680 | 1, 1-8, 0m16H | (SiO ₂ /PhH+EtOAc (1:1)) |
| 30 | " | " | -Hr | -OH | --- | 3600-3150, 1780, 1740, 1670 | 3, 77s1H, 4, 20s2H, 4, 57s2H, 4, 90d (7Hz) 1H, 5, 07s1H, 6, 93s1H | |
| 31 | " | " | " | " | --- | 3550, 3440-3150, 1780, 1745, 1675 | 11, 5, 43s1H, 6, 07s1H, 7, 2-7, 6m13H, 7, 17-8, 2m2H | (2, 93+3, 28) ABq (11Hz) 2H, 4, 57brs2H, 4, 92s1H, 5, 12d (7Hz) |
| 32 | " | " | " | -Br | --- | 3450, 1788, 1740, 1673 | 11, 7, 3-7, 5m13H, 7, 8-7, 9m2H | 3, 78s2H, 3, 97s2H, 5, 02s1H, 5, 02d (7Hz) 1H, 5, 40s1H, 7, 03s |
| 33 | " | " | " | Δ ³ | --- | 3400, 1790, 1727, 1668 | 11, 6, 90s1H, 7, 12-7, 9m16H | (3, 30d+3, 60d) (12Hz) ABq (12Hz) 2H, (3, 87d+4, 13d) ABq (12Hz) 2H, 5, 0 |
| 34 | -C ₆ H ₄ CH ₃ P | " | " | " | 187-188 | 1775, 1743, 1668 | 4, 10d+4, 27d) ABq (7Hz) 2H, 4, 93brs2H, 5, 00s1H, 5, 00d (7Hz) | |
| 35 | -C ₆ H ₄ Cl-P | " | " | " | 192-193 | 3430, 1777, 1745, 1672, 1599 | 2, 36s3H, 4, 20s2H, 4, 90-5, 4m5H, 6, 83s1H, 7, 0-7, 9m14H | |
| 36 | -C ₆ H ₄ CN-P | " | " | " | 148-149 | 3435, 2235, 1775, 1745, 1675, 1615 | 4, 23s2H, 4, 97d (8Hz) 1H, 5, 17s1H, 5, 3-5, 4m3H, 6, 85s1H, 7, 3-7, 5m16H, (7, 67d+7, 90d) ABq (8Hz) 4H | |
| 37 | -C ₆ H ₄ NO ₂ P | " | " | " | --- | 1772, 1741, 1679 | 4, 23s2H, 4, 90-5, 50m5H, 6, 85s1H, 7, 16-8, 36m14H | |
| 38 | -CH ₂ Oph | " | " | " | --- | 3415, 1780, 1745, 1695 | 4, 33brs2H, 4, 60s2H, 5, 03d (8Hz) 1H, 5, 30s1H, 5, 38s2H, 5, 47s1H, 7, 00s1H, 7, 22d (8Hz) 1H, 6, 9-7, 8m15H | |

1
5
10
15
20
25
30

Tabla VI (8).
Constantes físicas de

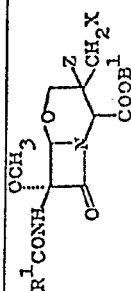


| No. | R ¹ | B ¹ | X | Z | P.F. (°C) | IR: ν _{max} CHCl ₃ cm ⁻¹ | NMR: δ CDCl ₃ ppm (Valor Hz muestra una constante de acoplación) |
|-----|----------------------|---------------------|-----|----------------|-----------|---|---|
| 39 | -CH ₂ Oph | -CH ₂ Ph | -Cl | Δ ³ | 162-164 | 3420, 1796, 1725, 1695. | 4,48s2H, 4,56s4H, 4,20d (8Hz) 1H, 5,10s1H, 7,03s1H, 6,6-7,7m16H. |
| 40 | " | -CHPh ₂ | " | " | --- | 3410, 1777, 1742, 1691. | 4,22s2H, 4,50s2H, 4,93d (8Hz) 1H, 5,18s1H, 5,26s2H, 5,23s1H, 6,05s1H, 7,5-6,6m16H. |
| 41 | " | " | -Cl | Δ ³ | 162-164 | 3420, 1794, 1725, 1695. | 4,48s2H, 4,56s4H, 4,90d (8Hz) 1H, 5,10s1H, 7,03s1H, 7,7-6,7m16H. |
| 42 | -CH ₂ Ph | -t-Bu | " | " | 138-139 | 2982, 1773, 1732, 1680. | 1,41s9H, 3,56s2H, 4,26s2H, 4,73d (8Hz) 1H, 4,88s1H, 5,06-5,2m3H, 6,58d (8Hz) 1H, 7,26s5H. |
| 43 | " | " | -Cl | -Cl | --- | 1788, 1731, 1683. | 1,50s9H, 3,60s2H, 3,73d (4Hz) 2H, (3,90d+4,30d) 4H, 2H, 4,66s1H, 4,76d (4Hz) 1H, 7,30s5H. |
| 44 | " | -CH ₂ Ph | " | " | 127-131 | 3425, 1776, 1742, 1681. | 3,60s2H, 4,27s2H, 4,77d (8Hz) 1H, 5,08s1H, 5,18-5,28m5H, 6,37d (8Hz) 1H, 7,12-7,5m10H. |
| 45 | " | " | -Cl | Δ ³ | 137-140 | 3295, 1780, 1736, 1660 (Nujol). | 3,45s2H, 4,45s2H, 4,51s2H, 4,83d (8Hz) 1H, 4,95s1H, 5,21s2H, 7,2-7,7m10H (CD ₃ SOCD ₃ +CDCl ₃). |
| 46 | " | -CHPh ₂ | " | " | 110-112 | 3425, 1777, 1745, 1684, 1604. | 3,51s2H, 4,15s2H, 4,73d (7,5Hz) 1H, 5,12s2H, 5,25d (4Hz) 2H, 6,40m (7,5Hz) 1H, 6,82s1H, 7,07-7,5m15H. |
| 47 | " | " | -Cl | -Cl | --- | --- | CCD: Rf=0,53 (SiO ₂ /C ₆ H ₆ +CH ₃ COOC ₂ H ₅) |
| 48 | " | " | " | Δ ³ | 180-183 | 3295, 1788, 1733, 1658, 1536 (Nujol). | 3,57s2H, 4,4-4,6m4H, 4,73d (8Hz) 1H, 5,07s1H, 6,90s1H, 7,0-8,0m15H, 8,75d (8Hz) 1H (CD ₃ SOCD ₃ +CD ₃ OD). |
| 49 | 7-amino deriv. | " | " | " | --- | 3000, 1770, 1760, 1740. | 1,72brs2H, 4,23s2H, 5,03s1H, 5,15s1H, 5,2-5,4m2H, 6,87s1H, 7,2-7,5m10H. |

30 25 20 15 10 5 1

Tabla VI (4)

Constantes físicas de

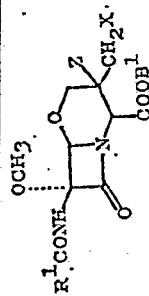


| No. | R ¹ | B ¹ | X | Z | P.F. (°C) | IR: CHCl ₃ máx (KBr) | RMN: CDCl ₃ (Valores Hz muestraran constantes de copulación) |
|-----|--|---------------------|---------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|
| 1 | -Ph | -H | -H | -OH | 100-105 | 330, 1765, 1662 (KBr) | 1,50s3H, 3,52s3H, (3,53d+3,93d)ABq2H, 4,33s1H, 5,33s1H, 7,4-8,2m5H, (CD ₂ COCD ₂) |
| 2 | " | " | " | -OH | 203-213 | 3280, 1785, 1739, 1722, 1659 (KBr) | 1,50s3H, 1,98s3H, 3,55s3H, 5,00s1H, 5,60s1H, 7,4-8,1m5H (CDCl ₃ +CD ₃ OD=4:1) |
| 3 | " | " | " | -OCOCF ₃ | 108-113 | 1780, 1740, 1660 (KBr) | |
| 4 | " | -CH ₂ Ph | -Cl | -Cl | | | |
| 5 | " | " | -Br | -Br | | | |
| 6 | " | " | -Stetr. | Δ ³ | 3420, 2840, 1790, 1725, 1680 | | 3,59s3H, 3,83s3H, 4,27s2H, 4,60s2H, 5,15s1H, 5,32s2H, 7,00-7,92m1H |
| 7 | " | -ClPh ₂ | | | 196-198 | 3425, 1780, 1746, 1683 | 3,53s3H, 4,23s2H, 5,17+5,27-3H, 5,47s1H, 6,87s1H, 7,2-8,0m17H |
| 8 | " | " | -H | -OH | | 3430, 3350, 1780, 1747, 1690 | 1,43s3H, 3,52s3H, (3,53d+3,83d) (12Hz)ABq2H, 4,57s1H, 5,40s1H, 3,03brs1H, 6,9-8,0m17H |
| 9 | " | " | " | -OH | | 3430, 1782, 1740, 1690 | 1,27s3H, 1,97s3H, 3,60s3H, (3,88d+4,32d) (12Hz)2H, 5,22brs1H, 5,60s1H, 7,0-8,1m16H |
| 10 | " | " | " | -OCOCF ₃ | | | 1,50s3H, 2,367brs1H, 3,58s3H, 3,82s2H, 4,55s1H, 5,42s1H, 6,9-8,2m16H |
| 11 | " | " | " | Δ ³ | 3430, 1788, 1728, 1688 | | 1,95s3H, 3,63s3H, 4,25s2H, 5,12s1H, 6,96s1H, 7,2-8,1m15H |
| 12 | " | " | -Cl | -Cl | 3420, 1785, 1748, 1684 | | (3,40d+3,70d)ABq (12Hz)2H, 3,57s3H, (3,88d+4,30d)ABq (12Hz)2H, 5,02s1H, 5,43s1H, 6,93s1H, 7,2-8,2m |
| 13 | " | " | " | Δ ³ | 3430, 1787, 1728, 1682 | | 3,43s3H, 4,50s2H, 4,55s2H, 5,25s1H, 7,00s1H, 7,1-7,95m16H |
| 14 | " | " | -Br | -Br | 3430, 1789, 1740, 1688, 1605, 1585 | | 3,50ABq (19;12Hz)2H, 3,53s3H, 4,08ABq (19;12Hz)2H, 5,07s1H, 5,37s1H, 6,90s1H, 7,2-8,0m16H |
| 15 | -CH ₃ C ₆ H ₄ - | -Cl | -Cl | Δ ³ | 1788, 1727, 1680 | | 2,73s3H, 3,60s3H, 4,45s2H, 4,50s2H, 5,20s1H, 6,93s1H, 7,06-7,96m14H |
| 16 | " | " | -Stetr. | " | 1788, 1720, 1683 | | 2,38s3H, 3,60s3H, 3,76s3H, 4,24s2H, 4,61s2H, 5,10s1H, 6,96s1H, 7,10-7,90m14H |
| 17 | NO ₂ C ₆ H ₄ - | -ClPh ₂ | -Cl | Δ ³ | 1788, 1728, 1690 | | 3,61s3H, 4,45s2H, 4,55s2H, 5,21s1H, 6,93s1H, 7,06-8,30m14H |
| 18 | " | " | -Stetr. | " | 1790, 1725, 1695 | | 3,65s3H, 3,80s3H, 4,25s2H, 4,66s2H, 5,16s1H, 6,88s1H, 7,12-8,30m14H |
| 19 | ClC ₆ H ₄ - | " | " | " | | | 3,60s3H, 3,77s3H, 4,25s2H, 4,63s2H, 5,15s1H, 6,92s1H, 7-8m14H |
| 20 | NCC ₆ H ₄ - | " | " | " | 3425, 2230, 1790, 1721, 1693, 1622 | | 3,63s3H, 3,73s3H, 4,25s2H, 5,17brs2H, 5,17s1H, 6,92s1H, 7,2-8,3m14H |

30 25 20 15 10 5 1

Tabla VI (5)

Constantes físicas de



| No. | R¹ | B¹ | X | Z | P.F. (°C) | IR: ν _{max} CCl₄ cm⁻¹ | RMN: δ CCl₄ (Valores Hz muestran constantes de copulación) |
|-----|----------------|---------------|---------|----|-----------|-------------------------------------|--|
| 21 | PhCH₂- | -CH₃ | -Cl | " | --- | 3410, 1285, 1795, 1727, 1696. | 3,43s3H, 3,65s2H, 3,87s3H, 4,50s4H, 5,07s1H, 6,47brs1H, 7,23brs5H. |
| 22 | " | -Bu-t | " | " | --- | --- | 1,50s2H, 3,43s3H, 3,66s2H, 4,46s4H, 5,05s1H, 6,66s1H, 7,30s5H. |
| 23 | " | " | -STetr. | " | --- | 3400, 1783, 1700. | 1,55s9H, 3,43s3H, 3,66s2H, 3,93s3H, 4,30s2H, 4,56s2H, 5,01s1H, 6,41s1H, 7,30s5H. |
| 24 | " | -CH₂Ph | -Cl | " | --- | 3410, 1788, 1725, 1698. | 3,28s3H, 3,60s2H, 4,42s4H, 5,02s1H, 5,27s2H, 6,170brs1H, 7,27-7,33mlOH. |
| 25 | " | " | -STetr. | " | --- | --- | 3,40s3H, 3,60s2H, 3,80s3H, 4,22s2H, 4,55s2H, 5,00s1H, 5,27s2H, 6,55brs1H, 7,25-7,33mlOH. |
| 26 | " | -CHPh₂ | -Cl | " | --- | --- | 3,43s3H, 3,63s2H, 4,48s4H, 5,07s1H, 5,07s1H, 6,40brs1H, 6,92s1H, 7,23-7,60ml5H. |
| 27 | " | " | -STetr. | " | 176-178 | 3410, 1792, 1700. | 3,42s3H, 3,60s2H, 3,67s3H, 4,17s2H, 4,53brs2H, 5,02s1H, 6,77brs1H, 6,87s1H, 7,17-7,50ml5H. |
| 28 | 7-amino deriv. | -CH₂Ph | " | " | --- | --- | 3,43s3H, 3,80s3H, 4,23s2H, 4,62s2H, 4,82s1H, 5,30s2H, 7,32ml5H, 2,25brs2H. |
| 29 | " | -CHPh₂ | " | " | --- | 3360, 3300, 1770, 1740, 1600. | 3,33br2H, 3,45s3H, 4,31brs2H, 5,1-5,5m4H, 6,88s1H, 7,1-7,7mlOH. |
| 30 | " | " | -STetr. | Δ3 | 149-151 | --- | --- |
| 31 | pClC₆H₄- | " | " | " | --- | --- | 3,60s3H, 3,77s3H, 4,25s2H, 4,63s2H, 5,15s1H, 6,92s1H, 7-8ml4H. |
| 32 | pNCC₆H₄- | " | " | " | --- | 3425, 2230, 1790, 1721, 1693, 1632. | 3,63s3H, 3,73s3H, 4,25brs2H, 5,17brs2H, 5,17s1H, 6,92s1H, 7,2-8,2ml4H. |
| 33 | pO₂NC₆H₄- | " | " | " | --- | 1790, 1725, 1695. | 3,65s3H, 3,80s3H, 4,25s2H, 4,66s2H, 5,16s1H, 6,88s1H, 7,1-8,4ml4H. |
| 34 | pCH₃C₆H₄- | " | " | " | --- | 1788, 1720, 1689. | 3,28s3H, 3,60s3H, 3,76s3H, 4,26s2H, 4,61s2H, 5,16s1H, 6,91s1H, 6,96s1H, 7,1-7,9ml4H. |
| 35 | Ph- | -CH₂C₆H₄CH₃p | " | " | --- | 3420, 1780, 1718, 1680. | 2,33s3H, 3,56s3H, 3,83s3H, 4,25s2H, 4,58s2H, 5,13s1H, 5,28s2H, 6,9-8,0mlOH. |
| 36 | Ph- | -CH₂C₆H₄Cl-p | " | " | --- | 3425, 1791, 1729, 1690. | 3,56s3H, 3,83s3H, 4,26s2H, 4,60s2H, 5,11s1H, 5,25s2H, 6,95s1H, 7,1-8,0ml4H. |
| 37 | Ph- | -CH₂ (naftil) | " | " | --- | 3430, 1790, 1728, 1688. | 3,58s3H, 3,80s3H, 4,25s2H, 4,60s2H, 5,15s1H, 5,85s2H, 5,98s1H, 7,2-8,2ml2H. |

1

REIVINDICACIONES

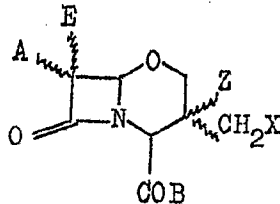
5

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

10

1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de 1-oxadestiacetam de la fórmula siguiente:

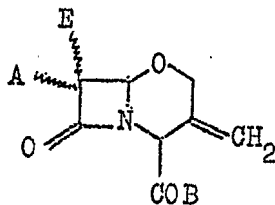
15



20

(en la que A es amino o amino sustituido; E es hidrógeno o metoxi; COB es carboxi o carboxi protegido; X es hidrógeno o un grupo nucleófilo; y Z es un grupo eliminable), que comprende tratar un compuesto de la fórmula siguiente:

25



(en la que A, E y COB son como se han definido anteriormente), con un reactivo de adición de la fórmula siguiente:

30



15118

1

(en donde X y Z son como se han definido anteriormente).

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE
1-OXADESTIACEFAM.

5

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

Esta Memoria consta de CINCUENTA Y TRES hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. NOV. 1978

P.A.

Fernando de Elzaburu

Por Poder.

10

15

20

25

30

15118

VAL