

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 anejunta.

PATENTE DE INVENCION

(18) ES	(11) NUMERO	477.336	(10) A1
	(22) FECHA DE PRESENTACION	31-1-79	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
1140/78-3	2 de Febrero de 1978	Suiza

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07D/A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DEL ACIDO 2-PENEM-3-CARBOXILICO

(71) SOLICITANTE (ES)

CIBA-GEIGY, AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Klybecksrtasse 141, 4002 Basilea, Suiza

(72) INVENTOR (ES)

Dr. Jacques Gosteli, Dr. Ivan Ernest, Dr. Marc Lang,
Prof. Dr. Robert Burns Woodward.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de tia-aza bicíclicos conteniendo un anillo β -lactama sustituido en la posición 3 con propiedades antibióticas.

Desde el descubrimiento de la penicilina se han
5 dado a conocer numerosos compuestos de tia-aza bicíclicos con estructura β -lactama. Una sinópsis sobre trabajos anteriores está dada por E. H. Flynn, "Cephalosporins and Penicillins", Academic Press, New York and London, 1972. Desarrollos más modernos han sido descritos por J. Cs. Jászberényi et al., Progr. Med. Chem.
10 volumen 12, 1975 395 - 477, P. G. Sammes, Chem. Rev. 1976, volumen 76, Nr. 1. 113 - 155 y por distintos autores en un Simposio internacional de la Chemical Society en Cambridge Inglaterra, Junio 1976 (ulterior publicación: J. Elks, "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics", The Chemical Society, Burlington
15 House, London, 1977).

Además de los compuestos penam, y cefem que llevan un grupo acilamino en la posición 6 ó bien 7 se conocen también aquellos que están insustituídos en éstas posiciones, por ejemplo, 3-carboxi-2,2-dimetilpenam (J. P. Clayton, J. Chem. Soc., 1969,
20 2123) y 3-metil-4-carboxi-3-cefem (K. Kühlein, Liebigs Ann., 1974, pag. 369 y D. Bormann, ibid., pag. 1391). Los compuestos de 3-carboxi-2,2-dimetilpenam, que en lugar del grupo 6 β -acilamino usual llevan una agrupación 6 α -cloro ó 6 α -bromo, se han dado a conocer por I. McMillan y R. J. Stoodley, Tetrahedron Lett. 1205 (1966),
25 y J. Chem. Soc. C 2533 (1968), mientras los correspondientes ácidos 6 α -hidroxi-, 6 α -acetoxi- y 6 α -fenoxiacetoxi-2,2-dimetil-penam-3-carboxílicos han sido descritos por D. Hauser y H. P. Sigg, Helv. Chimica Acta 50, 1327 (1967). En todos éstos compuestos, sin embargo, ó bien no se conoce ninguna eficacia antibiótica ó ninguna eficacia
30 antibiótica esencial.

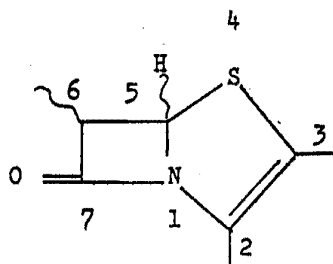
Los compuestos de ácido 6-acilamino-2-penam-3-carbo-
xílicos con efecto antibiótico, que contienen el nuevo sistema de
anillo 2-penam, están descritos en la publicación alemana DOS 2.655.298.

5 Compuestos de 2-penam que en la posición 6 lleven
sustituyentes distintos al acilamino no han sido conocidos hasta
ahora.

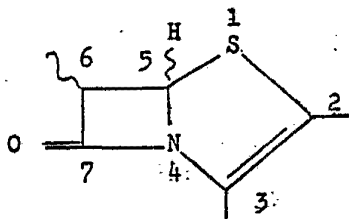
La presente invención tiene por cometido la obten-
ción de compuestos tiazaz bicíclicos conteniendo un anillo β -lac-
tama, que poseen el sistema de anillo 2-penam sustituido en la po-
10 sición 6 y que son eficaces tanto contra los gérmenes sensibles a
la penicilina como también contra los gérmenes resistentes a la
penicilina.

La obtención según la presente invención de los
nuevos compuestos, así como de los nuevos productos intermedios
15 para ello necesarios abren además nuevos terrenos en los cuales se
puede investigar hacia ulteriores compuestos técnicamente aprovecha-
bles.

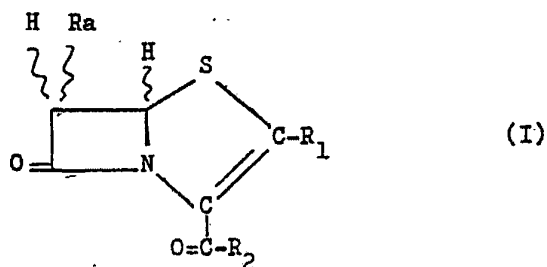
El sistema de anillo de los compuestos de la pre-
sente invención tiene la fórmula



y se puede denominar sistemáticamente como 7-oxo-4-tia-1-azabicyclo
/3.2.0/hept-2-eno. Para mayor sencillez se denima a continuación como
"2-penam" empleándose la siguiente denominación derivada del penam
usual en la química de las penicilinas:



Objeto de la presente invención son los compuestos de ácido 2-penam-3-carboxílicos de fórmula



- 5 donde R_a significa un resto orgánico, enlazado a través de un átomo de carbono con el átomo de carbono del anillo, un grupo hidroxilo ó mercapto libre, eterado ó esterificado ó halógeno,
- R_1 significa hidrógeno, un resto orgánico enlazado a través de un átomo de carbono con el átomo de carbono de anillo ó un grupo mer-
- 10 capto eterado y
- R_2 significa hidroxilo ó junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ un resto R_2^A formador de un grupo carboxilo protegido, así como las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, procedimientos para la obtención de tales compuestos, además, los preparados
- 15 farmacéuticos conteniendo los compuestos de fórmula I con propiedades farmacológicas, así como el empleo de los nuevos compuestos, bien como sustancias activas farmacológicas, preferentemente en forma de

preparados farmacéuticos, ó como productos intermedios.

Un resto R_a orgánico enlazado a través de un átomo de carbono con el átomo de carbono del anillo es, en primer lugar, un resto hidrocarburo saturado ó insaturado, en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono, ó un resto heterociclilo ó heterociclil-alquilo inferior, en caso dado sustituido, con hasta 10 átomos de carbono y hasta 4 heteroátomos de anillo del grupo nitrógeno, oxígeno y/ó azufre, especialmente alquilo inferior ó alquenilo inferior, en caso dado sustituido, carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, ó cicloalquilo, en caso dado sustituido, cicloalquenilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquil-alquenilo inferior, cicloalquenil-alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior ó fenil-alquenilo inferior.

Sustituyentes de tales restos son, por ejemplo, los grupos hidroxilo ó mercapto, en caso dado funcionalmente modificados, tal como en caso dado, heterados ó esterificados, por ejemplo, hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxilo ó etoxilo, alcanoiloxilo inferior, por ejemplo, acetiloxilo ó propioniloxilo, hidroxisulfoniloxilo presente en forma de sal, halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo, ó alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metiltio, grupos carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, tales como carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, carbamoilo ó ciano, además nitro, sulfo presente en forma de sal ó acilo, en caso dado sustituido, tal como por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo, tal como alcanoil inferior, por ejemplo, acetilo, mono- ó disustituido, ó amino disustituido por alquileno inferior, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno.

Un resto alquilo inferior R_a tiene hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, metilo, etilo,

propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo ó pentilo. Al-
quilo inferior R_a sustituido es en primer lugar, metilo, etilo ó
propilo sustituido, estando los sustituyentes especialmente en la
posición 1, pero también en la posición 2 ó en la posición 3 y es,
5 por ejemplo, hidroxialquilo inferior, tal como hidroximetilo,
hidroxietilo ó hidroxipropilo, alcoxi inferior-alquilo inferior, tal
como alcoxi inferior-metilo, alcoxi inferior-etilo ó alcoxi inferior-
propilo, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo ó metoxipropilo,
alcanoiloxi inferior-alquilo inferior, tal como alcanoiloxi infe-
10 rior-metilo, alcanoiloxi inferior-etilo ó alcanoiloxi inferior-pro-
pilo, por ejemplo, acetiloximetilo, propioniloximetilo, acetiloxi-
etilo, acetiloxipropilo, hidroxisulfoniloxi-alquilo inferior pre-
sente en forma de sal, por ejemplo, como sal de metal alcalino, tal
como sal sódica ó como sal amónica, tal como hidroxisulfoniloxi-
15 metilo, hidroxisulfoniloxi-etilo ó hidroxisulfoniloxi-propilo,
halógeno-alquilo inferior, tal como halogenometilo, halogenoetilo ó
halogenopropilo, por ejemplo, cloro- ó bromo-etilo, ó cloro- ó bromo-
propilo, alquiltio inferior-alquilo inferior, tal como metiltio-
metilo, metiltioetilo, metiltiopropilo ó terc.-butiltiommetilo, al-
20 coxi inferior-carbonilo-alquilo inferior, tal como alcoxi inferior-
carbonilmetilo ó alcoxi inferior-carboniletilo, por ejemplo, metoxi-
carbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo ó etoxi-
carboniletilo, ciano-alquilo inferior, tal como cianmetilo ó cian-
etilo, sulfo-alquilo inferior, tal como sulfometilo, sulfoetilo ó
25 sulfopropilo, donde el grupo sulfo se presenta en forma de sal, por
ejemplo, como sal de metal alcalino, tal como sal sódica ó también
como sal amónica, ó amino-alquilo inferior, en caso dado protegido,
por ejemplo, también acetilado, tal como aminometilo, aminoetilo ó
aminopropilo.

30

Un resto alqueno inferior R_a contiene 2 hasta 7,

especialmente 2 hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, vinilo, alilo ó 2- ó 3-butenilo. El alqueno inferior sustituido puede llevar los mismos sustituyentes como el alquilo inferior sustituido.

Un grupo carboxilo R_a , en caso dado funcionalmente modificado, es un grupo carboxilo libre ó uno de los mencionados bajo los grupos $-C(=O)-R_2^A$ por ejemplo, esterificado ó amidado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxi-, etoxi- ó terc.-butoxicarbonilo, aril-alcoxi inferior-carbonilo, tal como benciloxi-, p-nitrobenciloxi- ó difenilmetoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, tal como feniloxicarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como cloro, alcoxi inferior, tal como metoxi ó nitro, tal como feniloxicarbonilo, o-, m- ó p-clorofenoxi-, pentaclorofeniloxi-, o-, m- ó p-metoxifeniloxi- ó p-nitrofeniloxicarbonilo, aminocarbonilo ó aminocarbonilo sustituido, tal como mono- ó di-sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, por metilo ó etilo.

Un resto cicloalquilo R_a muestra, por ejemplo, 3 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ó ciclohexilo, mientras un resto cicloalquilo-alquilo inferior R_a contiene, por ejemplo, 4 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclo-pentilmetilo ó ciclohexilmetilo.

Un resto cicloalqueno R_a es un resto cicloalquilo correspondiente con 1 ó en caso dado 2 enlaces dobles C-C, tal como ciclohexenilo, por ejemplo, 1-ciclohexenilo, ó ciclohexadienilo, por ejemplo, 1,4-ciclohexadienilo.

Un resto cicloalquilo-alqueno inferior ó cicloalqueno-alquilo inferior R_a es, por ejemplo, ciclohexilvinilo, ciclohexilalilo ó bien ciclohexenilmetilo ó 1,4-ciclohexadienilmetilo.

Un resto fenilo ó un resto fenil-alquilo inferior,

por ejemplo, el resto bencil- ó 1- ó 2-feniletilo R_a puede estar sustituido preferentemente en el resto aromático, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi ó halógeno, tal como fluor ó cloro, además por nitró ó amino, estando el fenil-alquilo inferior sustituido en la posición α , por ejemplo, por hidroxil, hidroxisulfonilo, carboxil, sulfó ó amino.

En un resto heterociclilo ó heterociclil-alquilo inferior R_a el heterociclilo es un resto enlazado a través de un átomo de carbono, preferentemente de carácter aromático, tal como piridilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo, tienilo, por ejemplo, 2-tienilo ó furilo, por ejemplo, 2-furilo ó un correspondiente resto piridil-, tienil- ó furil-alquilo inferior, especialmente -metilo, pudiendo el heterociclil-alquilo inferior estar sustituido en la posición α , por ejemplo, por hidroxil, hidroxisulfonilo, carboxil, sulfó ó amino.

Un resto fenil- ó heterociclilalqueno- inferior R_a es un resto alqueno inferior sustituido como un resto alquilo inferior correspondiente, por ejemplo, fenilvinilo ó furilalilo.

Un resto fenil-, naftil- ó heterociclilalqueno- inferior R_a es un resto alqueno inferior sustituido como un resto alquilo inferior correspondiente, por ejemplo, fenilvinilo ó furilalilo.

Un grupo hidroxil R_a eterado está eterado por un resto hidrocarburo en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, con hasta 18, especialmente hasta 10 átomos de carbono y es, especialmente, alcoxi inferior, en caso dado sustituido, cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi inferior, fenoxil, naftiloxil, ó fenil-alcoxi inferior. Sustituyentes

de tales restos son, por ejemplo, hidroxilo ó mercapto, en caso dado funcionalmente modificados, tal como en caso dado eterados ó esterificados, por ejemplo, hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi, alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi ó propioniloxi, halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo ó alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metililo ó grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, tal como carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, carbamilo ó ciano, además, nitro ó amino mono- ó di-sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo, por acilo, tal como alcanoil inferior, por ejemplo, acetilo ó disustituido por alquileo inferior, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno.

Un resto alcoxi inferior R_a contiene hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono y es, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc.-butoxi ó pentoxi. El alcoxi inferior R_a sustituido es en primer lugar, metoxi, etoxi ó propoxi sustituido, estando los sustituyentes en la posición 1, 2 ó 3, tal como metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi ó metoxipropoxi, alcanoiloxi inferior-metoxi, alcanoiloxi inferior-etoxi ó alcanoiloxi inferior-propoxi, tal como acetoximetoxi, acetoxietoxi ó acetoxipropoxi, halogenometoxi, halogenoetoxi ó halogenopropoxi, por ejemplo, cloro- ó bromoetoxi ó cloro- ó bromopropoxi, alcoxi inferior-carbonilmetoxi ó alcoxi inferior-carboniletoxi, por ejemplo, metoxicarbonilmetoxi, etoxicarbonilmetoxi ó metoxicarboniletoxi, cianometoxi, cianoetoxi, ó amonometoxi, aminoetoxi ó aminopropoxi en caso dado sustituido.

Un grupo cicloalcoxi R_a muestra, por ejemplo, 3 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi ó ciclohexiloxi.

Un resto cicloalquil-alcoxi inferior R_a tiene, por

ejemplo, 4 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi ó ciclohexilmetoxi.

5 Un resto fenoxi- ó fenil-alcoxi inferior, por ejemplo, un resto bencilo- ó 1- ó 2-feniletoxi R_a puede estar sustituido, preferentemente en el resto aromático, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como fluor ó cloro, nitro ó amino.

10 Un grupo hidroxí esterificado R_a es un grupo hidroxí esterificado por un resto acilo de un ácido carboxílico, en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, con hasta 18 átomos de carbono. Tales grupos son, especialmente, alcanoiloxi inferior, en caso dado sustituido, cicloalcanoiloxi, cicloalquil-alcanoiloxi inferior, benzoiloxi, ó fenilalcanoiloxi inferior. Sustituyentes de tales restos

15 son, por ejemplo, hidroxí, en caso dado funcionalmente modificado, tal como hidroxí, en caso dado eterado ó esterificado, ó mercapto, por ejemplo, hidroxí, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó etoxi, ariloxi, por ejemplo, feniloxi, alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi ó propioniloxi, halógeno, por ejemplo, cloro ó

20 bromo, ó alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metiltio ó grupos carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, tales como carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, carbamoilo ó ciano, además, nitro ó amino, en caso dado mono- ó di-sustituido, tal como por alquilo inferior, por

25 ejemplo, metilo ó etilo, por acilo, tal como alcanoil inferior, por ejemplo, acetilo, ó disustituido por alquilen inferior, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno.

30 Un resto alcanoiloxi inferior R_a contiene hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, formiloxi, acetoxi, propioniloxi ó butiriloxi. Alcanoiloxi inferior sustituido R_a ,

es, en primer lugar, acetoxi sustituido, por ejemplo, hidroxiacetoxi, metoxiacetoxi, feniloxiacetoxi, halogenoacetoxi, por ejemplo, cloro- ó bromoacetoxi, cianacetoxi ó gliciloxi, en caso dado protegido.

5 Un resto cicloalcanoiloxi R_a tiene 4 hasta 8 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilcarboniloxi, ciclobutil-carboniloxi, ciclopentilcarboniloxi ó ciclohexilcarboniloxi ú otro resto sustituido correspondiente, por ejemplo, en la posición 1, por ejemplo, por hidroxil ó amino.

10 Un resto cicloalquilo-alcanoiloxi inferior R_a tiene 5 hasta 9 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilacetoxi, ciclobutilacetoxi, ciclohexilacetoxi ó ciclohexilpropioniloxi, ó un resto sustituido correspondiente, por ejemplo, en la posición 1, por ejemplo, por hidroxil ó amino.

15 Un resto benzoiloxi- ó fenilalcanoiloxi inferior, por ejemplo, fenilacetiloxi R_a , puede estar sustituido, preferente- mente en el resto aromático, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como fluor ó cloro, nitro ó hidroxil en caso dado protegido ó amino. En el resto fenilalcanoiloxi inferior puede estar el hidroxil
20 en caso dado sustituido, por ejemplo, protegido, ó el amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, protegido, también en la parte alifática, especialmente en la posición 2.

25 Un grupo mercapto eterado R_a está eterado por un res- to hidrocarburo en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, con hasta 18, especialmente hasta 10 átomos de carbono y es, especialmente, alquil- tio inferior, en caso dado sustituido, cicloalquiltio, cicloalquil- alquiltio inferior, feniltio ó fenilalquiltio inferior. Sustituyentes de tales restos son, por ejemplo, hidroxil ó mercapto en caso dado
30 funcionalmente modificados, tal como eterados ó esterificados, por

ejemplo, hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi, alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi ó propioniloxi, halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo ó alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metiltio, ó grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, tales como carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxi-carbonilo ó etoxicarbonilo, carbamilo ó ciano, además nitro ó amino en caso dado mono- ó di-sustituido, tal como por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo, por acilo, tal como alcanoil inferior, por ejemplo, acetilo ó disustituido por alquilen inferior, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno.

Un resto alquiltio inferior R_a contiene hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono y es, entre otros, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc-butiltio ó pentiltio. Alquiltio inferior sustituido R_a es, en primer lugar metiltio sustituido, etiltio ó propiltio, estando los sustituyentes en la posición 1, 2 ó 3, tal como metoximetiltio, etoximetiltio, metoxietiltio ó metoxipropiltio, alcanoiloxi inferior-metiltio, alcanoiloxi inferior-etiltio ó alcanoiloxi inferior-propiltio, tal como acetoximetiltio, acetoxietiltio ó acetoxipropiltio, halogenometiltio, halógenoetiltio ó halógenopropiltio, por ejemplo, cloro- ó bromoetiltio ó cloro- ó bromopropiltio, alcoxi inferior-carbonilmetiltio ó alcoxi inferior-carboniletiltio, por ejemplo, metoxicarboniletiltio, cianmetiltio, cianetiltio ó aminometiltio, aminoetiltio ó aminopropiltio en caso dado protegidos, por ejemplo, N-acilados.

Un grupo cicloalquiltio R_a muestra, por ejemplo, 3 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio ó ciclohexiltio.

Un resto cicloalquil-alquiltio inferior R_a tiene, por ejemplo, 4 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclo-

propilmetiltio, ciclobutilmetiltio, ciclopentilmetiltio ó ciclohexilmetiltio.

Un resto feniltio- ó fenil-alquiltio inferior, por ejemplo, bencil- ó 1- ó 2-fenil-alquiltio inferior, por ejemplo,
 5 bencil- ó 1- ó 2-feniletiltio R_a puede estar sustituido preferentemente, en el resto aromático, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como fluor, ó cloro, nitro ó amino.

Un grupo mercapto esterificado R_a es un grupo mer-
 10 capto esterificado por un resto acilo de un ácido carboxílico en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, con hasta 18 átomos de carbono. Tales restos son, especialmente, alcanoilto inferior, en caso dado sustituido, cicloalcanoilto, cicloalquil-alcanoilto inferior,
 15 benzoilto ó fenil-alcanoilto inferior. Sustituyentes de tales restos son, por ejemplo, hidroxí ó mercapto, en caso dado funcionalmente modificados, tal como en caso dado eterados ó esterificados, por ejemplo, hidroxí, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi, ariloxi, por ejemplo, feniloxi, alcanoiloxi inferior, por ejemplo,
 20 acetiloxi ó propioniloxi, halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo, ó alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metiltio ó grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, tales como carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, carbamoilo ó ciano, además, nitro ó amino en caso dado mono-
 25 ó di-sustituido, tal como por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo, por acilo, tal como alcanoilto inferior, por ejemplo, acetilo ó disustituido por alquileno inferior, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno.

Un resto alcanoilto inferior R_a contiene hasta 7,
 30 especialmente hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, formiltio,

acetiltio, propioniltio ó butiriltio. Alcanoiltio inferior sustituido R_a ó R_b es, en primer lugar, acetiltio sustituido, por ejemplo, hidroxiacetiltio, metoxiacetiltio, fenoxiacetiltio, halogenoacetiltio, por ejemplo, cloro- ó bromoacetiltio, cianacetiltio ó gliciltio, en caso dado protegido.

5

Un resto cicloalcanoiltio R_a tiene 4 hasta 8 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilcarboniltio, ciclobutilcarboniltio, ciclopentilcarboniltio, ó ciclohexilcarboniltio, ó un correspondiente resto sustituido, por ejemplo, en la posición 2, por ejemplo, por hidroxí ó amino.

10

Un resto cicloalquilo-alcanoiltio inferior R_a , tiene 5 hasta 9 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilacetiltio, ciclobutilacetiltio, ciclohexilacetiltio ó ciclohexilpropioniltio ó un resto correspondiente sustituido, por ejemplo, en la posición 2, por ejemplo, por hidroxí ó amino.

15

Un resto benzoiltio ó fenil-alcanoiltio inferior, por ejemplo, el resto fenilacetiltio R_a , puede estar sustituido preferentemente en el resto aromático, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como fluor ó cloro, nitro ó hidroxí ó amino, en caso dado protegido. En el resto fenil-alcanoiltio inferior puede encontrarse el hidroxí, en caso dado sustituido, por ejemplo, protegido, ó el amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, protegido, también en la parte alifática, especialmente en la posición 2.

20

R_a como halógeno es iodo ó, especialmente, fluor, cloro ó bromo.

25

Un resto orgánico R_1 enlazado a través de un átomo de carbono con el átomo de carbono del anillo es, en primer lugar, un resto hidrocarburo saturado ó insaturado, en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó

30

aralifático, con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono, ó un resto heterociclil- ó heterociclil-alquilo inferior, en caso dado sustituido, con hasta 10 átomos de carbono y hasta 4 hetero-
5 átomos de anillo del grupo nitrógeno, oxígeno y/ó azufre, especialmente alquilo en caso dado sustituido, ó alquenilo inferior, carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, ó cicloalquilo, en caso dado sustituido, cicloalquenilo, cicloalquilo-alquilo inferior, cicloalquilo-alquenilo inferior, cicloalquenilo-alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior ó fenil-alquenilo inferior. Sustituyentes de tales restos son, por ejemplo, grupos hidroxil ó mercapto, en caso dado funcionalmente modificados, tal como en caso dado eterizados ó esterificados, por ejemplo, hidroxil, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxil ó etoxil, alcanoiloxil inferior, por ejemplo, acetiloxil ó propioniloxil, halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo ó alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metiltio ó heterociclilmercapto
10 [éste resto heterociclilo está en caso dado sustituido, tiene propiedades aromáticas y está parcialmente saturado; sustituyentes son, entre otros, alquilo inferior, especialmente metilo, hidroxil-alquilo inferior, por ejemplo, hidroximetilo, carboxil-alquilo inferior, por ejemplo, carboximetilo ó 1- ó 2-carboxietilo, amino-alquilo inferior, en caso dado N-sustituido, tal como di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, por ejemplo, dimetilaminoetilo, sulfo-alquilo inferior presente en forma de sal, por ejemplo, sulfometilo presente como sal sódica ó 1- ó 2-sulfetilo, cicloalquilo, por ejemplo,
15 cicloalquilo ó ciclohexilo, arilo, tal como fenilo, en caso dado sustituido, por halógeno, por ejemplo, cloro, ó nitro, aril-alquilo inferior, por ejemplo, bencilo ó grupos funcionales, tales como halógeno, por ejemplo, fluor, cloro ó bromo, amino, en caso dado sustituido, tal como amino en caso dado mono- ó di-sustituido por
20 alquilo inferior, por ejemplo, amino, metilamino ó dimetilamino, nitro,
25
30

hidroxi, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi, ó carboxilo en caso dado funcionalmente modificado, tal como carboxilo, carboxi esterificado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxi-carbonilo ó etoxicarbonilo, carbamoilo, en caso dado sustituido, tal como por N-mono- ó N,N-dialquilo inferior, por ejemplo, N-metilcarbamoilo ó N,N-dimetilcarbamoilo ó ciano, así como óxido ú óxido, pudiendo estar presente uno ó varios de tales sustituyentes que, en primer lugar, estan enlazados con los átomos de carbono del anillo pero también, especialmente el alquilo inferior y el óxido con los átomos de nitrógeno del anillo; tales restos heterocíclicos son, en primer lugar, los restos de caracter aromático monocíclicos, de 5 miembros, diaza-, triaza-, tetraaza-, tiaza-, tiadiaza-, tiatriaza-, oxaza- ó oxadiazacíclicos, en caso dado conteniendo los sustituyentes arriba mencionados, ó los correspondientes restos en caso dado sustituidos, por ejemplo, conteniendo los sustituyentes arriba mencionados, con anillo bencénico condensado, tal como los restos benzo-diaza- ó benzooxazacíclicos, los restos de caracter aromático monocíclicos, de 6 miembros, monoaza- ó diazacíclicos, en caso dado conteniendo los sustituyentes arriba mencionados, en primer lugar óxido ó los correspondientes restos parcialmente saturados, en caso dado sustituidos, por ejemplo, conteniendo los sustituyentes arriba mencionados, en primer lugar oxo, ó los restos de caracter aromático bicíclicos, triaza- ó tetraazacíclicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, conteniendo los sustituyentes arriba mencionados, ó los restos correspondientes parcialmente saturados, en caso dado sustituidos, conteniendo, por ejemplo, los sustituyentes arriba mencionados, en primer lugar oxo; ejemplos de tales restos heterocíclicos son imidazolilo, por ejemplo, 2-imidazolilo, triazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior y/ó fenilo, por ejemplo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-

3-ilo, 5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo ó 4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazolilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, fenilo ó halogenofenilo, por ejemplo, 1H-tetrazol-5-ilo, 5 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-carboximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-ilo ó 1-sodio-sulfometil-1H-tetrazol-5-ilo, tiazolilo ó isotiazolilo en caso dado sustituidos por alquilo inferior ó tienilo, por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-(2-tienil)- 10 2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo ó 5-isotiazolilo, tiadiazolilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo ó 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, tiazotriazolilo, por ejemplo, 15 1,2,3,4-tiazotriazolil-5-ilo, oxazolilo ó isoxazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior ó fenilo, por ejemplo, 5-oxazolilo, 4-metil-5-oxazolilo, 2-oxazolilo, 4,5-difenil-2-oxazolilo ó 3-metil-5-isoxazolilo, oxadiazolilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, fenilo, nitrofenilo ó tienilo, por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5- 20 ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo ó 2-(tienil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, benzimidazolilo, en caso dado sustituido por halógeno, por ejemplo, 2-benzimidazolilo ó 5-cloro-2-benzimidazolilo, ó benzoxazolilo en caso dado sustituido por halógeno ó nitro, por ejemplo, 25 2-benzoxazolilo, 5-nitro-2-benzoxazolilo ó 5-cloro-2-benzoxazolilo, 1-óxido-piridilo, por ejemplo, 1-óxido-2-piridilo ó 4-cloro-1-óxido-2-piridilo, piridazinilo en caso dado sustituido por hidroxil, por ejemplo, 3-hidroxil-6-piridazinilo, N-óxido-piridazinilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno, por 30 ejemplo, 2-óxido-6-piridazinilo, 3-cloro-1-óxido-6-piridazinilo,

3-metil-2-oxido-6-piridazinilo, 3-metoxi-1-oxido-6-piridazinilo, 3-etoxi-1-oxido-6-piridazinilo, 3-n-butiloxi-1-oxido-6-piridazinilo ó 3-(2-etilhexiloxi)-1-oxido-6-piridazinilo ó 2-oxo-1,2-dihidropirimidinilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, amino, dialquilo inferior-amino ó carboxi, por ejemplo, 2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, 6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, 5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, 6-amino-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, 6-dimetilamino-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, 5-carboxi-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo ó 6-carboxi-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidinilo, triazolopiridilo, por ejemplo s-triazolo[4,3-a]pirid-3-ilo ó 3H-v-triazolo[4,5-b]pirid-5-ilo ó purinilo, en caso dado sustituido por halógeno y/ó alquilo inferior, por ejemplo, 2-purinilo, 6-purinilo ú 8-cloro-2-metil-6-purinilo, además 2-oxo-1,2-dihidro-purinilo, por ejemplo, 2-oxo-1,2-dihidro-6-purinilo] ó grupos carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, tales como carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, carbamoilo ó ciano, además nitro ó amino, en caso dado monosustituido, tal como mono- ó disustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo, acilo, tal como alcanilo inferior, por ejemplo, acetilo ó disustituido por alquilo inferior, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno.

Un resto alquilo inferior R_1 contiene hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo ó pentilo. El alquilo inferior sustituido es, en primer lugar, metilo, etilo ó propilo sustituidos, encontrándose los sustituyentes especialmente en la posición 1, pero también en la posición 2 ó en la posición 3, tales como hidroximetilo, hidroxietilo ó hidroxipropilo, alcoxi inferior-metilo, alcoxi inferior-etilo ó alcoxi inferior-propilo, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo ó metoxipropilo, alca-

noiloxi inferior-metilo, alcanoiloxi inferior-etilo ó alcanoiloxi inferior-propilo, por ejemplo, acetiloximetilo, propioniloximetilo, acetiloxietilo ó acetiloxipropilo, halogenometilo, halogenoetilo ó halogenopropilo, por ejemplo, cloro- ó bromoetilo, ó cloro- ó bromo-
 5 propilo, metiltiommetilo, metiltioetilo, metiltiopropilo, terc.-butiltiommetilo, 1,2,3-triazol-4-iltiommetilo, 1H-tetrazol-5-iltiommetilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-iltiommetilo, 1-carboximetil-1H-tetrazol-5-iltiommetilo, 1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-iltiommetilo ó 1-sodio-sulfometil-1H-tetrazol-5-iltiommetilo, 1H-tetrazol-5-iltio-
 10 etilo, (1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)-etilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiommetilo, alcoxi inferior-carbonilmetil ó alcoxi inferior-carboniletilo, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, ó metoxicarboniletilo, cianmetilo, cianetilo ó aminometilo, amino-
 etilo ó aminopropilo en caso dado protegido.

15 Un resto alqueno inferior R_1 contiene 2 hasta 7, especialmente 2 hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, vinilo, alilo ó 2- ó 3-butenilo. El alqueno inferior sustituido puede llevar los mismos sustituyentes como el alquilo inferior sustituido y es, por ejemplo, 2-aminovinilo ó 2-acilamino-, tal como 2-acetil-
 20 aminovinilo.

Un grupo carboxilo R_1 , en caso dado funcionalmente modificado, es un grupo carboxilo libre ó uno de los grupos carboxilo mencionados bajo los grupos $-C(=O)-R_2^A$, por ejemplo, esterificados ó amidados, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo,
 25 metoxi-, etoxi- ó terc.-butoxicarbonilo, aril-alcoxi inferior-carbonilo, tal como benciloxi-, p-nitrobencil- ó difenilmetoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, tal como feniloxicarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como cloro, alcoxi inferior, tal como metoxi ó nitro, tal como fenoxicarbonilo, o-, m- ó p-
 30 clorofeniloxi-, pentaclorofeniloxi-, o-, m- ó p-metoxifeniloxi- ó p-

nitrofeniloxicarbonilo, aminocarbonilo ó aminocarbonilo sustituido, tal como mono- ó disustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo.

5 Un resto cicloalquilo R_1 muestra, por ejemplo, 3 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ó ciclohexilo, mientras un resto cicloalquilo-alquilo inferior R_1 contiene por ejemplo, 4 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo ó ciclohexilmetilo.

10 Un resto cicloalqueno R_1 es un resto cicloalquilo correspondiente con 1 ó en caso dado con 2 enlaces dobles C-C, tales como ciclohexenilo, por ejemplo, 1-ciclohexenilo ó ciclohexadienilo, por ejemplo 1,4-ciclohexadienilo.

15 Un resto cicloalquilo-alqueno inferior ó cicloalqueno-alquilo inferior R_1 es, por ejemplo, ciclohexilvinilo, ciclohexilalilo ó bién ciclohexenilmetilo ó 1,4-ciclohexadienilmetilo.

20 Un resto fenilo- ó fenil-alquilo inferior, por ejemplo, bencilo ó 1- ó 2-feniletilo R_1 puede estar sustituido preferentemente en el resto aromático, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi ó halógeno, tal como fluor ó cloro, además por nitro ó amino.

25 Un resto R_1 puede representar también un resto heterocíclico ó heterocíclico-alifático enlazado a través de un átomo de carbono, preferentemente de carácter aromático, tal como piridilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo, tienilo, por ejemplo, 2-tienilo ó furilo, por ejemplo, 2-furilo ó los correspondientes restos de piridilo, tienilo ó furil-alquilo inferior, especialmente -metilo.

30 Un resto fenil- ó heterociclil-alqueno inferior R_1

es un resto alqueno inferior sustituido como un resto alquilo inferior correspondiente, por ejemplo; fenilvinilo ó furilalilo.

Un grupo mercapto eterado R_1 está eterado por un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, con hasta 18, especialmente hasta 10 átomos de carbono ó un resto heterocíclico, y es alquiltio inferior, en caso dado sustituido, alqueniltio inferior, cicloalquiltio, cicloalquil-alquiltio inferior, feniltio, fenil-alquiltio inferior ó heterociciltio. Sustituyentes de tales restos son, por ejemplo, hidroxil ó mercapto, en caso dado funcionalmente modificados tales como en caso dado eterados ó esterificados, por ejemplo, hidroxil, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxil ó etoxil, alcanoiloxil inferior, por ejemplo, acetiloxil ó propioniloxil, halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo, ó alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metiltio ó grupos carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, tales como carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, carbamoilo ó ciano, además, nitro ó amino, en caso dado sustituido, tal como mono- ó disustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo, por acilo, tal como alcanoil inferior, por ejemplo, acetilo ó disustituido por alquilen inferior, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno ó los sustituyentes mencionados más abajo en los distintos grupos mercapto eterados R_1 .

Un resto alquiltio inferior R_1 contiene hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc.-butiltio ó pentiltio. Alquiltio inferior sustituido R_1 es, en primer lugar, metiltio sustituido, etiltio ó propiltio, estando los sustituyentes en la posición 1, 2 ó 3, tal como metoximetiltio, etoximetiltio, metoxietiltio ó metoxipropiltio, alcanoiloxil inferior-metil-

5 tio, alcanciloxi inferior-etiltio ó alcanciloxi inferior-propiltio, tal como acetoximetiltio, acetoxietiltio ó acetoxipropiltio, halogenometiltio, halogenoetiltio ó halogenopropiltio, por ejemplo, cloro- ó bromoetiltio, ó cloro- ó bromopropiltio, alcoxi inferior-carbonilmetiltio ó alcoxi inferior-carboniletiltio, por ejemplo, metoxi-carboniletiltio, cianmetiltio, cianetiltio ó aminometiltio, aminoetiltio ó aminopropiltio, en caso dado protegido, por ejemplo, acilado.

10 Un resto alqueniltio inferior R_1 contiene 2 hasta 7, especialmente 2 hasta 4 átomos de carbono y es, especialmente, 1-alqueniltio inferior, por ejemplo, viniltio, 1-propeniltio, 1-buteniltio ó 1-penteniltio ó también 2-alqueniltio, por ejemplo, aliltio. El alqueniltio inferior sustituido R_1 está sustituido en primer lugar en la posición 2 entrando en consideración como sustituyentes, ante todo, alcoxi inferior, alcanciloxi inferior y amino
15 en caso dado protegido y es, por ejemplo, 2-metoxiviniltio, 2-acetoxiviniltio, 2-acetilaminoviniltio ó 1-propeniltio correspondientemente sustituido.

20 Un grupo cicloalquiltio R_1 muestra, por ejemplo, 3 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio ó ciclohexiltio.

25 Un resto cicloalquil-alquiltio inferior R_1 tiene, por ejemplo, 4 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilmetiltio, ciclobutilmetiltio, ciclopentilmetiltio ó ciclohexilmetiltio.

30 Un resto feniltio ó un resto fenil-alquiltio inferior, por ejemplo, bencil- ó 1- ó 2-feniletiltio R_1 puede estar sustituido preferentemente en el resto aromático, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como fluor ó cloro, nitro ó amino.

Los grupos mercapto heterocíclicos eterados R_1 están eterados especialmente por un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, enlazado a través de un átomo de carbono de anillo con el grupo mercapto, con 1 hasta 4 átomos de nitrógeno de anillo y, en caso dado, un ulterior heteroátomo de anillo del grupo oxígeno y azufre.

Tales restos heterocíclicos son en primer lugar los restos monocíclicos, de 5 miembros, diaza- triaza-, tetraaza- tiazaz-, tiadiazaz-, tiaziazaz-, oxaza- ú oxadiazacíclicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, conteniendo los sustituyentes más abajo indicados ó restos aza- ó diazacíclicos, de 6 miembros, monocíclicos, en caso dado sustituidos, de caracter aromático ó parcialmente saturado.

Sustituyentes de tales restos de heterocíclico son, entre otros, alquilo inferior, especialmente metilo, así como etilo, n-propilo, isopropilo ó butilo de cadena recta ó ramificada, ó carboxi esterificado por hidroxil, hidroxil esterificado, tal como alcanoiloxil inferior, halógeno, tal como cloro, carboxil, carboxil esterificado, tal como alcoxil inferior-carbonilo, sulfo, sulfo amidado, amino, mono- ó dialquilo inferior-amino, acilamino, tal como alcanoil inferior-amino ó por alcanoil inferior-amino sustituido, tal como sustituido por carboxil ó halógeno, alquilo inferior sustituido, por ejemplo, 2-hidroxietilo, 2-acetoxietilo, 2-cloroetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, etoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarbonil-etilo, sulfometilo, 2-sulfoetilo, sulfamilmetilo, 2-sulfamiletilo, 2-aminocetilo, 2-dimetilaminocetilo ó 2-acetilaminocetilo. Otros sustituyentes del resto heterocíclico son cicloalquilo, por ejemplo, ciclopentilo ó ciclohexilo, arilo, tal como fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, por ejemplo, cloro ó nitro, aril-alquilo inferior, por ejemplo, bencilo ó heterocíclico, tal como furilo, por

ejemplo, 2-furilo, tienilo, por ejemplo, 2-tienilo ú oxazolilo, por
 ejemplo, 2- ó 5-oxazolilo ó grupos funcionales, tales como halógeno,
 por ejemplo, fluor, cloro ó bromo, amino en caso dado sustituido,
 tal como amono mono- ó di-sustituido en caso dado por alquilo in-
 5 ferior, por ejemplo, amino, metilamino ó dimetilamino, acilamino,
 tal como alcanilo inferior-amino ó alcanilo inferior-amino, sus-
 tituido por halógeno ó carboxi, tal como acetilamino, 3-cloropro-
 pionilamino ó 3-carboxipropionilamino, nitro, hidroxilo, alcoxi in-
 ferior, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-butiloxi ó 2-etilhexiloxi, ó
 10 carboxi en caso dado funcionalmente modificado, tal como carboxi,
 carboxi esterificado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo,
 metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, carbamoilo, en caso dado sustitui-
 do tal como por N-mono- ó N,N-dialquilo inferior, por ejemplo,
 N-metilcarbamoilo ó N,N-dimetilcarbamoilo, ó ciano, así como óxido
 15 ú oxido, pudiendo estar presente uno ó varios de tales sustituyentes
 que están enlazados en primer lugar con los átomos de carbono del
 anillo, pero también, especialmente el alquilo inferior y el oxido,
 con los átomos de nitrógeno del anillo.

Los grupos mercapto-eterados, heterocíclicos R_1 ,
 20 donde el resto heterocíclico representa un resto correspondiente
 monocíclico, de 5 miembros son, entre otros, imidazoliltio, por
 ejemplo, 2-imidazoliltio, triazoliltio, en caso dado sustituido por
 alquilo inferior y/ó fenilo, por ejemplo, 1H-1,2,3-triazol-4-iltio,
 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-iltio, 1H-1,2,4-triazol-3-iltio, 5-metil-
 25 1H-1,2,4-triazol-3-iltio,
 3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-iltio, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-
 triazol-3-iltio ó 4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio, especialmente
 tetrazoliltio en caso dado sustituido como yá se ha indicado, por
 ejemplo, 1H-tetrazol-5-iltio, 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio, 1-carboxi-
 30 metil-1H-tetrazol-5-iltio, 1-(2-carboxietil)-1H-tetrazol-5-iltio,

1-sulfometil-1H-tetrazol-5-iltio, 1-(2-sulfoetil)-1H-tetrazol-5-iltio, 1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-iltio, 1-fenil-1H-tetrazol-5-iltio ó 1-(4-clorofenil)-1H-tetrazol-5-iltio, tiazoliltio ó isotiazoliltio en caso dado sustituido por alquilo-inferior ó tienilo, por ejemplo, 2-tiazoliltio, 4-(2-tienil)-2-tiazoliltio, 4,5-dimetil-2-tiazoliltio, 3-isotiazoliltio, 4-isotiazoliltio ó 5-isotiazoliltio especialmente también tiadiazoliltio en caso dado sustituido como ya se ha indicado, por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-iltio, 1,2,3-tiadiazol-5-iltio, 1,3,4-tiadiazol-2-iltio, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio, 2-(3-carboxipropionilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-iltio, 1,2,4-tiadiazol-5-iltio ó 1,2,5-tiadiazol-3-iltio, tiazotriazoliltio, por ejemplo, 1,2,3,4-tiazotriazolil-5-iltio, oxazoliltio ó isoxazoliltio, en caso dado sustituido como más arriba indicado, por ejemplo 5-oxazoliltio, 4-metil-5-oxazoliltio, 2-oxazoliltio, 4,5-difenil-2-oxazoliltio ó 3-metil-5-isoxazoliltio, ó oxadiazoliltio, en caso dado sustituido como indicado, por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio, 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio, 5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio ó 2-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-5-iltio.

20 Grupos mercapto eterados heterocíclicos R_1 preferentes, donde el resto heterocíclico representa un correspondiente resto monocíclico de 6 miembros ó un correspondiente resto parcialmente saturado son, entre otros 1-oxido-piridiltio, en caso dado sustituido por halógeno, por ejemplo, 1-oxido-2-piridiltio ó 4-
 25 cloro-1-oxido-2-piridiltio, piridaziniltio, en caso dado sustituido por hidrógeno, por ejemplo, 3-hidroxi-6-piridaziniltio, N-oxido-piridaziniltio, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno, por ejemplo, 2-oxido-6-piridaziniltio, 3-cloro-1-oxido-6-piridaziniltio, 3-metil-2-oxido-6-piridaziniltio,
 30 3-metoxi-1-oxido-6-piridaziniltio, 3-etoxi-1-oxido-6-piridaziniltio,

3-n-butiloxi-1-oxido-6-piridaziniltio ó 3-(2-etilhexiloxi)-1-oxido-6-piridaziniltio ó 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidiniltio, en caso dado sustituido por alquilo inferior, amino, dialquilo inferior-amino ó carboxi, por ejemplo, 2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidiniltio, 6-metil-
 5 2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidiniltio, 5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidiniltio, 6-amino-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidiniltio, 6-dimetilamino-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidiniltio, 5-carboxi-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidiniltio ó 6-carboxi-2-oxo-1,2-dihidro-4-pirimidiniltio.

10 Un grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ es, en primer lugar, un grupo carboxilo esterificado donde R_2^A representa un grupo hidroxil eterado por un resto orgánico ó un grupo sililo ó estannilo orgánico. Los restos orgánicos, también como
 15 sustituyentes en los grupos orgánicos de sililo ó estannilo son restos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos ó aralifáticos, especialmente restos hidrocarburo de ésta clase, en caso dado sustituidos así como restos heterocíclicos ó heterocíclico-alifáticos, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono.

20 Un grupo hidroxil R_2^A eterado forma junto con la agrupación carbonilo un grupo carboxilo esterificado, preferentemente fácilmente dissociable, por ejemplo, por vía reductiva, tal como hidrogenolítica ó solvolíticamente, tal como acidolítica ó en especial hidrolíticamente en forma básica ó neutra, así como
 25 oxidativamente ó bajo condiciones fisiológicas ó fácilmente transfermable en otro grupo carboxilo funcionalmente modificado, tal como en otro grupo carboxilo esterificado ó en un grupo hidrazinocarboxilo. Un grupo R_2^A de éstos es, por ejemplo, 2-halógeno-alcoxi inferior, donde el halógeno tiene preferentemente un peso atómico superior a 19, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi ó 2-iodoetoxi, además
 30

2-cloroetoxi ó 2-bromoetoxi, que se puede transformar facilmente en éste último ó 2-alquilo inferior-sulfonilo-alcoxi inferior, por ejemplo, 2-metilsulfoniletoxi. El grupo R_2^A es además un grupo metoxi polisustituido por restos hidrocarburo en caso dado sustituidos, especialmente restos hidrocarburo saturados alifáticos ó aromáticos, tales como alquilo inferior, por ejemplo, metilo y/ó fenilo, grupo metoxi polisustituido ó un grupo metoxi monosustituido por un resto hidrocarburo alifático insaturado, tal como alquenilo inferior- por ejemplo, 1-alquenilo inferior, tal como vinilo, por un grupo arilo carbocíclico llevando sustituyentes cededores de electrones ó por un grupo heterocíclico de caracter aromático llevando oxígeno ó azufre como miembro del anillo, tales como terc.-alcoxi inferior, por ejemplo, terc.-butiloxi ó terc.-pentiloxi, difenilmetoxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, alqueniloxi inferior, especialmente 2-alqueniloxi-inferior, por ejemplo, aliloxi, alcoxi inferior-fenil-alcoxi inferior, por ejemplo, alcoxi inferior-benciloxi, tal como metoxibenciloxi (donde el metoxi está en primer lugar en la posición 3, 4 y/ó 5), en primer lugar 3- ó 4-metoxibenciloxi, 3,4-dimetoxibenciloxi ó, ante todo, nitrobenciloxi, por ejemplo, 4-nitrobenciloxi, 2-nitrobenciloxi ó 4,5-dimetoxi-2-nitro-benciloxi, ó bien furfuriloxi, tal como 2-furfuriloxi. El grupo R_2^A es, además un grupo 2-oxoetoxi, que está sustituido en la posición 2 en caso dado por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi ó etoxi, por aralquilo, tal como bencilo ó por arilo, tal como fenilo y en la posición 1 por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxicarbonilo, alquilo inferior-carbonilo, tal como metilcarbonilo, aralquilcarbonilo, tal como bencilcarbonilo ó arilcarbonilo, tal como benzoilo y representa, por ejemplo, acetoni-
toniloxi, fenaciloxi, 2,4-dioxo-3-pentiloxi, 1-metoxicarbonil-2-oxo-

propiloxi ó 1-etoxicarbonil-2-oxo-propiloxi. El grupo R_2^A es también un grupo 2-cianetoxi, que en caso dado está sustituido en la posición 1 y/ó 2, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó arilo, tal como fenilo, en caso dado sustituido, y representa, por ejemplo, 2-cianetoxi ó 2-cian-2-feniletoxi. R_2^A es también un grupo 2-(S_1)(S_2)(S_3)-sililetoxi, donde los sustituyentes S_1 , S_2 y S_3 , independientes entre sí significan en cada caso un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, y los distintos restos pueden estar enlazados por un simple enlace C-C. Un resto hidrocarburo S_1 , S_2 y S_3 es, por ejemplo, un resto alquilo, cicloalquilo ó arilo, preferentemente uno con un máximo de 12 átomos de carbono, donde el resto de una clase puede estar sustituido por un resto de otra clase ó por alcoxi inferior, tal como metoxi, ó halógeno, tal como fluor ó cloro, y es, especialmente alquilo inferior con hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo ó butilo, cicloalquilo con hasta 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo ó ciclohexilo, cicloalquilalquilo, tal como ciclopentilmetilo, arilo con hasta 10 átomos de carbono, tal como fenilo, toliilo ó xililo, aral-alquilo inferior, tal como bencilo ó feniletilo. Restos R_2^A de ésta clase a destacar son 2-trialquilo inferior-sililetoxi, tal como 2-trimetilsililetoxi ó 2-(dibutil-metil-silil)-etoxi, así como 2-triarilsililetoxi, tal como 2-trifenilsililetoxi.

R_2^A puede ser también 2-oxa- ó 2-tia-cicloalcoxi ó -cicloalquenilo con 5 - 7 miembros de anillo, tal como 2-tetrahidrofuriloxi, 2-tetrahidropiraniilo ó 2,3-dihidro-2-piraniilo ó un grupo tia correspondiente ó R_2^A forma junto con la agrupación -C(=O) un grupo éster activado y es, por ejemplo, nitrofeniloxi, por ejemplo, 4-nitrofeniloxi ó 2,4-dinitrofeniloxi, ó polihalógeno-feniloxi, por ejemplo, pentaclorofeniloxi. R_2^A puede ser también sin embargo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi.

Un grupo sililoxi orgánico ó estanniloxi orgánico R_2^A es especialmente un grupo sililoxi ó estanniloxi sustituido por 1 hasta 3 restos hidrocarburo, en caso dado sustituidos, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono. Como sustituyentes contiene preferentemente restos hidrocarburo cicloalifáticos, aromáticos ó aralifáticos sustituidos, por ejemplo, por alcoxi inferior, tal como metoxi ó por halógeno, tal como cloro, tales como alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo ó fenil-alquilo inferior y representa, en primer lugar, tri-alquilo inferior-sililoxi, por ejemplo trimetilsililoxi, halógeno-alcoxi inferior-alquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, clorometoxi-metil-sililoxi ó tri-alquilo inferior-estanniloxi, por ejemplo, tri-n-butilestanniloxi.

El grupo R_2^A puede ser también un grupo hidroxí eterado que junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo esterificado disociable bajo condiciones fisiológicas.

Estos grupos éster les dán a los ácidos carboxílicos propiamente eficaces una mejor absorción en aplicación oral y/ó una eficacia prolongada. Numerosos de éstos grupos éster son conocidos en el terreno de las penicilinas y de las cefaloesporinas. Sean mencionados como ejemplo, los grupos $-C(=O)-R_2^A$, donde R_2^A representa un grupo metiloxi sustituido por acilo, aciloxi, aciltio, acilamino ó hidroxí eterado en caso dado, un ulterior resto orgánico, donde el grupo metilo puede estar enlazado con el carbonilo del grupo acilo también a través de un puente conteniendo un átomo de carbono, ó un grupo 2-aminoalifatiloxi. En tales grupos representa acilo el resto de un ácido carboxílico orgánico con aproximadamente hasta 18 átomos de carbono y es, por ejemplo, alcanilo en caso dado sustituido, cicloalcanilo, aroilo, heterociclilcarbonilo, por ejemplo, también el resto heterociclilcarbonilo de un ácido carbo-

xílico de fórmula I ó un ácido penam-3- ó cefem-4-carboxílico biológicamente activo ó el resto acilo de un semiéster de ácido carbónico. El hidroxí eterado en el grupo metoxi está eterado por un resto hidrocarburo, especialmente por alquilo inferior. El resto orgánico sustituyendo en caso dado adicionalmente el grupo metiloxi tiene hasta 7 átomos de carbono y es, especialmente, alquilo inferior, tal como metilo ó arilo, tal como fenilo. El mencionado puente carbono contiene 1 hasta 3, especialmente 2 átomos de carbono, de manera que se presenta una lactona, especialmente una γ -lactona. El grupo alifatilo en el mencionado grupo 2-aminoalifatilo puede ser de naturaleza alifática ó cicloalifática y está saturado ó insaturado. El grupo 2-amino está sustituido preferentemente por dos grupos de alquilo inferior ó alquilenos conteniendo en caso dado un grupo oxa. En tales grupos éster $-C(=O)-R_2^A$ fisiológicamente dissociables es R_2^A , por ejemplo, alcanciloxi inferior-metoxi, por ejemplo, acetiloximetoxi ó pivalóiloximetoxi, amino-alcanciloxi inferior-metoxi, especialmente α -amino-alcanciloxi inferior-metoxi, por ejemplo, gliciloximetoxi, L-valiloximetoxi, L-leuciloximetoxi, alcoxi inferior-carboniloximetoxi ó l-alcoxi inferior-carboniloximetoxi, por ejemplo, l-etiloxicarboniloxietoxi, alcanciltio inferior-metoxi, por ejemplo, acetiltiometoxi ó pivalóiltiometoxi, alcancilo inferior-aminometoxi, donde el alcancilo inferior puede estar en caso dado sustituido por halógeno, tal como cloro, por ejemplo, acetilaminometoxi ó 2,2-dicloroacetilaminometoxi, aroilaminometoxi, por ejemplo, benzoilaminometoxi ó, como ejemplo de una lactona conteniendo R_2^A , ftalidiloxi. El grupo hidroximetoxi eterado R_2^A es, por ejemplo, alcoxi inferior-metoxi, especialmente metoximetoxi. Un grupo 2-aminoalifatiloxi R_2^A es, por ejemplo, 2-amino-alcoxi inferior, tal como un grupo 2-aminoetiloxi, donde el amino está sustituido por dos grupos alquilo inferior ó alquilenos,

en caso dado conteniendo un grupo oxa, por ejemplo, 2-dimetilamino-
etoxi, 2-dietilaminoetoxi ó 2-(1-morfolino)-etoxi ó 2-aminociclo-
alquiloxi, por ejemplo 2-dimetilaminociclohexiloxi.

5 Un resto R_2^A que forma junto con una agrupación
-C(=O) un grupo hidrazinocarbonilo en caso dado sustituido es,
por ejemplo, hidrazino ó 2-alquilo inferior-hidrazino, por ejemplo,
2-metilhidrazino.

10 Grupos R_2^A preferentes son aquellos que bajo con-
diciones neutras, básicas ó también bajo condiciones fisiológicas
se pueden transformar en un grupo hidroxilo libre.

Sales son especialmente aquellas de los compuestos
de fórmula I con una agrupación ácida, tal como un grupo carboxi
ó también un grupo hidroxisulfonilo ó sulfo, en primer lugar
las sales de metal ó de amonio, tales como las sales de metal al-
15 calino ó de metal alcalino-terreo, por ejemplo, las sales del so-
dio, potasio, magnesio ó calcio, así como las sales amónicas con
amoníaco ó aminas orgánicas adecuadas entrando en primer lugar en
consideración las mono-, di- ó poliaminas alifáticas, cicloalifáti-
cas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas, primarias, secunda-
20 rias ó terciarias, así como las bases heterocíclicas para la for-
mación de sal, tales como las alquilo inferior-aminas, por ejemplo,
triethylamina, hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-
hidroxiethylamina, di-(2-hidroxiethyl)-amina ó tri-(2-hidroxiethyl)-ami-
na, los ésteres alifáticos básicos de los ácidos carboxílicos, por
25 ejemplo, 4-aminobenzoato de 2-dietilamino-etilo, las alquilenos in-
ferior-aminas, por ejemplo, 1-etil-piperidina, las cicloalquilaminas,
por ejemplo, biciclohexilamina ó las bencilaminas, por ejemplo,
N,N'-dibenciletildiamina, además las bases del tipo piridina,
por ejemplo, piridina, colidina ó quinolina. Los compuestos de fór-
30 mula I, que llevan un grupo básico pueden formar asimismo sales de

adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico ó con ácidos carboxílicos ó sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoracético ó ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula I con un grupo ácido y un grupo básico se pueden presentar también en forma de las sales internas, es decir en forma zwitteriónica. Tienen preferencia las sales de aplicación farmacéutica.

En los compuestos penem de fórmula I se pueden presentar los átomos de carbono asimétricos en la posición 5 y 6 en la configuración R, S ó R,S-racémica. Tienen preferencia los compuestos en los cuales la configuración del átomo de carbono 5 corresponde a aquél de la penicilina natural (configuración 5R). Los sustituyentes en la posición 5 y 6 se pueden encontrar en posición cis ó trans entre sí.

Los compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades farmacológicas ó se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de tales. Los compuestos de fórmula I, donde R_a y R_1 tienen los significados arriba indicados y R_2 significa hidroxí ó un grupo hidroxí R_2^A eterado que junto con el grupo carbonilo forma un grupo carboxilo esterificado, preferentemente fácilmente dissociable bajo condiciones fisiológicas, ó las sales farmacológicamente utilizables de tales compuestos con grupos formadores de sal tienen efectos antibacteriales. Estas inhiben por ejemplo, el crecimiento de los gérmenes gram-positivos y gram-negativos, tales como Staphylococcus aureus y Penicillin-resistentem Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa y Pseudomonas aeruginosa R. En el ensayo de placas Dics se determinan con los compuestos de la presente invención de fórmula I en los gérmenes mencionados en una solución al 0,5 % sobre papel filtrante (6 mm de diámetro) zonas de

inhibición de unos 12 hasta 33 mm de diámetro.

Penicilina V ensayada simultáneamente en forma análoga origina en *Staphylococcus aureus* sensible a la penicilina zonas de inhibición de 29 hasta 33 mm de diámetro y en los gérmenes resistentes a la penicilina de como máximo 9 hasta 12 mm. 5
Contra las *Pseudomonas aeruginosa* no tiene eficacia ni la penicilina V ni la penicilina G.

El efecto antibacterial in vitro se puede determinar mediante el ensayo de dilución de Agar (según Ericsson) apreciándose contra los cocos gram-positivos y gram-negativos valores 10
MIC de 0,06 hasta 8 mcg/cc, y contra las bacterias de bastoncillo gram-negativas, tales como enterobacterias, *Pseudomonas* y *Haemophilus* de 2 hasta 128 mcg/cc.

En vivo, en la infección sistemática en el ratón por *Streptococcus pyogenes* Aronson se obtienen en la aplicación 15
subcutánea de los compuestos de la presente invención valores ED_{50} de aproximadamente ≤ 1 hasta aproximadamente 50 mg/kg.

Es de destacar especialmente la eficacia contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Los compuestos inhiben las β -lactamasas y actúan 20
sinérgicamente en combinación con otros antibióticos de β -lactama.

Estos nuevos compuestos, especialmente los preferentes, ó sus sales farmacológicamente utilizables, se pueden emplear, por lo tanto, solos ó en combinación con otros antimicrobicos, por ejemplo, en forma de preparados de eficacia antibiótica, 25
para el tratamiento de las correspondientes infecciones de sistema ú órgano, además como aditivos a los piensos, para la conservación de alimentos ó como agente desinfectante.

Los compuestos de fórmula I, donde R_a y R_1 tienen 30

tetrazoliltio, tiazoliltio, tiatriazoliltio, tiadiazoliltio, oxazoliltio ú oxadiazoliltio, donde los anillos heterocíclicos pueden estar en caso dado sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, N,N-dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, sulfo-alquilo inferior, amino, carboxi-alcanoilo inferior-amino ó carbamoilo y R_2 significa hidroxí, un grupo hidroxí eterado por un resto fácilmente dissociable, especialmente en forma fisiológica, ó un grupo sililo ó estannilo orgánico ó un grupo hidrazino R_2^A , en caso dado sustituido, así como las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.

En primer está en un compuesto 2-penam de fórmula I ó en una sal de uno de éstos compuestos con grupos formadores de sal R_a por alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo ó butilo, hidroxí-alquilo inferior, especialmente 1-hidroxí-alquilo inferior, con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo ó hidroxipropilo, alcoxi inferior-alquilo inferior, especialmente 1-alcoxi inferior-alquilo inferior, donde el alquilo inferior contiene hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoximetilo, 1-metoxietilo ó 1-metoxipropilo, alcanoiloxi inferior-alquilo inferior, especialmente 1-alcanoiloxi inferior-alquilo inferior donde el alcanoiloxi inferior y alquilo inferior contienen en cada caso hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, acetoximetilo, propioniloxi-metilo ó 1-acetiloxietilo, hidroxisulfoniloxi-alquilo inferior presente en forma de sal, donde el alquilo inferior contiene hasta 4 átomos de carbono, especialmente 1-hidroxisulfoniloxi-alquilo inferior, por ejemplo, hidroxisulfoniloximetilo, 1-hidroxisulfoniloxietilo ó 1-hidroxisulfoniloxipropilo, hidroxí, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi ó butoxi, alcanoiloxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, formiloxi,

acetoxi ó propioniloxi ó tal alcanoiloxi inferior sustituido por feniloxi, hidroxí, halógeno, amino ó ciano, por ejemplo, fenoxi-acetoxi, hidroxiacetoxi, halogenoacetoxi, aminoacetoxi ó cianacetoxi, fenil-alcanoiloxi inferior, donde el alcanoiloxi inferior contiene hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, fenilacetoxi ó fenil-alcanoiloxi inferior sustituido por hidroxí ó amino donde el alcanoiloxi inferior contiene hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, hidroxí ó aminofenilacetoxi, donde el hidroxí ó el amino se encuentran preferentemente en la posición p ó α -hidroxí- ó α -amino-fenilacetoxi, R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo ó butilo, hidroxí-alquilo inferior, especialmente ω -hidroxí-alquilo inferior, con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo ó hidroxipropilo, alcoxi inferior-alquilo inferior, especialmente ω -alcoxi inferior-alquilo inferior, donde el alcoxi inferior y el alquilo inferior contienen hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo o metoxipropilo, alcanoiloxi inferior-alquilo inferior, especialmente ω -alcanoiloxi inferior-alquilo inferior, donde el alcanoiloxi inferior y el alquilo inferior contienen hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, acetoximetilo, acetoxietilo ó acetoxipropilo, alquiltio inferior-alquilo inferior, especialmente ω -alquiltio inferior-alquilo inferior, donde el alquilo inferior contiene hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metiltiometilo, terc.-butiltiometilo, metiltioetilo ó metiltiopropilo, heterociclitio-alquilo inferior, donde el alquilo inferior contiene hasta 4 átomos de carbono, y el heterociclilo representa un resto de 5 miembros, aromático diaza-, triaza-, tetraaza-, tiazaz-, tiadiazaz-, tiatriaza-, oxaza- ú oxadiazacíclico en caso dado sustituido por alquilo inferior, tal como metilo, carboxi-alquilo inferior, por ejemplo, carboximetilo ó 1- ó 2-carboxietilo, amino-

alquilo inferior en caso dado N-sustituido, tal como dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, por ejemplo, dimetilaminoetilo, sulfo-alquilo inferior presente en forma de sal, por ejemplo, sulfometilo presente como sal sódica, ó 1- ó 2-sulfoetilo, por ejemplo, 5 2-imidazoliltiometilo- 1,2,3-triazol-4-iltiometilo, 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-iltiometilo, 1H-tetrazol-5-iltiometilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometilo, 1-carboximetil-1H-tetrazol-5-iltiometilc, 1-(2-dimetilaminoetilo)-1H-tetrazol-5-iltiometilo, 1-sodio-sulfometil-1H-tetrazol-5-iltiometilo ó 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio-10 metilo ó un resto etilo correspondiente sustituido en la posición 2, amino-alquilo inferior, especialmente ω -amino-alquilo inferior, donde el alquilo inferior contiene hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, aminometilo, aminoetilo ó aminopropilo, acilamino-alquilo inferior, donde el acilo es alcanilo inferior ó un grupo oxicarbonilo sustituido, usual como grupo protector amino, por ejemplo, 15 acetilaminometilo, acetilaminoetilo, acetilaminopropilo ó terc.-butil-, 2,2,2-tricloroetil-, difenilmetil- ó p-nitrobencil-oxicarbonilaminometilo, -etilo ó -propilo, carboxi-alquilo inferior, donde el alquilo inferior contiene hasta 4 átomos de carbono y el 20 carboxi se encuentra especialmente en la posición ω , por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo ó carboxipropilo, alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior, donde el alcoxi inferior y el carbonil-alquilo inferior en cada caso contienen hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi-, etoxi- ó terc.-butoxicarbonilmetilo ó -etilo, 25 ó fenil-alquilo inferior, donde el alquilo inferior contiene hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, bencilo, feniletilo ó fenilpropilo, fenilo, hidroxifenilo, aminofenilo, furilo, tienilo ó piridilo, tal como 2-furilo, 2-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, alquiltioinferior, por ejemplo, metil-, etil- ó propiltio, alqueniltio inferior, por ejemplo, viniltio ó aliltio ó alquiltio inferior susti-30

tuido por amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino ó alcanilo inferior-amino, especialmente en la posición ω , ó alqueno inferior, por ejemplo, 2-amino-, 2-metilamino-, 2-dimetilamino-, 2-acetilaminoacetil-, 3-amino-, 3-metilamino-, 3-di-metilamino- ó 3-acetilaminopropil-, 2-acetilaminovinil-, tetrazolil- ó tiadiazolil- en caso dado sustituido por alquilo inferior, sulfo-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior ó dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, especialmente 1-metil-1H-tetrazol-5-il-, 1-sulfometil-1H-tetrazol-5-il-, 1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il-, 1-(2-dimetil-aminoetil)-1H-tetrazol-5-il-, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il- ó 1,3,4-tiadiazol-2-il- y R_2 significa hidroxil-, alcoxil- inferior, en caso dado α -poliramificado, por ejemplo, metoxil-, terc.-butiloxil- ó 2-halógeno-alcoxil- inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxil-, 2-iodoetoxil- ó el 2-cloroetoxil- ó 2-bromoetoxil- fácilmente transformable en éste, además, fenaciloxil-, 1-fenil-alcoxil- inferior con 1 - 3 restos fenilo, en caso dado sustituidos por alcoxil- inferior y/ó nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxil-, 4-nitro-benciloxil-, 2-nitro-4,5-dimetoxi-benciloxil-, difenilmetoxil-, 4,4'-dimetoxidifenilmetoxil- ó tritiloxil-, acetiloxil-, 2-cianetoxil-, 2-trialquilo inferior-sililetoxil-, por ejemplo, 2-trimetilsililetoxil-, alcanilo inferior-metoxil-, por ejemplo, acetiloximetoxil- ó pivaleloximetoxil-, α -amino-alcanilo inferior-metoxil-, por ejemplo, gliciloximetoxil-, ftalidiloxil-, pentaclorofeniloxil-, además tri-alquilo inferior-sililoxil-, por ejemplo, trimetilsililoxil-, así como alqueno inferior, tal como 2-alqueno inferior, por ejemplo, aliloxil-.

La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de ácido 2- R_1 -6- R_a -2-penam-3-carboxílico, donde R_a significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo ó butilo, 1-hidroxil-alquilo inferior con

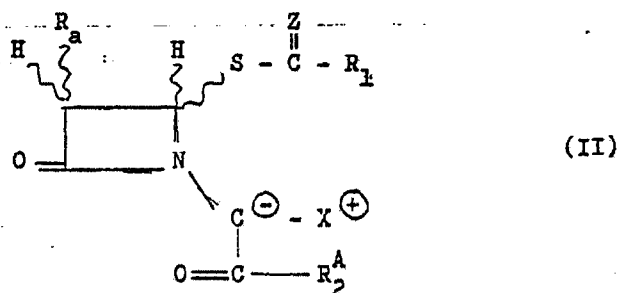
hasta 4 átomos de carbono, especialmente hidroximetilo, 1-hidroxi-
etilo, 1-hidroxipropilo ó 1-hidroxiisopropilo, fenil-alquilo in-
ferior con hasta 10 átomos de carbono, especialmente bencilo, fenoxi-
alcanoiloxi inferior con hasta 10 átomos de carbono, especialmente
5 bencilo, fenoxi- alcanoiloxi inferior con hasta 10 átomos de car-
bono, especialmente fenoxiacetiloxi ó alcoxi inferior con hasta 4
átomos de carbono, especialmente metoxi, y R₁ significa hidrógeno,
alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, especialmente me-
tilo, amino-alquilo inferior, especialmente ω-amino-alquilo infe-
rior, donde el alquilo inferior contiene hasta 4 átomos de car-
10 bono, por ejemplo, aminometilo, aminoetilo ó aminopropilo, acil-
amino-alquilo inferior, donde el acilo es alcanilo inferior ó
un grupo oxicarbonilo sustituido, usual como grupo protector amino,
por ejemplo, acetilaminometilo, acetilaminoetilo, acetilaminopro-
15 pilo ó terc.-butil-, 2,2,2-tricloroetil-, difenilmetil- ó p-nitro-
bencil-oxicarbonilaminometilo, -etilo ó -propilo, alquiltio inferior,
especialmente etiltio, alquiltio inferior en caso dado sustituido
por amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino ó alcanilo inferior-
amino, especialmente en la posición ω, ó alqueniltio inferior,
20 por ejemplo, 2-amino-, 2-metil-amino-, 2-dimetilamino-, 2-acetil-
aminoetiltio, 3-amino-, 3-metilamino-, 3-dimetilamino- ó 3-acetil-
aminopropiltio, 2-acetilaminoviniltio, 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio,
1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-
5-iltio ó 1,3,4-tiadiazol-2-iltio, los ésteres, especialmente los
25 ésteres disociables bajo condiciones neutras ó básicas tal como el
éster de nitrobencilo, por ejemplo, el éster de 4-nitrobencilo,
difenilmetilo, pentaclorofenilo, acetnilo, 2-cianetilo ó 2-tri-
metilsililetilo, así como los ésteres disociables bajo condiciones
fisiológicas de éstos compuestos y las sales, especialmente las
30 sales de utilización farmacológica de tales compuestos con grupos

formadores de sal.

La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula I, mencionados en los ejemplos, a sus sales, especialmente a las sales de aplicación farmacéutica y a los nuevos productos de partida y productos intermedios utilizables para su obtención.

Debido a su efecto antibacterial especialmente bueno es de destacar el ácido 6-etil-2-(3-aminopropil)-2-penem-3-carboxílico, especialmente el correspondiente compuesto 5R, así como sus sales farmacológicamente utilizables y ésteres fisiológicamente dissociables.

Los nuevos compuestos se obtienen si en un compuesto ilido de fórmula



donde R_a , R_1 y R_2^A tienen los significados arriba indicados, encontrándose los grupos funcionales en éstos restos preferentemente en forma protegida, Z significa oxígeno ó azufre, y donde X^+ bien significa un grupo fosfonio tres veces sustituido ó un grupo fosfono dos veces esterificado junto con un catión, se cierra el anillo y, si se desea ó si es necesario, en un compuesto obtenido de fórmula I el grupo carboxilo de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se transforma en el grupo carboxilo libre ó en otro grupo carboxilo protegido y/ó, si se desea, en un compuesto obtenido de fórmula I, dentro de la de-

finición, un grupo R_a y/ó R_1 , se transforma en otro grupo R_a y/ó R_1 , y/ó, si se desea, un compuesto obtenido con un grupo formador de sal se transforma en una sal, ó una sal obtenida en el compuesto libre ó en otra sal y/ó, si se desea, una mezcla de compuestos isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

En el producto de partida de fórmula II tienen R_a , R_1 y R_2^A especialmente los significados preferentes, encontrándose los grupos funcionales generalmente en forma protegida, el amino, por ejemplo, también en forma del grupo nitro ó azido.

En un producto de partida de fórmula II R_2^A está preferentemente por un grupo hidroxí eterado, que forma con la agrupación $-C(=O)-$ un grupo carboxilo esterificado, fácilmente dissociable, especialmente bajo condiciones benignas, donde los grupos funcionales en caso dado existentes pueden estar protegidos en un grupo protector, carboxilo R_2^A en forma en sí conocida, por ejemplo, como arriba indicado. Un grupo R_2^A es, entre otros, alcoxi inferior, especialmente alcoxi inferior α -poliramificado, por ejemplo, metoxi ó terc.-butiloxi, alquenciloxi inferior, especialmente 2-alquenciloxi inferior, por ejemplo, alquenciloxi inferior ó 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi, 2-bromoetoxi ó 2-iodoetoxi, 2-alquilo inferior-sulfonilo-alcoxi inferior, por ejemplo, 2-metil-sulfoniletoxi ó un grupo 1-fenil-alcoxi inferior en caso dado sustituido, tal como alcoxi inferior, conteniendo, por ejemplo, metoxi ó nitro, tal como benciloxi ó difenilmetoxi en caso dado sustituido, por ejemplo, como indicado, por ejemplo, benciloxi, 4-metoxibenciloxi, 4-nitrobenciloxi, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, pentaclorofeniloxi, acetniloxi, 2-cianetoxi, un grupo 2-(S_1)(S_2)(S_3)-sililetoxi, tal como 2-trimetilsililetoxi, 2-(dibutilmetil-silil)-etoxi ó 2-trifenilsililetoxi, además, un grupo sililoxi ó estanniloxi orgánicos, tal como trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, tri-

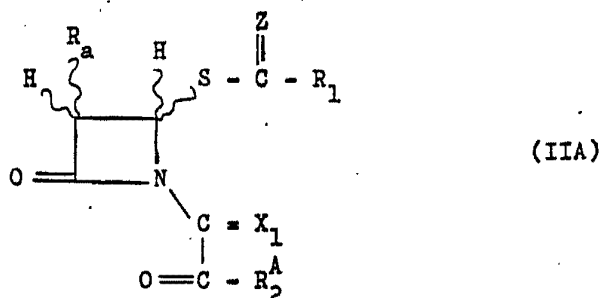
**POOR
QUALITY**

metilsililoxi, ó uno de los compuestos hidroxil eterados fisiológicamente dissociables mencionados.

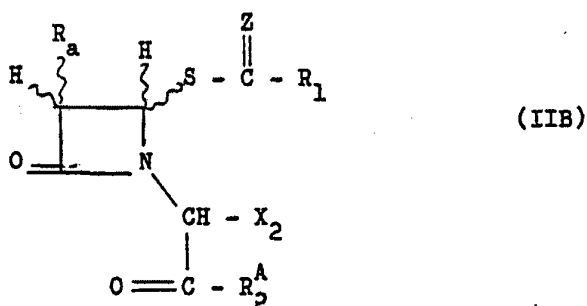
5 El grupo X^{\oplus} en el producto de partida de fórmula II es uno de los grupos fosfonio ó fosfono usuales en la reacción de condensación de Wittig, especialmente un grupo triaril-, por ejemplo, trifenil- ó trialquilo inferior-, por ejemplo, tributilfosfonio ó un grupo fosfono dos veces esterificado por alquilo inferior, por ejemplo, etilo, comprendiendo el símbolo X^{\oplus} en el caso del grupo fosfono adicionalmente el catión de una base fuerte, 10 especialmente un ión de metal adecuado, tal como de metal alcalino, por ejemplo, un ión de litio, sodio ó potasio. Preferentes como grupo X^{\oplus} son, por una parte, trifenilfosfonio y, por otra parte, dietilfosfono junto con un ión de metal alcalino, por ejemplo, de sodio.

15 En los compuestos fosfonio de fórmula II, que en la forma ileno isómera también se denominan como compuestos fosforano, se neutraliza la carga negativa por el grupo fosfonio cargado positivamente. En los compuestos fosfono de fórmula II, que en su forma isómera también se pueden denominar como compuestos 20 fosfonato, se neutraliza la carga negativa por el catión de una base fuerte que, según la forma de obtención del material de partida fosfono, puede ser, por ejemplo, un ión de metal alcalino, por ejemplo, un ión de sodio, litio ó potasio. Los productos de partida fosfonato se emplean en la reacción por lo tanto como sales.

25 La fórmula II representa el producto de partida en la forma en que se realiza el cierre de anillo. Generalmente se emplea el correspondiente compuesto de fosforanilideno de fórmula



5 donde X_1 significa un resto trisustituido, especialmente un resto triarilo, por ejemplo, trifenilo, ó un resto tri-alquilo inferior, por ejemplo, tri-n-butyl-fosforoanilideno, ó el correspondiente compuesto fosfeno de fórmula



10 donde X_2 significa un grupo fosfeno, especialmente un grupo dialquifosfeno, por ejemplo, dietilfosfeno, transformandose un producto de partida fosfeno de fórmula IIB por tratamiento con un reactante básico adecuado, tal como una base inorgánica, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico ó potásico ó una base orgánica, tal como una tri-alquilo inferior- amina, por ejemplo, trietilamina ó una base cíclica del tipo amidina, tal como un compuesto diazabicycloalqueno correspondiente, por ejemplo,

15 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno, en la forma adecuada para el cierre de anillo, es decir, en el compuesto de fórmula II.

Productos de partida preferentes son los compuestos de fosforoanilideno de fórmula IIA.

5 El cierre de anillo se puede realizar espontáneamente, es decir, en la preparación de los productos de partida, ó por calentamiento, por ejemplo, a un margen de temperatura de unos 30°C hasta 160°C, preferentemente de unos 50°C hasta unos 100°C.

10 La reacción se realiza preferentemente en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como en un hidrocarburo alifático, cicloalifático ó aromático, por ejemplo, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno ó mesitileno, en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, en un éter, por ejemplo, dietiléter, en un alquileo inferior-glicol-alquileo inferior-éter, por ejemplo, dimetoxietano ó dietilenglicoldimetiléter, en un éter cíclico, por ejemplo, dioxano ó tetrahidrofurano, en una amida de
15 ácido carboxílico, por ejemplo, dimetilformamida, en un sulfóxido de dialquileo inferior, por ejemplo, sulfóxido dimetilico, ó en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol ó terc.-butanol ó en una mezcla de los mismos y, si es necesario, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de argón ó de nitrógeno.

20 En un compuesto de fórmula I, obtenible según la presente invención, con un grupo carboxilo protegido, especialmente en un grupo carboxilo esterificado de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se puede transformar éste en forma en sí conocida, por ejemplo, según la clase del grupo protector, en el compuesto carboxilo libre. Así se
25 puede transformar un grupo carboxilo esterificado por un grupo 2-halógeno-alquileo inferior, un grupo arilcarbonilmetilo ó un grupo 4-nitrobencilo adecuado, por ejemplo, por tratamiento con un agente de reducción químico tal como un metal, por ejemplo, cinc, ó una sal metálica reductora, tal como una de cromo-II, por ejemplo, cloruro
30 de cromo-II, generalmente en presencia de un medio cededor de hi-

drógeno que, junto con el metal, sea capaz de generar hidrógeno nascente, tal como de un ácido, en primer lugar, ácido acético, así como ácido fórmico ó de un alcohol, donde se agrega preferentemente agua, un grupo carboxilo esterificado por un grupo arilcarbonilo también por tratamiento con un reactante nucleófilo, preferentemente formador de sal, tal como tiofenolato sódico ó ioduro sódico y un grupo carboxilo esterificado con 4-nitrobencilo también por tratamiento con una ditionita de metal alcalino, por ejemplo, ditionita sódica, en el compuesto carboxilo libre. Un grupo carboxilo esterificado por un grupo 2-alquilo inferior-sulfonil-alquilo inferior se puede disociar y liberar, por ejemplo, por tratamiento con un medio básico, por ejemplo, una de las bases de reacción nucleófila mencionadas más abajo y por un grupo carboxilo esterificado por una agrupación arilmetilo adecuada, por ejemplo, por irradiación, preferentemente con luz ultravioleta, por ejemplo, por debajo de 290 m μ , cuando el grupo arilmetilo representa, por ejemplo, un resto bencilo en caso dado sustituido en la posición 3, 4 y/ó 5, por ejemplo, por grupos alcoxi inferior y/ó nitro ó con luz ultravioleta de mayor longitud de onda, por ejemplo, superior a 290 m μ , cuando el grupo arilmetilo significa, por ejemplo, un resto bencilo sustituido en la posición 2 por un grupo nitro, además, un grupo carboxilo esterificado por un grupo metilo sustituido adecuado, tal como terc.-butil ó difenilmetilo, por ejemplo, por tratamiento con un medio ácido adecuado, tal como ácido fórmico ó ácido trifluoracético, en caso dado bajo adición de un compuesto nucleófilo, tal como fenol ó anisol, así como un grupo carboxilo esterificado hidrogenolíticamente disociable, por ejemplo, benciloxi-carbonilo ó 4-nitrobenciloxicarbonilo, por hidrogenólisis, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo, un catalizador de paladio. Además,

un grupo carboxilo esterificado con un grupo alquenilo inferior, tal como 2-alquenilo inferior, especialmente alilo, se puede transformar oxidativamente en un grupo formilmetoxicarbonilo, por ejemplo, por tratamiento con ozono seguido de un agente reductor, por ejemplo, 5 sulfuro dimetilico, del que el grupo carboxilo se puede liberar por tratamiento con una base, tal como una amina secundaria, por ejemplo, dimetilamina, ó un grupo 2-alquenilo inferior-carbonilo, por ejemplo, aliloxicarbonilo, se puede isomerizar, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de tris(trifenil)fosforodio, paladio-10 sobre-carbón, ó un alcanolato inferior de metal alcalino, por ejemplo, terc.-butilatopotásico en sulfóxido dimetilico a un grupo 1-alquenilo inferior-carbonilo y disociar éste hidrolíticamente bajo condiciones debilmente ácidas ó debilmente básicas.

Un grupo 2-oxoetoxicarbonilo ó 2-cianetoxicarbonilo, 15 en caso dado sustituido en la posición 2 por alquilo inferior ó arilo, por ejemplo, el grupo acetiloxicarbonilo ó 2-cianetoxicarbonilo se puede transformar bajo condiciones benignas, es decir, a temperatura ambiente ó bajo enfriamiento mediante tratamiento con una base adecuada en la correspondiente sal de éste grupo carboxilo 20 de la cual se obtiene el grupo carboxilo libre por acidificación. Bases adecuadas son las bases metálicas, tales como de metal alcalino-terreo, especialmente las bases de metal alcalino de reacción nucleófila, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcóxidos, fenolatos, mercáptidos, tiofenolatos ó 25 las amidas, por ejemplo, hidróxidos sódicos, carbonato sódico, bicarbonato sódico, etanolato sódico, tiofenolato sódico, amida de sodio ó morfólida de sodio ó los correspondientes compuestos de litio ó potasio, que se emplean en agua, disolventes inertes acuosos ó conteniendo grupos hidroxilo ó también en disolventes inertes 30 polares bajo tratamiento ulterior con agua. Para la disociación de

los grupos 2-cianetoxicarbonilo se pueden emplear también aminas terciarias, tal como tri-alquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina ó base de Hünig ó aminas ó iminas cíclicas ó bicíclicas, tales como N-metilmorfolina ó 1,5-diazabicyclo/5.4.0/undec-5-eno, en un disolvente inerte, tal como cloruro metilénico ó tetrahydrofurano, obteniéndose directamente las correspondientes sales amónicas del compuesto carboxilo. Un grupo sililetoxicarbonilo sustituido puede suministrar por tratamiento con una sal del ácido fluorhídrico los aniones de fluoruro, tal como un fluoruro de metal alcalino, por ejemplo, fluoruro de sodio ó potasio, en presencia de un poliéter macrocíclico ("éter de corona") ó con un fluoruro de una base cuaternaria orgánica, tal como fluoruro tetraalquilamónico ó fluoruro trialquilarilamónico, por ejemplo, fluoruro tetraetilamónico ó fluoruro tetrabutilamónico en presencia de un disolvente polar aprótico, tal como sulfóxido dimetílico ó N,N-dimetilacetamida, en el grupo carboxilo libre. Un grupo pentaclorofeniloxicarbonilo se puede transformar bajo condiciones benignas, por ejemplo, mediante solución diluida de carbonato sódico ó de bicarbonato sódico, ó por una base orgánica en presencia de agua, en el grupo carboxilo libre.

Un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, por sililización ó estannilización se liberar en la forma usual solvoluminicamente, por ejemplo, por tratamiento con agua ó un alcohol.

En caso de que en un compuesto obtenible según la presente invención están presentes más de un grupo carboxilo protegido, éstos se pueden transformar bien conjuntamente ó selectivamente con grupos carboxilo libres.

En un compuesto de fórmula I, obtenible según la presente invención, que contiene un grupo carboxilo libre, éste se puede transformar en forma en sí conocida en un grupo carboxilo pro-

tegido. Así se obtienen los ésteres, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto diazónico adecuado, tal como un diazo-alcano inferior, por ejemplo, diazometano ó diazobutano ó con un fenildiazo-alcano inferior, por ejemplo, difenildiazometano, si es necesario en presencia de un ácido Lewis, tal como, por ejemplo, trifluoruro de boro ó por reacción con un alcohol adecuado para la esterificación en presencia de un agente esterificador, tal como de una carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, así como carbonildiimidazol, además, con una isoúrea ó isotioúrea N,N'-disustituida, O- ó también S-sustituida, donde un sustituyente O y S es, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente terc.-butilo, fenil-alquilo inferior ó cicloalquilo y los sustituyentes N- ó bien N' son, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente isopropilo, cicloalquilo ó fenilo, según cualquier otro procedimiento de esterificación conocido y adecuado, tal como la reacción de una sal del ácido preparada en caso dado in situ con un éster reactivo de un alcohol y una base inorgánica fuerte, así como un ácido sulfónico orgánico fuerte. Además, los haluros de ácido, tal como los cloruros (obtenidos, por ejemplo, por tratamiento con cloruro oxalílico), los ésteres activados (formados, por ejemplo, con compuestos de N-hidroxinitrógeno, tal como N-hidroxisuccinimida) ó los anhídridos mixtos (obtenidos, por ejemplo, con ésteres de alquilo inferior de ácido halógeno fórmico, tal como cloroformiato de etilo ó cloroformiato de isobutilo ó con haluros de ácido halógeno-acético, tal como cloruro de ácido tricloroacético) por reacción con alcoholes, en caso dado en presencia de una base, tal como piridina, en un grupo carboxilo esterificado.

En un compuesto de fórmula I con un grupo carboxilo esterificado éste se puede transformar en otro grupo carboxilo esterificado, por ejemplo, 2-cloroetoxicarbonilo ó 2-bromoetoxicarbonilo, por tratamiento con una sal de iodo, tal como ioduro sódico,

en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetona, en 2-iodoetoxicarbonilo.

5 En un compuesto obtenible según la presente invención con un grupo carboxilo libre uno de éstos se puede transformar también en un grupo hidrazinocarbonilo, en caso dado sustituido, haciéndose reaccionar preferentemente los derivados funcionalmente modificados, reactivos tales como los ésteres activados arriba mencionados ó los anhídridos mixtos de los correspondientes ácidos con las hidrazinas.

10 Un grupo carboxilo protegido por un grupo sililo ó estannilo orgánico se puede formar en forma en sí conocida, por ejemplo, tratando el compuesto que contiene carboxilo ó una sal del mismo, tal como una sal de metal alcalino, por ejemplo, la sal sódica del mismo, con un agente de sililización ó estannilización
15 adecuado.

En el procedimiento según la presente invención así como en las medidas adicionales a realizar en caso dado ó necesariamente, están, si es necesario, los grupos funcionales libres, que no participan en la reacción, tales como los grupos amino li-
20 bres, protegidos parajeramente en forma en sí conocida, por ejemplo, por acilación, tritilación ó sililización, los grupos hidroxí y mercapto libres, por ejemplo, por eterización ó esterificación, inclusive sililización y se pueden, si se desea, una vez efectuada la reacción liberar en forma conocida individual ó conjuntamente.
25 Así, los grupos amino, hidroxí, mercapto, carboxilo ó sulfo existentes en un producto de partida, pueden estar protegidos, por ejemplo, en forma de grupos acilamino, tal como los arriba mencionados, por ejemplo, grupos 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, 2-bromoetoxicarbonilamino, 4-metoxibenciloxicarbonilamino ó terc.-butiloxicarbonilamino de aril- ó aril-alquiltio inferior-amino, por ejemplo,
30

2-nitrofeniltioamino ó arilsulfonilamino, por ejemplo, 4-metilsulfonilamino, de 1-alcoxi inferior-carbonilo-2-propilidenamino ó de o-nitrofeniloxiacetilamino, ó bién de grupos aciloxi, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, terc.-butiloxicarboniloxi, 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi, 2-bromoetoxicarboniloxi ó p-nitrobenciloxi-carboniloxi ó los correspondientes grupos acilmercapto, ó bién de grupos carboxi esterificados, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, grupos difenilmetoxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, acetiloxicarbonilo ó 2-cianetiloxicarbonilo ó bién de grupos sulfo sustituidos, tales como los grupos alquil inferior-sulfo arriba mencionados, por ejemplo, los grupos metilsulfo y una vez efectuada la reacción liberar, en caso dado, después de la transformación del grupo protector. Por ejemplo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino ó 2-iodoetoxicarbonilamino ó también un grupo p-nitrobenciloxicarbonilamino se puede disociar por tratamiento con agentes reductores adecuados, tales como cinc en presencia de ácido acético acuoso ó bién hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, un grupo difenilmetoxicarbonilamino ó terc.-butilcarbonilamino por tratamiento con ácido fórmico ó ácido trifluoracético, un grupo aril- ó aril-alquiltio inferior-amino por tratamiento con un reactante nucleófilo, tal como ácido sulfuroso, un grupo arilsulfonilamino mediante reducción electrolítica, un grupo 1-alcoxi inferior-carbonil-2-propilidenamino por tratamiento con ácido mineral acuoso ó bién un grupo terc.-butiloxicarboniloxi por tratamiento con ácido fórmico ó trifluoracético, ó un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi ó p-nitrobenciloxicarboniloxi por tratamiento con un agente reductor químico, tal como cinc en presencia de ácido acético acuoso, ó con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, ó bién un grupo difenilmetoxicarbonilo por tratamiento con ácido fórmico ó ácido trifluoracético, ó por hidrogenólisis, un gru-

po acetoniiloxi ó cianetoxicarbonilo por tratamiento con bases, tal como bicarbonato sódico ó 1,5-diazabicyclo/5.4.0/undec-5-eno, ó bién un grupo sulfo sustituido por tratamiento con un haluro de metal alcalino, si se desea, en etapas.

5 Además, en un compuesto obtenido, los sustituyentes funcionales se pueden modificar funcionalmente, tales como los grupos amino, hidroxí, mercapto, carboxi ó sulfo libres, según procedimientos conocidos, por ejemplo, por alquilación, acilación ó bién esterificación ó bién sustitución.

10 Así, un grupo amino, hidroxí, mercapto, carboxi ó sulfo se puede alquilar, por ejemplo, metilar, mediante tratamiento con un reactante de alquilación, tal como un compuesto diazótico, por ejemplo, diazometano ó un éster reactivo de un alcohol, por ejemplo, sulfato dimetilico ó los grupos amino, hidroxí ó mercapto
15 acilar, por ejemplo, acetilar, mediante tratamiento con un derivado funcional reactivo de un ácido, por ejemplo, un anhídrido ó cloruro de ácido, tal como anhídrido acético ó cloruro acetilico. Además, un grupo amino se puede transformar, por ejemplo, por tratamiento con trióxido de azufre, preferentemente en la forma de un complejo
20 con una base orgánica, tal como tri-alquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, en un grupo sulfoamino.

 Un grupo hidroxí en el sustituyente R_a , especialmente el grupo hidroxí en un resto 1-hidroxí-alquilo inferior, se puede transformar por tratamiento con un complejo de trióxido de
25 azufre, por ejemplo, el complejo con dioxano ó con una base de nitrógeno terciaria, tal como tri-alquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, N,N-dialquilo inferior-anilina, por ejemplo, N,N-dimetilanilina ó especialmente con piridina, ó también mediante tratamiento con el ácido amidosulfónico, en caso dado en presencia de
30 piridina, en un grupo hidroxisulfoniiloxi presente en correspondiente

forma de sal, por doble reacción con el correspondiente hidróxido de metal, carbonato de metal ó hidrogenocarbonato de metal, tal como hidróxido, carbonato ó hidrogenocarbonato de metal alcalino, por ejemplo, de sodio, se puede transformar en un grupo hidroxisulfonilo presente en forma de sal metálica.

En los compuestos obtenibles según la presente invención se pueden transformar además en forma en sí conocida, los grupos hidroxilo primarios y secundarios, por oxidación, por ejemplo, según Pfitzner-Moffatt, en grupos aldehído ó bien ceto, ó, en caso dado después de la acilación, disociar junto con un átomo de hidrógeno activado adyacente bajo desarrollo de un doble enlace C-C. Los grupos aldehído ó ceto se pueden transformar por reducción, por ejemplo, con hidruros de metal complejos en grupos hidroxilo ó por tratamiento con alcoholes en acetales ó bien cetales, por tratamiento con una amina, hidroxilamina ó hidrazina en las correspondientes iminas, oximas ó hidrazonas ó por tratamiento con un reactante de Wittig en los correspondientes compuestos de metilideno. Los acetales ó cetales obtenidos se pueden transformar en los correspondientes aldehídos ó bien cetonas, por ejemplo, por tratamiento con trimetildiosilano. En los compuestos obtenidos según la presente invención se pueden reducir además, en forma en sí conocida, los doble enlaces C-C, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado. Los sustituyentes de halógeno, tales como de bromo ó de iodo, se pueden sustituir por hidrógeno, por ejemplo, por tratamiento con cinc/plata en metanol ó metanol/ácido acético, ó por tratamiento con un compuesto organometálico, tal como bromuro de magnesio metálico, ó butil-litio, seguido de un aldehído, por ejemplo, acetaldehído, en los grupos 1-hidroximetilo 1-sustituídos, por ejemplo, el grupo 1-hidroxietilo. Un grupo nitro ó azido se puede transformar, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno catalíticamente ac-

tivado, tal como por un catalizador de paladio ó bien de óxido de platino, en el grupo amino. Las mencionadas reacciones ulteriores se pueden realizar tanto en los lugares correspondientes en los restos R_a como también en los restos R_1 .

5 Sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se pueden formar las sales de aquellos compuestos con grupos ácidos, por ejemplo, por tratamiento con compuestos de metal, tales como las sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido

10 -etilcaprónico ó con amoníaco ó con una amina orgánica adecuada, empleándose preferentemente cantidades estequiométricas ó solo un ligero exceso del agente formador de sal. Las sales de los ácidos carboxílicos de fórmula I se pueden obtener también por disociación

15 básica de los ésteres de tales compuestos disociables bajo condiciones básicas mencionadas, por ejemplo, de 2-cianetilésteres ó de acetnilésteres. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I con agrupaciones básicas se obtienen en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con un ácido ó un reactante intercam-

20 biador de aniones adecuados. Las sales internas de los compuestos de fórmula I, que contienen, por ejemplo, un grupo amino formador de sal ó un grupo carboxilo libre, se pueden formar, por ejemplo, por neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, al punto isoelectrico, por ejemplo, con bases débiles, ó por tratamiento con intercambiadores de iones líquidos. Las sales

25 de los l-óxidos de los compuestos de fórmula I con grupos formadores de sal se pueden obtener en forma análoga.

Las sales se pueden transformar en la forma usual en los compuestos libres, las sales metálicas y amónicas, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados y las sales de adición de ácido,

30 por ejemplo, por tratamiento con un medio básico adecuado.

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar, según métodos conocidos, en los distintos isómeros, las mezclas de los isómeros diastereómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía de absorción (cromatografía de columna ó de capa delgada) ú otros procedimientos de separación adecuados. Los racematos obtenidos se pueden separar en los antípodas en la forma usual, en caso dado después de introducir agrupaciones formadoras de sal adecuadas, por ejemplo, por formación de una mezcla de sales diastereómeras y transformación de las sales ópticamente activas en los compuestos libres, ó por cristalización fraccionada de disolventes ópticamente activos.

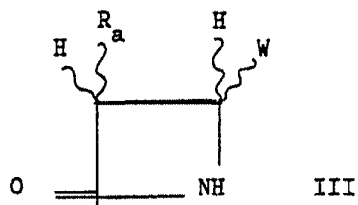
En todos los compuestos obtenidos en las transformaciones ulteriores se derán preferencia a aquellas reacciones que se efectuan bajo condiciones neutras, alcalinas ó débilmente básicas.

El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución según las cuales se emplean como productos de partida los compuestos que se obtienen como productos intermedios y con éstos se realizan las etapas del procedimiento que faltan, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además, los productos de partida se pueden emplear en forma de derivados ó formar in situ, en caso dado bajo las condiciones de reacción. Por ejemplo, un producto de partida de fórmula II, donde Z significa oxígeno, se puede obtener in situ de un compuesto de fórmula II, donde Z significa un grupo metilideno, en caso dado sustituido, por ozonización y reducción a continuación del ozónido formado, análogo al procedimiento indicado en la etapa 2.5 después de lo cual, especialmente cuando R_1 es hidrógeno se efectua en la solución de reacción la ciclización al compuesto de fórmula I.

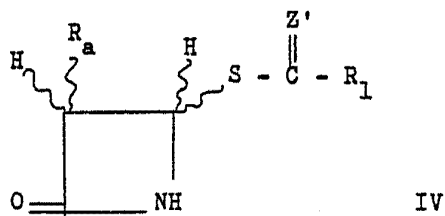
Los compuestos de partida de fórmula II y las etapas

previas se pueden obtener, como indicado en los esquemas de reacción 1, 2 y 3, como siguen:

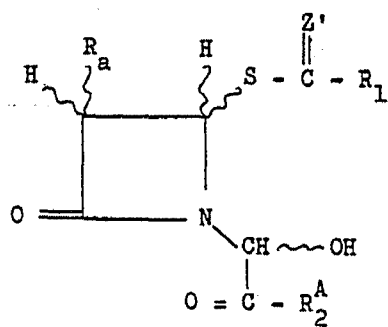
Esquema de reacción 1



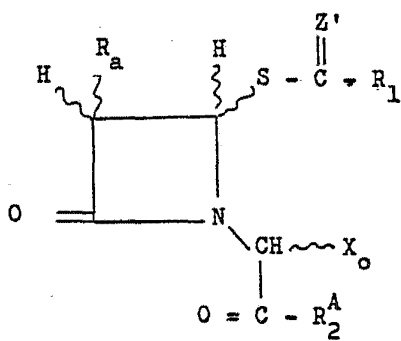
Etapa 1 . 1



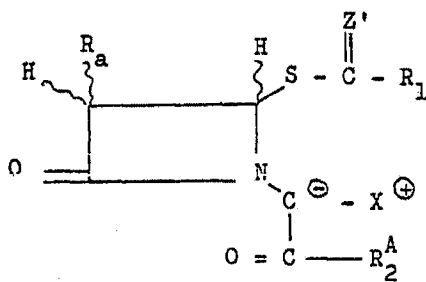
Etapa 1 . 2



↓
Etapa 1 . 3



↓
Etapa 1 . 4



En los compuestos de fórmula IV, V, VI y II en el esquema de reacción I y en los compuestos de fórmula Xa, XI, XII y IVa en el esquema de reacción 2, Z' significa oxígeno, azufre ó también, especialmente cuando R₁ es hidrógeno un grupo metilideno, en caso dado sustituido por 1 ó 2 sustituyentes Y, que por oxidación se transforman en un grupo oxo Z. Un sustituyente Y de éste grupo metilideno es un resto orgánico, por ejemplo, uno de los restos orgánicos mencionados bajo R₁, tal como uno de los restos alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, fenilo ó fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituidos, mencionados, en especial un grupo funcionalmente modificado, tal como esterificado inclusive esterificado con un alcohol ópticamente activo, tal como l-mentol. Este grupo metilideno lleva preferentemente uno de los sustituyentes mencionados. Son de destacar el grupo 2-carboximetoximetilideno y el grupo 2-carbo-l-mentiloximetilideno Z'. Este último se puede emplear para la obtención de los compuestos ópticamente activos de las fórmulas IV hasta VI y II.

Etapas 1.1

Una tio-azetidionona de fórmula IV se obtiene tratando una 4-W-azetidionona de fórmula III, donde W significa un grupo de salida nucleófilo, con un compuesto mercapto de fórmula R₁-C(=Z')-SH ó una sal, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como la sal sódica ó potásica del mismo, y, en caso deseado, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros, y/ó, si se desea, en un compuesto obtenido un grupo R_a ó R₁ se transforma en otro grupo R_a ó bien R₁, y/ó, si se desea, un grupo metilideno Z', en caso dado sustituido se transforma en un grupo oxo Z.

El grupo de salida nucleófilo W, en un producto de partida de fórmula III, es un resto sustituible por un resto nucleófilo

$R_1-C(=Z')-S-$. Tales grupos W son, por ejemplo, los restos aciloxi, los restos sulfonilo R_0-SO_2- , donde R_0 es un resto orgánico, azido ó halógeno. En un resto aciloxi W es el acilo el resto de un ácido carboxílico orgánico, inclusive de un ácido carboxílico ópticamente activo y tiene, por ejemplo, el mismo significado como el resto acilo R_1-CO- , donde R_1 significa hidrógeno ó uno de los restos orgánicos mencionados, enlazados a través de un átomo de carbono, por ejemplo, uno de los restos alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fenilo ó fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituidos, ya mencionados. En un resto sulfonilo R_0-SO_2- es R_0 , por ejemplo, un resto hidrocarburo alifático, aralifático ó aromático, en caso dado sustituido, con hasta 12 átomos de carbono, y es especialmente alquilo inferior, tal como metilo, etilo ó metilo sustituido por un resto ópticamente activo, tal como camferilo ó bencilo, fenilo ó toluilo. Un resto halógeno W es bromo, iodo ó especialmente cloro. W es preferentemente acetoxi ó cloro.

La sustitución nucleófila se puede realizar bajo condiciones neutras ó débilmente básicas en presencia de agua y, en caso dado, de un disolvente orgánico miscible con agua. Las condiciones básicas se pueden ajustar, por ejemplo, mediante adición de una base inorgánica, tal como de un hidróxido, carbonato ó hidrogenocarbonato de metal alcalino ó de metal alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido, carbonato ó hidrogenocarbonato de sodio, potasio ó calcio. Como disolventes orgánicos se pueden emplear, por ejemplo, los alcoholes miscibles con agua, por ejemplo, los alcanoles inferiores, tales como metanol ó etanol, las cetonas, por ejemplo, alcanonas inferiores, tales como acetona, las amidas, por ejemplo, las amidas de ácido alcano inferior-carboxílico, tal como dimetilformamida y similares. La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente, pero también se puede efectuar a temperatura más elevada ó

más reducida. Mediante adición de una sal del ácido iodhídrico ó del ácido tiociánico, por ejemplo, de una sal de metal alcalino, tal como sal sódica, se puede acelerar la reacción.

5 En la reacción se pueden emplear tanto los compuestos cis- ó trans ópticamente inactivos de fórmula III, así como también las mezclas de los mismos ó los correspondientes compuestos ópticamente activos. El grupo entrante $R_1-C(=Z')-S-$ se digiere por el grupo R_a preferentemente en la posición trans, independientemente de si W con respecto al grupo R_a está en posición cis ó trans.

10 Si bien se forman principalmente los trans-isómeros, ocasionalmente también se pueden aislar los cis-isómeros. La separación de los cis- y trans-isómeros se efectúa según métodos convencionales, especialmente por cromatografía y/ó cristalización.

15 La ulterior ozonización de un grupo metilideno Z' se puede realizar como indicado más abajo. Un racemato obtenido de fórmula IV se puede separar en los compuestos ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula IV son nuevos.

20 Los compuestos de fórmula IV ópticamente activos, comprendidos por la fórmula IV se pueden obtener según el esquema de reacción 2 señalado más abajo.

25 Las azetidionas de fórmula III, donde R_a es metilo y W es acetilo, fenilsulfonilo ó canfer-10-sulfonilo son conocidos (publicación alemana DOS 1 906 401 ó K. Clauss et al., Liebigs Ann. Chem., 1974, 539 - 560). Los demás compuestos de fórmula III son nuevos. Se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

30 Las azetidionas de fórmula III se obtienen, por ejemplo, por adición de clorosulfonilisocianato al éster de vinilo correspondientemente sustituido y disociación ulterior del grupo clorosulfonilo. En ésta síntesis se obtienen generalmente mezclas de cis- y trans-isómeros que, en caso deseado, se pueden separar en

Los isómeros cis- ó trans puros, por ejemplo, por cromatografía, y/ó cristalización ó destilación. Los cis- y trans-isómeros puros se presentan como racematos y se pueden separar en sus antípodas ópticos, por ejemplo, cuando el acilo en un resto aciloxi W en los compues-
 5 tos de fórmula III proviene de un ácido ópticamente activo. Los compuestos de fórmula IIIa ópticamente activos comprendidos por la fórmula III se pueden obtener también según el esquema de reacción 3 indicado más abajo.

10 Etapa 1.2

Un compuesto de ácido α -hidroxicarboxílico de fórmula V se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de ácido glioxílico de fórmula OHC-C(=O)-R_2^A en un derivado adecuado, tal como en un hidrato, hemihidrato ó semi-
 15 acetal, por ejemplo, un semiacetal con un alcohol inferior, por ejemplo, metanol ó etanol y, en caso deseado, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros, y/ó, si se desea, en un compuesto obtenido el grupo R_a ó R_1 se transforma en otro grupo R_a ó bien R_1 , y/ó, si se desea, un grupo metilideno Z', en caso dado
 20 sustituido, se transforma en un grupo oxo Z.

El compuesto V se obtiene generalmente como mezcla de ambos isómeros (con respecto a la agrupación $>\text{CH} \sim \text{OH}$). Pero también se puede aislar el isómero puro del mismo.

La adición del compuesto de éster de ácido glioxílico al átomo de nitrógeno del anillo lactama se realiza a temperatura ambiente ó, si es necesario, bajo calentamiento, por ejemplo, hasta unos 100°C y ésto bajo ausencia de un agente de condensación propiamente dicho y/ó sin la formación de una sal. Al emplear el hidrato del compuesto de ácido glioxílico se forma agua que, si es
 25 necesario, se retira por destilación, por ejemplo, azeotrópicamente,
 30

ó mediante el empleo de un agente deshidratador adecuado, tal como un tamiz molecular. Preferentemente se trabaja en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, tolueno ó dimetilformamida ó mezcla de disolventes, si se desea ó es necesario
 5 en la atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno.

En la reacción se pueden emplear tanto los compuestos cis ó trans puros, ópticamente activos de fórmula IV, como también las mezclas de los mismos ó los correspondientes compuestos ópticamente activos. Un racemato obtenido de fórmula V se puede se-
 10 parar en los compuestos ópticamente activos.

Etapas 1.3

Los compuestos de fórmula VI, donde X_0 significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, especialmente halógeno ó sulfoniloxi orgánico, se obtienen transformando en un compues-
 15 to de fórmula V el grupo hidroxí secundario en un grupo hidroxí esterificado capaz de reacción, especialmente halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo, ó en un grupo sulfoniloxi orgánico, tal como alquilo inferior-sulfoniloxi, por ejemplo, metilsulfoniloxi ó arilsulfoniloxi,
 20 por ejemplo, 4-metilfenilsulfoniloxi, en caso deseado una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros y, si se desea, en un compuesto obtenido un grupo R_a y/ó R_1 se transforma en otro grupo R_a ó bién R_1 y/ó, si se desea, un grupo metilideno Z', en caso dado sustituido se transforma en un grupo oxo Z.

25 El compuesto VI se puede obtener en forma de mezcla de los isómeros (respecto a la agrupación $>CH \sim X_0$) ó en forma de los isómeros puros.

La reacción de arriba se efectua mediante tratamiento con un agente esterificador adecuado empleando, por ejemplo,
 30 un agente de halogenización, tal como un haluro tionílico, por ejem-

plo, cloruro tionílico, un oxihaluro de fósforo, especialmente el cloruro, ó un haluro de halógeno fosfonio, tal como dibromuro ó diioduro de trifenilfosfina, así como un haluro de ácido sulfónico orgánico adecuado, tal como el cloruro, preferentemente en presencia
5 de un medio básico, en primer lugar básico orgánico, tal como de una amina terciaria alifática, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina ó "poliestireno-base de Hünig", ó una base heterocíclica del tipo piridina, por ejemplo, piridina ó colidina. Preferentemente se trabaja en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo,
10 dioxano ó tetrahidrofurano, ó de una mezcla de disolventes, si es necesario, bajo enfriamiento y/ó en la atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno.

En un compuesto de fórmula VI así obtenible se puede transformar un grupo hidroxil X_0 esterificado, capaz de reacción,
15 en otro grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, en forma en sí conocida. Así se puede intercambiar, por ejemplo, un átomo de cloro por tratamiento del correspondiente compuesto de cloro con un reactante de bromo ó de iodo adecuado, especialmente con una sal de bromuro ó de ioduro inorgánica, tal como bromuro de litio, pre-
20 ferentemente en presencia de un disolvente adecuado, tal como éter, por un átomo de bromo ó bien de iodo.

En la reacción se pueden emplear tanto los compuestos cis ó trans ópticamente inactivos puros, de fórmula V, como también las mezclas de los mismos ó los correspondientes compuestos
25 ópticamente activos. Un racemato de fórmula VI obtenido se puede separar en los compuestos ópticamente activos.

Etapa 1.4

Un producto de partida de fórmula II se obtiene tra-
30 tando un compuesto de fórmula VI, donde X_0 significa un grupo hidroxil

esterificado capaz de reacción, con un compuesto de fosfina adecuado, tal como una tri-alquilo inferior-fosfina, por ejemplo, tri-n-butil-fosfina ó una triaril-fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina, ó con un compuesto de fosfito adecuado, tal como un tri-alquilo inferior-
5 fosfito, por ejemplo, trietilfosfito ó un metal alcalino dimetil-fosfito, donde, según la selección del reactante, se puede obtener un compuesto de fórmula IIA ó bien IIB y, en caso deseado, en un compuesto obtenido un grupo R_0 ó R_1 se transforma en otro grupo R_a ó bien R_1 y/ó, si se desea, un grupo metilideno Z' en caso dado
10 sustituido, se transforma en un grupo oxo Z.

La reacción de arriba se realiza preferentemente en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como de un hidrocarburo, por ejemplo, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno ó xileno, ó de un éter, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano ó dietilenglicol-
15 dimetiléter, ó de una mezcla de disolventes. Según la capacidad de reacción se trabaja bajo enfriamiento ó a temperatura más elevada, entre unos -10° y $+100^{\circ}\text{C}$, preferentemente a unos 20° hasta 80°C , y/ó en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno. Para evitar procesos oxidativos se pueden agregar cantidades catalíticas de un
20 antioxidante, por ejemplo, hidroquinona.

Aquí se trabaja, al emplear un compuesto de fosfina, generalmente en presencia de un medio básico, tal como de una base orgánica, por ejemplo, de una amina, tal como trietilamina, diisopropil-etil-amina ó "poliestireno-base de Hünig" y se obtiene así
25 directamente el producto de partida de fosforoanilideno de fórmula IIA, de la que se forma la correspondiente sal fosfonium.

En la reacción se pueden emplear tanto los compuestos cis ó trans puros, ópticamente inactivos de fórmula VI, como también las mezclas de los mismos, ó el correspondiente compuesto
30 ópticamente activo. Un racemato obtenido de fórmula II se puede se-

parar en los compuestos ópticamente activos.

5 En los compuestos de fórmula II a VI significa R_a preferentemente uno de los restos orgánicos mencionados, enlazados a través de un átomo de carbono con el átomo del carbono del anillo, ó también un grupo-hidroxi eterado; donde los grupos funcionales en caso dado existentes en un resto R_a de éstos se presentan preferentemente en forma protegida.

10 La separación de los compuestos cis, trans antes mencionados en los cis- y trans-isómeros puros se efectua según los métodos de separación usuales, por ejemplo, por cromatografía y/ó por destilación ó cristalización.

La disociación de los racematos anteriormente mencionados en sus antípodas ópticos se efectua según métodos en sí conocidos.

15 Uno de éstos métodos consiste en hacer reaccionar un racemato con un agente auxiliar ópticamente activo, separar la mezcla formada de dos compuestos diastereómeros con ayuda de métodos físico-químicos adecuados y disociando los distintos compuestos diastereómeros entonces en los compuestos ópticamente activos.

20 Racematos especialmente adecuados para la separación en antípodas son aquellos que tienen un grupo ácido, tales como, por ejemplo, los racematos de los compuestos de fórmula I. Otros racematos descritos se pueden transformar mediante simples reacciones en racematos ácidos. Por ejemplo, reaccionan los racematos que
25 llevan grupos aldehído ó ceto con un derivado de hidrazina que lleve grupos ácido, por ejemplo, 4-(4-carboxifenil)-semicarbazida a los correspondientes derivados de hidrazona ó compuestos conteniendo grupos alcohol con un anhídrido de ácido dicarboxílico, por ejemplo, anhídrido de ácido ftálico, al racemato de un semiéster ácido.

30 Estos racematos ácidos se pueden hacer reaccionar

con bases ópticamente activas, por ejemplo, ésteres de aminoácido ópticamente activos ó (-)-brucina, (+)-quinidina, (-)-quinina, (+)-cinconina, (+)-dehidroabietilamina, (+)- y (-)-efedrina, (+)- y (-)-1-fenil-etilamina ó sus derivados N-mono- ó N,N-dialquilados a mezclas, compuestas de dos sales diastereómeras.

En los racematos que contienen grupos carboxilo, por ejemplo, también en los racematos que contienen un grupo carboximetilideno Z' funcionalmente modificado puede estar ó ser esterificado éste grupo carboxilo por un alcohol ópticamente activo, tal como (-)-mentol, (+)-borneol, (+)- ó (-)-2-octanol, liberándose después de efectuado el aislamiento del diastereómero deseado el grupo carboxilo, ó disociándose la parte de la molécula que contiene el grupo carboxilo esterificado, por ejemplo, el resto carboximetilideno esterificado.

Los racematos que contienen hidroxilo se pueden disociar asimismo en sus antípodas ópticos empleándose especialmente ácidos ópticamente activos ó sus derivados funcionales, reactivos que formen con los alcoholes mencionados ésteres diastereómeros. Tales ácidos son, por ejemplo, ácido (-)-abietínico, ácido D(+)- y L(-)-málico, aminoácidos ópticamente activos N-acilados, ácido (+)- y (-)-canfánico, ácido (+)- y (-)-cetopínico, ácido L(+)-ascorbínico, ácido (+)-canférico, ácido (+)-canfer-10-sulfónico(β), ácido (+)- ó (-)- α -bromocanfer- π -sulfónico, ácido D(-)-quínico, ácido D(-)-isoascórbico, ácido D(-)- y L(+)-mandélico, ácido (+)-1-metoxiacético, ácido D(-)- y L(+)-tartárico ó sus derivados di-O-benzoilo y di-O-p-toluilo. Los restos acilo de los ácidos ópticamente activos mencionados se pueden presentar por ejemplo, como acilo en los compuestos de fórmula III ó como $R_1-C(=O)-$ en los compuestos de fórmula II y IV hasta VI y permitir la disociación de racematos de tales compuestos. Si se desea ó si es necesario se puede transformar

una vez efectuada la disociación de racematos, el grupo ópticamente activo $R_1-C(=O)-$ en un grupo ópticamente inactivo $R_1-C(=O)-$.

Los racematos conteniendo grupos hidroxilo se pueden transformar en una mezcla de uretanos diastereómeros, por ejemplo, por reacción con isocianatos ópticamente activos, tal como con (+)- ó (-)-1-feniletilisocianato.

Las racematos básicos pueden formar sales diastereómeras con los ácidos ópticamente activos. Los racematos conteniendo enlaces dobles se pueden transformar, por ejemplo, con cloruro de platino y (+)-1-fenil-2-aminopropano en sales complejas diastereómeras mixtas.

Para la separación de las mezclas de diastereómeros son adecuados los métodos físico-químicos, en primer lugar la cristalización fraccionada. Pero también se pueden utilizar métodos cromatográficos, ante todo, la cromatografía sólido-líquido. Las mezclas de diastereómeros fácilmente volátiles se pueden separar también por destilación ó cromatografía de gas.

La disociación de los diastereómeros separados en los productos de partida ópticamente activos se efectúa asimismo según métodos usuales. De las sales se liberan los ácidos ó las bases, por ejemplo, por tratamiento con ácidos ó bien bases más fuertes, que las originalmente empleadas. De los ésteres y uretanos se obtienen los compuestos ópticamente activos deseados, por ejemplo, después de hidrólisis alcalina ó después de reducción con un hidruro complejo, tal como hidruro de litio-aluminio.

Otro método para la separación de los racematos consiste en la cromatografía en capas de absorción ópticamente activas, por ejemplo, en azúcar de caña.

Según un tercer método se pueden disolver los racematos en disolventes ópticamente activos y cristalizar el antípoda

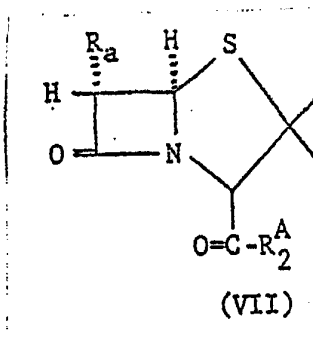
óptico de más difícil solubilidad.

En un cuarto método se emplea la distinta capacidad de reacción de los antipodas ópticos con respecto a material biológico tal como microorganismos ó enzimas aislados.

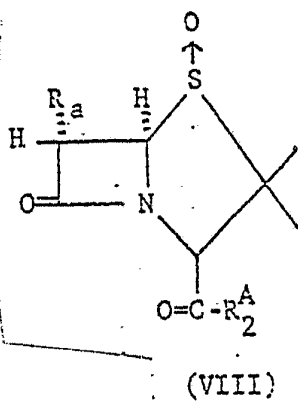
5 Según un quinto método se disuelven los racematos y se cristaliza uno de los antipodas ópticos por inyección con una pequeña cantidad de un producto ópticamente activo obtenido según los métodos de arriba.

10 Los compuestos trans ópticamente activos de fórmula IVa, utilizables según la presente invención, se pueden obtener también según el siguiente esquema de reacción:

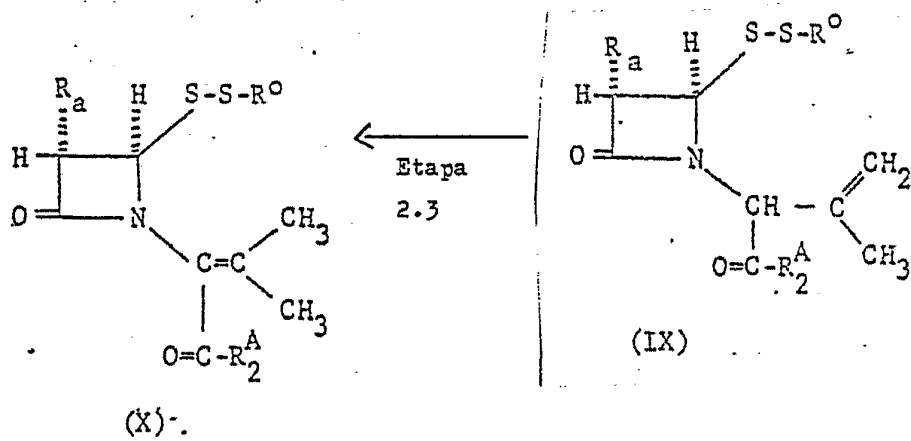
Esquema de reacción 2



Etapa 2.1

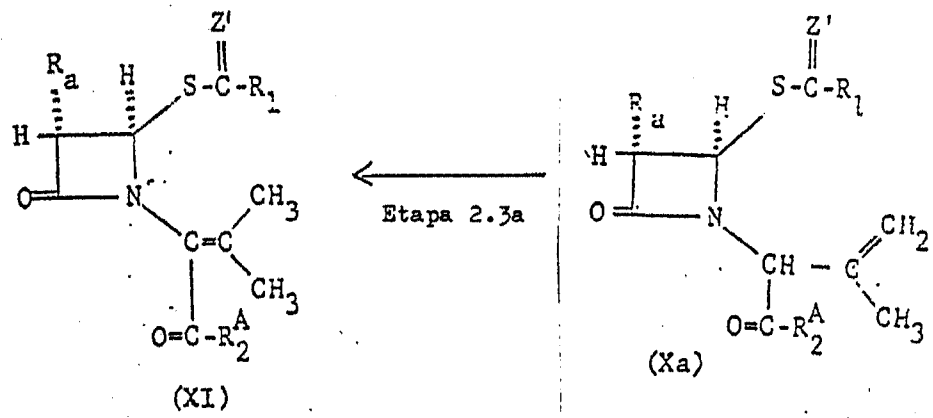


Etapa 2.2

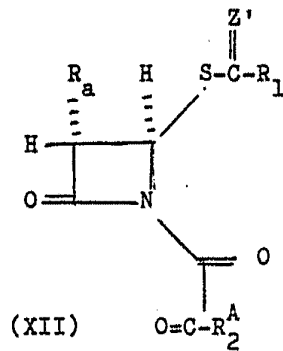
Etapa
2.3

Etapa 2.4

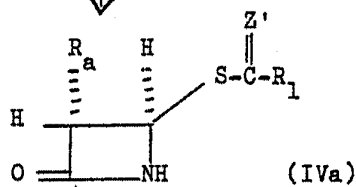
Etapa 2.4a



Etapa 2.5



Etapa 2.6



Etapa 2.1

Un óxido de un compuesto de ácido penicilánico de fórmula VII se obtiene oxidando un compuesto de ácido penicilánico de fórmula VII en la posición 1 y, en caso deseado, en un compuesto obtenido un grupo R_a se transforma en otro grupo R_a .

La oxidación se efectúa en forma en sí conocida con agentes de oxidación adecuados, tales como peróxido de hidrógeno ó perácidos inorgánicos ú orgánicos. Perácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido periódico ó persulfúrico. Perácidos orgánicos adecuados, son, por ejemplo, los ácidos percarboxílicos, tales como el ácido perfórmico, peracético, trifluorperacético, permaléico, perbenzóico, 3-cloroperbenzóico ó monoperftálico, ó los ácidos persulfónicos, por ejemplo, el ácido p-toluenopersulfónico. Los perácidos se pueden preparar también in situ de peróxido de hidrógeno y de los correspondientes ácidos. La oxidación se efectúa bajo condiciones benignas, por ejemplo, a temperaturas de unos -50° hasta unos $+100^{\circ}$, preferentemente a unos -10° hasta unos $+40^{\circ}\text{C}$ en un disolvente inerte.

Los 1-óxidos racémicos de fórmula VIII, donde R_a significa fenoxi ó metoxi y R_2^A significa metoxi, yá son conocidos [A. K. Bose et al., Tetrahedron 28, 5977 (1972)]. Los compuestos ópticamente activos de fórmula VIII son nuevos y son asimismo objeto de la presente invención.

Los compuestos de partida de fórmula VII son conocidos ó se pueden obtener análogo a los procedimientos conocidos. Por ejemplo se pueden obtener según D. Hauser y H. P. Sigg, Helv. Chimica Acta 50 1327 (1967), haciendo reaccionar un éster de ácido 6-diazopenicilánico, que en caso dado se prepara in situ de un éster de ácido 6-aminopenicilánico y ácido nitroso, con agua ó un alcohol ó un ácido de fórmula $H - R_a$. Los compuestos de fórmula VII, donde

R_a es un grupo aciloxi se pueden obtener asimismo según D. Hauser pirolizando un éster de ácido 6α - ó 6β -N-nitrosoacilaminopenicilánico correspondiente en un disolvente inerte. Los compuestos de fórmula VII, donde R_a es hidroxilo, ya han sido también descritos por
5 J. C. Sheehan et al., J. Org. Chem. 39, 1444 (1974) (obtención de los correspondientes compuestos de ácido 6-diazopenicilánico). Otros productos de partida de fórmula VII, donde R_a es 1-hidroxietilo, en caso dado protegido, bromo ó iodo, son conocidos por DiNinno et al. (J. Org. Chem. 42 (1967), 2960). En un compuesto de fórmula VIII
10 obtenido se puede transformar un grupo R_a en otro grupo R_a .

Etapa 2.2

Un compuesto de ácido 3-metilenbutírico de fórmula IX se obtiene tratanto un 1-óxido del compuesto de ácido penicilánico de fórmula VIII con un compuesto mercapto R^O -SH y, en caso dado,
15 transformando en un compuesto obtenido un grupo R_a en otro grupo R_a .

En el compuesto mercapto R^O -SH y en el producto de reacción de fórmula IX R^O es un resto aromático, heterocíclico, en caso dado sustituido, con hasta 15, preferentemente hasta 9 átomos
20 de carbono, y como mínimo un átomo de carbono de anillo y en caso dado un ulterior heteroátomo de anillo, tal como oxígeno ó azufre, que está enlazado con un átomo de nitrógeno del anillo por un doble enlace con el grupo tio -S-. Tales restos son monocíclicos ó bicíclicos y pueden estar sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal
25 como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, etoxi, halógeno, tal como fluor ó cloro ó arilo, tal como fenilo.

Tales restos R^O son, por ejemplo, restos monocíclicos, de cinco miembros, tiadiazacíclicos, tiazotriazacíclicos, oxadiazacíclicos ó oxatriazacíclicos de carácter aromático, especialmente
30 sin embargo restos monocíclicos, de cinco miembros, diazacíclicos,

oxaazacíclicos y tiazacíclicos de caracter aromático y, ó en primer lugar, los correspondientes restos benzdiazacíclicos, benzoxaazacíclicos y benzdiazacíclicos donde la parte heterocíclica tiene cinco miembros y muestra un caracter aromático, pudiendo en los restos R^o un átomo de nitrógeno del anillo sustituible estar sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior. Representativos de tales grupos R^o son, 1-metil-imidazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4,5-tiatriazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4,5-oxatriazol-2-ilo, 2-quinolilo, 1-metil-benzimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo y especialmente benzotiazol-2-ilo.

La reacción en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo alifático ó aromático, por ejemplo, benceno ó tolueno, se efectua bajo calentamiento hasta la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

Etapa 2.3

Un compuesto de ácido 3-metilcrotónico de fórmula X, se obtiene isomerizando un compuesto de ácido 3-metilenbutírico de fórmula IX por tratamiento con un medio básico adecuado, en caso deseado, en un compuesto obtenido un grupo R_a se transforma en otro grupo R_a .

Medios básicos adecuados son, por ejemplo, las bases de nitrógeno orgánicas, tales como las aminas terciarias, por ejemplo, las tri-alquilo inferior-aminas, tal como trietilamina ó la base de Hünig, ó también las bases inorgánicas que se emplean en un disolvente inerte, tal como en un hidrocarburo, en caso dado halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, a temperatura ambiente ó temperatura en caso dado ligeramente más reducida ó más elevada.

Etapa 2.4

Un compuesto tío de fórmula XI se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X con un agente reductor adecuado y simultaneamente ó a continuación con un derivado de acilación de un ácido de fórmula $R_1-C(=Z)-OH$ ó, cuando Z' significa un grupo metilideno, en caso dado sustituido por Y, con una alquina de fórmula $R_1-C\equiv C-Y$ y, en caso deseado, en un compuesto obtenido, un grupo R_a ó R_1 se transforma en otro grupo R_a ó bien R_1 y/ó, si se desea, un grupo metilideno Z', en caso dado sustituido, se transforma en un grupo oxo Z.

Agentes de reducción adecuados son, por ejemplo, los agentes de reducción hidruro, tales como los hidruro de metal alcalino-boro, por ejemplo, hidruro de sodio-boro ó también cinc, en presencia de un ácido carboxílico, por ejemplo, de un ácido carboxílico de fórmula $R_1-C(=O)-OH$. Los agentes de reducción hidruro se emplean generalmente en presencia de disolventes adecuados, tales como dimetilformamida. La reducción de hidruro se efectua preferentemente en dimetilformamida con hidruro de sodio-boro a temperaturas de unos -50° hasta unos -10° , preferentemente a unos $-20^\circ C$, después de lo cual se agrega a la misma temperatura el agente de acilación y, en caso dado, una base terciaria, tal como piridina. La reducción con cinc y un ácido carboxílico se efectua en caso dado en un disolvente para lo cual puede servir el mismo ácido carboxílico en caso de ser líquido, a temperaturas de unos -10 hasta unos $+50^\circ C$, preferentemente a una temperatura de $0^\circ C$ hasta temperatura ambiente. El agente de acilación se le puede agregar desde un principio a la mezcla de reducción ó bien después de terminada la reducción y, en caso dado, después de separar por evaporación el ácido carboxílico empleado y/ó el disolvente. Agentes de acilación adecuados son especialmente los anhídridos de los ácidos carboxílicos

mencionados, tales como los anhídridos mixtos, preferentemente aquellos con hidrácidos halogenados, es decir, los correspondientes haluros del ácido carboxílico, por ejemplo, los cloruros y bromuros, tales como bromuro acetílico. Por ejemplo, un compuesto de fórmula X, se puede transformar con cinc en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético a 0° hasta unos 20°C en un compuesto de fórmula XI, donde R₁ es metilo. Debido al reducido peligro de racemización se da preferencia a la reducción con cinc/ácido carboxílico. La alquína se puede agregar a la mezcla de reducción asimismo desde un principio ó también una vez terminada la reducción. La adición de la 2-mercaptoazetidín-2-ona que se forma intermediariamente durante la reducción al enlace triple de la alquína se efectúa espontáneamente a la temperatura de reducción.

15 Etapa 2.3a

Un compuesto tío de fórmula XI se obtiene también isomerizando un compuesto de fórmula Xa según las condiciones de reacción de la etapa 2.3 por tratamiento con un medio básico adecuado y, en caso deseado, en un compuesto obtenido un grupo R_a ó R₁ se transforma en otro grupo R_a ó bien R₁ y/ó, en caso deseado, un grupo metilideno Z' en caso dado sustituido se transforma en un grupo oxo Z.

25 Etapa 2.4a

Un compuesto de fórmula Xa se obtiene tratando un compuesto de ácido 3-metilenbutírico de fórmula IX, según las condiciones de reacción de la etapa 2.4 con un agente reductor adecuado y simultáneamente ó a continuación con un derivado de acilación de un ácido carboxílico de fórmula R₁-C(=Z)-OH ó, cuando Z' significa un grupo metilideno en caso dado sustituido por Y con una alquína

de fórmula $R_1-C\bar{C}-Y$ y, en caso deseado en un compuesto obtenido un grupo R_a ó R_1 se transforma en otro grupo R_a ó bien R_1 y/ó, sí se desea, un grupo metilideno Z' en caso dado sustituido, se transforma en un grupo oxo Z .

5

Etapa 2.5

Un compuesto de ácido 2-oxoacético de fórmula XIII se obtiene si un compuesto de fórmula XI se ozoniza y el ozónido formado se disocia reductivamente al compuesto oxo y, en caso deseado, en un compuesto obtenido un grupo R_a ó R_1 se transforma en otro grupo R_a ó bien R_1 , y/ó sí se desea un grupo metilideno Z' , en caso dado sustituido, se transforma en un grupo oxo Z .

La ozonización se efectúa generalmente en una mezcla de ozono-oxígeno en un disolvente inerte, tal como en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol ó etanol, en una alcanona inferior, por ejemplo, acetona, en un hidrocarburo en caso dado halogenizado, alifático, cicloalifático ó aromático, por ejemplo, en un halógeno-alcano inferior, tal como cloruro metilénico ó tetraclorocarbono ó en una mezcla de disolventes inclusive una mezcla acuosa, preferentemente bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos -90° hasta unos $0^\circ C$.

Un ozónido obtenido como producto intermedio, se disocia, generalmente sin aislarle, reductivamente a un compuesto de fórmula XII, empleándose hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación de metal pesado, tal como de un catalizador de níquel, además, de paladio, preferentemente sobre un material soporte adecuado, tal como carbonato de calcio ó carbón, ó agentes de reducción químicos, tales como metales pesados reductores inclusive aleaciones ó amalgamas de metal pesado, por ejemplo, cinc en presencia de un donador de hidró-

30

geno, tal como de un ácido, por ejemplo, ácido acético ó de un alcohol, por ejemplo, alcohol inferior, sales inorgánicas reductoras, tales como ioduros de metal alcalino, por ejemplo, ioduro sódico ó hidrogenosulfitos de metal alcalino, por ejemplo, hidrogenosulfito sódico, en presencia de un donador de hidrógeno, tal como de un ácido, por ejemplo, ácido acético, ó agua, ó compuestos orgánicos reductores, tales como ácido fórmico. Como agente reductor también entran en consideración los compuestos que se pueden transformar fácilmente en los correspondientes compuestos epoxi ú óxidos pudiéndose efectuar la formación de epóxido debido a un enlace doble C,C y la formación de óxido debido a la presencia de un heteroátomo formador de óxido, tal como un átomo de azufre, fósforo ó nitrógeno. Tales compuestos son, por ejemplo, compuestos de eteno adecuadamente sustituidos (que se transforman en la reacción en compuestos de óxido etilénico) tales como tetracianetileno, después, especialmente los compuestos de sulfuro adecuados (que en la reacción se transforman en compuestos sulfóxido), tales como sulfuros de dialquilo inferior, en primer lugar sulfuro dimetilico, compuestos de fosforo orgánicos adecuados, tales como una fosfina, que contiene restos hidrocarburos alifáticos ó aromáticos, en caso dado sustituidos como sustituyentes (y que en la reacción se transforma en un óxido fosfínico) tales como tri-alquilo inferior-fosfina, por ejemplo, tri-n-butilfosfina ó triarilfosfinas, por ejemplo, trifenilfosfina además, los fosfitos que contienen restos hidrocarburo alifáticos, en caso dado sustituidos, como sustituyentes (y que en la reacción se transforman en triésteres de ácido fosfórico), tal como tri-alquilo inferior-fosfitos, generalmente en la forma de los correspondientes compuestos de adición de alcohol, tales como trimetilfosfito ó triamidas de ácido fosforoso que contienen restos hidrocarburo alifáticos en caso dado sustituidos, como sustituyentes, tales como tri-

amidas de ácido hexa-alquilo inferior-fosforoso, por ejemplo, triamida de ácido hexametilfosforoso, éste último preferentemente en forma de un producto de adición de metanol, además, bases de nitrógeno adecuadas (que en la reacción se transforman en los correspondientes N-óxidos), tales como bases de nitrógeno heterocíclicas de carácter aromático, por ejemplo, las bases del tipo piridina y en especial la misma piridina. La disociación del ozónido generalmente no aislado se efectúa normalmente bajo las condiciones que se emplean para su obtención, es decir, en presencia de un disolvente ó mezcla de disolventes adecuados, así como bajo enfriamiento ó ligero calentamiento, trabajándose preferentemente a temperaturas de unos -10° hasta unos $+25^{\circ}\text{C}$ y terminado la reacción generalmente a temperatura ambiente.

15 Etapa 2.6

Un compuesto de fórmula IVa se obtiene solvolizando un compuesto de fórmula XII, y si se desea, en un compuesto obtenido un grupo R_a ó R_1 se transforma en otro grupo R_a ó R_1 y/ó, en caso deseado, un grupo metilideno Z' , en caso dado sustituido, se transforma en un grupo oxo Z.

La sólvólisis se puede realizar como hidrólisis, como alcoholólisis ó también como hidrazinólisis. La hidrólisis se realiza con agua, en caso dado en un disolvente miscible con agua. La alcoholólisis se efectúa generalmente con un alcohol inferior, por ejemplo, metanol ó etanol, preferentemente en presencia de agua y de un disolvente orgánico, tal como de un éster de alquilo inferior del ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, acetato de etilo, preferentemente a temperatura ambiente, si es necesario bajo enfriamiento ó calentamiento. La hidrazinólisis se realiza en forma convencional con una hidrazina sustituida, por ejemplo, con fenil- ó una

nitrofenil-hidrazina, tal como 2-nitrofenilhidrazina, 4-nitrofenil-hidrazina ó 2,4-dinitrofenilhidrazina que se emplea preferentemente en una cantidad equimolar, en un disolvente orgánico, tal como en un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter, un

5 hidrocarburo aromático, tal como benceno ó tolueno, un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro metilénico, clorobenceno ó diclorobenceno, en un éster, tal como acetato de etilo y similares, a temperaturas entre aproximadamente temperatura ambiente y unos 65°C.

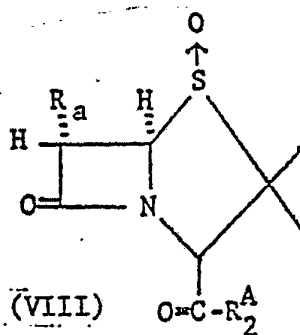
El compuesto α -ceto de fórmula XII no necesita ser necesariamente aislado. Si por ejemplo, la disociación del ozónido se efectúa en presencia de un agente de solvólisis, tal como, por ejemplo, agua, entonces se puede obtener directamente un compuesto de fórmula IVa.

10

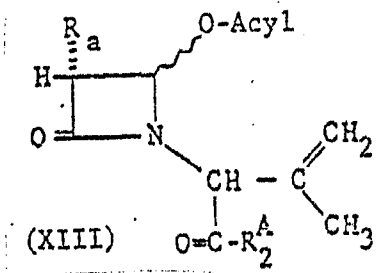
Los compuestos cis, trans y cis-trans ópticamente activos de fórmula IIIa se pueden obtener también según el siguiente esquema de reacción:

15

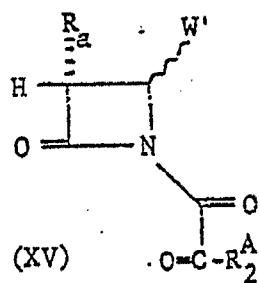
Esquema de reacción 3



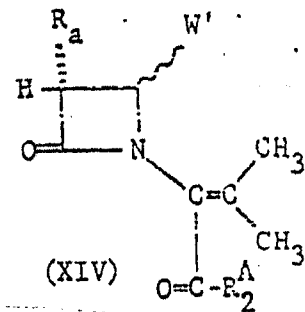
Etapa 3.1



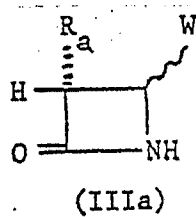
Etapa 3.2



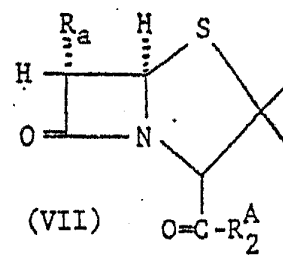
Etapa 3.4



Etapa 3.5



Etapa 3.3



W' = aciloxi ó halógeno

Etapa 3.1

Un compuesto de ácido 3-metilenbutírico de fórmula XIII se obtiene si un l-óxido de un compuesto de ácido penicilánico de fórmula VIII se trata en presencia de un fosfito de tri-alquilo inferior con un ácido carboxílico orgánico acil-OH, en caso deseado en un compuesto obtenido el grupo R_a se transforma en otro grupo R_a y/ó de un compuesto cis-trans obtenido se separa el compuesto cis y/ó trans.

Como tri-alquilo inferior-fosfito es adecuado, por ejemplo, el fosfito trimetilico. Como ácido carboxílico acilo-OH entra en consideración, por ejemplo, un ácido carboxílico R_1 -COOH, donde R_1 significa hidrógeno ó uno de los restos orgánicos mencionados, enlazados a través de un átomo de carbono, por ejemplo, uno de los mencionados restos de alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, fenilo ó fenil-alquilo inferior. Tienen preferencia los ácidos de alcano inferior-carboxílico, inclusive el ácido fórmico, especialmente el ácido acético.

La reacción se realiza, análogo a A. Suarato et al., Tetrahedron Letters, 42, 4059-4062, 1978, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno ó xileno, ó en un disolvente eteroso, tal como dioxano ó tetrahidrofurano ó en una mezcla de disolventes, a temperatura más elevada, aproximadamente hasta la temperatura de reflujo del disolvente empleado, a unos 50 hasta 150°C, preferentemente a unos 80° hasta unos 100°C.

En la reacción se forma una mezcla de los compuestos cis y trans. Mediante métodos de separación usuales, tales como cristalización ó cromatografía se pueden obtener el compuesto cis y/ó el compuesto trans en forma pura.

Etapa 3.2

Un compuesto de ácido 3-metilcrotonico de fórmula XIV, donde W' significa aciloxi, se obtiene isomerizando un compuesto de ácido 3-metilenbutírico de fórmula XIII por tratamiento con un medio básico adecuado y, en caso deseado, en un compuesto obtenido un grupo R_a se transforma en otro grupo R_a, y/ó, en caso deseado, de un compuesto cis-trans obtenido, se aísla el compuesto cis y/ó el compuesto trans.

La isomerización básica se efectua como descrito en la etapa 2.3. La separación a realizar en caso deseado ulteriormente a los compuestos puros se realiza como descrito bajo la etapa 3.1.

Etapa 3.3

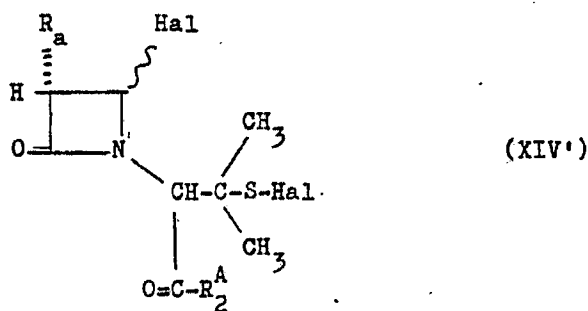
Un compuesto de fórmula XIV, donde W' significa halógeno se obtiene tratando un compuesto de ácido penicilánico de fórmula VII con un agente de halogenización suministrador de iones positivos de halógeno y, si se desea, un producto intermedio obtenido se trata con una base y, en caso deseado, en un compuesto obtenido de fórmula XIV el grupo R_a se transforma en otro grupo R_a y/ó de un compuesto cis-trans obtenido se aísla el compuesto cis y/ó el compuesto trans.

Agentes de halogenización suministradores de iones de halógeno positivos son, por ejemplo, los halógenos elementales, tales como cloro, bromo ó iodo, los halógenos mixtos, tales como BrCl, Cl₂, I₂ ó Br₂, I₂, los haluros de sulfurilo, tales como el cloruro sulfurílico ó el bromuro sulfurílico, las N-halogenoamidas ó N-halógenoimidas, tales como N-cloroacetamida, N-bromoacetamida, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida ó N,N'-dibromohidantoina ó los hipohalogenitos orgánicos, especialmente los hipohalogenitos de al-

canoilo inferior, tales como hipoclorito acetílico, hipoclorito propionílico, hipoclorito butirílico, hipobromito acetílico, hipobromito propionílico, hipobromito butirílico y similares.

La reacción se realiza análogo a la patente US 3.920.696 ó St. Kukulja, Lourn. Am. Chem. Soc. 93, 6267 (1971), en un disolvente aprótico inerte, especialmente en un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro metilénico ó tetraclorocarbóno, a temperaturas entre aproximadamente -80°C hasta aproximadamente $+80^{\circ}\text{C}$, preferentemente a unos -76°C hasta aproximadamente temperatura ambiente.

La proporción molar entre el agente de halogenización y el compuesto de fórmula VII se encuentra entre 1:1 hasta 3:1 ó también por encima. Cuando la proporción molar es de aproximadamente 1:1 se obtiene como producto intermedio un compuesto de fórmula



que por tratamiento con una base, tal como amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, se puede transformar en el compuesto de fórmula XIV. Al emplear como mínimo 2 moles de agente de halogenización ó más por mol de compuesto de ácido penicilánico se obtiene el compuesto deseado de fórmula XIV también sin ulterior tratamiento con una base.

En la reacción de apertura del anillo se forma una

mezcla del compuesto cis y del compuesto trans, formándose con preferencia el compuesto trans. Mediante métodos de separación usuales, tales como cristalización ó cromatografía, se pueden obtener los compuestos cis y/ó los compuestos trans en forma pura.

5

Etapa 3.4

Un compuesto de ácido 2-oxoacético de fórmula XV, donde W' significa aciloxi ó halógeno, se obtiene ozonizando un compuesto de fórmula XIV y disociando reductivamente el ozónido formado al grupo oxo y, en caso deseado en un compuesto obtenido un grupo R_a se transforma en otro grupo R_a y/ó sí se desea, en un compuesto cis-trans obtenido se aísla el compuesto cis y/ó el compuesto trans.

10

La ozonización y la reducción del ozónido formado se realiza como descrito en la etapa 2.5. La separación en caso deseado ulterior en los compuestos puros se realiza como descrito bajo la etapa 3.1.

15

Etapa 3.5

Un compuesto de fórmula IIIa, donde W tiene el significado indicado bajo la fórmula III, se obtiene solvolizando un compuesto de fórmula XV, donde W' significa aciloxi ó halógeno y, en caso deseado, en un compuesto obtenido un grupo R_a se transforma en otro grupo R_a, y/ó, sí se desea, un grupo W' se transforma en otro grupo W' ó W, y/ó, sí se desea, un compuesto cis obtenido se isomeriza al correspondiente compuesto trans, y/ó de un compuesto cis-trans obtenido se aísla el compuesto cis y/ó el compuesto trans.

20

25

La solvólisis se efectúa como descrito en la etapa 2.6. Cuando W es halógeno se emplea preferentemente la hidrazinólisis. Tampoco aquí es necesario aislar el producto intermedio de fórmula XV.

30

después de la reacción de ozonización y de reducción, sino que se puede preparar in situ y solvolizar directamente.

5 En un compuesto obtenido de fórmula IIIa, donde W significa aciloxi ó halógeno, se puede transformar el grupo por intercambio nucleófilo en otro grupo W, debiendo ser el grupo W que entra más nucleófilo que el saliente. Este intercambio se puede rea-

10 lizar análogo a la etapa 1.1, por ejemplo, por tratamiento con una sal de metal alcalino, tal como una sal sódica ó potásica de un ácido H-W.

15 En éste intercambio de W por otro W, así como también en el ulterior intercambio por un grupo $R_1-C(=Z')-S-$ según la etapa 1.1, se obtienen los compuestos trans ópticamente activos de fórmula IIIa ó bien IVa en exceso, independientemente de si se parte de un compuesto cis ó de un compuesto trans.

20 Por isomerización, por ejemplo, por tratamiento con un ácido Lewis suave en cantidades catalíticas, se puede transformar un compuesto cis obtenido en un compuesto trans. La isomerización con un ácido Lewis se efectúa en un disolvente inerte a temperatura más elevada, aproximadamente a 50° hasta 150°C, por ejemplo, bajo reflujo en benceno.

25 En los compuestos II, IV hasta XV, IIIa y IVa se puede transformar un grupo R_a , R_1 ó bien R_2^A según métodos en sí conocidos en otro grupo R_a , R_1 ó bien R_2^A donde, teniendo en consideración los distintos grupos funcionales, se pueden emplear los mismos métodos que se han indicado para la transformación de éstos

30 sustituyentes en los compuestos de fórmula I.

En los compuestos IV (inclusive IVa) hasta VI y II se puede transformar un grupo metilideno, en caso dado sustituido, Z' , por ozonización y reducción a continuación del ozónido formado, según el procedimiento descrito en la etapa 2.5, en un grupo oxo Z.

La invención abarca asimismo los nuevos compuestos intermedios, tales como aquellos de fórmulas IIIa y IV (inclusive IVa) hasta XV y en especial de fórmula II, así como a los procedimientos para su obtención.

5 Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden utilizar, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos, que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto ó en mezcla con excipientes inorgánicos ú orgánicos, sólidos ó líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para administración enteral ó parenteral.

10 Así se emplean tabletas ó cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/ó glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio ó de calcio y/ó polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maiz, de trigo, de arroz ó de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica sódica y/ó polivinilpirrolidona y,

15 si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/ó mezclas efervescentes, ó agentes de adsorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes. Además, los nuevos compuestos farmacológicamente activos se pueden emplear en forma de preparados inyectables, por

20 ejemplo, de administración intravenosa ó de soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones ó suspensiones acuosas isotónicas, pudiendose preparar éstas, antes de su uso, por ejemplo, de preparados liofilizados que contengan la sustancia activa sola ó junto con un excipiente, por ejemplo, manita. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/ó contener adyuvan-

25

30

tes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los presentes preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución ó liofilización y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta 100 %, especialmente de un 1 % hasta aproximadamente un 50 %, los liofilizados hasta un 100 % de sustancia activa.

Los restos orgánicos designados con "inferior" contienen en relación con la presente descripción, siempre que no se defina expresamente otra cosa, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono; los restos acilo contienen hasta 20, preferentemente hasta 12, en primer lugar, hasta 7 átomos de carbono.

Los ejemplos a continuación sirven para la ilustración de la invención; Las temperaturas se indican en grados centígrados. Se emplea la siguiente abreviación: DC = cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice.

Ejemplo 2

Ester de p-nitrobencilo del ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-hidroxiacético (mezcla racémica de cis - trans)

5

A temperatura ambiente se mezclan 129 mg (0,81 mmoles) de 4-acetiltio-3-metil-2-oxo-azetidina (mezcla cis - trans racémica) con una solución de 500 mg de éster de p-nitrobencilo de ácido 2-etoxi-2-hidroxiacético en una mezcla de 10 cc de tolueno y 2,5 cc de dimetilformamida. Después de agregar tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, se lavan con tolueno y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se seca en alto vacío y se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 8:2. Después de eluir del éster p-nitrobencílico del ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético, se eluye con una mezcla de los isómeros cis - trans del compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,38 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,85; 5,62; 5,7; 5,9; 6,2; 6,55; 7,4 y 8,25 μ.

10

15

20

Ejemplo 3

Ester p-nitrobencílico del ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-trifenil-fosforoaniliden-acético (mezcla cis - trans racémica)

25
30

a) Una solución de 225 mg de éster p-nitrobencílico del ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-hidroxi-acético

(mezcla cis - trans racémica) en 5 cc de dioxano absoluto se agrega a una solución ya agitada durante 30 minutos de 1 g de polibase de Hünig en 2,5 cc de dioxano absoluto. Después de agregar una solución de 0,175 cc de cloruro tionílico en 1,5 cc de dioxano absoluto se agita la mezcla de reacción durante 100 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La polibase de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. DC del éster p-nitrobencílico del ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-cloroacético en bruto (mezcla cis - trans racémica):

10 Rf = 0,62 (tolueno- acetato de etilo 2:3).

b) El éster p-nitrobencílico del ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-cloroacético en bruto obtenido, se disuelve en 12 cc de dioxano absoluto, se mezcla con 1 cc de polibase de Hünig y se agita durante 30 minutos y después se mezcla con 312 mg de trifenilfosfina y se agita durante 15 horas a 50°C bajo nitrógeno. La polibase de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo y da una mezcla cis - trans del compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,28 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,67; 5,9; 6,15; 6,55; 6,95; 7,4; 9,0 y 9,25 μ.

15

20

25 Ejemplo 4

Ester p-nitrobencílico del ácido 2,6-dimetil-2-penam-3-carboxílico
(mezcla cis - trans racémica)

30 Una solución de 118 mg de éster p-nitrobencílico del

ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-trifenilfosforo-
 aniliden-acético (mezcla cis - trans racémica) en 50 cc de tolueno
 absoluto se mezcla con una cantidad catalítica de p-hidroxiquinona
 y bajo nitrógeno se agita durante 48 horas a 90°. El disolvente se
 5 evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice
 con tolueno-acetato de etilo 19:1. Se obtiene una mezcla cis - trans
 (1:4) del compuesto del enunciado en forma de un aceite amarillento
 con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,59
 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de ab-
 10 sorción en 5,6; 5,85; 6,3; 6,55; 7,4; 7,6; 8,3; 9,25 μ; Espectro RMN
 (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 8,4-8,2, 2H, 7,75-7,76, 2H, m; 5,7-5,2,
 3H, m; 4,1-3,6, 1H, m; 2,4, 2,43, 3H, 2s; 1,6-1,4, 3H, 2d.

Ejemplo 5

15

Acido 2,6-dimetil-2-penam-3-carboxílico (mezcla cis - trans racémica)

Una solución de 47 mg (0,14 mmoles) de éster p-
 nitrobencílico del ácido 2,6-dimetil-2-penam-3-carboxílico (mezcla
 20 cis - trans racémica 1:4) en 3 cc de acetato de etilo absoluto se
 mezcla con 2 cc de solución acuosa 0,2-molar de hidrogenocarbonato
 sódico y 100 mg de catalizador de paladio/carbón al 10 % y se agita
 a presión normal durante 40 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de
 hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de
 25 tierra de diatomeas, se lava con solución 0,2-molar de hidrogenocar-
 bonato sódico y varias veces con acetato de etilo. La fase acuosa
 se lava con cloruro metilénico, se acidifica con solución acuosa
 al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro me-
 30 tilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato só-
 dico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El com-

5 puesto del enunciado obtenido (mezcla cis - trans \sim 1:4) tiene las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,28 (tolueno-acetato de etilo-ácido acético 60:40:5); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 3,5, 5,6, 5,95, 6,3 μ ; Espectro RMN (DMSO d_6 /100 Mc; en ppm): 5,65, 1H, q; 3,3-3,9, 2H, m (+ H_2O); 2,28, 3H, s. P.f. 119°.

Ejemplo 6

10 Sal sódica del ácido 2,6-dimetil-2-penam-3-carboxílico (mezcla cis - trans racémica)

15 Una solución de 50 mg de ácido 2,6-dimetil-2-penam-3-carboxílico en la cantidad equivalente de solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico se evapora en vacío y se seca en alto vacío.

Ejemplo 7

20 4-acetiltio-3-metil-2-oxo-azetidina (compuesto trans racémico)

25 Una solución de 2 g de 4-acetoxi-3-metil-azetidina-2-ona (obtenida según K. Claus et al., Lieb. Ann. Chem., 1974, 539; mezcla racémica de isómero cis e isómero trans en proporción 3:1; P.f. 53 - 65°) en 5,16 cc de agua y 1,25 cc de acetona se mezcla a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, gota a gota con una solución de 1,5 cc de ácido tioacético en 20,5 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y a la misma temperatura se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 150 g

30

de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 y dá el isómero trans casi puro del compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: 0,38 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,95; 5,6; 5,87; 7,37; 7,45; 8,62; 8,82 μ . Espectro RMN (en CD Cl_2 /100 Mc; en ppm): 6,55, 1H, m (intercambio por D_2O); 4,9, 1H, d, I=2 Hz, 3,35-3,05, 1H, m; 2,38, 3H, s; 1,4, 3H, d I=7 Hz. A continuación se aísla una mezcla del isómero cis e isómero trans.

10 Ejemplo 8

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-hidroxi-acético (compuesto trans racémico)

15 A temperatura ambiente se mezclan 1,35 g (8,49 mmoles) de 4-acetiltio-3-metil-2-oxo-azetidina (compuesto trans racémico) con una solución de 5 g de éster p-nitrobencílico del ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético en una mezcla de 100 cc de tolueno y 25 cc de dimetilformamida. Después de agregar tamices moleculares recién

20 secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, se lava con tolueno y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se seca en alto vacío y se cromatografía en 100 g de gel de sílice

25 con tolueno-acetato de etilo 9:1. Después de eluir el éster p-nitrobencílico de ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,33 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,85; 5,6; 5,7; 5,87; 6,2; 6,52;

30 7,4; 8,28, 9-9,2 μ .

Ejemplo 9

Ester p-nitrobencílico del ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-trifenilfosforoaniliden-acético (compuesto trans racémico)

5

a) Una solución de 3 g de éster p-nitrobencílico del ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-hidroxi-acético (compuesto trans racémico) en 75 cc de dioxano absoluto se agrega a una solución ya agitada durante 30 minutos de 13,5 g de polibase de Hünig en 35 cc de dioxano absoluto. Después de agregar una solución de 2,4 cc de cloruro tionílico en 22,4 cc de dioxano absoluto se agita la mezcla de reacción durante 100 minutos a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La polibase de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. DC del éster p-nitrobencílico del ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-cloro-acético en bruto (compuesto trans racémico): Rf = 0,59 (tolueno-acetato de etilo 2:3).

10

15

20

25

30

b) El éster p-nitrobencílico del ácido 2-(4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidínil)-2-cloro-acético en bruto obtenido se disuelve en 175 cc de dioxano absoluto, se mezcla con 13,5 g de polibase de Hünig, después se mezcla con 4,2 mg de trifenilfosfina y se agita durante 15 horas a 50° bajo nitrógeno. La polibase de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo y da el compuesto del enunciado trans con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,24 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,67; 5,9; 6,15; 6,55; 7,4; 9,0 μ.

Ejemplo 10Ester p-nitrobencílico del ácido 2,6-dimetil-2-penam-3-carboxílico
(compuesto trans racémico)

5 Una solución de 363 mg de éster p-nitrobencílico del ácido 2-[4-acetiltio-3-metil-2-oxo-1-azetidini]l-3-trifenilfosforoaniliden-acético (compuesto trans racémico) en 180 cc de tolueno absoluto se mezcla con una cantidad catalítica de p-hidroxiquinona y bajo nitrógeno se agita durante 48 horas a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en 20 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1. Se obtiene el compuesto del enunciado trans en forma de cristales amarillentos del punto de fusión 141-143° con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,6 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 3,4; 5,57; 5,82; 6,27; 6,55; 7,4; 15 7,6; 8,3; 9,22 μ; Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 8,25-8,15, 2H, m; 7,65-7,56, 2H, m; 5,55-5,12, 3H, m + d (I = 1,5 Hz); 3,9-3,6, 1H, m; 2,36, 3H, s; 1,5, 3H, d.

20

Ejemplo 11Acido 2,6-dimetil-2-penam-3-carboxílico (compuesto trans racémico)

25 Una solución de 80 mg (0,24 mmoles) de éster p-nitrobencílico del ácido 2,3-dimetil-2-penam-3-carboxílico (compuesto trans racémico) en 5 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 3 cc de solución acuosa 0,2-n de hidrogenocarbonato sódico y 150 mg de catalizador de paladio/carbón al 10 % y se agita a presión normal durante 50 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se 30

separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas, se lava con solución 0,2-n de hidrogenocarbonato sódico y varias veces con acetato de etilo. La fase acuosa se lava con cloruro metilénico, se acidifica con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: P.f. 119° (descomposición); DC: Rf = 0,3 (tolueno-acetato de etilo-ácido acético 60:40:5); Espectro IR (KBr)= Bandas de absorción en 3,3-3,5; 5,62; 6,0; 6,35; 6,95; 7,55; 7,85 μ ; Espectro RMN (DMSO d6/100 Mc; en ppm): 5,38, 1H, d, (I=1,5 Hz); 3,7, 1H, m; 3,4, 1H, m (intercambio por D₂O); 2,28; 3H, s; 1,34, 3H, d.

15 Ejemplo 12

4-acetiltio-3-isopropil-2-oxo-azetidina (compuesto trans racémico)

Una solución de 750 mg (4,38 mmoles) de 4-acetoxi-3-isopropil-azetidina-2-ona (mezcla racémica de isómero cis e isómero trans en proporción 1:3) en 3,6 cc de agua y 0,9 cc de acetona se mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, gota a gota, con una solución de 0,52 cc de ácido tioacético en 7 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y a la misma temperatura se agita durante 75 minutos. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 40 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1 y da el compuesto del enunciado trans. DC: Rf = 0,4 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95,

3,37; 5,62; 5,87; 8,8 μ . Espectro RMN (en $\text{CDCl}_3/100$ Mc; en ppm):
6,35, 1H, m (intercambio por D_2O); 5,04, 1H, d ($I = 2,5$ Hz); 3,0,
1H, m; 2,37, 3H, s; 2,1, 1H, m; 1,05, 3H, m.

5

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) Una mezcla de 172,28 g (216,5 cc; 2m) de isovaleral-
dehido, 306 g (283 cc) de anhídrido acético y 24 g de acetato potá-
sico recién fundido se hierve durante 17 horas bajo reflujo. La
10 mezcla enfriada se lava con solución al 5 % de carbonato sódico
hasta que la fase orgánica reaccione neutro. Después de lavar con
agua y secar sobre sulfato de magnesio se destila el aceite obtenido.
Se obtiene el 3-metil-1-butenilacetato (mezcla cis - trans 1:4) del
punto de ebullición 135 - 140°/760 mm Hg.

15

b) Una solución de 12,8 g (0,1 mol) de 3-metil-1-bute-
nilacetato (mezcla cis - trans 1:4) en 40 cc de cloruro metilénico
absoluto se mezcla gota a gota con una solución de 8,72 cc de N-
clorosulfonil-isocianato en 10 cc de cloruro metilénico absoluto.
20 Después de 4 horas se vierte la mezcla de reacción lentamente sobre
una mezcla de 10 cc de agua, 45 g de hielo, 24 g de bicarbonato
sódico y 8,3 g de sulfito sódico manteniéndose la temperatura entre
0 y 5° agregando ocasionalmente hielo. Después de unos 30 minutos
reacciona la fase orgánica neutro y se separa. La fase acuosa se
25 extrae con cloruro metilénico. Las fases orgánicas se reúnen, se
seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cro-
matografía en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo y da una
mezcla cis - trans de 4-acetoxi-3-isopropil-azetidín-2-ona en pro-
porción de aproximadamente 1:3. DC: $R_f = 0,3$ (tolueno-acetato de
30 etilo 2:3); Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas de absorción

en 2,95; 3,37; 5,6; 5,72; 7,32; 8,1; 9,7; 10,2 μ ; Espectro RMN (CDCl_3 /100 Mc; en ppm): 6,75, 1H, m (intercambio por D_2O); 5,85, d, I = 4,5 Hz (cis) y 5,6, d I = 1,5 Hz (trans), 1H; 3,03, 1H, m; 2,1, 3H, 2s; 2,3-1,8, 1H, m; 1,1, 6H, m.

5

Ejemplo 13

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidínil)-2-hidroxi-acético (compuesto trans racémico)

10

A temperatura ambiente se mezcla una solución de 616 mg (3,3 mmoles) de 4-acetiltio-3-isopropil-2-oxo-azetidina (compuesto trans racémico) en 48 cc de tolueno y 10,5 cc de dimetilformamida con 1,9 g de éster p-nitrobencílico del ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético. Después de agregar tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, se lava con tolueno y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se seca en alto vacío y se cromatografía en 60 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1. Se obtienen los dos isómeros trans del compuesto del enunciado algo impurificados con éster p-nitrobencílico de ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético no reaccionado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,4 y 0,37 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,62; 5,68; 6,55; 7,42 μ .

15

20

25

Ejemplo 14

Ester p-nitrobenzílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidín-il)-2-trifenilfosforoaniliden-acético (compuesto trans racémico)

5

a) Una solución de 1,175 g de éster p-nitrobenzílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidín-il)-2-hidroxi-acético (compuesto trans racémico) en 21 cc de dioxano absoluto se agrega a una solución ya agitada durante 30 minutos de 3,8 g de polibase de Hünig en 10 cc de dioxano absoluto. Después de agregar gota a gota una solución de 0,67 cc de cloruro tionílico en 6,3 cc de dioxano absoluto se agita la mezcla de reacción durante 90 minutos a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La polibase de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. El éster p-nitrobenzílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidín-il)-2-cloro-acético en bruto obtenido (compuesto trans racémico) se puede emplear sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

10

15

20

b) El éster p-nitrobenzílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidín-il)-2-cloro-acético en bruto obtenido se disuelve en 50 cc de dioxano absoluto, se mezcla con 3,8 g de polibase de Hünig, se agita durante 30 minutos, después se mezcla con 1,18 g de trifenilfosfina y se agita durante 15 horas a 50° bajo nitrógeno. La polibase de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se cromatografía en 60 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 7:3 y da el compuesto del enunciado trans con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,25

25

30

(tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,7; 5,9; 6,17; 6,55; 7,42; 9,05 μ .

Ejemplo 15

5

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-metil-6-isopropil-2-penam-3-carboxílico (compuesto trans racémico)

Una solución de 660 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetimidinil)-2-trifenilfosforcaniliden-acético (compuesto trans racémico) en 300 cc de tolueno absoluto se mezcla con una cantidad catalítica de p-hidroxiquinona y se agita bajo nitrógeno durante 48 horas a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en 30 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1. Se obtiene el compuesto del enunciado trans, después de cristalizar en dietil-éter-cloruro metilénico en forma de cristales incoloros con las siguientes propiedades físico-químicas: P.f.: 138 - 139°; DC: Rf = 0,59 (tolueno-acetato de etilo 2:3):

20 Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,57; 5,82; 6,27; 6,55; 7,4; 7,6 μ ; Espectro RMN (en CDCl_3 /100 Mc; en ppm): 8,3-8,2, 2H, m; 7,5-7,4, 2H, m; 5,75-5,1, 3H, m; 3,6-3,5, 1H, dd, I = 8 y 1,5 Hz; 2,35, 3H, s; 1,07, 6H, m.

25

Ejemplo 16

Acido 2-metil-6-isopropil-2-penam-3-carboxílico (compuesto trans racémico)

30

Una solución de 100 mg de éster p-nitrobencílico del

de ácido 2-metil-6-isopropil-2-penam-3-carboxílico (compuesto trans racémico) en 7 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 4 cc de solución acuosa 0,2-n de hidrogenocarbonato sódico y 50 mg de catalizador de paladio/carbón al 10.% y se agita a presión normal durante 30 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas, se lava con solución 0,2-n de hidrogenocarbonato sódico y varias veces con acetato de etilo. La fase acuosa se lava con cloruro metilénico, se acidifica con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: P.f. 140 - 143° (descomposición); DC: Rf = 0,37 (tolueno-acetato de etilo-ácido acético 60:40:5); Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 3,5; 5,62; 6,0; 6,35; 6,9; 7,52; 7,8; 8,0 μ ; Espectro RMN (DMSO d_6 /100 Mc; en ppm): 5,52, 1H, d, I=1,5 Hz; 3,56, 1H + 2 H₂O, dd, I = 1,5 y 7,5 Hz, 2,26, 3H, s; 2,04, 1H, m; 1-0,9, 6H, m.

20 Ejemplo 17

4-acetiltio-3-bencil-2-oxo-azetidina (compuesto trans racémico)

Una solución de 2,19 g (10 mmoles) de 4-acetoxi-3-bencil-azetidín-2-ona (mezcla racémica del isómero cis é isómero trans en proporción 9:13) en 10 cc de dioxano se mezcla a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, gota a gota, con una solución de 0,76 g (10 mmoles) de ácido tioacético en 10 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y a la misma temperatura se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con cloruro me-

tilénico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 y dá una mezcla cis-trans del compuesto del enunciado en una proporción de 2:10. Por recristalización en cloruro metilénico/hexano a -10° se obtiene el compuesto trans puro del P.f. $42 - 43^{\circ}$. DC: Rf = 0,52 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,95; 5,65; 5,95; 7,40; 8,8; 10,5 μ . Espectro RMN (en $\text{CDCl}_3/100$ Mc; en ppm): 7,24; 5H, m; 6,60, 1H, b; 4,99, 1H, d, I - 2Hz; 3,45, 1H, dq, $I_B = 8$ Hz; $I_C = 6$ Hz, $I_D = 2$ Hz; 3,18, 1H, q, $I_A = 15$ Hz, $I_C = 6$ Hz; 3,00, 1H, q, $I_A = 15$ Hz, $I_B = 8$ Hz; 2,30, 3H, s.

El producto de partida se obtiene como sigue:

- 15 a) Una mezcla de 25 g (0,186 moles) de 3-fenilpropionaldehído, 50 cc de acetanhidrido y 50 cc de piridina se agita durante 15 horas a 100° y después se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo se disuelve en cloruro metilénico, se lava con solución acuosa al 5 % de hidrógeno sódico y solución de ácido cítrico, se seca sobre sulfato sódico y en vacío se libera del disolvente. El residuo se destila en vacío. Se obtiene el 3-fenil-1-propenilacetato (mezcla cis - trans 1:1) del punto de ebullición $61 - 65^{\circ}/1$ mm Hg.
- 20
- 25 b) Una solución preparada a 0° de 17,6 g (0,1 mol) de 3-fenil-1-propenilacetato (mezcla cis - trans 1:1) y 14,15 g (0,1 mmoles) de N-clorosulfonil-isocianato se agita durante 6 horas a $10 - 15^{\circ}$. La mezcla de reacción se diluye con 100 cc de cloruro metilénico frío y lentamente se vierte a una mezcla de 10 cc de agua, 45 g de
- 30 hielo, 24 g de bicarbonato sódico y 17 g de sulfito sódico. Después

de filtrar se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con cloruro metilénico. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 9:1 hasta 8:2 y da una mezcla cis - trans de 4-acetoxi-3-bencil-azetidina-2-ona en proporción de 9:13. DC: Rf = 0,5 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas de absorción en 2,95; 5,6; 5,75; 7,35; 8,15; 8,65; 9,6; 10,25 μ ; Espectro RMN ($CDCl_3$ /100 Mc; en ppm): 2,04, s, y 2,08, s, 3H; 2,95 - 3,15, 2H, m; 3,35 - 3,8, 1H, m; 5,50, 06 H, d, I = 2Hz (trans); 5,86, 0,4 H, d, I = % Hz (cis); señales además en 6,80 - 7,45.

Ejemplo 18

15 Ester p-nitrobencílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-bencil-2-oxo-1-azetidínil)-2-hidroxi-acético (compuesto trans racémico)

A temperatura ambiente se mezcla una solución de 0,73 g (3,1 mmoles) de 4-acetiltio-3-bencil-3-oxo-azetidina (compuesto trans racémico) en 50 cc de tolueno y 20 cc de dimetilformamida con 2 g de éster p-nitrobencílico del ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético. Después de agregar tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, se lavan con tolueno y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se seca en alto vacío y se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 4:1. Se obtienen los dos isómeros trans algo impurificados con éster p-nitrobencílico de ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético sin reaccionar del compuesto del enunciado con las

siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,57 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,85; 5,60; 5,70; 6,00; 6,20; 6,55; 7,40; 8,25; 9,00; 11,75 μ .

5 Ejemplo 19

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-bencil-2-oxo-1-azetidínil)-2-trifenil-fosforoaniliden-acético (compuesto trans racémico)

10

a) Una solución de 1,5 g de éster p-nitrobencílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-bencil-2-oxo-1-azetidínil)-2-hidroxi-acético (compuesto trans racémico) en 20 cc de dioxano seco se mezcla con 6 g de polibase de Hünig. Después de agregar gota a gota una solución de 1,5 cc de cloruro tionílico en 10 cc de dioxano se agita la mezcla de reacción durante 60 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La polibase de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. El éster p-nitrobencílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-bencil-2-oxo-1-azetidínil)-2-cloro-acético en bruto obtenido (compuesto trans racémico) se puede emplear sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

20

b) El éster p-nitrobencílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidínil)-2-cloro-acético en bruto obtenido se disuelve en 20 cc de dioxano seco, se mezcla con 6 g de polibase de Hünig, se agita durante 30 minutos y después se mezcla con 1,5 g de trifenilfosfina y se agita durante la noche a 50° bajo nitrógeno. La polibase de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-

30

acetato de etilo 9:1 hasta 1:1 y dá el compuesto del enunciado trans con las siguientes propiedades fisico-químicas: DC: Rf = 0,50 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,7; 5,9; 6,2; 6,55; 7,00; 7,42; 9,05; 11,75 μ .

5

Ejemplo 20

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-metil-6-bencil-2-penam-3-carboxílico (compuesto trans racémico)

10

Una solución de 0,90 g (1,3 mmoles) de éster p-nitrobencílico de ácido 2-(4-acetiltio-3-bencil-2-oxo-1-azetidínil)-2-trifenilfosforoaniliden-acético (compuesto trans racémico) en 50 cc de tolueno seco se mezcla con una cantidad catalítica de p-hidroxiquinona y bajo nitrógeno se agita durante dos días a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1. Se obtiene el compuesto del enunciado trans, después de cristalizar en cloruro metilénico-dietiléter con las siguientes propiedades fisico-químicas: P.f.: 182 - 183°; DC: Rf = 0,85 (tolueno-acetato de etilo 1:1): Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,60; 5,85; 6,30; 6,55; 7,4; 7,6; 8,25; 8,55; 9,25; 11,70 μ ; Espectro RMN (en CDCl_3 /100 Mc; en ppm): 2,36, 3H, s; 3,12; 1H, dd, $I_A = 14$ Hz, $I_B = 9$ Hz; 3,34, 1H, dd, $I_A = 14$ Hz, $I_C = 6$ Hz; 4,03, 1H, dq, $I_B = 9$ Hz, $I_C = 6$ Hz, $I_D = 2$ Hz; 5,40, 1H, d, $I_D = 2$ Hz, 5,25, 1H, d, $I = 14$ Hz; 5,45, 1H, d, $I = 14$ Hz; 7,30, 5H, m; 7,66, 2H, d, $I = 9$ Hz; 8,27, 2H, d, $I = 9$ Hz.

15

20

25

Ejemplo 21Acido 2-metil-6-bencil-2-penam-3-carboxílico (compuesto trans racémico)

5

Una solución de 200 mg de éster p-nitrobencílico del ácido 2-metil-6-bencil-2-penam-3-carboxílico (compuesto trans racémico) en 12 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 8 cc de solución acuosa 0,2-molar de hidrogenocarbonato sódico en 400 mg de catalizador de paladio/carbón al 10 % y a presión normal se agita durante 60 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa del catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas. La fase acuosa se separa, se acidifica con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,31 (tolueno-acetato de etilo-ácido acético 60:40:5); Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 3,20 - 4,30 μ ; 5,65; 6,0; 6,35; 6,9; 7,5; 7,9; 8,2 μ .

10

15

20

Ejemplo 224-etiltio-tiocarboniltio-3-isopropil-2-oxoazetidina (compuesto trans racémico)

25

Una solución de 195 mg (1,14 mmoles) de 4-acetoxi-3-isopropil-azetidina-2-ona (mezcla racémica de isómero cis e isómero trans en proporción 1:3) en 1 cc de agua y 0,2 cc de acetona se mezcla gota a gota con una solución de 230 mg de etiltritiocarbonato

30

potásico en 1,5 cc de agua y a la misma temperatura se agita durante 120 minutos. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 12 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 y dá el compuesto del enunciado trans. P.f.: 65 - 66°. DC: Rf = 0,5 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 3,37; 5,62; 9,25/μ. Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 6,65, 1H, m (intercambio por D₂O); 5,4, 1H, d (I = 2,5 Hz); 3,39, 2H, q; 3,05, 1H, m; 2,15, 1H, m; 1,38, 3H, t; 1,1, 6H, m.

Ejemplo 23

Ester p-nitrobencílico del ácido 2-(4-etiltiotiocarboniltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidínil)-2-hidroxi-acético (compuesto trans racémico)

A temperatura ambiente se mezcla una solución de 137 mg (0,55 mmoles) de 4-etiltiotiocarboniltio-3-isopropil-2-oxo-azetidina (compuesto trans racémico) en 8 cc de tolueno y 2 cc de dimetilformamida con 311 mg de éster p-nitrobencílico del ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético. Después de agregar tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente y, a continuación, durante 2 horas a 50°.

Los tamices moleculares se separan por filtración, se lava con tolueno y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se seca en alto vacío. y se cromatografía en 80 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1. Se obtienen los dos isómeros trans del compuesto del enunciado algo impurificados con éster p-nitrobencílico del ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético sin

reaccionar con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,4 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,62; 5,7; 6,55; 7,42; 8,2; 9,2 μ .

5 Ejemplo 24

Ester p-nitrobencílico del ácido 2-(4-etiltiotiocarboniltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidínil)-2-trifenilfosforoaniliden-acético (compuesto trans racémico)

10

Una solución de 606 mg de éster p-nitrobencílico del ácido 2-(4-etiltio-tiocarboniltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidínil)-2-hidroxi-acético (compuesto trans racémico) en 6 cc de tetrahidrofurano absoluto se enfría a -15° , bajo agitación se mezcla con 15 0,16 cc (2,23 mmoles) de cloruro tionílico y a continuación, lentamente, con una solución de 0,31 cc de trietilamina en 0,3 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0° , se mezcla con 30 cc de cloruro metilénico frío y se lava con ácido clorhídrico 2-n enfriado con hielo. La fase orgánica se lava 20 con agua hasta que la reacción sea neutra, se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío. El éster p-nitrobencílico del ácido 2-(4-etiltiotiocarboniltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidínil)-2-cloroacético en bruto obtenido se disuelve en 1,5 cc de tetrahidrofurano seco, se mezcla con 0,71 g de trifenilfosfina y se agita en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La 25 mezcla de reacción se diluye con cloruro metilénico, se lava consecutivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo dá, después de cromatografiar en gel de sílice con tolueno- 30 acetato de etilo 9:1, el compuesto del enunciado. DC: Rf = 0,5

(tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 3,4; 5,7; 6,15; 6,55; 7,45; 9,05; 9,25 μ .

Ejemplo 25

5

Ester p-nitrobencílico del ácido 2-etiltio-6-isopropil-2-penem-3-carboxílico (compuesto trans racémico)

Una solución de 600 mg (0,855 mmoles) de éster p-nitrobencílico del ácido 2-(4-etiltiotiocarboniltio-3-isopropil-2-oxo-1-azetidínil)-2-trifenilfosforoaniliden-acético (compuesto trans racémico) en 250 cc de o-xileno absoluto se mezcla con una cantidad catalítica de p-hidroxiquinona y bajo nitrógeno se agita durante 48 horas al reflujo. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en 35 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1. El compuesto del enunciado trans se obtiene después de cristalizar en dietiléter-cloruro metilénico en forma de cristales incoloros; DC: Rf = 0,62 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,57; 5,9; 6,55; 7,4; 7,52 μ .

15
20

Ejemplo 26

Acido 2-etiltio-6-isopropil-2-penem-3-carboxílico (compuesto trans racémico)

25

Una solución de 100 mg de éster p-nitrobencílico del ácido 2-etiltio-6-isopropil-2-penem-3-carboxílico (compuesto trans racémico) en 6 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 4 cc de solución acuosa 0,2-n de hidrogenocarbonato sódico y 150 mg de catalizador de paladio/carbón al 10 % y a presión normal se agita du-

30

rante 240 minutos bajo nitrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa del catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas, se lava ulteriormente con solución 0,2-n de hidrogenocarbonato sódico y varias veces con acetato de etilo. La fase acuosa se lava con
5 cloruro metilénico, se acidifica con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido, tiene las siguientes propiedades físico-químicas:
10 DC: Rf = 0,35 (tolueno-acetato de etilo-ácido acético 60:40:5);
Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 3,5; 5,62; 6,0; 6,75; 6,9; 7,52; 7,9; 8,15; 8,9 μ .

Ejemplo 27

15

Ester de metilo del ácido 6-diazo-penicilánico

Análogo a la publicación alemana DOS 2.305.972 se disuelven 1,01 g de éster metílico del ácido 6 β -(N-nitroso)-fenoxi-
20 acetamido-penicilánico en bruto (obtenido según la patente US 3.880. 837) a temperatura ambiente en 75 cc de cloroformo absoluto y después de agregar 200 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se agita durante 9 horas entre 10 y 20^o. La solución clorofórmica se separa, se lava con agua y se seca sobre sulfato
25 sódico. Después de evaporar el disolvente en vacío a temperatura ambiente se obtiene el compuesto diazónico en bruto en forma de un aceite. Este se puede emplear sin ulterior purificación en la siguiente reacción. Espectro IR (en cloruro metilénico: bandas características de absorción en 3,40; 4,80; 5,55; 5,70; 6,23; 6,50; 6,68; 7,75;
30 8,22; 8,85; 10,6; 11,42 μ .

Ejemplo 28Ester metílico del ácido 6 α -metoxi-penicilánico

- 5 Una solución de 2 g de éster metílico del ácido 6-diazo-penicilánico en bruto en 15 cc de cloruro metilénico absoluto se mezcla con 5 cc de metanol y pocas gotas de ácido perclórico acuoso al 30 % y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 30 cc de cloruro metilénico
- 10 y consecutivamente se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, agua y solución de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 y 4:1 y dá el compuesto del enunciado ligeramente impurificado.
- 15 Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,40; 5,63; 5,70; 6,90; 7,30; 7,68; 8,25; 8,47; 8,90; 9,15; 9,70; 9,86 μ .

Ejemplo 291-óxido del éster metílico de ácido 6 α -metoxi-penicilánico

- 20 Una solución de 473 mg de éster metílico del ácido 6 α -metoxi-penicilánico en 10 cc de cloruro metilénico se enfría a 0°, se mezcla con 334 mg de ácido m-cloroperbenzóico y la suspensión
- 25 obtenida se sigue agitando durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluye con 50 cc de cloruro metilénico, se lava dos veces con solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Con tolueno-
- 30 acetato de etilo 9:1 y 4:1 se obtiene el compuesto del enunciado en

forma de un polvo blanco. Una muestra analítica recristaliza en cloruro metilénico-dietiléter-pentano y tiene las siguientes propiedades físico-químicas: P.f. 121° ; $\alpha_D = + 281^{\circ} \pm 1^{\circ}$; Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en
 5 3,40; 5,58; 5,70; 6,85; 6,97; 7,75; 8,20; 8,90; 9,45 μ .

Ejemplo 30

10 Ester metílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilenbutírico

Una solución de 307 mg de 1-óxido de éster metílico del ácido 6 α -metoxi-penicilánico se disuelve en 10 cc de tolueno, se mezcla con 196,57 mg de 2-mercaptobenzotiazol y se calienta durante 90 minutos al reflujo. El disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Eluyendo con tolueno-acetato de etilo 9:1 se obtiene el compuesto del enunciado en forma de un aceite incoloro. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,40; 5,62; 5,72; 6,68; 6,85;
 15 7,02; 7,25; 7,50; 8,10; 8,20; 8,60; 8,95; 9,55; 9,92; 10,92 μ .
 20

Ejemplo 31

25 Ester metílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilcrotónico

Una solución de 432 mg de éster metílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilenbutírico en 25 cc de cloruro metilénico se mezcla con 0,1 cc
 30 de trietilamina y se agita a temperatura ambiente durante 100 minutos.

La mezcla de reacción se diluye con cloruro metilénico, se lava dos veces con solución acuosa de ácido cítrico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se libera en vacío del disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 y 4:1 y da el compuesto del enunciado en forma de un aceite.

5 Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,40; 5,63; 5,78; 6,85; 7,03; 7,23; 7,32; 7,0; 8,15; 8,87; 9,00; 9,25; 9,92 μ .

10 Ejemplo 32

Ester metílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilcrotónico

15 Una solución de 372 mg de éster metílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilcrotónico en 10 cc de dimetilformamida se enfría a -20°C , se mezcla con 10 cc de una solución de 2 g de borohidruro sódico en 200 cc de dimetilformamida y se agita a la misma temperatura durante

20 30 minutos. La mezcla de reacción se mezcla con 5 cc de bromuro acético recién destilado y a 0° se sigue agitando durante 110 minutos. Después de agregar 150 cc de benceno se lava la mezcla de reacción consecutivamente con solución de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo da, después de cromatografiar en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo

25 9:1 el compuesto del enunciado en forma de un aceite ligeramente amarillento. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,40; 5,63; 5,77; 5,83; 6,10; 6,95; 7,20; 7,30; 7,70; 8,12; 8,90; 9,20; 9,90; 10,20; 10,50; 11,83 μ .

Ejemplo 33Ester metílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-oxoacético

5

A través de una solución enfriada a -30° de 87 mg (0,31 mmoles) de éster metílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilcrotonico en 5 cc de acetato de etilo se introducen 3 equivalentes de ozono. La mezcla de reacción se diluye con 30 cc de cloruro metilénico y se agita durante 2 minutos con una solución acuosa al 10 % de bisulfito sódico. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Espectro IR del compuesto del enunciado olefinoso obtenido (en cloruro metilénico):

15 Bandas características en 3,40; 5,47; 5,67; 5,82; 6,97; 7,33; 8,10; 8,92; 9,88; 10,40 μ . El producto obtenido se puede emplear sin ulterior purificación en la etapa siguiente.

Ejemplo 34

20

(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidina

Una solución de 71,20 mg de éster metílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-oxoacético (producto en bruto) en 10 cc de metanol acuoso al 1 % se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con cloruro metilénico, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 y da el compuesto del enunciado. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características

25

30

de absorción en 2,95; 3,40; 5,60; 5,88; 7,00; 7,37; 7,52; 8,25; 8,70; 8,85; 10,5; 12,15 μ .

Ejemplo 35

5

Ester p-nitrobencílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-hidroxiacético

Una solución de 245 mg de (3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidina en una mezcla de 8 cc de tolueno y 2 cc de dimetilformamida se mezcla con 714 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético y 4 g de tamiz molecular A4 y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se separa por filtración de los tamices moleculares y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice obteniéndose por elución con tolueno-acetato de etilo 9:1 y 4:1 el compuesto del enunciado algo impurificado con glioxilato.

15

Ejemplo 36

20

Ester p-nitrobencílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-trifenilfosforoaniliden-acético

a) Una suspensión de 2 g de polibase de Hünig en 8 cc de dioxano se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, se mezcla con 832 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-hidroxiacético, disuelto en 12 cc de dioxano y a continuación lentamente con una solución de 0,54 cc de cloruro tionílico en 10 cc de dioxano. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se separa por filtración de

30

la polibase de Hünig y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 1:1 y da el éster p-nitrobencílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-cloroacético en forma en
5 bruto.

b) Una solución de 833 mg de éster p-nitrobencílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-cloroacético en 50 cc de dioxano se mezcla con 812 mg de trifenilfosfina
10 y 3 g de polibase de Hünig y se agita durante la noche a 50°. La polibase de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 4:1 y 1:1, y da el compuesto del enunciado. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,40; 5,67; 5,85; 6,15; 6,55; 6,97; 7,42; 8,0; 9,03 μ .
15

Ejemplo 37

Ester p-nitrobencílico del ácido (5R,6S)-2-metil-6-metoxi-2-penam-3-carboxílico
20

Una solución de 244 mg de éster p-nitrobencílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-trifenilfosforoaniliden-acético en 100 cc de tolueno absoluto se
25 mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita durante 52 horas a 90° bajo nitrógeno. El tolueno se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1. El compuesto del enunciado se obtiene en forma de una sustancia sólida blanca. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas
30 características de absorción en 3,40; 5,55; 6,30; 6,55; 7,03; 7,42;

7,60; 8,20; 8,42; 8,60; 8,90; 9,20; 9,60; 11,7/ μ ; Espectro RMN (CDCl₃/100 Mc; en ppm): 8,22, 2H, d; I = 8 Hz; 7,64, 2H, d, I = 8 Hz; 1H, d, I = 2 Hz; 5,35, 2H, AB; 4,91, 1H, d, I = 2 Hz; 3,57, 3H, s; 2,37, 3H, s.

5

Ejemplo 38

Acido (5R,6S)-2-metil-6-metoxi-2-penam-3-carboxílico

10

Una solución de 34 mg de éster p-nitrobencílico de ácido (5R,6S)-2-metil-6-metoxi-2-penam-3-carboxílico en una mezcla de 2 cc de acetato de etilo y 2 cc de solución 2-molar de bicarbonato sódico, se mezcla con 75 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y bajo presión atmosférica se hidrogena durante 1,5

15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de hidrogenación se filtra a través de tierra de diatoméas, el residuo del filtrado se lava con 1 cc de solución acuosa 2-molar de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Del filtrado se separa la fase acuosa, se acidifica con ácido cítrico acuoso 0,1-molar y se extrae varias veces con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reunidos se secan sobre

20 sulfato sódico y se evapora en vacío. Espectro IR (en cloruro metilénico) del compuesto del enunciado en bruto obtenido: Bandas características de absorción en 3,40; 5,57; 5,80; 5,95; 6,30; 7,00; 8,20; 9,90/ μ .

25

Ejemplo 39

Ester metílico del ácido 6 α -fenoxiacetoxi-penicilánico

30

Análogo a D. Hauser y H.P. Sigg, Helv. Chem. Acta 50,

1327 (1967) se agita una solución de 7,4 g (20,3 mmoles) de éster metílico del ácido 6 β -(N-nitroso)-fenoxiacetamido-penicilánico (producto en bruto según la patente US 3.880.837) en 100 cc de benceno durante 3 horas a 50° bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1. El producto oleaginoso obtenido se recrystaliza en dietiléter-hexano y dá el compuesto del enunciado del P.f. 71°; $\alpha_D = 114 \pm 1^\circ$ (CHCl₃); Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,4; 5,6; 5,7; 6,25; 6,69; 7,17; 8,26; 8,55; 9,05; 9,18 μ .

Ejemplo 40

1-óxido de éster metílico de ácido 6 α -fenoxiacetoxi-penicilánico

Una solución de 1,16 g (3,18 mmoles) de éster metílico de ácido 6 α -fenoxiacetoxi-penicilánico en 30 cc de cloruro metilénico absoluto se mezcla a 0° en porciones con 1,1 g (1 equivalente) de ácido m-cloroperbenzóico al 50 %. Terminada la adición se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°, después se diluye con cloruro metilénico, se lava consecutivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico, agua y solución de sal común y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente se cromatografía el residuo en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1. Se obtiene el compuesto del enunciado en forma de una espuma; DC: Rf = 0,24 (tolueno-acetato de etilo 1:1), Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,33; 3,41; 5,57; 5,72; 6,27; 6,72; 7,0; 8,25; 8,6; 9,21; 9,46 μ .

Ejemplo 41Ester metílico del ácido 2-/(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il/3-metilenbutírico

5

Una solución de 1,01 g (2,65 mmoles) de l-óxido de éster metílico del ácido 6 α -fenoxiacetoxi-penicilánico se disuelve en 30 cc de tolueno, se mezcla con 445 mg (2,65 mmoles) de 2-mercaptobenzotiazol y se calienta durante 60 minutos bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se destila en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Eluyendo con tolueno-acetato de etilo 19:1 se obtiene el compuesto del enunciado en forma de un aceite debilmente marrón. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,45; 5,62; 5,75; 6,27; 6,71; 6,89; 7,05; 7,30; 7,54; 7,68; 8,15; 8,55; 9,15; 9,35; 9,95 μ ; DC: Rf = 0,63 (tolueno-acetato de etilo 1:1).

10

15

Ejemplo 42Ester metílico del ácido 2-/(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il/3-metilcrotónico

20

25

30

Una solución de 1,28 g (2,41 mmoles) de éster metílico del ácido 2-/(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il/3-metilenbutírico en 30 cc de cloruro metilénico se mezcla con 0,4 cc de trietilamina y a temperatura ambiente se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con 50 cc de cloruro metilénico, consecutivamente se lava con ácido clorhídrico 2-n, agua y solución de sal común, se seca sobre sulfato sódico y en vacío se libera del disolvente. El residuo se purifica por cro-

matografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1 y dá el compuesto del enunciado en forma de un aceite débilmente amarillo. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,46; 5,69; 5,82; 5,90; 6,28; 6,73; 6,90; 7,06; 7,28; 5 7,38; 7,75; 8,20; 8,60; 9,27; 9,96 μ ; DC: Rf = 0,61 (tolueno-acetato de etilo 1:1).

Ejemplo 43

10 Ester metílico del ácido 2-/(3S,4R)-4-acetiltio-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il/-3-metilcrotónico

Una solución de 687 mg (1,29 mmoles) de éster metílico del ácido 2-/(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-fenoxiacetoxi-15 2-oxoazetidín-1-il/-3-metilcrotónico en 14 cc de dimetilformamida se agrega a una solución enfriada a -20° de 76 mg (2 mmoles) de hidruro de sodio-boro en 100 cc de dimetilformamida y a la misma temperatura se agita durante 10 minutos. La mezcla de reacción se mezcla con 7 cc de bromuro acetílico recién destilado y a 0° se sigue 20 agitando durante 40 minutos. Después de agregar 400 cc de benceno se lava la mezcla de reacción consecutivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico, agua y solución de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo dá, después de cromatografiar en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1 25 el compuesto del enunciado en forma de un aceite que se sigue purificando en placas de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1. Se obtiene el compuesto del enunciado en forma oleaginosa; Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,45; 5,63; 5,83; 6,27; 6,70; 7,00; 7,25; 7,35; 8,15; 8,58; 30 8,93; 9,20 μ ; DC: Rf = 0,54 (tolueno-acetato de etilo 1:1).

Ejemplo 44Ester metílico del ácido 2-((3S,4R)-4-acetiltio-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il)-2-oxoacético

5

A través de una solución enfriada a -20° de 170 mg (0,42 mmoles) de éster metílico del ácido 2-((3S,4R)-4-acetiltio-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il)-3-metilcrotónico en 5 cc de acetato de etilo se conducen 4 equivalentes de ozono. La mezcla de reacción se diluye con 5 cc de acetato de etilo y se agita intensamente con una solución acuosa al 10 % de bisulfito sódico. La fase orgánica se separa, se lava con agua y con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Espectro IR del compuesto del enunciado olefinoso obtenido (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,38; 5,48; 5,63; 5,70; 5,83; 6,27; 6,70; 7,00; 7,40; 8,07; 8,25; 8,63; 8,95 μ . El producto obtenido se puede emplear sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

20

Ejemplo 45(3S,4R)-4-acetiltio-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidina

Una solución de 129 mg (0,34 mmoles) de éster metílico de ácido (3S,4R)-2-(4-acetiltio-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il)-2-oxoacético (producto en bruto) en 10 cc de metanol acuoso al 1 % se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 50 cc de cloruro metilénico, se lava consecutivamente con agua y solución de sal común saturada, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatogra-

30

5
fia en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 y dá el compuesto del enunciado. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características en 2,95; 3,45; 5,55; 5,60; 5,88; 6,25; 6,68; 8,33; 8,85 μ ; DC: Rf = 0,36 (tolueno-acetato de etilo 1:1).

5
Ejemplo 46

Ester p-nitrobencílico del ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-hidroxiacético

10
Una solución de 283 mg de (3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidina en una mezcla de 8 cc de tolueno y 2 cc de dimetilformamida se mezcla con 760 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético y 4 g de tamiz molecular A4 y se
15
agita a temperatura ambiente durante la noche. Se separa por filtración los tamices moleculares y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice obteniendo por elución con tolueno-acetato de etilo 9:1 y 4:1 el compuesto del enunciado purificado con algo de glioxilato.

20
Ejemplo 47

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-trifenilfosforoaniliden-acético

25
a) Una suspensión de 2 g de polibase de Hünig en 8 cc de dioxano se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, se mezcla con 962 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-fenoxiacetoxi-2-oxo-azetidín-1-il]-2-hidroxi-acético,
30
disueltos en 10 cc de dioxano y, a continuación, lentamente con una

solución de 0,38 cc de cloruro tionílico en 8 cc de dioxano. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se separa por filtración de la polibase de Hünig y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 1:1 y dá el éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-cloroacético en forma en bruto.

b) Una solución de 960 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-cloroacético en 40 cc de dioxano, se mezcla con 786 mg de trifenilfosfina y 3 g de polibase de Hünig y se agita durante la noche a 50° bajo nitrógeno. La polibase de Hünig se retira por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 4:1 y 1:1 y dá el compuesto del enunciado. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 5,7; 5,9; 6,17; 6,55; 7,45 μ .

Ejemplo 48

Ester p-nitrobencílico de ácido (5R,6S)-2-metil-6-fenoxiacetoxi-2-penam-3-carboxílico

Una solución de 285 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-fenoxiacetoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-trifenilfosforoaniliden-acético en 100 cc de tolueno absoluto se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita durante 35 horas a 90° bajo nitrógeno. El tolueno se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1. El compuesto del enunciado se obtiene en forma de un aceti-

te. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 5,55; 6,30; 6,55; 7,42 μ .

Ejemplo 49

5

Acido (5R,6S)-2-metil-6-fenoxiacetoxi-2-penam-3-carboxílico

Una solución de 45 mg de éster p-nitrobencílico de ácido (5R,6S)-2-metil-6-fenoxiacetoxi-2-penam-3-carboxílico en una
10 mezcla de 2 cc de acetato de etilo y 2 cc de solución 2-molar de bicarbonato sódico, se mezcla con 75 mg de catalizador de paladio/carbón al 10 % y bajo presión atmosférica se hidrogena durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de hidrogenación se filtra a través de tierra de diatomeas, el residuo de filtración se lava
15 con 1 cc de solución acuosa 2-molar de bicarbonato sódico y acetato de metilo. Del filtrado se separa la fase acuosa, se acidifica con ácido cítrico acuoso 0,1-molar y se extrae varias veces con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Espectro IR (en etanol)
20 del compuesto del enunciado en bruto obtenido: Bandas características de absorción en 5,6 μ ; Espectro UV (en etanol): $\lambda_{\max} = 305$ nm.

Ejemplo 50

25 1-óxido de éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido 6 α -metoxi-penicilánico

Una solución de 2 g de éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido 6 α -metoxi-penicilánico (obtenido según P.J. Giddins, D. I. Johns, E.J. Thomas; T.L. 11, 995, 1978) en 100 cc de cloruro metilénico
30

5 nico y 0,3 cc de acetona se enfría a -15° C, en el transcurso de 5 minutos se mezcla con 1 cc de ácido peracético al 40 % y se agita durante 15 minutos a la misma temperatura. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con 15 cc de una solución 0,1-n de tiosulfato sódico. La solución orgánica se separa y se lava dos veces con agua de hielo. El disolvente se evapora, después de secar sobre sulfato sódico, en vacío y el residuo se recrystaliza en éter-éter de petróleo. El compuesto obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: P.f. $127 - 128^{\circ}$. Espectro IR (en cloruro metilénico):
 10 Bandas características de absorción en 3,41; 5,58; 5,65; 8,33; 8,47; 8,70; 9,48 μ .

Ejemplo 51

15 Ester 2,2,2-tricloroetílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-metoxi-2-oxo-azetidín-1-il]-3-metilenbutírico

20 Una solución de 3 g de 1-óxido de éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido 6A -metoxi-penicilánico en 40 cc de tolueno absoluto se mezcla con 1,39 g de 2-mercaptobenzotiazol y se calienta durante 105 minutos bajo nitrógeno al reflujo. El disolvente se separa por destilación en vacío y suministra el compuesto del enunciado en forma de un aceite amarillento. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,39; 5,60; 5,65;
 25 6,85; 8,20; 8,62; 8,97; 9,85; 9,95 μ .

El producto obtenido se puede emplear sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

Ejemplo 52Ester 2,2,2-tricloroetílico de ácido 2-/(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il/3-metilcrotónico

5

Una solución de 4,17 g de éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido 2-/(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il/3-metilen-butírico en 75 cc de cloruro metilénico absoluto se mezcla a 0° con 0,78 cc de trietilamina y se agita a ésta temperatura durante 15 minutos.

10

La mezcla de reacción se lava consecutivamente con ácido fosfórico 4-n, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice con tolueno y tolueno-acetato de etilo 19:1. El compuesto del enunciado se obtiene en forma de un aceite. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,39; 5,62; 5,76; 6,85; 7,04; 7,25; 6,85; 9,01; 9,48; 9,85; 9,95 μ .

15

20

Ejemplo 53Ester 2,2,2-tricloroetílico de ácido 2-/(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il/3-metilcrotónico

Una solución de 3,26 g de éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido 2-/(3S,4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il/3-metilcrotónico en 36,3 cc de acetanhidrido y 12,4 cc de ácido acético se enfría a -15° y se mezcla con 1,7 g de trifenilfosfina. Después de agitar durante 75 minutos bajo nitrógeno a la misma temperatura se le agregan a la mezcla 24,8 cc de piridina.

25

30

Después de agitar durante otras 3 horas a 0° se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice con tolueno y tolueno-acetato de etilo 19:1. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,40; 5,63; 5,77; 5,80; 6,13; 7,25; 7,35; 8,26; 9,0; 9,52; 11,90 μ .

Ejemplo 54

10 Ester 2,2,2-tricloroetilico de ácido 2-/(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il/2-oxoacético

A través de una solución enfriada a -30° de 8,4 g de éster 2,2,2-tricloroetilico de ácido 2-/(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il/3-metilcrotónico en 765 cc de acetato de metilo se conducen 3 equivalentes de ozono. Después del tratamiento con el ozono se deja reposar la mezcla de reacción durante 15 minutos a la misma temperatura y a continuación se retira el ozono en exceso mediante una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se lava a 0° con una solución acuosa al 10 % de bisulfito sódico y después con salmuera. Después de separar se extraen las fases acuosas reunidas aún 4 veces con acetato de metilo. Las soluciones éster metílicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Espectro IR del compuesto del enunciado oleinoso (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,39; 5,48; 5,63; 6,09; 6,94; 7,25; 7,38; 7,46; 8,23; 8,93; 9,90; 11,83 μ .

Ejemplo 55(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidina

- 5 a) Una solución de 1,52 g de éster 2,2,2-tricloroetilico de ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidina-1-yl]-2-oxoacético (producto en bruto) en 290 cc de metanol, 40 cc de acetato de metilo y 5,9 cc de agua se calienta durante 20 minutos bajo nitrógeno al reflujo. El disolvente se evapora en vacío. El
- 10 residuo dá, después de cromatografiar en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 3:1 el compuesto del enunciado. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 2,95; 3,40; 5,60; 5,88; 7,37; 7,52; 8,25; 8,70; 8,85; 10,5; 12,12 μ .
- 15 El mismo compuesto se puede obtener también como sigue:
- b) Una solución de 40 mg de (3S,4R)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidina (obtención véase más abajo) en 1,5 cc de tampón de
- 20 fosfato del pH 7 y 0,1 cc de dioxano se mezcla con 1,5 equivalentes de una solución acuosa de tioacetato sódico y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrae con cloruro metilénico y la solución orgánica separada se seca a continuación sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora en vacío y
- 25 el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 3:1. El espectro IR del compuesto del enunciado así obtenido (en cloruro metilénico) es idéntico a aquel del producto obtenido según a).

Ejemplo 56Ester p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-hidroxiacético

5

Una solución de 350 mg de (3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidina en una mezcla de 24 cc de tolueno absoluto y 6 cc de dimetilformamida absoluta se mezcla con 1,15 g de éster p-nitrobencílico de ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético y 4 g de tamices moleculares A4 y se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se separa por filtración de los tamices moleculares y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice obteniéndose por elución con tolueno y tolueno/acetato de etilo 19:1 el compuesto del enunciado. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 2,86; 3,39; 5,60; 5,68; 5,88; 6,21; 6,56; 7,41; 8,26; 9,01; 11,76 μ .

10

15

Ejemplo 57

20

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-cloroacético

25

Una solución de 0,6 g de éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-2-hidroxi-acético en 7 cc de tetrahidrofurano seco se enfría a -15° y se mezcla con 0,19 cc de cloruro tionílico.

30

Después se agregan 0,37 cc de trietilamina en 0,4 cc de tetrahidrofurano seco a la misma temperatura y gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0° , se diluye con cloruro metilénico frío y se lava con una solución 2-n de HCl enfriada

con hielo. Después de agitar varias veces con agua se seca la solución cloruro metilénica sobre sulfato sódico y se evapora. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,41; 5,59; 5,65; 5,88; 6,21; 6,56; 7,41; 8,23; 8,55; 9,05; 10,5; 11,76 μ .

Ejemplo 58

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-/(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il/-2-trifenilfosforoaniliden-acético

Una solución de 0,63 g de éster p-nitrobencílico de ácido 2-/(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il/-2-cloroacético en 1,8 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla con 0,84 g de trifenilfosfina y se agita durante la noche bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con cloruro metilénico y se lava con una solución acuosa, saturada, fría, de bicarbonato sódico. El lavado adicional con agua, secado sobre sulfato sódico y evaporación en vacío dá el compuesto del enunciado en bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1 hasta 3:1. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,40; 5,67; 5,90; 6,20; 6,58; 7,46; 9,05 μ .

Ejemplo 59

Ester p-nitrobencílico de ácido (5R,6S)-2-metil-6-metoxi-2-penam-3-carboxílico

Una solución de 74 mg de éster p-nitrobencílico de

ácido 2-/(3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il/-2-trifenil-
 fosforoaniliden-acético en 30 cc de tolueno absoluto se mezcla con
 una cantidad catalítica de 3,5-di-terc.-butil-4-hidroxitolueno y se
 calienta durante 3 horas bajo nitrógeno al reflujo. El tolueno se
 5 evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con
 tolueno-acetato de etilo 19:1. El compuesto del enunciado se ob-
 tiene en estado sólido. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas
 características de absorción en 3,41; 5,60; 5,85; 6,63; 6,58; 7,41;
 7,60; 8,23; 9,26; 11,76 μ .

10

Ejemplo 60

3-etil-4-(2-acetilaminoetiltio-tiocarboniltio)-2-oxoazetidina (com-
 puesto cis-trans racémico)

15

a) Una solución de 0,78 g (5 mmoles) de 4-acetoxi-3-
 etilazetidín-2-ona (mezcla racémica de isómero cis é isómero trans
 en proporción 6:4) en 2 cc de dioxano se agrega bajo atmósfera de
 nitrógeno gota a gota a una solución de 1,175 g de (2-acetilamino-
 20 etil)-tritiocarbonato potásico en 20 cc de tampón de fosfato del
 pH 7 previamente enfriado y se agita durante 60 minutos. La mezcla
 de reacción se centrifuga, la solución clara sobrenadante se separa
 por decantación y el residuo oleaginoso se recoge en cloruro metilénico.
 La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en
 25 vacío. El residuo se tritura una vez con dietiléter y se sigue elabo-
 rando en ésta forma. DC: Rf = 0,16 (acetato de etilo); Espectro IR
 (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,92; 2,97; 5,63; 5,97; 6,62; 9,35
 y 12,34 μ .

30

Los dos productos de partida se pueden obtener como

sigue:

b) A una solución agitada de 34,5 g (0,302 moles) de 1-butenilacetato en 35 cc de cloruro metilénico seco se gotean a -10° en el transcurso de 30 minutos 42,7 g (26,3 cc; 0,302 moles) de isocianato N-clorosulfónico. Después de agitar durante otras 4 horas a 0° se diluye la mezcla de reacción con 50 cc de cloruro metilénico previamente enfriado y se gotea a una mezcla hidrolizante de 32 cc de agua, 144 g de hielo, 113 g de hidrogenocarbonato sódico y 38,2 g de sulfito sódico anhidro. Durante la hidrólisis se mantiene la temperatura por refrigeración exterior en 0° . Cuando la fase orgánica ya no reaccione ácido se diluye la mezcla de reacción con 100 cc de dietiléter y se filtra a través de celita. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae 3 veces con 400 cc de dietiléter, las fases orgánicas se reúnen, se secan y se evaporan en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 2:1 y da una mezcla racémica de 4-acetoxi-3-etilazetidín-2-ona cis y trans en proporción 6:4 en forma oleaginosa. Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,94; 5,60; 5,75; 7,35; 8,06 y 8,85 μ .

c) Una solución de 1,708 g (14,35 mmoles) de 2-acetilaminoetilmercaptano en 2 cc de etanol absoluto se gotea en el transcurso de 0,5 horas, bajo agitación y enfriamiento a $10 - 15^{\circ}$ a una solución de 0,80 g (14,35 mmoles) de hidróxido potásico en 5 cc de etanol absoluto. Después de otra media hora se agrega una solución de 1,09 g (14,35 mmoles) de hidrógeno de sulfuro en 3 cc de etanol absoluto, manteniéndose la temperatura en $10 - 15^{\circ}$. La mezcla de reacción se sigue agitando durante 3 horas a temperatura ambiente y se enfría durante 20 minutos en el baño de hielo. El precipitado cris-

talino amarillo se separa por filtración, se lava una vez con etanol absoluto y dá el (2-acetilaminoetil)-titiocarbonato potásico del P.f. 171 - 174°. Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 2,95; 6,18; 6,50; 7,00; 7,32; 7,43; 7,79; 8,33; 9,09 y 11,83 μ .

5

Ejemplo 61

10

Ester p-nitrobencílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -etil-4-(2-acetilaminoetiltio-tiocarboniltio)-2-oxo-1-azetidínil-2-hidroxi-acético (compuesto cis-trans racémico)

15

A temperatura ambiente se mezcla una solución de 3,30 g (11 mmoles) de 3-etil-4-(2-acetilaminoetiltio-tiocarboniltio)-2-oxoazetidina (compuesto cis-trans racémico) en 120 cc de tolueno y 32 cc de dimetilformamida con 4,20 g (16,5 mmoles) de éster p-nitrobencílico de ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético. Después de agregar tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente. Los tamices moleculares se separan por filtración, se lavan con 20 cc de tolueno y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se seca en alto vacío y después se tritura con dietiléter para retirar el éster p-nitrobencílico de ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético no reaccionado. Se obtiene el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,16 (acetato de etilo); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,86; 2,92; 3,03; 5,65; 5,71; 5,97; 6,58; 7,41 y 8,37 μ .

20

25

Ejemplo 62

Ester p-nitrobencílico de ácido 2- β -etil-4-(2-acetilaminoetiltio-tiocarboniltio)-2-oxo-1-azetidini β -2-trifenilfosforoaniliden-
 5 acético (compuesto cis-trans racémico)

Una solución de 5,52 g (11 mmoles) de éster p-nitrobencílico de ácido 2- β -etil-4-(2-acetilaminoetiltio-tiocarboniltio)-2-oxo-1-azetidini β -2-hidroxiacético (compuesto cis-trans
 10 racémico) en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto se enfría a -15° , se mezcla bajo agitación con 1,02 cc (14 mmoles) de cloruro tionílico y a continuación, lentamente, con 1,95 cc (14 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a 0° , se mezcla con 150 cc de cloruro metilénico y se lava con ácido clorhídrico 1-n enfriado con hielo. La fase orgánica se seca con sulfato
 15 sódico y se evapora en vacío. El éster p-nitrobencílico de ácido 2- β -etil-4-(2-acetilaminoetiltio-tiocarboniltio)-2-oxo-1-azetidini β -2-cloro-acético en bruto obtenido se disuelve en 3 cc de tetrahidrofurano seco, se mezcla con 6 g de trifenilfosfina y se agita
 20 durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 200 cc de cloruro metilénico, se lava con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo dá, después de cromatografiar en gel de sílice con acetato de etilo, el compuesto del enunciado.
 25 DC: Rf = 0,19 (acetato de etilo); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,93; 5,70; 5,97; 6,17; 6,58; 6,99; 7,00; 8,07; 8,33; y 9,39 μ .

Ejemplo 63Ester p-nitrobencílico de ácido 2-(2-acetilaminoetil)tiocarbónico-6-etil-2-penteno-3-carboxílico (compuesto cis y compuesto trans racémico)

5

Una solución de 1,75 g (2,34 mmoles) de éster p-nitrobencílico de ácido 2-(2-acetilaminoetil)tiocarbónico-6-etil-2-penteno-3-carboxílico (compuesto cis y compuesto trans racémico) en 1500 cc de o-xileno seco se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y bajo nitrógeno se hierve durante 7 horas bajo reflujo. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo. Se obtiene una mezcla del compuesto cis y del compuesto trans del enunciado.

15

Mediante una combinación de cromatografía de capa delgada preparativa (gel de sílice con metil-isobutilcetona) y cromatografía de columna (gel de sílice con acetato de etilo) se puede obtener el compuesto cis y el compuesto trans del enunciado.

20

Compuesto cis

25

P.f. 141 - 142° (después de cristalizar en cloruro metilénico/dietiléter); DC: Rf = 0,62 (metil-isobutilcetona); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,93; 5,62; 5,98; 6,60; 7,46; 7,57; 8,44 y 9,09 μ.

Compuesto trans

30

P.f. 132 - 133° (después de cristalizar en cloruro metilénico-dietiléter); DC: Rf = 0,56 (metil-isobutilcetona); Espectro

IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,92; 5,62; 5,96; 6,58; 7,44; 7,58; 8,40 y 9,01 μ .

Ejemplo 64

5

Acido 2-(2-acetilaminoetiltio)-6-etil-2-penam-3-carboxílico (compuesto cis y compuesto trans racémico)

10 a) Una solución de 100 mg (0,22 mmoles) de éster p-nitrobencílico de ácido 2-(2-acetilaminoetiltio)-6-etil-2-penam-3-carboxílico (compuesto *cis* racémico) en 6 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 4 cc de solución acuosa 0,2-n de hidrogeno-carbonato sódico y 200 mg de catalizador de paladio/carbón al 10 % y a presión normal se agita bajo nitrógeno durante 60 minutos. La

15 mezcla de hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatoméas. La fase acuosa se separa, se lava con dietiléter, se acidifica con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases

20 cloruro metilénicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto *cis* del enunciado, obtenido, tiene las siguientes propiedades físico-químicas: P.f. 153 - 154° (cloruro metilénico/dietiléter); Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 3,08; 3,22; 3,39; 3,42; 3,50; 3,77; 4,08; 5,67; 6,06; 6,21; 6,35; 6,75; 7,04; 7,69; 7,93; 8,27;

25 9,01; 9,62 y 14,38 μ .

b) En igual forma se obtiene, partiendo de 100 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-(2-acetilaminoetiltio)-6-etil-2-penam-3-carboxílico (compuesto *trans* racémico) el compuesto *trans*

30 del enunciado. Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 3,01; 3,39;

3,44; 5,68; 6,10; 6,85; 7,75; 8,16; 8,47 y 8,93 μ .

Ejemplo 65

5 3-etil-4-(4-p-nitrobenziloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-azetidina
(compuesto cis-trans racémico en proporción 1:4)

Una solución previamente enfriada de 3,24 g (20 mmoles) de 3-etil-4-acetoxiazetidina (compuesto cis-trans racémico en proporción 6:4) en 50 cc de dioxano se mezcla gota a gota con una solución preparada en frío de 7,95 g (26,7 mmoles) de ácido 4-p-nitrobenziloxicarbonilamino-tiobutírico en 26,7 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 4:1 y 1:1 y da el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas.

15 DC: Rf = 0,10 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2):
20 Bandas de absorción en 2,81; 2,92; 5,66; 5,81; 5,94; 6,58; 7,52 y 8,20 μ .

El ácido tiocarboxílico empleado como producto de partida se obtiene como sigue:

25

a) Una solución de 10,30 g (0,1 mmoles) de ácido 4-aminobutírico en 300 cc de solución 1-n de hidróxido sódico en un baño de hielo se mezcla gota a gota, en el transcurso de 20 minutos con una solución de 25,87 g (0,12 mmoles) de p-nitrobenzil-cloroformato en 100 cc de dioxano seco. La mezcla de reacción se agita du-

30

rante 3 horas a temperatura ambiente, se lava con acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico 2-n. El ácido 4-p-nitrobenciloxycarbonilaminobutírico que se precipita se separa por filtración y se recristaliza en acetato de etilo; P.f. 145 - 146°.

5

b) A una solución enfriada a -10° de 2,82 g (10 mmoles) de ácido 4-p-nitrobenciloxycarbonilaminobutírico en 50 cc de cloruro metilénico seco se gotean consecutivamente 2,2 g (20 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,4 cc (10 mmoles) de isobutilcloroformato en 20 cc de cloruro metilénico seco. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y a continuación se conduce a través durante 2 horas una fuerte corriente de hidrógeno de sulfuro. Después de acidificar con ácido sulfúrico 2-n se separa la fase orgánica, se seca y se evapora en vacío. El ácido 4-p-nitrobenciloxycarbonilaminobutírico obtenido se puede seguir elaborando sin ulterior purificación.

10

15

Ejemplo 66

Ester p-nitrobencilico de ácido 2- β -etil-4-(4-p-nitrobenciloxycarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidil-7-2-hidroxiacético (compuesto cis-trans racémico)

20

A temperatura ambiente se disuelven 6,50 g (16,45 mmoles) de 3-etil-4-(4-p-nitrobenciloxycarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-azetidina (compuesto cis-trans racémico) y 8,41 g de éster p-nitrobencilico de ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético en 160 cc de tolueno y 40 cc de dimetilformamida. Después de agregar aproximadamente 15 g de tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente. Los tamices moleculares

25

30

se separan por filtración y se lava con dimetilformamida/tolueno (1:4). El filtrado se evapora en vacío, se seca en alto vacío y el residuo se digiere con dietiléter para retirar el éster p-nitrobencílico del ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético sin reaccionar. El compuesto en bruto del enunciado tiene las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,1 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,83; 2,90; 5,67; 5,73; 5,80; 5,99; 6,58; 7,52; 8,26 y 9,52 μ .

10 Ejemplo 67

Ester p-nitrobencílico de ácido 2- β -etil-4-(4-p-nitrobenciloxi-carbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidínil/2-trifenilfosforoaniliden-acético (compuesto cis-trans racémico)

15

a) A una mezcla de 10,40 g (17,2 mmoles) de éster p-nitrobencílico de ácido 2- β -etil-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidínil/2-hidroxi-acético en 40 cc de dioxano absoluto se gotean a -15° consecutivamente 3,06 cc (42 mmoles) de cloruro tiónico y 5,85 cc (42 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a 0° y bajo nitrógeno, se diluye con 200 cc de cloruro metilénico y se lava con ácido clorhídrico 1-n enfriado. La fase orgánica se seca y se evapora en vacío.

20

25

b) El éster p-nitrobencílico de ácido 2- β -etil-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidínil/2-cloro-acético en bruto obtenido se disuelve en una cantidad mínima de tetrahidrofurano, se mezcla con 9 g de trifenilfosfina y se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluye con 250 cc de cloruro metilénico, se lava con

30

solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 1:1 y da el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,05 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,90; 5,73; 5,80; 5,94; 6,58; 7,52; 8,20 y 9,35 μ .

Ejemplo 68

10 Ester p-nitrobencílico de ácido 6-etil-2-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropil)-2-penam-3-carboxílico (compuesto cis-trans racémico)

Una solución de 5,40 g (6,36 mmoles) de éster p-nitrobencílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -etil-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilamino-butiriltilio)-2-oxo-1-azetidini $\sqrt{7}$ -2-trifenilfosforoaniliden-acético (compuesto cis-trans racémico) en 1500 cc de tolueno seco se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y bajo nitrógeno se agita durante 20 horas a 100°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1. Se obtiene una mezcla del compuesto del enunciado cis y trans en una proporción de 1:10 con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,22 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,90; 5,62; 5,81; 5,85; 6,58; 7,52; 7,87 y 8,20 μ . Mediante repetida cromatografía se puede obtener el compuesto cis y el compuesto trans en forma pura.

Ejemplo 69Acido 6-etil-2-(3-aminopropil)-2-penem-3-carboxílico (compuesto cis-trans racémico)

5

Una solución de 2 g (3,5 mmoles) de éster p-nitro-bencílico de ácido 6-etil-2-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropil)-2-penem-3-carboxílico (compuesto cis-trans racémico) en 600 cc de di-dioxano, 330 cc de etanol y 600 cc de agua se mezcla con 2 g de hidrogenofosfato disódico y 4 g de catalizador de paladio/carbón al 10 % y bajo presión normal se agita durante 1 hora bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lava con 3 cc, 1500 cc de acetato de etilo y se liofiliza. El liofilizado se cromatografía dos veces en gel de sílice sililado (placas de capa delgada ANTEC-GEL, UP-C₁₂) con agua-acetonitrilo 9:1 y dá el compuesto del enunciado (cis : trans aproximadamente 1:10) con las siguientes propiedades físico-químicas: DC (ANTEC-GEL, UP-C₁₂): R_f = 0,55 (agua-acetonitrilo 9:1); Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 2,94; 3,39; 5,68; 6,41; 7,33; 7,81; 8,93; 12,82 y 14,28 μ .

10
15
20

Partiendo de la etapa previa cis ó trans pura se pueden obtener los compuestos del enunciado cis y trans puros.

Ejemplo 70

25

Ester β, β, β -tricloroetilico de ácido 2- \mathcal{L} (3S,4S)- y (3S,4R)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il/-3-metilenbutírico

30

200 mg de 1-óxido de éster β, β, β -tricloroetilico de ácido (6S)-6-metoxi-penicilánico se mezclan en 13 cc de benceno

absoluto con 0,114 cc de ácido acético glacial y 0,35 cc de trimetilfosfito y se calienta durante 7 horas bajo reflujo. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1 y 9:1.

5 Así se pueden separar los compuestos del enunciado.

Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en (3S,4R)-isómero (compuesto trans): 3,42; 5,62; 5,68; 7,25; 7,35; 8,26; 9,01; 10,93; 11,83 μ ; (3S,4R)-isómero (compuesto cis): 3,42; 5,61; 5,7; 7,25; 7,35; 8,21; 9,61; 10,93 μ .

10 La proporción entre el compuesto cis y el compuesto trans es de aproximadamente 1:1.

Ejemplo 71

15 Ester β, β, β -tricloroetilico de ácido 2-[(3S,4S)- y (3S,4R)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilcrotónico

Una solución de 0,93 g de éster β, β, β -tricloroetilico del ácido 2-[(3S,4S)- y (3S,4R)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilenbutírico en 60 cc de cloruro metilénico absoluto se enfría a 0° y se agita durante 10 minutos con 0,33 cc de trietilamina. La mezcla de reacción se lava entonces consecutivamente con ácido fosfórico 4-n, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,41; 5,60; 5,73; 6,13; 7,19; 7,33; 8,26; 9,09; 9,57; 10,64; 10,87; 12,19 μ .

20

25

Ejemplo 72

Ester β, β, β -tricloroetilico de ácido 2- \mathcal{L} (3S,4S)- y (3S,4R)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidin-1-il-2-oxoacético

5

A través de una solución enfriada a -30° de 0,91 g de éster β, β, β -tricloroetilico de ácido 2- \mathcal{L} (3S,4S)- y (3S,4R)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidin-1-il-3-metilcrotónico en 130 cc de acetato de metilo se conducen tres equivalentes de ozono. Después del tratamiento con ozono se deja reposar la mezcla durante 10 15 minutos a la misma temperatura y a continuación se retira el ozono en exceso mediante una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se lava a 0° con una solución acuosa al 10 % de sulfito sódico y después con salmuera. Las soluciones acuosas reunidas se vuelven 15 a extraer de nuevo tres veces con acetato de metilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,41; 5,46; 5,68; 5,81; 7,27; 7,43; 8,23; 8,40; 9,52; 9,90 μ .

20

Ejemplo 73

(3S,4S)- y (3S,4R)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidina

25

Una solución de 120 mg de éster β, β, β -tricloroetilico de ácido 2- \mathcal{L} (3S,4S)- y (3S,4R)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidin-1-il-2-oxoacético en 25 cc de metanol, 3,5 cc de acetato de metilo y 0,5 cc de agua se calienta durante 20 minutos bajo reflujo. El disolvente se evapora en vacío y el residuo dá, después 30 de cromatografiar en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 9:1

la (3S,4R)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidina pura, Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 2,96; 3,42; 5,57; 5,73; 7,30; 8,23; 8,70; 8,85; 9,62; 10,0; 10,20 μ , y al seguir eluyendo la (3S,4S)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidina pura, Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 2,94; 3,41; 5,56; 5,73; 7,35; 7,49; 8,20; 9,52 μ .

Ejemplo 74

10 (3S,4R)-4-(2-p-nitrobenciloxicarbonilaminoetiltio-tiocarboniltio)-3-metoxi-2-oxoazetidina

Una solución de 159 mg (1 mmol) de (3S,4S)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxoazetidina en 3 cc de tampón fosfato del pH 7 y 0,2 cc de dioxano se mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, gota a gota con una solución de 422 mg del 2-p-nitrobenciloxicarbonilaminoetil-tritocarbonato sódico en 1 cc de agua y a la misma temperatura se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice y suministra el compuesto del enunciado con el siguiente espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 2,95; 5,62; 5,78; 6,21; 6,56; 7,41; 8,26; 9,25 μ .

Ejemplo 75

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(2-p-nitrobenciloxi-
carbonilaminoetiltio-tiocarboniltio)-3-metoxi-2-oxo-1-azetidini]
2-hidroxi-acético

5

Análogo al ejemplo 23 se hacen reaccionar 646 mg
 (1,5 mmoles) de (3S,4R)-4-(2-p-nitrobenciloxicarbonilaminoetiltio-
 tiocarboniltio)-3-metoxi-2-oxoazetidina en 22 cc de tolueno absoluto
 10 y 5,5 cc de dimetilformamida absoluta con 848 mg de éster p-nitro-
 bencílico de ácido 2-etoxi-2-hidroxi-acético en presencia de tamices
 moleculares recién secados. Después de elaborar y cromatografiar
 en gel de sílice se obtiene el compuesto del enunciado. Espectro IR
 (en cloruro metilénico): Bandas características de absorción en 5,62;
 15 5,7; 5,78; 6,56; 7,41; 8,26 μ .

Ejemplo 76

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(2-p-nitrobenciloxi-
carbonilaminoetiltio-tiocarboniltio)-3-metoxi-2-oxo-1-azetidini]
2-trifenilfosforoaniliden-acético

20

Análogo al ejemplo 24 se mezcla una solución de
 640 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(2-p-nitro-
 25 benciloxicarbonilaminoetiltio-tiocarboniltio)-3-metoxi-2-oxo-1-
 azetidini]-2-hidroxi-acético en 4,5 cc de tetrahidrofurano absoluto
 con 0,12 cc de cloruro tiónico y 0,23 cc de trietilamina en 0,23 cc
 de tetrahidrofurano absoluto. Después de la reacción y elaborar el
 éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(2-p-nitrobenciloxi-
 30 carbonilaminoetiltio-tiocarboniltio)-3-metoxi-2-oxo-1-azetidini]-

2-cloro-acético en bruto obtenido como producto intermedio en 1,15 cc de tetrahidrofurano absoluto se mezcla con 0,54 g de trifenilfosfina. Después de elaborar y cromatografiar en gel de sílice se obtiene el compuesto del enunciado. Espectro IR (en cloruro metilénico):

5 Bandas características de absorción en 3,4; 5,7; 5,78; 6,15; 6,55; 7,45; 8,26 μ .

Ejemplo 77

10 Ester p-nitrobencílico de ácido (6S,5R)-2-(2-p-nitrobenciloxicarbonilaminoetiltio)-6-metoxi-2-penam-3-carboxílico

Análogo al ejemplo 25 se agita una solución de 500 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(2-p-nitrobenciloxicarbonilaminoetiltio-tiocarboniltio)-3-metoxi-2-oxo-1-azetidínil]-2-trifenilfosforonoaniliden-acético en 165 cc de o-xileno absoluto bajo reflujo.

15

Después de elaborar y cromatografiar en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1 hasta 9:1 se obtiene el compuesto del enunciado. Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,57; 5,78; 5,9; 6,55; 7,45 y 8,26 μ .

20

Ejemplo 78

25 Acido (6S,5R)-2-(2-aminoetiltio)-6-metoxi-2-penam-3-carboxílico

Análogo al ejemplo 69 se mezcla una solución de 295 mg de éster p-nitrobencílico de ácido (6S,5R)-2-(2-p-nitrobenciloxicarbonilaminoetiltio)-6-metoxi-2-penam-3-carboxílico en 85 cc de dioxano, 47 cc de etanol y 85 cc de agua con 286 mg de hidrogenofos-

30

fato disódico y 570 mg de un catalizador de paladio-sobre-carbón al 10 % y se agita a presión normal bajo hidrógeno. Después de la reacción y elaboración se obtiene el compuesto del enunciado con el siguiente espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 2,8-4,16; 5,68; 6,41; y 8,26 μ .

Ejemplo 79

(3S,4R)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-3-metoxi-2-oxoazetidina

Análogo al ejemplo 55 b) se mezclan 159 mg de (3S,4R)-4-acetoxi-3-metoxi-2-oxo-azetidina en 6 cc de tampón de fosfato del pH 7 y 0,4 cc de dioxano con una solución acuosa de 480 mg de sal sódica del ácido 4-p-nitrobenciloxicarbonilamino-tiobutírico. Después de elaborar y cromatografiar en gel de sílice se obtiene el compuesto del enunciado con el siguiente espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas características de absorción en 2,95; 5,6; 5,78; 5,87; 6,56; 7,41 y 8,26 μ .

Ejemplo 80

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-3-metoxi-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxi-acético

Análogo al ejemplo 23 se hacen reaccionar 400 mg de (3S,4R)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-3-metoxi-2-oxoazetidina en 15 cc de tolueno absoluto y 3,7 cc de dimetilformamida absoluta con 565 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-etoxi-

2-hidroxi-acético en presencia de tamices moleculares recién secados. Después de elaborar y cromatografiar en gel de sílice se obtiene el compuesto del enunciado con el siguiente espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas características de absorción en 5,6; 5,7; 5,78; 5,87; 6,56; 7,41 y 8,26 μ .

Ejemplo 81

Ester p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-3-metoxi-2-oxo-1-azetidínil]-2-trifenilfosforoaniliden-acético

Análogo al ejemplo 24 se mezcla una solución de 606 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-3-metoxi-2-oxo-1-azetidínil]-2-hidroxi-acético en 4,5 cc de tetrahidrofurano absoluto con 0,12 cc de cloruro tionílico y, a continuación, con 0,23 cc de trietilamina en 0,23 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de la reacción y elaboración se mezcla el éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-3-metoxi-2-oxo-1-azetidínil]-2-cloro-acético en bruto obtenido en 1,15 cc de tetrahidrofurano absoluto con 0,54 g de trifenilfosfina. La elaboración y cromatografía en gel de sílice da el compuesto del enunciado con el siguiente espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas características de absorción en 5,7; 5,78; 5,9; 6,15; 6,55; 7,45 y 8,26 μ .

Ejemplo 82Ester p-nitrobencílico de ácido (6S,5R)-2-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropil)-6-metoxi-2-penam-3-carboxílico

5

Análogo al ejemplo 68 se agita una solución de 400 mg de éster p-nitrobencílico de ácido 2-[(3S,4R)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-3-metoxi-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acético en 160 cc de tolueno absoluto bajo reflujo.

10

Después de elaborar y cromatografiar en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo de 19:1 hasta 9:1 se obtiene el compuesto del enunciado. Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas características de absorción en 5,57; 5,78; 5,85; 6,55; 7,45 y 8,26 μ .

15

Ejemplo 83Acido (6S,5R)-2-(3-aminopropil)-6-metoxi-2-penam-3-carboxílico

20

Análogo al ejemplo 69 se mezcla una solución de 572 mg de éster p-nitrobencílico de ácido (6S,5R)-2-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropil)-6-metoxi-2-penam-3-carboxílico en 170 cc de dioxano, 94 cc de etanol y 170 cc de agua y con 571 mg de hidrogenofosfato disódico y 1,14 g de un catalizador de paladio-sobre-carbón al 10 % y a presión normal se agita bajo hidrógeno. Después

25 de la reacción y elaboración se obtiene el compuesto del enunciado con el siguiente espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 2,75-4,15; 5,67; 6,42 y 8,25 μ .

Ejemplo 84

Ester β, β, β -tricloroetílico de ácido 2- λ (3S,4S)- y (3S,4R)-4-cloro-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il-3-metilerotónico

5

612 mg de éster β, β, β -tricloroetílico de ácido (6S)-6-metoxi-penicilánico se mezclan en 9 cc de cloruro metilénico absoluto a -80° , gota a gota, con 3,25 cc de una solución de cloro 1,1-molar en CCl_4 .

10

Después de agitar durante 2 horas a -80° se deja calentar la mezcla de reacción en el transcurso de 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice - 10 % de agua. Los compuestos del enunciado tienen el siguiente espectro IR (en CH_2Cl_2): Bandas características de absorción en 3,41; 5,60; 5,76; 6,15; 7,22; 7,35; 8,33; 9,09; 9,52 y 12,20 μ . En la mezcla obtenida en la proporción del compuesto (3S,4S)- : (3S,4R) 1:10.

15

Ejemplo 85

20

Ester β, β, β -tricloroetílico de ácido 2- λ (3S,4S)- y (3S,4R)-4-cloro-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il-2-oxoacético

25

A través de una solución enfriada a -35°C de 210 mg de éster β, β, β -tricloroetílico de ácido 2- λ (3S,4S)- y (3S,4R)-4-cloro-3-metoxi-2-oxoazetidín-1-il-3-metilerotónico en 30 cc de acetato de metilo se conducen tres equivalentes de ozono. Después del tratamiento con azono se deja reposar la mezcla durante 15 minutos a la misma temperatura y a continuación se retira el ozono en exceso mediante una corriente de nitrógeno. La mezcla de reac-

30

ción se lava a 0° con una solución acuosa al 10 % de bisulfito sódico y después con salmuera. Las soluciones acuosas reunidas se vuelven a extraer aún tres veces con acetato de metilo. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El compuesto del enunciado en bruto tiene el siguiente espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas características de absorción en 3,41; 5,46; 5,65; 5,80; 7,46; 8,23; 8,47; 8,89; 9,57; 9,95 y 11,90 μ.

Ejemplo 86

(3S,4S)- y (3S,4R)-4-cloro-3-metoxi-2-oxoazetidina

Una solución de 339 mg de éster β, β, β-tricloro-etílico de ácido 2-[(3S,4S)- y (3S,4R)-4-cloro-3-metoxi-2-oxoazetidina]-117-2-oxoacético y 197 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina en 9 cc de tetrahidrofurano se calienta durante 30 minutos bajo reflujo. El disolvente se evapora y el residuo se cromatografía en gel de sílice. El compuesto del enunciado tiene el siguiente espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas características de absorción en 2,94; 5,56; 8,26 y 9,09 μ.

Ejemplo 87

(3S,4R)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-3-metoxi-2-oxoazetidina

Una solución de 135 mg de (3S,4R)-4-cloro-3-metoxi-2-oxoazetidina en 6 cc de tampón fosfato del pH 7 y 0,4 cc de dioxano se mezcla en presencia de 150 mg de ioduro sódico gota a gota, con una solución de 350 mg de sal sódica del ácido 4-p-nitrobenciloxi-

carbonilamino-tiobutírico en 4 cc de agua.

Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se extrae exhaustivamente el cloruro metilénico. Después de separar y secar la fase orgánica sobre sulfato sódico se evapora el disolvente en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. El compuesto del enunciado tiene el siguiente espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas características de absorción en 2,95; 5,6; 5,78; 5,87; 6,56; 7,41 y 8,26 μ .

10 Ejemplo 88

Partiendo de los correspondientes productos de partida y a través de los correspondientes productos intermedios se obtienen, análogo a los ejemplos anteriores los compuestos siguientes:

Acido 6-etil-2-(2-aminoetiltio)-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-hidroximetil-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-hidroximetil-2-metil-2-penam-3-carboxílico

20 Acido 6-hidroximetil-2-(3-aminopropil)-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-hidroximetil-2-(3-acetilaminopropil)-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-hidroximetil-2-etiltio-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-hidroximetil-2-(2-aminoetiltio)-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-hidroximetil-2-(2-acetilaminoetiltio)-2-penam-3-carboxílico

25 Acido 6-(1-hidroxietil)-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-(1-hidroxietil)-2-metil-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-(1-hidroxietil)-2-(3-aminopropil)-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-(1-hidroxietil)-2-(3-acetilaminopropil)-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-(1-hidroxietil)-2-etiltio-2-penam-3-carboxílico

30 Acido 6-(1-hidroxietil)-2-(2-aminoetiltio)-2-penam-3-carboxílico

Acido 6-(1-hidroxietil)-2-(2-acetilaminoetiltio)-2-penem-3-carboxílico

Acido 6-metoxi-2-penem-3-carboxílico

Acido 6-metoxi-2-etiltio-2-penem-3-carboxílico

Acido 6-metoxi-2-(3-acetilaminopropil)-2-penem-3-carboxílico

5 Acido 6-metoxi-2-(2-acetilaminoetiltio)-2-penem-3-carboxílico

Acido 6-metoxi-2-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-2-penem-3-carboxílico

Acido 6-(2-hidroxi-2-propil)-2-penem-3-carboxílico

Acido 6-(2-hidroxi-2-propil)-2-metil-2-penem-3-carboxílico

Acido 6-(2-hidroxi-2-propil)-2-(3-aminopropil)-2-penem-3-carboxílico

10 Acido 6-(2-hidroxi-2-propil)-2-(3-acetilaminopropil)-2-penem-3-carboxílico

Acido 6-(2-hidroxi-2-propil)-2-etiltio-2-penem-3-carboxílico

Acido 6-(2-hidroxi-2-propil)-2-(2-aminoetiltio)-2-penem-3-carboxílico

Acido 6-(2-hidroxi-2-propil)-2-(2-acetilaminoetiltio)-2-penem-3-carboxílico,

15

tanto en forma iacémica como también ópticamente activa y sus sales.

Ejemplo 89

20

Ampollas secas ó viales conteniendo 0,5 g de ácido 6-etil-2-(3-aminopropil)-2-penem-3-carboxílico como sustancia activa, se preparan de la manera siguiente:

Composición (para una ampolla ó vial)

25

Sustancia activa 0,5 g

Manita 0,05 g

30

Una solución acuosa esteril de la sustancia activa y de la manita se somete bajo condiciones asépticas en ampollas de 5 cc ó viales de 5 cc a secado por congelación y las ampollas ó bien los

viales se cierran y se comprueban.

Ejemplo 90

5 Ampollas secas ó viales, conteniendo 0,25 g de ácido 6-etil-2-(3-aminopropil)-2-penam-3-carboxílico como sustancia activa, se preparan como sigue:

Composición (para 1 ampolla ó vial)

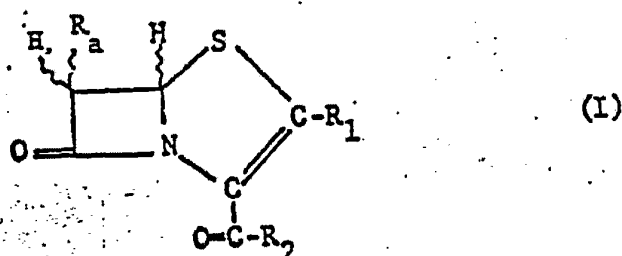
10	Sustancia activa	0,25 g
	Manita	0,025 g.

15 Una solución acuosa estéril de la sustancia activa y de la manita se somete bajo condiciones asépticas en ampollas de 5 cc ó viales de 5 cc al secar por congelación y las ampollas ó bién los viales se cierran y se comprueban.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

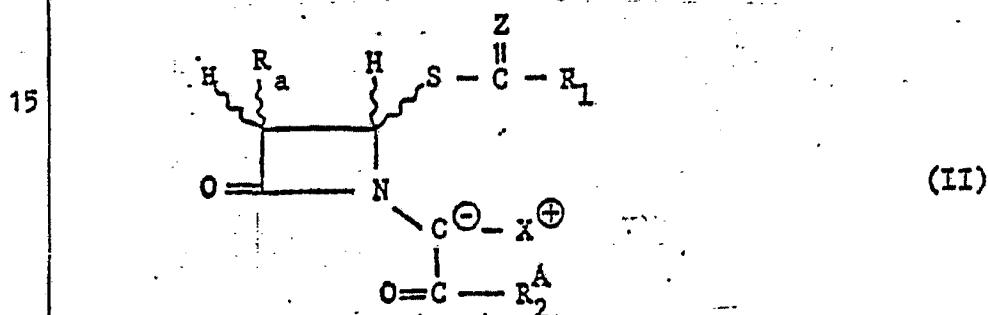
REIVINDICACIONES

1.-Procedimiento para la obtención de compuestos del ácido 2-penem-3-carboxílico de fórmula



5 donde R_a significa un resto orgánico unido a través de un átomo de carbono con el átomo de carbono del anillo, un grupo hidroxilo o mercapto, libre, eterado o esterificado, o halógeno, R_1 significa hidrógeno, un resto orgánico enlazado a través de un átomo de carbono con el átomo de carbono del anillo, ó

10 un grupo mercapto eterado y R_2 significa hidróxido ó, un resto R_2^A que forma junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ un grupo carboxilo protegido, así como las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal, caracterizado porque en un compuesto ilido de fórmula



15 donde R_a , R_1 y R_2^A tienen los significados arriba indicados, encontrándose los grupos funcionales en estos restos preferen-

temente en forma protegida, Z significa oxígeno o azúfre, y donde X^{\ominus} bien significa un grupo fosfonio tres veces sustituido o un grupo fosfono dos veces esterificado junto con un ca tión, se cierra el anillo y, si se desea o si es necesario, en un compuesto obtenido de fórmula I el grupo carboxilo de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se transforma en el grupo carboxilo libre o en otro grupo carboxilo protegido y/o, si se desea, en un compuesto obtenido de la fórmula I, dentro de la definición, un grupo R_a , y/o R_1 , se transforma en otro grupo R_a y/o R_1 , y/o, si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal se transforma en una sal, o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de compuestos isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmula 2, donde R_a significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono, o un resto heterociclilo o heterociclil-alquilo inferior, en caso dado sustituido, con hasta 10 átomos de carbono, y hasta 4 heteroátomos de anillo del grupo nitrógeno, oxígeno, y/o azúfre, donde los sustituyentes en caso dado existentes son grupos hidroxilo o mercapto, en caso dado eterados o esterificados, grupos carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, nitro, sulfo presente en forma de sal o amino, en caso dado sustituido, o donde R_a significa hidróxi, mercapto, hidróxi ó mercapto eterado por un resto hidrocarburo en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o

aralifático, con hasta 18, especialmente hasta 10 átomos de carbono, o un grupo hidroxilo o mercapto esterificado por un resto acilo de un ácido carboxílico en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, con hasta 18 átomos de carbono, o halógeno, R_1 significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático-aromático o aralifático, con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono por un resto heterocíclico o heterocíclico-alquilo inferior, en caso dado sustituido, con hasta 10 átomos de carbono y hasta 4 heteroátomos de anillo del grupo nitrógeno, oxígeno y/o azufre, inclusive carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, donde los sustituyentes en caso dado existentes son grupos hidroxilo o mercapto, en caso dado eterados o esterificados, grupos carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, nitro o amino, en caso dado sustituido, o donde R_1 significa un grupo mercapto eterado por un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático, con hasta 18, especialmente hasta 10 átomos de carbono, o un resto heterocíclico, y R_2^A , X y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmula II donde R_g significa alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcanciloxi inferior-alquilo inferior, hidroxisulfoniloxi alquilo inferior, presente en forma de sal, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanciloxi inferior, alcanciloxi inferior sustituido por feniloxi, halógeno, amino

o ciano, fenilalcanoiloxi inferior, o fenilalcanoiloxi inferior sustituido por hidroxí o amino, R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquiloinferior, alcanoiloxi inferior-alquilo inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, heterocicliltio-alquilo inferior, donde el heterociclilo representa un resto diaza-, triaza, tetraza- tiaza-, tiadiaza-, tiatriaza, oxaza- ó oxadiaza-cíclico, aromático, de 5 miembros, en caso dado sustituido por alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, dialquilo inferior-amino-alquilo inferior o sulfo-alquilo inferior en forma de sal, amino-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, donde el acilo es alcanilo inferior o un grupo oxacarbonilo sustituido usual como grupo protector amino, carboxialquilo inferior, alcoxi inferior-carbonil-alquilo inferior, fenilalquilo inferior, fenilo, hidroxifenilo, aminofenilo, furilo, tienilo, piridilo, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido por amino, mono- o dialquilo inferior-amino o alcanilo inferior-amino, o alqueniltio inferior, o tetrazoliltio, o tiadiazoliltio en caso dado sustituido por alquilo inferior, sulfo-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior o dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, y R_2^A , X y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmula II donde R_2 significa alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxí, alcoxi inferior o alcanilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, alcanilo inferior, alcanilo inferior sustituido por fenilo, fenil-alcanilo inferior, fenil-alcanilo inferior sustituido por hidroxí o amino,

o halógeno, R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior, amino, acilamino, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo o fenilo, fenilo, sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno o amino, piridilo, tienilo, furilo, alquiltio inferior, alquiltioinferior, sustituido por alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino o alcanoil inferior-amino, alquiltio inferior o alquiltio inferior sustituido por alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino o alcanoil inferior-amino, y R_2^A , X y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmula II donde R_a significa alquilo inferior, 1-hidroxialquilo inferior, fenil-alquilo inferior, fenoxi-alcanoiloxi inferior o alcoxi inferior y R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, amino-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, donde acilo es un grupo alcanoil inferior o un grupo oxicarbonilo sustituido usual como grupo protector amino, alquiltio inferior, alquiltio inferior sustituido por amino, mono- o dialquilo inferior-amino, o alcanoil inferior-amino, o alquiltio inferior, 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio, 1-(2-dimetil-aminoetil)-1H-tetrazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio ó 1,3,4-tiadiazol-2-iltio, y donde los grupos alquilo inferior, alquiltio inferior y alcanoil inferior contienen hasta 4 átomos de carbono, y R_2^A , X y Z tienen los significados

indicados en la reivindicación 1.

5 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmula II donde R_a significa alquilo inferior, 1-hidroxi-alquilo infe-
rior, fenoxialcanoilo inferior ó alcoxi inferior y R_1 signi-
fica hidrógeno, alquilo inferior, amino-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, alquiltio inferior, alquiltioin-
ferior sustituido por amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino o alcanoilo inferior-amino, ó alqueniltio infe-
10 rior, y donde los grupos alquilo inferior, alqueno inferior y alcanoilo inferior contienen hasta 4 átomos de carbono, y R_2^A X y Z tienen los significados indicados en la reivindi-
cación 1.

15 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, 6 ó 5, caracterizado porque $-C(=O)-R_2^A$ es un grupo carboxilo esterificado disociable bajo condiciones neutras, básicas o fisiológicas.

20 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 ó 6, caracterizado porque $-C(=O)-R_2^A$ es un grupo carboxilo esterificado disociable bajo condiciones neutras, básicas o fisiológicas.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, 5 ó 7, caracterizado porque R_2^A es p-nitroben-
ciloxi.

25

10.- Procedimiento según una de las reivindica-

ciones 4, 6 ó 8, caracterizado porque R_2^A es p-nitrobenciloxi,

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3 ó 7, caracterizado porque X^{\ominus} es triaril- ó trialquilo inferior-fosfonio.

5 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 ó 6, caracterizado porque X^{\ominus} es triaril- ó trialquilo inferior-fosfonio.

10 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, 5 ú 11, caracterizado porque X^{\ominus} es trifenilfosfonio.

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 6 ó 12, caracterizado porque X^{\ominus} es trifenilfosfonio.

15 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, 5, 7, 9, 11 ó 13, caracterizado porque se parte de un (4R)-compuesto de fórmula II.

16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones, 4, 6, 8, 10, 12 ó 14, caracterizado porque se parte de un (4R)-compuesto de fórmula II.

20 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, 5, 7, 9, 11, 13 ó 15, caracterizado porque el cierre de anillo se efectúa en un disolvente inerte bajo calentamiento a unos 30 hasta 160°.

18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4,6,8,10, 12, 14 ó 16, caracterizado porque el cierre de anillo se efectúa en un disolvente inerte bajo calentamiento a unos 30 hasta 160°.

5 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 ó 17, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

10

20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, ó 18, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

15

21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, ó 19, caracterizado porque un producto de partida se forma in situ, en caso dado bajo las condiciones de reacción, o un componente de reacción se presenta en caso dado en forma de sus sales.

20

22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, ó 20, caracterizado porque un producto de partida se forma in situ, en caso dado bajo las condiciones de reacción, o un componente de reacción se presenta en caso dado en forma de sus sales.

25

23.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido 2,6-dimetil-2-penem-3-carboxílico (mezcla cis, trans-racémica) o una sal del mismo.

5 24.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la sal sódica del ácido 2,6-dimetil-2-penem-3-carboxílico (mezcla cis-trans-racémica).

10 25.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido 2,6-dimetil-2-penem-3-carboxílico (compuesto trans, racémico) o una sal del mismo.

26.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido 2-metil-6-isopropil-2-penem-3-carboxílico (compuesto trans racémico) o una sal del mismo.

15 27.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido 2-metil-6-bencil-2-penem-3-carboxílico (compuesto trans racémico) o una sal del mismo.

20 28.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido 2-etiltio-6-isopropil-2-penem-3-carboxílico (compuesto trans racémico) o una sal del mismo.

29.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R, 6S)-2-metil-6-

metoxi-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo.

30.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R, 6S)-2-metil-6-fenoxiacetoxi-2-penem-3-carboxílico, o una sal del mismo.

5 31.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido 2-(2-acetilaminoetil-tio)-6-etil-2-penem-3-carboxílico (compuesto cis racémico) o una sal del mismo.

10 32.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido 2-(2-acetilaminoetil-tio)-6-etil-2-penem-3-carboxílico (compuesto trans racémico) o una sal del mismo.

15 33.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido 6-etil-2-(3-aminopropil)-2-penem-3-carboxílico (compuesto cis, trans racémico) o una sal del mismo.

34.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (6R, 5S)-2-(2-amino-etiltio)-6-metoxi-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo.

20 35.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (6S, 5R)-2-(3-aminopropil)-6-metoxi-2-penem-3-carboxílico, o una sal del mismo.

36.- Procedimiento para la obtención de compues-

tos del ácido 2-penam-3-carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 163 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 FEB. 1979

CIBA-GEIGY AG.

J. M. GOMEZ ABEJO Y PARRA

p. p. Firmados J. Suarez Diaz

