

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



MNL

ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

Concedido el 11 de Mayo de 1979
con los datos que figuran en el presente documento y según el contenido de la memoria adjunta.

18 ES	11 NUMERO	19 A1
21	478.919	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	23 Marzo 1.979	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
34696/78	25 de Marzo 1.978	JAPON
122403/78	4 de Octubre de 1.978	"
133072/78	28 de Octubre de 1.978	"
162005/78	26 de Diciembre de 1.978	"
8408/79	27 de Enero de 1.979	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DERIVACIONARIA
	C07D 501/20 // A 61K 31/54 5	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ANALOGOS DE CEFALOSPORINA.

71 SOLICITANTE (S)

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Ohtemachi Bldg. Ohtemachi Chiyoda-ku, TOKYO-Japón

72 INVENTOR (ES)

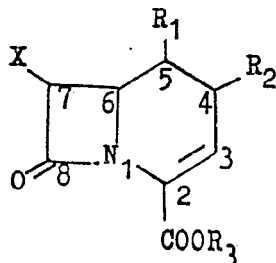
Tadashi Hirata; Takehiro Ogasa; Hiromitsu Saito y Nobuhiro Nakamizo

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a nuevos análogos de cefalosporina representados por la fórmula general (I)



(I)

5 (donde X representa un grupo amino, un grupo azido o un grupo ftalil-imino; R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo ariloxi, un grupo aralquilo, un grupo aciloxi, un grupo sulfonilo, un grupo alquiltio inferior, un grupo ariltio, un grupo aralquiltio, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo arilsulfinilo, un grupo aralquilsulfinilo, un grupo sulfonio representado por la fórmula general $-S^+R_4R_5$, donde R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquilo inferior, un grupo arilo o un grupo aralquilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo, un grupo aralquilsulfonilo, un grupo amonio cuaternario representado por la fórmula general $N^+R_6R_7R_8$, donde R_6 , R_7 y R_8 pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquilo inferior, un grupo arilo o un grupo aralquilo, un grupo arilselenilo o un grupo arilseleninilo; R_2 puede tener el mismo significado que R_1 o representa un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con halógenos, un grupo azido, un grupo nitrilo o un grupo amino representado por la fórmula general NR_9R_{10} ; donde R_9 y R_{10} pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo y R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, aral-

10

15

20

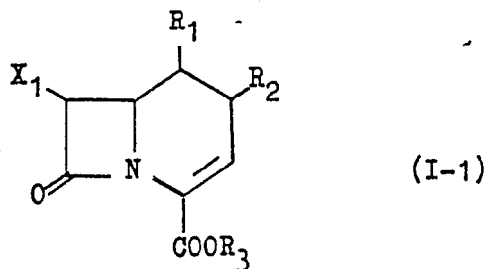
25

30

1 quilo o sililo, sustituidos o no sustituidos) y sales de los
mismos.

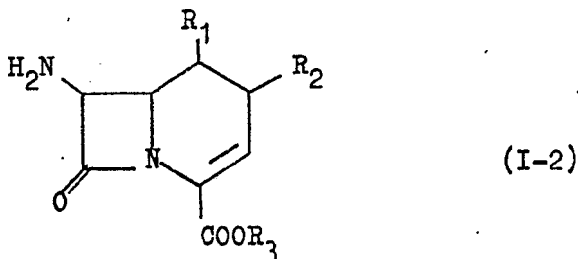
Así, esta invención se refiere a nuevos análogos de ce-
falosporina representados por la fórmula general (I-1):

5



10 (donde X₁ representa un grupo azido o un grupo ftalilimino
y R₁, R₂ y R₃ tienen el significado dado anteriormente) y
representados por la fórmula general (I-2):

15



20

(donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados definidos ante-
riormente) y sales de los mismos.

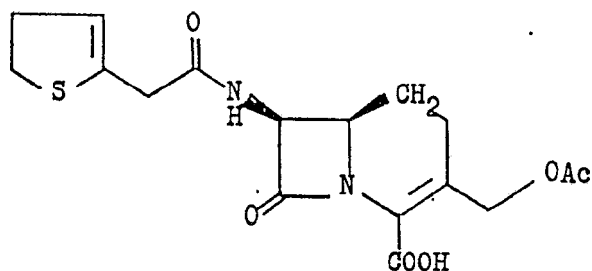
25

Los análogos de cefalosporina representados por la fór-
mula general (I), es decir, compuestos carbacefem, cuya no-
menclatura se deduce de la descripción de The Journal of
the American Chemical Society, 96, 7584 (1974) y J. Med. Chem.,
20, 551 (1977), están descritos con detalle en lo que sigue.

30

En la referencia citada, se indica que los compuestos
carbacefem con grupos metilo sustituidos en la posición
C-3, tales como la (+)-1-carbacefalotina representada por la
fórmula:

1



5

presentan actividad antibacteriana.

10

R_1 y R_2 en la fórmula general (I) están descritos con detalle más adelante. El átomo de halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. Como grupo alcoxi inferior, podemos citar un grupo alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi de cadena lineal o ramificada, etc. Como grupo ariloxi, podemos citar un grupo fenoxi o un grupo fenoxi con un sustituyente como metilo, metoxi, nitro, etc en las posiciones orto, meta o para. Como grupo aralquiloxi, podemos citar un grupo aralquiloxi de 7 a 10 átomos de carbono, como benciloxi, fenetiloxi, etc. Como grupo aciloxi, podemos citar un grupo aciloxi sustituido o no sustituido, de 1 a 5 átomos de carbono, como acetoxi, propioniloxi, trifluoracetoxi, etc, benzoxi o benzoxi con un sustituyente como metilo, metoxi, nitro, etc, en las posiciones orto, meta o para. Como grupo sulfoniloxi, podemos citar un grupo alquil sulfoniloxi de 1 a 5 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, butilo, etc o un grupo arilsulfoniloxi de 6 a 8 átomos de carbono como bencenosulfoniloxi, toluensulfoniloxi, etc. Como grupo alquiltio inferior, podemos citar un grupo alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo o butilo de cadena lineal o ramificada, etc. Como grupo ariltio, podemos citar un grupo ariltio de 6 a 10 átomos de carbono como feniltio, metoxifeniltio, toliltio, etc.

15

20

25

30

1

Como grupo aralquiltio, podemos citar un grupo aralquiltio de 7 a 10 átomos de carbono como benciltio, metoxibenciltio, fenetiltio, etc. Como grupo alquilsulfinilo inferior, arilsulfinilo y aralquilsulfinilo, podemos citar los sulfóxidos

5

correspondientes al grupo alquiltio inferior, al grupo ariltio y al grupo aralquiltio antes descritos. Como grupo alquilsulfonilo inferior, grupo arilsulfonilo y grupo aralquilsulfonilo, podemos citar las sulfonas correspondientes al grupo alquiltio inferior, al grupo ariltio y al grupo

10

aralquiltio antes descritos. Como grupo arilselenilo, podemos citar el grupo fenilselenilo, o-nitrofenilselenilo, etc.

15

Como grupo arilseleninilo, podemos citar los selenóxidos correspondientes al grupo arilselenilo antes descrito. Como grupo alquilo inferior, podemos citar un grupo alquilo de

1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo o butilo de cadena lineal o ramificada, etc. Como grupo alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno, podemos citar un grupo alquilo inferior sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo.

20

Como grupo arilo, podemos citar un grupo fenilo o un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono, con o sin sustituyentes tales como metilo, metoxi, nitro, etc, en las posiciones orto, meta o para.

25

Como grupo aralquilo, podemos citar un grupo aralquilo de 7 a 15 átomos de carbono como bencilo, fenetilo, metoxibencilo, etc. Como éster representado por $-COOR_3$, podemos citar un éster generalmente empleado en la síntesis de penicilinas o cefalosporinas. El éster está seleccionado preferiblemente entre los grupos fácilmente convertidos en

30

grupo carboxi, sin descomposición de los sustituyentes ni de los grupos funcionales de los compuestos carbacefem, en

1 condiciones adecuadas. Como ésteres, podemos citar los éste-
res donde el grupo R_3 es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de
5 carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,
isobutilo, ter-butilo, etc; un grupo alquilo halogenado de
1 a 5 átomos de carbono como clorometilo, 2,2,2-tricloroeti-
lo, 2,2,2-trifluoretilo, etc; un grupo arilmetilo de 7 a 20
átomos de carbono como bencilo, difenilmetilo, trifenilme-
tilo, etc; un grupo arilmetilo de 7 a 20 átomos de carbono
y con un grupo metoxi, nitro, etc, en el anillo fenílico y
10 un grupo sililo sustituido como el grupo trimetilsililo, tri-
fenilsililo, etc.

Los compuestos representados por la fórmula general (I)
contienen todos ellos estereoisómeros en las posiciones 5,4
(cuando R_1 y R_2 no son hidrógeno) 6 y 7.

15 Los procedimientos de producción del compuesto (I) re-
presentado por la fórmula general (I) están descritos a con-
tinuación. En lo que sigue, los compuestos representados por
la fórmula general (I), (II) etc son denominados respectiva-
mente Compuesto (I), Compuesto (II), etc.

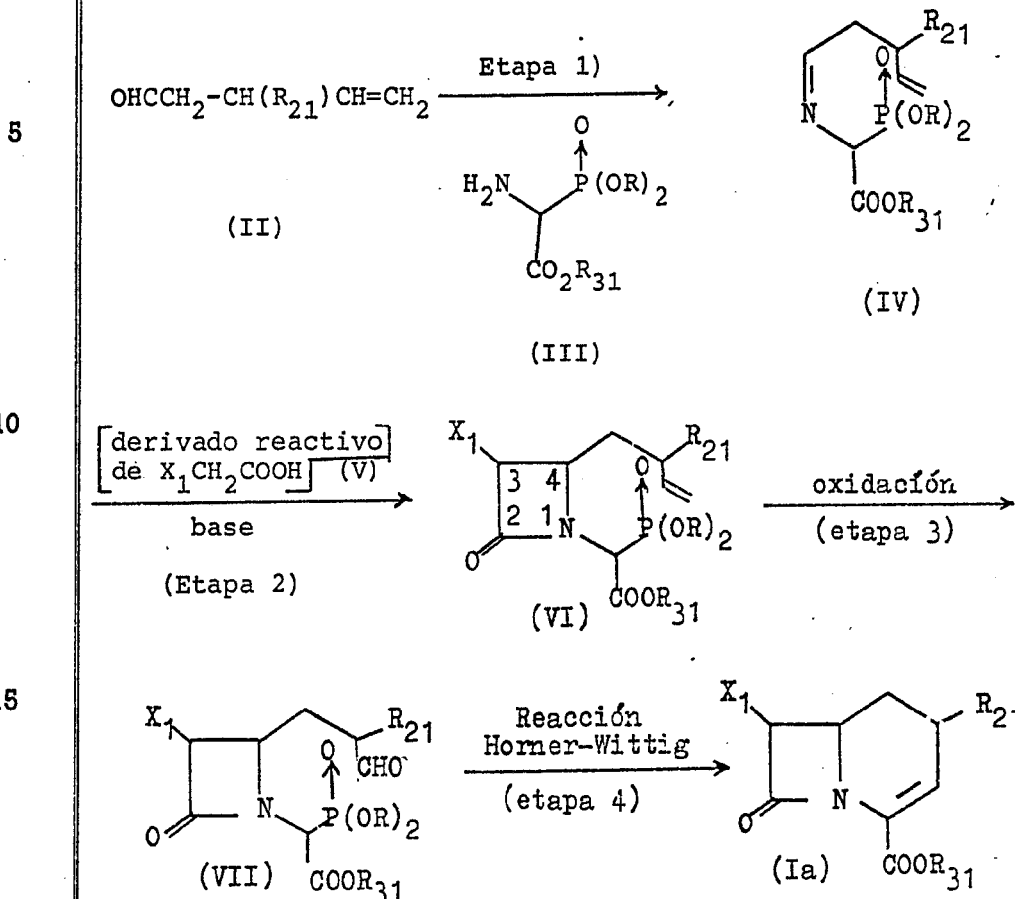
20 El Compuesto (I) puede ser producido por los procedimien-
tos I a VIII descritos más adelante, es decir, el compuesto
(I-1) es producido de acuerdo con los Procedimientos I, II,
III, IV, V, VI y/o VII y el Compuesto (I-2) es producido por
los Procedimientos VII y/o VIII.

25 (1) Procedimiento I

30 El Compuesto (Ia) representado por la fórmula general
(I), donde X es un grupo azido o un grupo ftalilimino, R_1 es
hidrógeno, R_2 es hidrógeno o un grupo alquilo inferior y
 R_3 es un grupo alquilo, arilo o aralquilo, sustituido o no
sustituido, puede ser producido por el método ilustrado en

1 el siguiente Esquema de Reacción I.

ESQUEMA DE REACCION I



20 En los compuestos del Esquema de Reacción I, X_1 representa un grupo azido o un grupo ftalililino, R_{21} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R_{31} representa un grupo alquilo, arilo o aralquilo, sustituido o no sustituido y el derivado reactivo de $\text{X}_1\text{CH}_2\text{COOH}$ representa un haluro de ácido, un anhídrido, un anhídrido mixto de fórmula

25 $\text{X}_1\text{CH}_2\text{COOH}$ o un derivado funcionalmente equivalente del mismo y R representa un grupo alquilo inferior.

30 El Compuesto (II), que es el material de partida, es un compuesto conocido y en general se sintetiza mediante la transposición de Claisen de un alil-vinil-éster sustituido representado por $\text{CH}_2=\text{CHO-CH}_2\text{-CH=CH-R}_{21}$, donde R_{21} tiene el

1 significado dado anteriormente [Organic Reactions vol. 22, 1,
1975 y Journal of The Chemical Society, 4092 (1961)].

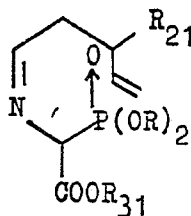
5 El Compuesto (III), que es un compuesto conocido, puede
ser descrito por el método descrito en la patente alemana
publicada 2.365.456. El Compuesto (III) representado por
la fórmula general (III) donde R_{31} es ter-butilo puede ser
producido por el método que consiste en nitrosar un fosfono-
acetato de dialquilo y reducir la oxima obtenida de forma
convencional.

10 Las reacciones del Esquema de Reacción I pueden llevar-
se a cabo en condiciones de reacción conocidas, aplicables
a cada una de las reacciones.

La reacción de cada etapa se explica con detalle a con-
tinuación.

15 Etapa 1

Los compuestos representados por la fórmula general (IV)



(IV)

20 (donde R, R_{21} y R_{31} tienen los significados dados anterior-
mente) se obtienen mediante condensación deshidratante del
Compuesto (II) y el Compuesto (III). La condensación se lle-
25 va a cabo habitualmente en un disolvente no acuoso que no
afecta a la reacción.

30 El Compuesto (II) se emplea preferiblemente en una pro-
porción de 1 a 2 equivalentes con respecto al Compuesto
(III). Como disolvente, se utilizan preferiblemente los hi-
drocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo,

1 tetracloruro de carbono, dicloroetano, etc; hidrocarburos
aromáticos como benceno, tolueno, xileno, etc; hidrocarburos
alifáticos como n-hexano, ciclohexano, éter de petróleo,
ligroína, etc; éteres como éter dietílico, tetrahidrofurano,
5 dimetilcellosolve, etc; ésteres como acetato de metilo, ace-
tato de etilo, etc; amidas como dimetilacetamida, dimetilfor-
mamida, etc; acetonitrilo, dimetilsulfóxido, hexametilfosfo-
riltriamida, etc y mezclas de los mismos. Como la reacción
va acompañada de la formación de agua como subproducto, es
10 preferible utilizar un disolvente anhidro. Además, es prefe-
rible separar el agua para forzar la reacción y aumentar el
rendimiento del compuesto deseado. Preferiblemente la deshi-
dratación se realiza 1) en presencia de agentes deshidratan-
tes adecuados como tamices moleculares, sulfato magnésico
15 anhidro, sulfato sódico anhidro, etc, 2) haciendo pasar la
solución reaccionante por una columna rellena con los agen-
tes deshidratantes citados y/o 3) separando azeotrópicamente
del sistema de reacción el agua formada.

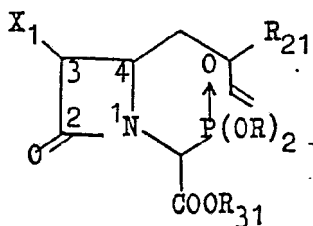
20 La reacción se lleva a cabo enfriando o calentando a re-
flujo, preferiblemente a una temperatura comprendida entre
-20° y 50°C y durante 30 minutos a 5 horas en general.

25 Una vez completada la reacción, la mezcla puede utilizar
se en la siguiente reacción tal como se encuentra o una vez
separados los sólidos por filtración. También el filtrado
puede concentrarse a presión reducida y separarse a vacío
el disolvente del concentrado, después de lo cual el residuo
puede utilizarse en la siguiente reacción.

Etapas 2

30 El Compuesto (VI) representado por la fórmula general (VI)

1



(VI)

5

(donde X_1 , R, R_{21} y R_{31} tienen los significados dados anteriormente) se obtiene por reacción del Compuesto (IV) obtenido en la Etapa 1 con un derivado reactivo de $X_1CH_2CO_2H$ representado por la fórmula general (V), en presencia de una base, en un disolvente no acuoso, para formar un anillo de β -lactama.

10

Como derivado reactivo, podemos mencionar los haluros de ácido, los anhídridos, los anhídridos mixtos, los ésteres activos, etc.

15

La reacción se lleva a cabo agregando gradualmente el Compuesto (V) o una solución que lo contenga sobre una solución que contiene el Compuesto (IV) y una base. La reacción también se lleva a cabo agregando la base o una solución de la base a una solución del Compuesto (IV) y el Compuesto (V).

20

Como bases se utilizan las bases orgánicas como trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, etc.

25

La base y el Compuesto (V) se emplean en cantidades equivalentes o en exceso, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, sobre el Compuesto (IV).

Como disolvente se emplea cualquier disolvente que no afecte a la reacción, preferiblemente el utilizado por la Etapa 1.

30

La reacción se efectúa enfriando o calentando a reflujo, preferiblemente a una temperatura de -20 a $50^\circ C$, duran-

1 te 1 a 7 horas en general.

La adición de la base y del Compuesto (V) se realiza a lo largo de 30 minutos a 5 horas. Después de la adición, se prosigue la reacción durante 15 minutos a 2 horas más.

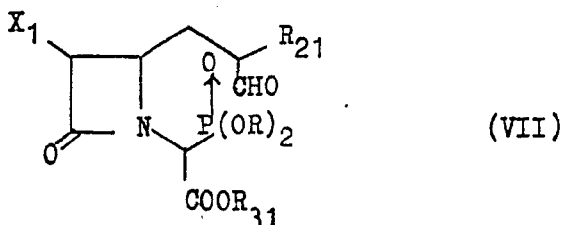
5 Una vez completada la reacción, el aislamiento del compuesto deseado se realiza por métodos convencionales, por ejemplo se lava sucesivamente la solución reaccionante con un ácido, un álcali y agua o viceversa, se seca y el disolvente se separa a presión reducida para obtener un residuo que después se somete a cromatografía en columna, si es necesario.

10

Etapa 3

El Compuesto (VII) representado por la fórmula general (VII)

15



20

(donde X₁, R, R₂₁ y R₃₁ tienen los significados dados anteriormente) se obtiene por oxidación del Compuesto (VI) obtenido en la Etapa 2.

Como método de oxidación mencionaremos los cuatro métodos siguientes:

25

1) Método de Lemieux-Johnson

El Compuesto (VII) se produce por escisión oxidativa del doble enlace del Compuesto (VI) con tetróxido de osmio y peryodato sódico, en un disolvente.

30

En la reacción, se emplea tetróxido de osmio en una proporción de 0,005 a 0,5 equivalentes molares, preferiblemente

1 de 0,01 a 0,1 equivalentes molares por mol de Compuesto (VI) y el peryodato sódico se emplea en una proporción de 1 a 5 equivalentes molares, preferiblemente de 2 a 3 equivalentes molares, por mol de Compuesto (VI).

5 Como disolvente puede emplearse cualquier disolvente que no afecte a la reacción, preferiblemente una mezcla de disolvente de agua y dioxano, tetrahidrofurano, acetona, éter, metanol o ácido acético.

10 La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 0 a 50°C, durante 30 minutos a 2 horas.

2) Método de Lemieux-Von Rudloff

El Compuesto (VII) se produce por escisión oxidativa del doble enlace del Compuesto (VI) con peryodato sódico y permanganato potásico.

15 En la reacción, se utiliza peryodato sódico en una proporción de 1 a 10 equivalentes molares, preferiblemente 2 a 4 equivalentes molares, por mol de Compuesto (VI) y el permanganato potásico se utiliza en una proporción de 0,01 a 0,5 equivalentes molares, preferiblemente 0,05 a 0,3 equivalentes molares, por mol de Compuesto (VI).

20 Como disolventes se emplean preferiblemente los mismos utilizados en el Método.1.

25 La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 0 a 50°C, preferiblemente de 5 a 25°C, durante 30 minutos a 48 horas, preferiblemente 2 a 12 horas.

3) Método del ozono

30 El Compuesto (VII) se obtiene a partir del Compuesto (VI) empleando ozono, es decir, el Compuesto (VI) se convierte en su ozónido con ozono y el ozónido se descompone para formar el Compuesto (VII).

1 En la reacción, se hace pasar ozono gaseoso hasta que desaparece el doble enlace del Compuesto (VI).

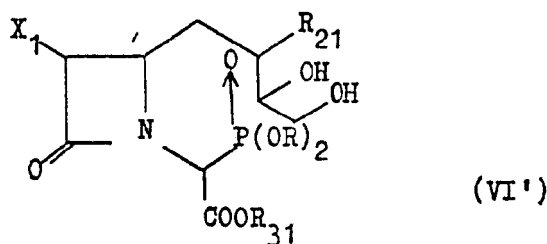
5 Como disolvente puede utilizarse cualquiera que no afecte a la reacción, preferiblemente acetato de etilo, benceno, cloroformo, cloruro de metileno, metanol, etanol, ácido acético, etc, solos o en combinación.

La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de -80 a 0°C, preferiblemente de -80 a -40°C, durante algunos minutos a varias horas.

10 El ozónido formado se descompone con cinc-ácido acético, sulfuro de dimetilo, yoduro potásico o cloruro estannoso para obtener el Compuesto (VII). En general los reactivos se utilizan en exceso.

4) Método del diol

15 El Compuesto (VII) se obtiene de forma convencional, por ejemplo empleando peryodato sódico y ácido sulfúrico acuoso, a través del compuesto diólico, Compuesto (VI'), representado por la fórmula general (VI')



25 (donde X₁, R, R₂₁ y R₃₁ tienen los significados dados anteriormente).

El diol, Compuesto (VI'), puede ser preparado por un método convencional de síntesis de dioles a partir de una olefina.

30 Como ejemplo típico, se utiliza un método de tratamiento de una olefina con tetróxido de osmio y un clorato. En la

1 reacción, se emplea el tetróxido de osmio en una proporción
de 0,05 a 0,5 equivalentes molares, preferiblemente de 0,01
a 0,1 equivalentes molares, por mol de Compuesto (VI) y el
5 clorato se emplea en una proporción de 1 a 5 equivalentes
molares, preferiblemente 2 a 3 equivalentes molares, por mol
de Compuesto (VI). Como clorato, se utilizan preferiblemen-
te el clorato sódico, clorato potásico, clorato de plata,
clorato bórico, etc.

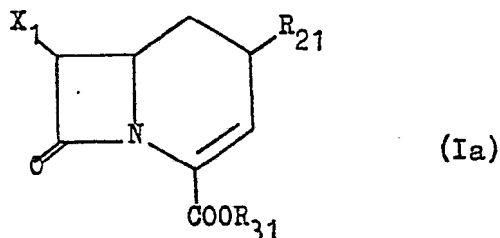
10 Como disolvente puede emplearse cualquier disolvente
que no afecte a la reacción, preferiblemente una mezcla di-
solvente de agua y dioxano, tetrahidrofurano, éter, etanol,
etc.

15 La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 a
80°C, preferiblemente 10 a 50°C, durante 1 a 48 horas, pre-
feriblemente 10 a 20 horas.

20 El diol, Compuesto (VI'), también se prepara a través
de un compuesto epoxi. Como agente epoxidante se emplea cual-
quier agente que no afecte a los otros grupos funcionales,
preferiblemente un perácido orgánico tal como metacloroper-
benzoato, peracetato, etc. El compuesto epoxi obtenido se
convierte en un diol por métodos convencionales.

Etapa 4

25 El Compuesto (Ia) representado por la fórmula general (Ia)



30 (donde X₁, R₂₁ y R₃₁ tienen el significado dado anterior-
mente) se obtiene mediante una reacción de condensación del

1 Compuesto (VII) obtenido en la Etapa 3, en un disolvente no
acuoso y en presencia de una base, para formar un anillo.
La reacción se denomina en general reacción de Horner Wittig,
5 y está descrita en Organic Reactions, vol. 25, pág. 73,
1977, publicada por John Wiley and Sons.

Como base se utiliza hidruro sódico, hidruro potásico,
metóxido sódico, etóxido sódico, ter-butóxido potásico, hi-
dróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, etc.
La base se emplea generalmente en una proporción de 1 a 1,2
10 equivalentes molares por mol de Compuesto (VII).

Como disolvente puede utilizarse cualquiera que no afec-
te a la reacción, preferiblemente dimetoxietano, dimetil-
formamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforiltriámina, te-
trahidrofurano, dioxano, éter etílico, acetonitrilo, bence-
15 no, tolueno, etanol, ter-butanol, etc, solos o en combinación

La reacción se lleva a cabo enfriando o calentando, ge-
neralmente a una temperatura de 0 a 50°C, preferiblemente
0 a 25°C, durante algunos minutos a varias horas.

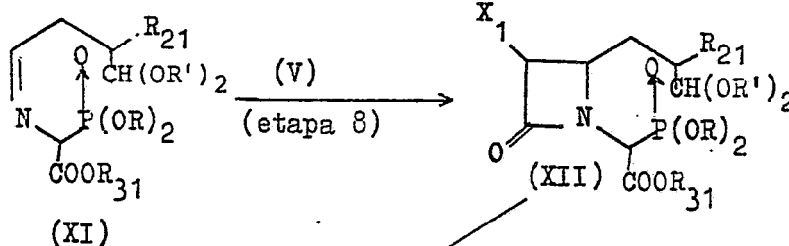
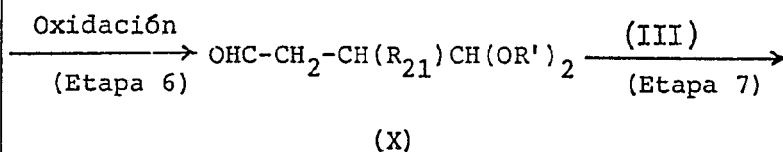
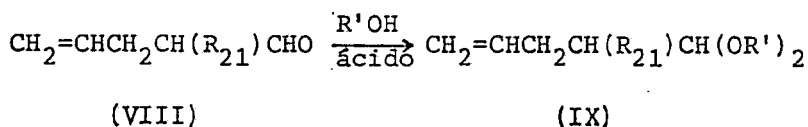
El aislamiento del producto deseado se realiza por méto-
20 dos convencionales. Por ejemplo, se utiliza el siguiente
método. Una vez completada la reacción, se agrega a la mez-
cla ácido acético en cantidad equivalente o en exceso sobre
la base utilizada. Después se destila una parte del disol-
25 vente y la solución reaccionante se vierte en una mezcla de
hielo y agua. La solución resultante se extrae con un disol-
vente como éter etílico, acetato de etilo, benceno, etc y
el extracto se concentra a presión reducida, seguido de re-
cristalización o cromatografía en gel de sílice.

30 (2) Procedimiento II (Método alternativo de producción del
Compuesto (VII)).

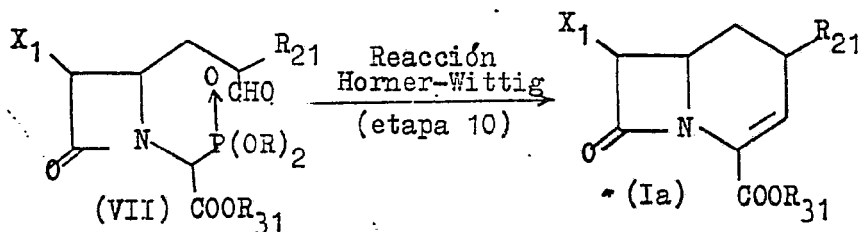
El Compuesto (Ia) también puede ser producido por el método descrito en el Esquema de Reacción II.

ESQUEMA DE REACCION II

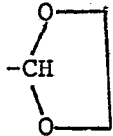
(Etapa 5)



desacetilización
(etapa 9)



En los compuestos del Esquema de Reacción II, X_1 , R_{21} y R_{31} tienen los significados definidos anteriormente y

R' representa un grupo metilo, etilo o  como grupo de $-\text{CH}(\text{OR}')_2$.

1 El Compuesto (VIII), que es conocido, se sintetiza en general mediante la transposición de Claisen de un alil-vinil-éter sustituido representado por la fórmula

$R_{21}-CH=CH-O-CH_2.CH=CH_2$ (Organic Reactions, vol. 22, 1, 1975).

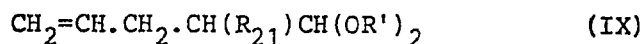
5 El Compuesto (X) también puede ser obtenido por tratamiento del Compuesto (IX) con permanganato potásico para formar un diol y escisión oxidativa del diol con peryodato sódico.

Las reacciones del Esquema de Reacción II pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas aplicadas a cada una de ellas.

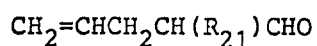
10 La reacción de cada etapa está explicada con detalle a continuación.

Etapa 5

El Compuesto (IX) representado por la fórmula general (IX)



(donde R' y R₂₁ tienen los significados dados anteriormente) se obtiene por reacción del Compuesto (VIII) representado por la fórmula general (VIII):



(donde R₂₁ tiene el significado dado anteriormente) con un alcohol representado por R'OH (donde R' tiene el significado antes definido), en presencia de un ácido y un agente deshidratante.

25 Como ácidos se utilizan los ácidos clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico, p-toluensulfónico, trifluoruro de boro.éter etílico, un ácido carboxílico, un ácido fosfórico, etc. El ácido se emplea en cantidades catalíticas. Como agente deshidratante, se utiliza cloruro cálcico, un tamiz molecular, sulfato magnésico, etc. Como alcohol se utiliza en la reacción metanol, etanol, etilenglicol, etc.

30

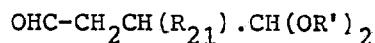
1 Como disolvente se emplea cualquiera que no afecte a la
reacción, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, etc.

La reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente o
calentando a reflujo durante 1 a 24 horas.

5 El aislamiento del compuesto deseado se realiza por un
método conocido.

Etapa 6

El Compuesto (X) representado por la fórmula gene-
ral (X):



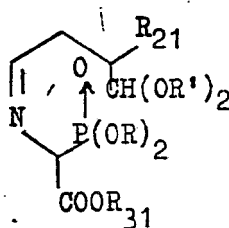
(donde R₂₁ y R' tienen el significado dado anteriormente)
se produce por un método similar al de la Etapa 3 del Pro-
cedimiento I a partir del Compuesto (IX) obtenido en la
Etapa 5.

15

Etapa 7

El Compuesto (XI) representado por la fórmula gene-
ral (XI):

20



(XI)

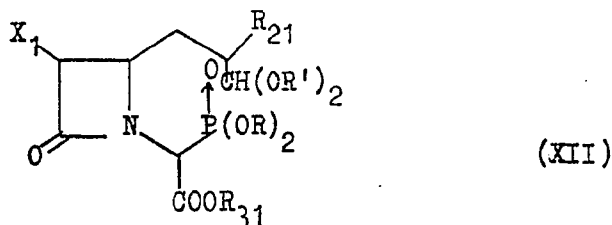
25

(donde R₂₁, R' y R y R₃₁ tienen el significado dado ante-
riormente) se obtiene por un método similar al de la Etapa
1 del Procedimiento I del Compuesto (X) obtenido en la Eta-
pa 6 y del Compuesto (III).

Etapa 8

El Compuesto (XII) representado por la fórmula gene-
ral (XII)

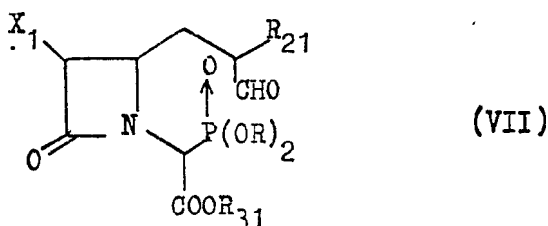
30



(donde X_1 , R_{21} , R' , R y R_{31} tienen el significado antes definido) se obtiene por un procedimiento similar al de la Etapa 2 del Procedimiento I a partir del Compuesto (XI) obtenido en la Etapa 7 y del Compuesto (V).

10 Etapa 9

El Compuesto (VII) representado por la fórmula general (VII):



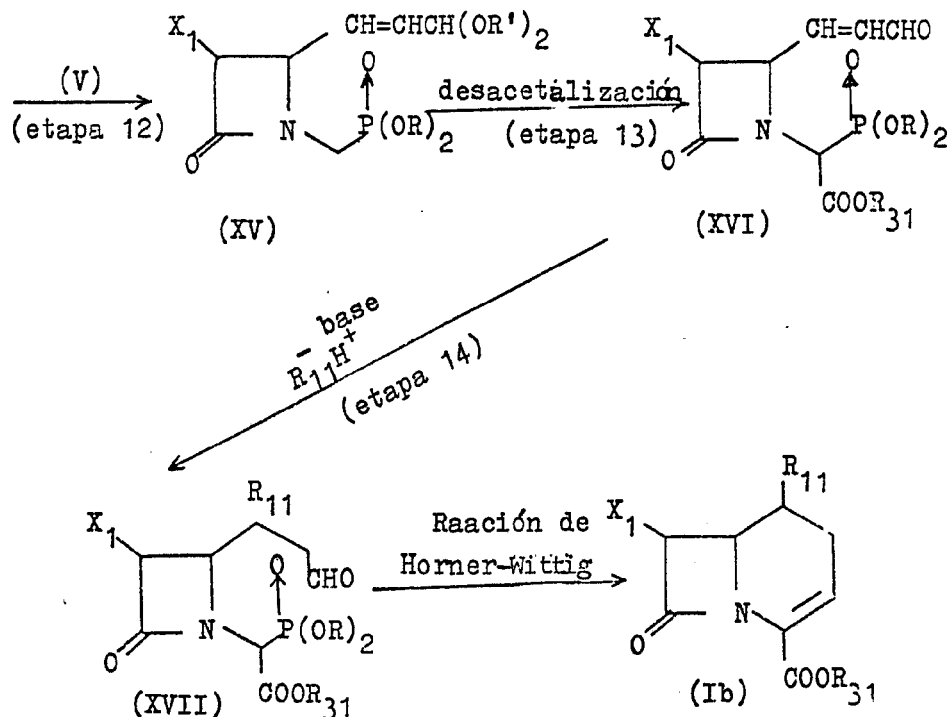
(donde X_1 , R_{21} , R y R_{31} tienen el significado dado anteriormente) se obtiene por desacetilización del Compuesto (XII) obtenido en la Etapa 8.

Como método de desacetilización, es ilustrativo: 1) el método donde el Compuesto (XII) se hidroliza con un ácido en un disolvente, como agua o una mezcla de agua y un disolvente orgánico, 2) el método donde el Compuesto (XII) se somete a una reacción de intercambio de acetal con un compuesto carbonílico, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido en un disolvente.

25

Como ácido utilizado en los métodos antes mencionados, podemos citar los ácidos clorhídrico, sulfúrico, p-toluensulfónico, fosfórico, acético, eterato de trifluoruro de boro,

30



15

En los compuestos del Esquema de Reacción III, X_1 , R_{31} y R' tienen el significado definido anteriormente y R_{11} representa un grupo alquiltio inferior, un grupo ariltio, un grupo aralquiltio o un grupo arilseleno.

20

El Compuesto (XIII) es un compuesto conocido que puede sintetizarse, por ejemplo, por el método descrito en Izvestiia Akademii Nauk USSR, 2189 (1962).

Las reacciones del Esquema de Reacción III pueden llevarse a cabo en las condiciones de reacción conocidas aplicables a cada reacción.

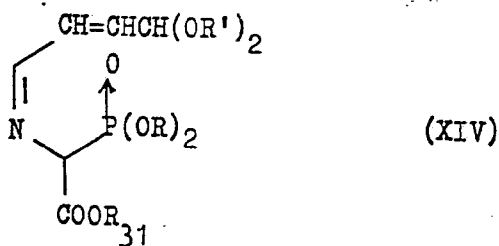
25

La reacción de cada etapa se explica con detalle a continuación.

Etapa 11

El Compuesto (XIV) representado por la fórmula general (XIV):

1



5

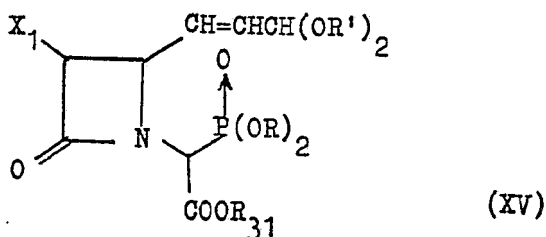
(donde R', R y R₃₁ tienen el significado dado anteriormente) se obtiene por métodos similares a los de la Etapa 1 del Procedimiento I y de la Etapa 7 del Procedimiento II, a partir del Compuesto (XIII) representado por la fórmula general (XIII): OHC.CH=CH.CH(OR')₂ (donde R' tiene el significado dado anteriormente).

10

Etapa 12

El Compuesto (XV) representado por la fórmula general (XV):

15



20

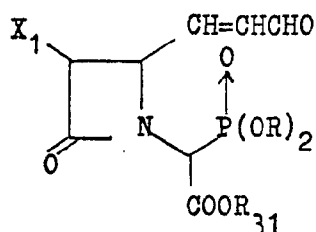
(donde X₁, R', R y R₃₁ tienen el significado dado anteriormente) se obtiene por un método similar al de la Etapa 2 del Procedimiento I y de la Etapa 8 del Procedimiento II, a partir del Compuesto (XIV) obtenido en la Etapa 11 y del Compuesto (V).

25

Etapa 13

El Compuesto (XVI) representado por la fórmula general (XVI):

30



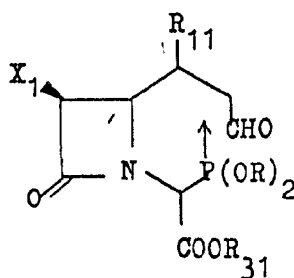
10

(donde X_1 , R y R_{31} tienen el significado definido anteriormente) se obtiene por desacetilización del Compuesto (XV) obtenido en la Etapa 12. La desacetilización puede llevarse a cabo por métodos similares a los de la Etapa 9 del Procedimiento II. La acetilización en esta etapa se realiza más fácilmente que en la Etapa 9 del Procedimiento II. En el caso preferido, la desacetilización se realiza en presencia de ácido p-toluensulfónico, a la temperatura ambiente, en acetona.

15

Etapa 14

El Compuesto (XVII) representado por la fórmula general (XVII):



25

(donde X_1 , R, R_{11} y R_{31} tienen el significado dado anteriormente), se obtiene mediante una reacción de adición entre el Compuesto (XVI) obtenido en la Etapa 13 y el compuesto representado por la fórmula general $R_{11}H$, donde R_{11} es un grupo alquiltio inferior, ariltio, aralquiltio o arilseleno. La reacción de adición se lleva a cabo en presencia de una base en un disolvente.

30

Como disolvente puede utilizarse cualquiera que no afec

1 te a la reacción, preferiblemente hidrocarburos aromáticos
como benceno, tolueno, xileno, etc; alcoholes como metanol,
etanol, etc y éteres como dimetilcellosolve, tetrahidrofura-
no, etc.

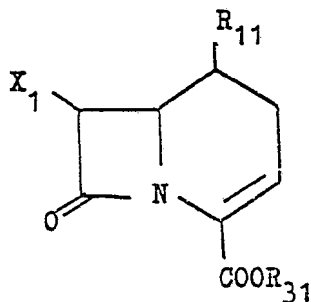
5 Como bases se utilizan el hidruro sódico, butil-litio,
piperidina, pirrolidina, etc.

10 En el caso de que se utilice hidruro sódico o butil-li-
tío como base, la reacción se lleva a cabo a una temperatu-
ra comprendida entre -70 y -40°C, el compuesto representa-
do por la fórmula general $R_{11}H$ se utiliza en una proporción
de 2 a 5 equivalentes por mol de Compuesto (XVI) y la base
se utiliza en una proporción de 1 a 1,2 equivalentes por mol
de Compuesto (XVI).

15 En el caso de que se utilice como base una amina como
piperidina o pirrolidina, la reacción se lleva a cabo a la
temperatura ambiente o a temperatura elevada. El compuesto
representado por la fórmula general $R_{11}H$ se utiliza en una
proporción de 1 equivalente o un ligero exceso por mol de
20 Compuesto (XVI) y es suficiente una cantidad catalítica
de la base. La reacción se lleva a cabo durante 1 a 3 horas
para obtener el Compuesto (XVII):

Etapa 15

25 El Compuesto (Ib) representado por la fórmula gene-
ral (Ib):



(Ib)

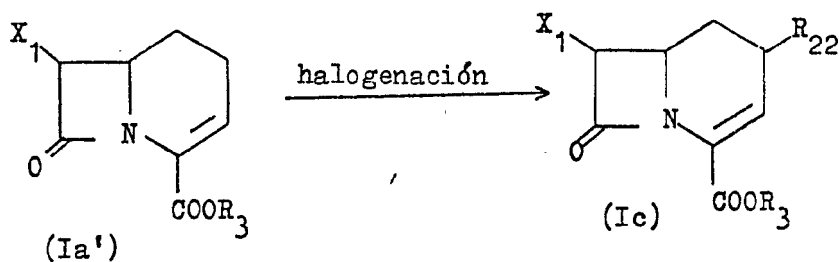
30

1 (donde X_1 , R_{11} y R_{31} tienen el significado dado anteriormen-
te) se obtiene por una reacción de condensación del Compues-
to (XVII) obtenido en la Etapa 14, para formar un anillo.
El cierre del anillo se realiza por métodos similares a los
5 de la Etapa 4 del Procedimiento I y de la Etapa 10 del Pro-
cedimiento II.

(4) Procedimiento IV

El Compuesto (Ic) representado por la fórmula general
(I) donde X y R_3 tienen el significado dado anteriormente,
10 R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 es un átomo de halógeno
como cloro, bromo o yodo, puede ser producido por el método
ilustrado en el Esquema de Reacción IV utilizando el Compues-
to (Ia') representado por la fórmula general (Ia) donde R_{21}
es H, como material de partida.

15 ESQUEMA DE REACCION IV



En los compuestos del Esquema de Reacción IV, R_3 tiene
el significado definido anteriormente y R_{22} representa un
átomo de halógeno como cloro, bromo o yodo.

25 El Compuesto (Ia'), que es el material de partida, es
un compuesto (Ia) representado por la fórmula general (Ia)
donde R_{21} es H.

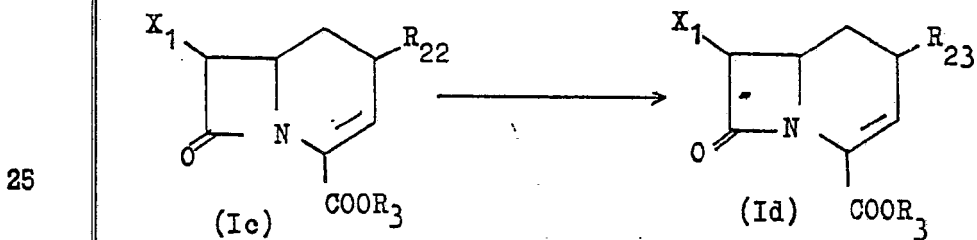
30 La halogenación se realiza generalmente empleando los
reactivos halogenantes utilizados en la halogenación de un
metileno alílico, como N-halosuccinimida, N-haloacetamida,

1 hidrottribromuro de pirrolidona, etc, empleando preferible-
mente como disolvente un hidrocarburo halogenado como diclo-
rometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y preferible-
mente a una temperatura comprendida entre la ambiente y la
5 de reflujo del disolvente utilizado. La adición de un inicia-
dor de la reacción, como ácido perbenzoico, azo-bis-isobuti-
ronitrilo, etc, a la reacción da lugar a un mayor rendi-
miento.

(5) Procedimiento V

10 El Compuesto (Id) representado por la fórmula general
(Id), es decir, la fórmula general (I) donde X y R₃ tienen
el significado dado anteriormente, R₁ representa un átomo de
hidrógeno y R₂ representa flúor, un grupo hidroxilo, un gru-
po alquilo, un grupo aciloxi, un grupo alcoxi, un grupo aril-
15 oxi, un grupo aralquilo, un grupo alquiltio, un grupo aril-
tio, un grupo aralquiltio, un grupo amino primario, secunda-
rio o terciario, un grupo azido o un grupo nitrilo, puede
ser producido por el método ilustrado en el Esquema de Rea-
ción V empleando el Compuesto (Ic) como material de partida.

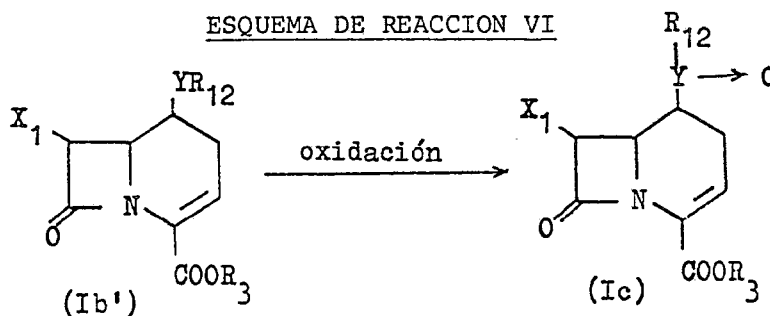
ESQUEMA DE REACCION V



30 En los compuestos del Esquema de Reacción V, X₁, R₂₂ y
R₃ tienen el significado dado anteriormente, R₂₃ representa
flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo acil-
oxi, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo aralquil-
oxi, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo aralquil

do anteriormente, como material de partida.

ESQUEMA DE REACCION VI



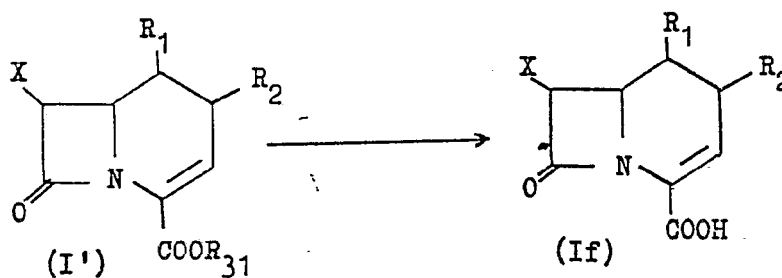
En los compuestos del Esquema de Reacción VI, X_1 , R_3 y R_{12} tienen el significado dado anteriormente.

Como agente oxidante, se utiliza un peróxido orgánico como ácido peryódico o sus sales, peróxido de hidrógeno, un perácido orgánico como ácido metacloroperbenzoico o ácido cloro-áurico.

(7) Procedimiento VII

El Compuesto (If) representado por la fórmula general (I) donde R_3 representa H, puede ser producido por el método del Esquema de Reacción VII empleando el Compuesto (I') representado por la fórmula general (I) donde R_3 es R_{31} , como material de partida.

ESQUEMA DE REACCION VII



En los compuestos del Esquema de Reacción VII, X , R_1 , R_2 y R_{31} tienen el significado dado anteriormente.

La reacción puede llevarse a cabo por los métodos convencionales empleados en la síntesis química de penicilinas o cefalosporinas. En la reacción, el Compuesto (If) puede

1 ser producido seleccionando las condiciones y los reactivos adecuados para evitar la descomposición de los sustituyentes o grupos funcionales de la molécula de carbacefem.

5 Son ilustrativas de las reacciones que convierten el grupo $-\text{COOR}_{31}$ en un grupo $-\text{COOH}$ las siguientes: 1) reducción catalítica, 2) acidólisis, 3) reacción de escisión empleando un ácido de Lewis, 4) hidrólisis, 5) reducción distinta de la reducción catalítica empleando agentes reductores y 6) un método que utiliza una esterasa. Cada uno de estos métodos es explicado con detalle a continuación.

10 1) Reducción catalítica

15 El grupo $-\text{COOR}_{31}$ se convierte en un grupo $-\text{COOH}$ en presencia de un catalizador, en atmósfera de hidrógeno en un disolvente inactivo. Como disolvente se utiliza cualquiera que no afecte a la reacción, preferiblemente etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, ácido acético, etc, solos o en combinación. Como catalizador, se utilizan paladio-carbón, óxido de platino, paladio-carbonato cálcico y níquel Raney. La reacción se lleva a cabo generalmente a 20 una presión de 1 a 50 atmósferas y una temperatura de 0 a 100°C, preferiblemente a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente.

25 Este método se emplea preferiblemente cuando R_{31} es un grupo bencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo difenilmétilo, un grupo p-metoxibencilo, etc.

30 Cuando X es un grupo azido, puede ser reducido a grupo amino cuando R_{31} se convierte en H por reducción catalítica. El compuesto resultante con un grupo amino también es un compuesto de esta invención.

1 2) Acidolisis

5 El grupo $-\text{COOR}_{31}$ se convierte en un grupo $-\text{COOH}$ con un ácido, en un disolvente inactivo. Como ácido puede utilizarse cloruro de hidrógeno, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoracético, etc. Como disolvente, puede utilizarse cualquiera que no afecte a la reacción, preferiblemente acetato de etilo, benceno, etanol, ácido acético, dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, etc, solos o en combinación.

10 La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -15 a $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de 0 a 25°C , durante 10 minutos a 5 horas, preferiblemente durante 30 minutos a 3 horas.

Este método se emplea preferiblemente cuando R_{31} es un grupo ter-butilo, un grupo tritilo, etc.

15 3) Reacción de escisión empleando un ácido de Lewis

20 El grupo $-\text{COOR}_{31}$ se convierte en un grupo $-\text{COOH}$ mediante una reacción de escisión en presencia de un ácido de Lewis, en un disolvente inactivo. Como disolvente puede emplearse cualquiera que no afecte a la reacción, preferiblemente una mezcla de un nitroalcano como nitrometano y un haloalcano como cloruro de metileno. Como ácido de Lewis podemos mencionar el cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, etc. El ácido se utiliza en una proporción de 1,0 a 1,5 equivalentes molares por mol de Compuesto (I'). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente que se combine con el catión carbonio, tal como anisol. La reacción se efectúa a una temperatura de 0 a 50°C , preferiblemente a la temperatura ambiente, durante 1 a 10 horas.

25 Este método se emplea preferiblemente cuando R_{31} es un grupo p-nitrobencilo, etc.

30

1 4) Hidrólisis

5 El grupo $-\text{COOR}_{31}$ se convierte en un grupo $-\text{COOH}$ por hidrólisis en presencia de un ácido o un álcali, en un disolvente inactivo. Como ácido podemos mencionar el ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido acético, etc. Como disolvente, puede emplearse cualquiera que no afecte a la reacción, preferiblemente metanol acuoso al 2 %, N,N-dimetilformamida, ácido acético-agua-tetrahidrofurano, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 50°C , preferiblemente 15 a 25°C , durante 10 minutos a 2 horas.

10 Este método que utiliza ácido se emplea preferiblemente cuando R_{31} es un grupo ter-butildimetilsililo.

15 Como álcali, se emplea preferiblemente carbonato cálcico en una proporción de 1 a 6 equivalentes molares por mol de Compuesto (I'). Como disolvente, puede utilizarse cualquiera que no afecte a la reacción, preferiblemente tetrahidrofurano-agua, dioxano-agua, acetona-agua, etc. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 0 a 30°C , durante 30 minutos a 24 horas.

20 Este método utilizando álcali se emplea preferiblemente cuando R_{31} es un grupo metilo, un grupo etilo, etc.

25 5) Reducción empleando agentes reductores (distinta de la reducción catalítica)

30 El grupo $-\text{COOR}_{31}$ se convierte en $-\text{COOH}$ por reducción en un disolvente inactivo. Como ejemplo de reducción, podemos citar el método que utiliza cinc y ácido. Como disolventes se emplean acetona, agua, dioxano, tetrahidrofurano, etanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y ácido acético, solos o en combinación. Como ácido, podemos mencionar el ácido clorhídrico y el ácido acético. La reacción se lleva a cabo a una

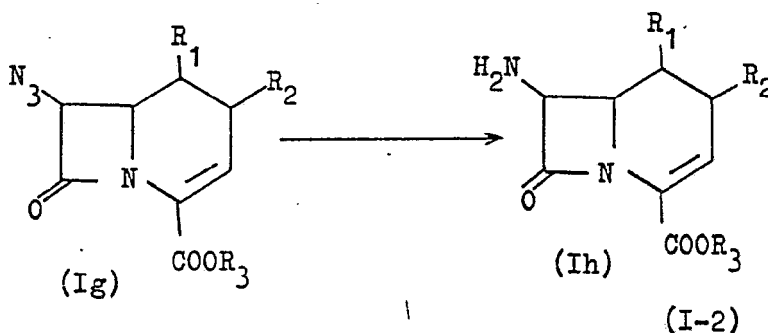
1 temperatura de 0 a 100°C, preferiblemente 0 a 40°C, durante
1 a 10 horas. La cantidad de cinc empleada para la reacción
es habitualmente de 1 a 10 equivalentes molares.

5 Este método se emplea preferiblemente cuando R₃₁ es
un grupo 2,2,2-tricloroetilo, etc.

(8) Procedimiento VIII

10 El Compuesto (Ih) representado por la fórmula general
(I) donde X es NH₂ puede ser producido por el método del
Esquema de Reacción VIII, empleando el Compuesto (Ig) repre-
sentado por la fórmula general (I) donde X es N₃, como ma-
terial de partida.

ESQUEMA DE REACCION VIII



20 La reacción puede llevarse a cabo por los métodos con-
vencionales empleados en la síntesis química de penicilinas
o cefalosporinas. En la reacción, el Compuesto (Ih) puede
producirse seleccionando las condiciones y reactivos ade-
cuados para evitar la descomposición de los sustituyentes
25 o de los grupos funcionales de la molécula de carbacefem.

30 Como métodos de reducción se emplean preferiblemente
los siguientes: 1) reducción catalítica, 2) reducción emplean-
do sulfuro de hidrógeno y una amina terciaria, 3) reducción
empleando borohidruro sódico, 4) reducción empleando cinc y
ácido y 5) reducción empleando cloruro de cromo (II). Los
métodos de reducción están explicados con detalle a conti-

1 nuación.

1) Reducción catalítica

5 El Compuesto (Ig) se somete a reducción catalítica en una corriente de hidrógeno, en presencia de un catalizador y en un disolvente inactivo, para obtener el Compuesto (I-2). Como disolvente puede emplearse cualquiera que no afecte a la reacción, preferiblemente etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de los mismos. Como catalizador, podemos mencionar paladio en carbón, óxido de platino, paladio en carbonato cálcico y níquel Raney.

10 La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 0 a 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente y a una presión de 1 a 50 atmósferas, preferiblemente a la presión atmosférica.

15 En esta reacción, cuando se emplea como material de partida una compuesto representado por la fórmula general (Ig), donde R_3 es un grupo arilmetilo sustituido, como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, un grupo tritilo, etc, también puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula general (Ih) donde R_3 es H.

20 2) Reducción empleando sulfuro de hidrógeno y amina terciaria

25 El Compuesto (Ig) se reduce con sulfuro de hidrógeno y una amina terciaria en presencia de una base, en un disolvente inactivo, para obtener el Compuesto (I-2). Como disolvente se emplea cloruro de metileno, cloroformo, etc, solos o en combinación. Como base, podemos mencionar la trietilamina, piridina, etc.

30 La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 a

1 50°C, preferiblemente a la temperatura ambiente.

3) Reducción empleando borohidruro sódico

5 El Compuesto (I_g) se reduce con borohidruro sódico en un disolvente inactivo para obtener el Compuesto (I-2). Como disolvente, se utilizan metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano, etc, solos o en combinación. El borohidruro sódico se utiliza en cantidades equimoleculares o en exceso.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 100°C, preferiblemente de 10 a 50°C.

10 4) Reducción empleando cinc y ácido

15 El Compuesto (I_g) se reduce con cinc y ácido en un disolvente inactivo para obtener el Compuesto (I-2). Como disolvente se utiliza acetona, agua, dioxano, tetrahidrofurano, etanol, ácido acético, etc, solos o en combinación. Como ácido se utiliza ácido clorhídrico o ácido acético. El cinc y el ácido se emplean en proporciones equimoleculares o en exceso.

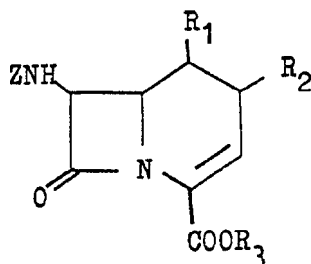
La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 100°C, habitualmente entre la temperatura ambiente y 60°C.

20 5) Reducción empleando cloruro de cromo (II)

El Compuesto (I_g) se reduce con cloruro de cromo (II) en presencia de un ácido, en un disolvente inactivo. El ácido, los disolventes y las condiciones de reacción son los mismos que en el párrafo 4).

25 Los compuestos deseados de esta invención, representados por la fórmula general (I) y producidos por los Procedimientos (I) a (VIII), son intermediarios útiles para preparar carbacefalosporinas con esqueletos análogos a los de las cefalosporinas. El grupo azido y el grupo ftalilimino del Compuesto (I) se convierten en un grupo amino para preparar el
30 Compuesto (I_h) representado por la fórmula general (I) donde

1 X es NH₂. El Compuesto (Ih) se convierte después en el compuesto representado por la fórmula general

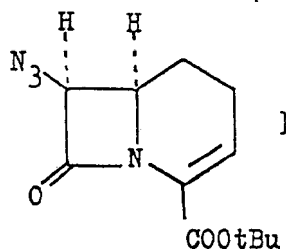


10 donde Z es un grupo acilo y R₁, R₂ y R₃ tienen el significado dado anteriormente. Los grupos acilo convencionales empleados en la síntesis química de las penicilinas y cefalosporinas se introducen en el grupo amino para obtener análogos de la cefalosporina con intensa actividad antibacteriana (remittimos a los ejemplos de referencia dados más adelante).

15 Como sales del Compuesto (I) (análogos de la cefalosporina), son ilustrativas las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos como hidrocioruro, sulfato, fosfato, formiato, o malato del Compuesto (Ih) representado por la fórmula general (I), donde X es NH₂ y las sales de bases orgánicas e inorgánicas como las sales de sodio, potasio, calcio, aminas orgánicas, etc del ácido carboxílico del Compuesto (If) representado por la fórmula general (I) donde R₃ es H.

20 EJEMPLO 1

25 Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxycarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona {el compuesto cis representado por la fórmula general (I) donde X es N₃, R₁ y R₂ son H y R₃ es tBu, representado por la fórmula general (Ia) donde X₁ es N₃, R₂₁ es H y R₃₁ es tBu y representado por la siguiente fórmula :



Este compuesto se produce de acuerdo con los siguientes Procedimientos I y II. En lo que sigue, los términos cis y trans se refieren a los estereoisómeros en las posiciones 3 o 4 del anillo de 2-azetidínona o en las posiciones 6 o 7 del anillo de 1-azabicyclo [4,2,0] octano.

1) Preparación del éster ter-butílico del ácido 2-[4-(3-butenil)-3-azido-2-oxoazetidín-1-il]-2-dietilfosfonoacético [el compuesto representado por la fórmula general (VI) donde X₁ es N₃, R₂₁ es H y R₃₁ es tBu]:

En este ejemplo, se disuelven en 25 ml de éter anhidro 447 mg (1,78 milimoles) de α-aminodietilfosfonoacetato de ter-butilo [el compuesto representado por la fórmula general (III) donde R₃₁ es tBu y R es etilo y tiene las siguientes propiedades: es un producto oleoso; IR (neto) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ 3400, 1735-1745, 1020-1060; RMN (CDCl₃) δ (ppm): 4,20 (d-q, 4H), 3,83 (d, 1H, J = 20 Hz), 1,76 (ancha, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,35 (t, 6H); espectro de masas (m/e): 268 (M⁺)] y se agregan a la solución 164 mg (1,96 milimoles) de 4-penten-1-al. La solución se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y se añaden a la misma 200 mg de tamices moleculares (4A) (producto de Wako Junyaku Co., Ltd., y el mismo tamiz molecular utilizado en lo que sigue) y 150 mg de sulfato magnésico anhidro. La mezcla se agita durante una hora.

La mezcla de reacción se filtra a presión reducida y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener un

1 producto oleoso amarillo pálido. Se agrega benceno anhidro
al producto y la mezcla se concentra a presión reducida pa-
ra obtener un producto oleoso amarillo pálido. La presencia
de una base de Schiff en el producto es confirmada por el
5 espectro de resonancia magnética nuclear. El producto se
disuelve en 12,5 ml de ciclohexano y 12,5 ml de benceno
anhidro y se añaden a la solución 0,369 ml (2,66 milimoles)
de trietilamina y 200 mg de tamices moleculares 4A. Se ña-
den gota a gota a la mezcla 319 mg (2,66 milimoles) de clo-
10 ruro de azidoacetilo disueltos en 12,5 ml de ciclohexano,
agitando a la temperatura ambiente a lo largo de hora y
media. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos
más y se diluye con 10 ml de benceno. La solución reaccio-
nante se lava con ácido clorhídrico diluido al 5 %, bicar-
15 bonato sódico saturado, agua desionizada y solución satura-
da de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico anhidro
y se concentra a presión reducida para obtener un producto
oleoso pardo que se identifica como un producto crudo del
compuesto deseado representado por la fórmula general (VI),
20 donde X_1 es N_3 , R_{21} es H y R_{31} es tBu. El producto oleoso
se carga en una columna rellena con 45 g de gel de sílice
(Wako-gel^(R) C-200, producto de Wako Junyaku Co., Ltd.,
el mismo gel de sílice utilizado en los siguientes ejemplos
y en los ejemplos de referencia). La elución se realiza con
25 una mezcla de n-hexano y acetato de etilo (1:2 en volumen,
la misma que se aplica en lo que sigue) para obtener dos
tipos de isómeros. Las propiedades de los isómeros están
indicadas más adelante y son identificados como los isóme-
ros en las posiciones 3 y 4, es decir 345 mg de isómero cis
30 y 58 mg de isómero trans. El rendimiento total es de 54,2 %.

1 Isómero cis

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1775, 1770 (hombro), 1750, 1640
(hombro), 1645.

5 RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,13-6,33 (1H, m), 4,93-5,17 (2H, m),
4,50-4,93 (2H, m), 3,80-4,40 (5H, m),
1,93-2,17 (4H, m), 1,50 (9H, s), 1,33
(6H, t).

10 Isómero trans

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1780, 1755, 1750 (hombro), 1650.

10 RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,43-6,20 (1H, m), 4,80-5,30 (2H, m),
3,75-4,75 (7H, m), 2,0-2,50 (4H, m),
1,50 (9H, d), 1,17 (6H, m).

15 2) Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona [el isómero cis del compuesto representado por la fórmula general (I) donde X es N₃, R₁ y R₂ son H y R₃ es tBu]:

20 Se disuelven 298 mg (0,716 milimoles) del éster ter-butilico del ácido cis-2-[4-(3-butenil)-3-azido-2-oxoazetidina-1-il]-2-dietilfosfonoacético (obtenido en el Ejemplo 1-1) en 8,5 ml de dioxano y 2,5 ml de agua desionizada y se agregan a la solución 30 mg de tetróxido de osmio. La solución se agita durante 30 minutos. Se agregan 496 mg (2,32 milimoles) de peryodato sódico en polvo a la mezcla de reacción negra, a lo largo de 20 minutos. Después de agitar durante hora y media, se extrae la solución con 50 ml de éter tres veces.
25 Se combinan los extractos etéreos y se lavan con una solución saturada de cloruro sódico. La solución resultante se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener un producto oleoso marrón oscuro. El producto
30 se carga en una columna rellena con 5 g de gel de sílice y

1 la elución se realiza con una mezcla disolvente de benceno
y acetato de etilo (1:2). Las fracciones que dan reacción
positiva con la 2,4-dinitrofenilhidrazina se recogen y concen-
5 tran para obtener 235 mg de un producto oleoso que es el isó-
mero cis del aldehído representado por la fórmula general
(VII), donde X_1 es N_3 , R_{21} es H y R_{31} es tBu. El producto
oleoso se disuelve en 15 ml de acetonitrilo anhidro. Se agre-
gan 27,1 mg de hidruro sódico al 50 % (0,563 milimoles) a la
10 solución en corriente de nitrógeno, agitando a la temperatu-
ra ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla
de reacción se vierte en 20 ml de una solución acuosa de áci-
do acético al 2 % y la solución se extrae cuatro veces con
50 ml de éter. Los extractos etéreos se combinan y se lavan
con solución saturada de cloruro sódico. La solución resul-
15 tante se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a
presión reducida para obtener 180 mg de un producto oleoso
que se identifica como producto crudo del compuesto cis de-
seado representado por la fórmula general (I) donde X es N_3 ,
 R_1 y R_2 son H y R_3 es tBu. El producto oleoso se carga en
20 una columna rellena con 5 g de gel de sílice y la elución
se realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y acetato
de etilo (3,5:1 en volumen). Se obtienen 91 mg de cristales
blancos del compuesto deseado. Rendimiento: 51 %.

Las propiedades del compuesto son las siguientes:

Punto de fusión: 64,5-65,5°C

IR ($CHCl_3$) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$: 2130, 1790, 1730, 1640

RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 6,30 (1H, t, J = 4 Hz), 4,93 (1H,
d, J = 5 Hz), 3,80 (1H, q), 1,6-2,6
(4H, m), 1,52 (9H, s).

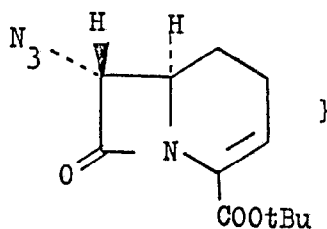
1

EJEMPLO 2

5

Preparación de (+)-trans-2-ter-butiloxicarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona (el compuesto trans representado por la fórmula general (I) donde X es N₃, R₁ y R₂ son H y R₃ es tBu, representado por la fórmula general (Ia), donde X₁ es N₃, R₂₁ es H y R₃₁ es tBu y representado por la siguiente fórmula:

10



15

20

25

30

Se disuelven 767 mg (1,84 milimoles) del éster ter-butílico del ácido trans-2-[4-(3-butenil)-3-azido-2-oxazetidín-1-il]-2-dietilfosfonoacético obtenido en el Ejemplo 1-1) en 22 ml de dioxano y se agregan 6,5 ml de agua desionizada y 100 ml de tetróxido de osmio. La mezcla se agita durante 30 minutos. Se agregan 1,5 g (7,04 milimoles) de peryodato sódico en polvo a la mezcla de reacción negra a lo largo de 30 minutos. Después de agitar durante una hora, la mezcla de reacción se extrae tres veces con 150 ml de éter. Los extractos etéreos se combinan y se secan con sulfato sódico anhidro. La solución resultante se concentra a presión reducida para obtener un producto oleoso. Este último se carga en una columna rellena de 20 g de gel de sílice y la elución se realiza con una mezcla disolvente de benceno y acetato de etilo (1:2). Se obtienen 561 mg de un producto oleoso de las fracciones que dan reacción positiva con la 2,4-dinitrofenilhidrazina. El producto es el compuesto trans del aldehído representado por la fórmula general (VII) donde X₁ es N₃ y

1 R₃₁ es tBu. El producto se disuelve en 6 ml de acetonitrilo
anhidro y se agregan 61,4 mg (2,56 milimoles) de hidruro só-
dico al 50 %. La mezcla se calienta a una temperatura de
5 50°C y se deja reaccionar durante 10 minutos. La mezcla de
reacción se vierte en 6 ml de solución acuosa de ácido acé-
tico al 2 % y se extrae cuatro veces con 50 ml de éter. Los
extractos etéreos se combinan y secan con sulfato sódico
anhidro. La solución resultante se concentra a presión redu-
cida para obtener un producto oleoso. Este último se carga
10 en una columna rellena con 20 g de gel de sílice y la elu-
ción se realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y
acetato de etilo (3,5:1). Se obtienen 218 mg de cristales
blancos del compuesto deseado. Se identifica como compuesto
15 trans del producto deseado representado por la fórmula gene-
ral (I) donde X es N₃, R₁ y R₂ son H y R₃ es tBu. Las pro-
piédades del compuesto son las siguientes:

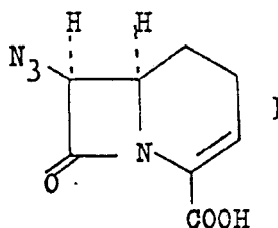
Punto de fusión: 80,5-81,5°C

IR (CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1780, 1720, 1635.

RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,27 (1H, t), 4,28 (1H, d, J = 2 Hz),
20 3,53 (1H, q), 2,0-2,6 (4H, m), 1,63
(9H, s).

EJEMPLO 3

Preparación de (+)-cis-2-carboxi-7-azido-1-azabicyclo
25 [4,2,0]oct-2-en-8-ona (el compuesto cis representado por la
fórmula general (I) donde X es N₃ y R₁, R₂ y R₃ son H, repre-
sentados por la fórmula general (Ia), donde X₁ es N₃ y R₂₁
y R₃₁ son H y representado por la siguiente fórmula:



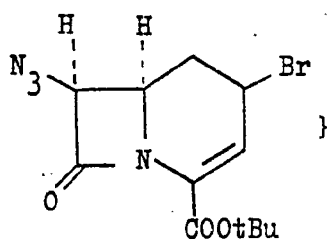
Se disuelven 55 mg (0,224 milimoles) de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]octi-2-en-8-ona, obtenida en el Ejemplo 1, en 2 ml de ácido trifluoroacético y la solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se concentra a presión reducida. Se agrega benceno al concentrado y la solución resultante se concentra a presión reducida para obtener 51 mg de un semisólido amarillo. El semisólido se identifica como el ácido carboxílico deseado y sus propiedades son las siguientes. Rendimiento: 100 %.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1770 (hombro), 1760, 1715, 1635.

RMN (CD₃OD) δ (ppm): 6,48 (1H, t, J = 4 Hz), 5,10 (1H, d, J = 5 Hz), 3,83 (1H, q), 1,1-2,5 (4H, m).

EJEMPLO 4

Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-4-bromo-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona { el compuesto cis representado por la fórmula general (I) donde X es N₃, R₁ es H, R₂ es Br y R₃ es tBu, representado por la fórmula general (Ic) donde X₁ es N₃, R₂₂ es Br y R₃ es tBu en el Procedimiento V y representado por la siguiente fórmula:



1
5
10
15

Se disuelven 50 mg (0,203 milimoles) de la (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 1 en 2 ml de cloroformo anhidro y se agregan a la solución 36,0 mg (0,202 milimoles) de N-bromosuccinimida y una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo. La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 30 minutos y después se diluye con 5 ml de cloroformo. La solución diluida se lava con 3 ml de agua y 3 ml de una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato sódico anhidro. La solución resultante se concentra a presión reducida para obtener 53 mg de un producto oleoso.

20

Este producto se carga en una columna rellena de 4,0 g de gel de sílice y la elución se realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y acetato de etilo (3,5:1). Se obtienen 23 mg de un producto oleoso. El producto se identifica como el compuesto cis deseado representado por la fórmula general (Ic), donde X₁ es N₃, R₂₂ es Br y R₃ es tBu, mediante las siguientes propiedades. Rendimiento: 33 %.

25

IR (CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1790, 1730, 1620

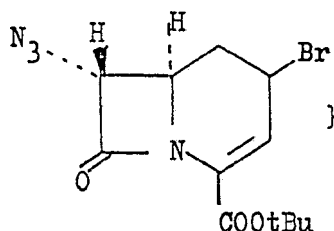
RMN(CDCl₃) δ (ppm): 6,33 (1H, d, J = 6 Hz), 5,07 (1H, d, J = 5 Hz), 4,93 (1H, m), 4,50-3,90 (1H, m), 2,50-1,72 (2H, m), 1,52 (9H,s).

EJEMPLO 5

30

Preparación de (+)-trans-2-ter-butiloxicarbonil-4-bromo-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona (el compuesto

1 trans representado por la fórmula general (I) donde X es
N₃, R₁ es H, R₂ es Br y R₃ es tBu, representado por la fór-
mula general (Ic) donde X₁ es N₃, R₂₂ es Br y R₃ es tBu en
5 el Procedimiento IV y representado por la siguiente fórmula:



10 Se disuelven 100 mg (0,407 milimoles) de la (+)-trans-
2-ter-butiloxycarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-
8-ona obtenida en el Ejemplo 2 en 5 ml de tetracloruro de
15 carbono anhidro y se agregan a la solución 72,4 mg de N-bro-
mosuccinimida. La mezcla se calienta a reflujo con agitación
durante 30 minutos. Después se añaden a la mezcla de reac-
ción 10 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante
se lava con 5 ml de agua desionizada y 5 ml de solución sa-
turada de cloruro sódico. La solución resultante se seca con
20 sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida pa-
ra obtener 102 mg de un producto oleoso. Este último se car-
ga en una columna rellena de 5 g de gel de sílice y la elu-
ción se realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y ace-
tato de etilo (3,5:1).

25 Se obtienen 24 mg de un producto oleoso. Este producto
se identifica mediante las siguientes propiedades como el
compuesto trans deseado, representado por la fórmula gene-
ral (Ic) donde X es N₃, R₂₂ es Br y R₃ es tBu. Rendimiento:
18,1 %.

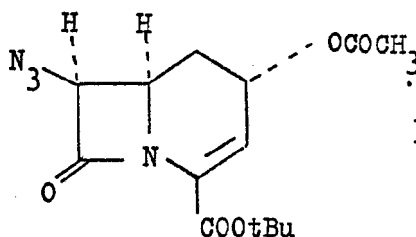
30 IR (CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2130, 1790, 1730, 1620

RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,23 (1H, d, J = 6 Hz), 5,93 (1H, m)

4,37 (1H, d), 4,00 (1H, m), 2,93-1,93
(2H, m), 1,50 (9H, s).

EJEMPLO 6

Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxycarbonil-4 α -acetoxi-7 β -azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona { el compuesto cis representado por la fórmula general (I) donde X es N₃, R₁ es H, R₂ es OCOCH₃ y R₃ es tBu, representado por la fórmula general (Id) donde X₁ es N₃, R₂₃ es OCOCH₃ y R₃ es tBu y representado por la siguiente fórmula:



Se disuelven 75 mg (0,219 milimoles) de la (+)-cis-2-ter-butiloxycarbonil-4-bromo-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona { el compuesto cis representado por la fórmula general (Ic) donde X₁ es N₃, R₂₂ es Br y R₃ es tBu } obtenida en el Ejemplo 4 en 2 ml de ácido acético. Protegiendo el sistema reaccionante de la luz, se agregan a la solución 39,4 mg (0,241 milimoles) de acetato de plata y la mezcla se agita durante 2 horas y 20 minutos. La mezcla de reacción se somete a filtración y se concentra a presión reducida para obtener un producto acetoxi crudo del compuesto deseado. El producto se carga en una columna rellena con 3,5 g de gel de sílice y la elución se realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y acetato de etilo (3,5:1) para obtener 51 mg de un producto oleoso. El producto se identifica mediante las siguientes propiedades como el compuesto cis deseado, representado por la fórmula general (Id) donde X₁ es N₃,

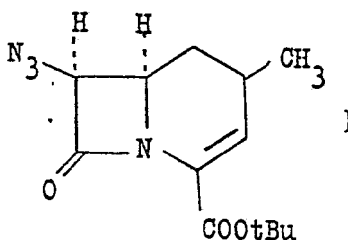
1 R_{23} es OCOCH_3 y R_3 es tBu. Rendimiento: 72,1 %.

IR (CHCl_3) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2130, 1790, 1750, 1730 (hombro), 1635

5 RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,21 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,42 (1H, m),
5,01 (1H, d, $J = 5$ Hz), 3,95 (1H, m),
2,02 (3H, s), 2,6-1,7 (2H, m), 1,53
(9H, s).

EJEMPLO 7

Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxycarbonil-4-metil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona { el compuesto cis representado por la fórmula general (I) donde X es N_3 , R_1 es H, R_2 es CH_3 y R_3 es tBu, representado por la fórmula general (Ia) donde X_1 es N_3 , R_{21} es CH_3 y R_{31} es tBu y representado por la siguiente fórmula:



20 Este compuesto se obtiene de acuerdo con los siguientes procedimientos 1) y 2).

1) Preparación del éster ter-butílico del ácido: 2-[4-(2-metil-3-butenil)-3-azido-2-oxoazetidín-1-il]-2-dietilfosfonoacético [el compuesto representado por la fórmula general (VI) donde X_1 es N_3 , R_{21} es CH_3 y R_{31} es tBu]:

25 Se disuelven 2,13 g (8 milimoles) de α -aminodietilfosfonoacetato de ter-butilo {el compuesto representado por la fórmula general (III) donde R_{31} es tBu} en 80 ml de éter anhidro y se agregan con agitación 902 mg (9,2 milimoles) de 3-metil-4-pental. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y se añaden 900 mg de tamices mole-

30

1 culares 4A y 700 mg de sulfato magnésico. Después de agitar
 durante hora y media, la mezcla de reacción se somete a fil-
 tración a presión reducida. El filtrado resultante se concen-
5 tra para obtener un producto oleoso amarillo pálido. Se agre-
 gan 30 ml de benceno anhidro al producto y la solución re-
 sultante se concentra de nuevo para obtener 2,82 g de un pro-
 ducto oleoso. La presencia de una base de Schiff en el pro-
 ducto es confirmada por espectroscopía de RMN. El producto
10 oleoso se disuelven en 56 ml de ciclohexano seco y 56 ml
 de benceno anhidro y se agregan 900 mg de tamices molecula-
 res 4A y 1,67 ml (12 milimoles) de trietilamina. A la mezcla
 se agregan gota a gota 1,43 g (12 milimoles) de cloruro de
 azidoacetilo disueltos en 56 ml de ciclohexano seco, a lo
15 largo de hora y media a la temperatura ambiente y agitando.
 La mezcla se agita durante 30 minutos más y se agregan 30 ml
 de benceno. La mezcla se transfiere a un embudo separador y
 se lava con 30 ml de ácido cítrico al 10 %, 30 ml de solu-
 ción saturada de cloruro sódico, 30 ml de bicarbonato sódico
20 saturado y 30 ml de solución saturada de cloruro sódico,
 por este orden. La solución resultante se seca con sulfato
 sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obte-
 ner 2,8 g de un producto oleoso. La presencia de una mezcla
 de dos isómeros principales en el producto es confirmada por
25 cromatografía en capa fina {gel de sílice, n-hexano-acetato
 de etilo (1:1)}. El producto se carga en una columna relle-
 na de 300 g de gel de sílice y se eluye con una mezcla disol-
 vente de n-hexano y acetato de etilo (1:1) para obtener
 380 mg (rendimiento: 11,0 %) del isómero menos polar del
 compuesto deseado representado por la fórmula general (VI),
30 donde X es N₃, R₂₁ es CH₃ y R₃₁ es tBu, 570 mg (rendimiento:

1 16,7 %) del isómero más polar del compuesto deseado y 201 mg
(rendimiento: 5,8 %) de una mezcla de los dos isómeros.

5 Las propiedades de cada isómero están descritas a con-
tinuación. Mediante estos datos se determina que el isómero
más polar es el isómero cis del compuesto deseado.

Isómero menos polar:

IR(CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1770, 1745.

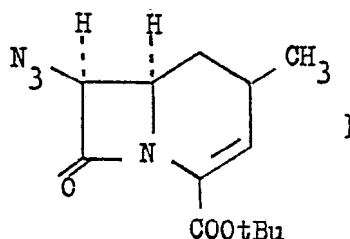
RMN(CDCl₃) δ (ppm): 5,40-6,10 (1H, m), 5,27-4,90 (2,5H, m)
4,68 (0,5H, d), 4,23 (6H, m), 2,60-1,77
(3H, m), 1,53 (9H, s), 1,37 (6H, t, J =
7,0 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,0 Hz).

Isómero más polar (compuesto cis):

IR(CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1765, 1745.

15 RMN(CDCl₃) δ (ppm): 5,45-6,13 (1H, m), 4,83-5,20 (2,5H, m),
4,67 (0,5H, d), 3,97-4,45 (6H, m), 1,77-
2,55 (3H, m), 1,50 (9H, s), 1,33 (6H,
t), 1,08 (3H, d).

20 2) Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-4-metil-
7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona { el compuesto cis
representado por la fórmula general (I) donde X es N₃, R₁ es
H, R₂ es CH₃ y R₃ es tBu, representado por la fórmula gene-
ral (Ia) donde X₁ es N₃, R₂₁ es CH₃ y R₃₁ es tBu y represen-
tado por la siguiente fórmula:



30 Se disuelven 240 mg (0,56 milimoles) del éster ter-bu-
tílico del ácido (+)-cis-2-[4-(2-metil-3-butenil)-3-azido-2-

1 oxoazetidín-1-il]-2-dietilfosfonoacético, obtenido en el
Ejemplo 7-1), en 6,6 ml de dioxano y 2 ml de agua desioni-
zada. Se agregan 20 mg de tetróxido de osmio y la mezcla se
5 agita durante 10 minutos. Se añaden poco a poco 390 mg (1,82
milimoles) de peryodato sódico en polvo a la solución
reaccionante de color negro, a lo largo de 30 minutos. Des-
pués de agitar durante 40 minutos, la solución se somete a
tres extracciones con 30 ml de éter cada vez y se combinan
10 los extractos. Los extractos combinados se lavan con solución
saturada de cloruro sódico, se secan con cloruro sódico anhi-
dro y se concentran para obtener 230 mg de un producto oleo-
so. Este se carga en una columna rellena de 6 g de gel de
sílice y la elución se realiza con una mezcla disolvente de
15 benceno y acetato de etilo (1:2). Las fracciones que dan
reacción positiva con la 2,4-dinitrofenilhidrazina se com-
binan y concentran para obtener 185 mg de un producto oleo-
so que es el compuesto cis del aldehído representado por la
fórmula general (VII) donde X_1 es N_3 , R_{21} es CH_3 y R_{31} es
20 tBu. El producto se disuelve inmediatamente en 8 ml de ac-
tonitrilo anhidro y se agregan a la solución 21,6 mg (0,45
milimoles) de hidruro sódico al 50 %, en una corriente de
nitrógeno y agitando a la temperatura ambiente. Después de
agitar durante 30 minutos, la solución se vierte en 15 ml
25 de una solución acuosa de ácido acético al 2 % y la solución
mezclada se somete a extracción dos veces con 20 ml de éter.
Las capas etéreas se lavan con una solución saturada de clo-
ruro sódico, se secan con cloruro sódico anhidro y se concen-
tran a presión reducida para obtener un producto oleoso. Es-
te último se identifica como el producto crudo del compues-
30 to cis deseado representado por la fórmula general (I) donde

1 X es N₃, R₁ es H, R₂ es CH₃ y R₃ es tBu. El producto oleoso
se carga en una columna rellena de 20 g de gel de sílice y
la elución se lleva a cabo con una mezcla disolvente de n-
5 hexano y acetato de etilo (3,5:1 en volumen). Se obtienen
70 mg del compuesto deseado en forma de producto oleoso in-
coloro que cristaliza al permanecer en reposo.

Las propiedades del producto están descritas a conti-
nuación. Rendimiento: 48,1 %.

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1784, 1715, 1623

10 RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,30 (4/5H, d, J = 5,1 Hz), 6,10
(1/5H, d, J = 2,7 Hz), 4,98 (4/5H, d,
J = 5,0 Hz), 4,89 (1/5H, d, J = 5,0 Hz),
3,60-3,90 (1H, m), 2,65 (1H, m), 1,70-
15 1,80 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,20 (3/5H,
d, J = 8,0 Hz), 1,13 (12/5H, d, J = 8,0 Hz).

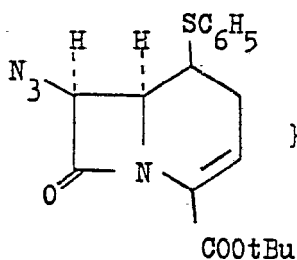
Los cristales obtenidos se identifican como mezcla de
los isómeros 4 α -metilo y 4 β -metilo en una relación de 4:1
aproximadamente, mediante los valores del RMN antes mencio-
nados.

20

EJEMPLO 8

Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-5-fenil-
tio-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona { el compues-
to cis representado por la fórmula general (I) donde X es
25 N₃, R₁ es SC₆H₅, R₂ es H y R₃ es tBu, representado por la
fórmula general (Ib) donde X₁ es N₃, R₁₁ es SC₆H₅ y R₃₁
es tBu y representado por la siguiente fórmula:

30



1 Este compuesto se obtiene por los siguientes procedi-
mientos 1) a 4).

1) Preparación del Compuesto (XIV') {la base de Schiff
representada por la fórmula general (XIV) donde R' es CH₃
5 y R₃₁ es tBu}.

Se disuelven 1,08 g (4 milimoles) de α-aminodietilfos-
fonoacetato de ter-butilo {el compuesto representado por la
fórmula general (III) donde R₃₁ es tBu} en 100 ml de cloruro
de metileno anhidro y se añaden 580 mg (4,4 milimoles) de
10 4,4-dimetoxi-trans-2-butenal representado por la fórmula
general (XIII) donde R' es CH₃, disueltos en 20 ml de clo-
ruro de metileno anhidro. La mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente durante una hora. Se agregan 600 mg de sulfa-
to magnésico anhidro a la mezcla y la solución resultante
15 se agita durante 1 hora más. La solución reaccionante se
somete a filtración a presión reducida y el cloruro de me-
tileno se evapora a presión reducida para dar 1,63 g de
un producto oleoso. Rendimiento: 100 %.

El producto se identifica como la base de Schiff del
20 compuesto deseado representado por la fórmula general
(XIV), donde R' es CH₃ y R₃₁ es tBu, mediante las propieda-
des descritas a continuación:

RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,00 (1H, d-d), 6,67 (1H, d-d),
4,93 (1H, d), 3,97-4,33 (4H, m),
25 3,33 (6H, s), 1,50 (9H, s), 1,33
(6H, t).

Espectro de masas (m/e): 380 (M + 1).

2) Preparación del Compuesto (XV') {el acetal repre-
sentado por la fórmula general (XV) donde X₁ es N₃, R' es
30 CH₃ y R₃₁ es tBu} y Compuesto (XVI') {el aldehído represen-

1 tado por la fórmula general (XVI) donde X_1 es N_3 y R_{31} es tBu}.

5 Se disuelven 1,6 g (4,2 milimoles) de la base de Schiff [Compuesto (XIV')] obtenida en el Ejemplo 8-1) en 30 ml de benceno anhidro y 30 ml de ciclohexano anhidro y se añaden 0,84 ml (7 milimoles) de trietilamina anhidra. A la mezcla se añaden gota a gota 580 mg (4,8 milimoles) de cloruro de azidoacetilo disueltos en 40 ml de ciclohexano a la temperatura ambiente, a lo largo de hora y media aproximadamente.

10 La mezcla se continúa agitando a la temperatura ambiente durante una hora. Se agrega benceno a la solución reaccionante y la mezcla se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La solución resultante se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener 1,88 g de un producto crudo. Este producto se carga en una columna rellena de 90 g de gel de sílice y la elución se realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y acetato de etilo (1:2). Se obtienen 550 mg (28,2 %) del Compuesto (XV') y 220 mg (11,3 %) del Compuesto (XVI').

15 Las propiedades del acetal y del aldehído obtenidos son las siguientes.

Compuesto acetal

25 RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 5,83-6,07 (2H, m), 4,50-5,00 (3H, m), 4,23 (4H, q), 3,33 (6H, s), 1,50 (9H, s), 1,37 (6H, t).

IR ($CHCl_3$) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$: 2120, 1780, 1745.

Compuesto aldehído

30 IR ($CHCl_3$) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$: 2120, 1785, 1750, 1700.

RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 9,62 (1H, d), 7,00 (1H, d-d, J = 8

1 Hz, 15 Hz), 6,26 (1H, d-d, J = 7 Hz, 15 Hz),
4,84 (1H, d, J = 24 Hz), 4,80-5,02 (2H, m),
4,16 (4H, m), 1,46 (9H, s), 1,26 (6H, d-t).

Espectro de masas (m/e): 417 (M + 1).

5 El aldehído puede ser producido de la siguiente manera,
empleando el acetal como material de partida. Se disuelven
520 mg (1,13 milimoles) del acetal [el compuesto representa-
do por la fórmula general (XV) donde X₁ es N₃, R' es CH₃ y
R₃₁ es tBu], obtenido en el Ejemplo 8-2), en 10 ml de acetona
10 y se agregan 50 mg de monohidrato de p-toluensulfonato. La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y
45 minutos. A la solución reaccionante se agregan 20 ml de
acetato de etilo y la mezcla se lava con una solución acuosa
de bicarbonato sódico al 5 % y una solución acuosa saturada
15 de cloruro sódico. La solución resultante se seca sobre sul-
fato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para
obtener 430 mg (91,8 %) del aldehído [Compuesto (XVI')].

3) Preparación del Compuesto (XVII') [el compuesto tio-
fenílico representado por la fórmula general (XVII) donde
20 X₁ es N₃, R₁₁ es SC₆H₅ y R₃₁ es tBu].

Se agregan 120 mg de hidruro sódico al 50 % (2,5 mili-
moles) a una mezcla de 970 mg (8,8 milimoles) de tiofenol y
6,5 ml de etanol absoluto. Una vez completada la reacción
con hidruro sódico, se enfría la solución a una temperatura
25 de -78°C en un baño de hielo seco y metanol y se añaden go-
ta a gota, a lo largo de 15 minutos, 920 mg (2,2 milimoles)
del aldehído [Compuesto (XVI')] obtenido como se ha descri-
to antes, disueltos en 6,5 ml de etanol.

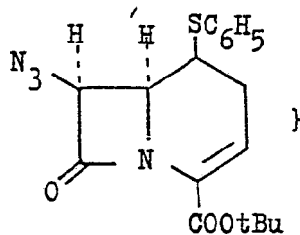
30 La mezcla se agita a una temperatura comprendida entre
-78 y -20°C durante 2 horas. Se agregan ácido acético y agua

1 a la mezcla para elevar la temperatura hasta la ambiente. La
solución se somete a extracción con éter y la capa etérea
se lava con solución saturada de cloruro sódico. La solución
5 resultante se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra
a presión reducida para obtener 1,12 g de un producto oleoso.
El producto se carga en una columna rellena de 60 g de gel
de sílice y la elución se realiza con una mezcla disolvente
de n-hexano y acetato de etilo (2:1). Se obtienen 470 mg
10 (40,4 %) del compuesto tiofenílico [el compuesto tiofenílico
representado por la fórmula general (XVII) donde X_1 es N_3 ,
 R_{11} es SC_6H_5 y R_{31} es tBu]. Las propiedades del producto
están descritas a continuación:

IR ($CHCl_3$) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$: 2120, 1780, 1735.

Espectro de masas (m/e): 526 (M^+).

15 4) Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-5-
feniltio-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona (el com-
puesto cis representado por la fórmula general (Ib) donde
 X_1 es N_3 , R_{11} es SC_6H_5 y R_{31} es tBu y representado por la
siguiente fórmula:



25 Se disuelven 470 mg (0,89 milimoles) del compuesto
tiofenílico [Compuesto (XVII')], obtenido en el Ejemplo 8-3),
en 14 ml de dimetoxietano anhidro y se agregan 47 mg (0,98
milimoles) de hidruro sódico al 50 %. La mezcla se agita
a la temperatura ambiente durante 3 horas y media y se le
30 agrega éter. Se lava la mezcla con solución acuosa saturada

1 de cloruro amónico y solución saturada de cloruro sódico y
se seca con sulfato sódico anhidro. La solución resultante
se concentra a presión reducida para obtener 340 mg de un
producto oleoso que es una mezcla de estereoisómeros en la
5 posición 5 del compuesto deseado. El producto oleoso se car-
ga en una columna rellena con 15 g de gel de sílice y la elu-
ción se realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y ace-
tato de etilo (4:1 en volumen) para obtener dos tipos de
isómeros. Estos isómeros tienen las siguientes propiedades
10 y son identificados como isómero menos polar (la configura-
ción del protón en la posición 5 es igual a la de los pro-
tones de las posiciones 6 y 7) del compuesto deseado (el
compuesto cis representado por la fórmula general (Ib) don-
de X_1 es N_3 , R_{11} es SC_6H_5 y R_{31} es tBu) y el isómero más po-
15 lar (la configuración del protón en la posición 5 es la in-
versa de la de los protones de las posiciones 6 y 7).

Isómero menos polar A: 80 mg (rendimiento: 9,7 % a partir
del Compuesto (XVI')).

20 IR ($CHCl_3$) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$: 2130, 1790, 1725, 1640.

RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,24-7,56 (5H, m), 6,21 (1H, d-d,
J = 3,0, 5,5 Hz), 5,06 (1H, d, J =
5 Hz), 3,65 (1H, d-d, J = 5, 11 Hz),
3,19 (1H, d-d-d, J = 5,5, 11, 11 Hz),
2,74 (1H, d-d-d, J = 5,5, 5,5, 19 Hz),
25 2,29 (1H, d-d-d, J = 3, 11, 19 Hz),
1,50 (s, 9H).

Espectro de masas (m/e): 372 (M^+).

Isómero más polar B: 125 mg (rendimiento 15,2 % a partir del
Compuesto (XVI')).

30 IR ($CHCl_3$) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$: 2120, 1790, 1720, 1630.

1 Espectro de masas, (m/e): 372 (M^+).

5 RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,20-7,52 (5H, m), 6,12 (1H, d-d, $J = 3,5, 4,5$ Hz), 4,98 (1H, d, $J = 5$ Hz), 3,99 (1H, d-d, $J = 2,5, 5,0$ Hz), 3,82 (1H, m), 2,58-2,70 (2H, m), 1,54 (9H, s).

El isómero menos polar también puede ser producido por el siguiente método.

10 Se agregan 56 mg de una dispersión de hidruro sódico al 50 % en aceite (1,16 milimoles) a una mezcla de 440 mg (4 milimoles) de tiofénol y 3 ml de etanol absoluto. Una vez completada la reacción del hidruro sódico, la mezcla se enfría a una temperatura de $-75^\circ C$ en un baño de hielo seco y metanol. Se añaden gota a gota a la mezcla 440 mg (1,06 milimoles) del aldehído [Compuesto (XVI')] que se obtiene como en el Ejemplo 8-2), disueltos en 3 ml de etanol. La mezcla se agita a una temperatura de $-75^\circ C$ durante 50 minutos y se le agregan agua y ácido acético para elevar la temperatura hasta la ambiente. La solución resultante se somete a extracción con éter. Después de lavar con solución saturada de cloruro sódico, los extractos se secan con sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora para obtener 595 mg de un producto crudo. El producto se disuelve en 15 ml de dimetoxietano anhidro y se agregan 53 mg (1,1 milimoles) de hidruro sódico al 50 %. La solución se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y 45 minutos y se agrega éter. Después de lavar con solución acuosa saturada de cloruro amónico y solución saturada de cloruro sódico, la solución se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener 410 mg de un producto oleoso. El pro-

15

20

25

30

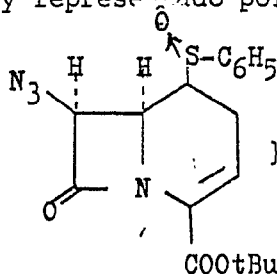
1 ducto se carga en una columna rellena de 16 g de gel de sílice y la elución se realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y acetato de etilo (4:1 en volumen). Se obtienen 100 mg (25,4 %) del isómero menos polar deseado.

5 Las propiedades del producto concuerdan con las del isómero menos polar antes mencionado. En este caso, no se obtiene nada de isómero más polar.

EJEMPLO 9

10 Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-5-fenilsulfinil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona (el compuesto cis representado por la fórmula general (1) donde X es N₃, R₁ es S-C₆H₅, R₂ es H y R₃ es tBu, representado

15 por la fórmula general (Ie) donde X₁ es N₃, R₁₂ es C₆H₅, Y es S y R₃ es tBu y representado por la siguiente fórmula:



20 Se disuelven 110 mg (0,296 milimoles) de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-5-feniltio-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, que es el isómero menos polar obtenido en el

25 Ejemplo 8, en 8 ml de metanol y 0,8 ml de benceno y se añaden 140 mg (0,655 milimoles) de peryodato sódico acuoso. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 60 horas.

30 Se agrega agua a la mezcla de reacción y después se agregan 15 ml de cloruro de metileno para realizar la extracción. La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener 105 mg

1 de un producto oleoso. Basándose en los siguientes datos,
se identifica el producto como (+)-cis-2-ter-butiloxicarbo-
nil-5-fenilsulfinil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-
5 ona que es una mezcla de dos estereoisómeros sobre el átomo de azufre en una proporción de 1:1.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2130, 1790, 1725, 1640, 1050.

RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,55 (5H, m), 6,30 (1H, m), 5,27
(0,5H, d, J = 5 Hz), 4,78 (0,5H, d,
J = 5 Hz), 4,07 (1H, d-d, J = 5, 10
10 Hz), 2,40-3,00 (2H, m).

EJEMPLO 10

Preparación de (+)-cis-2-carboxi-7-amino-1-azabicyclo
[4,2,0]oct-2-en-8-ona [el compuesto amino representado por
la fórmula general (I) donde X es NH₂ y R₁, R₂ y R₃ son
15 H y representado por la fórmula general (Ih) donde R₁, R₂
y R₃ son H].

Se disuelven 91 mg de (+)-cis-2-carboxi-7-azido-1-aza-
bicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona [el compuesto representado
por la fórmula general (If) donde X es N₃, R₂ es H y R₁ es
20 H], obtenido en el Ejemplo 3, en 6,5 ml de etanol y se agregan
26 mg de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se agita
a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica en co-
rriente de hidrógeno, durante 2 horas. Se somete la mezcla
a filtración para separar el catalizador y el filtrado se
25 concentra a presión reducida. El concentrado se disuelve
de nuevo en 10 ml de metanol y se agregan 26 mg de paladio
al 10 % en carbón. La mezcla se somete a reducción catalí-
tica a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica
durante 3 horas y 50 minutos y después se filtra empleando
30 un auxiliar de filtración, Hyflo Super Cel. El filtrado se

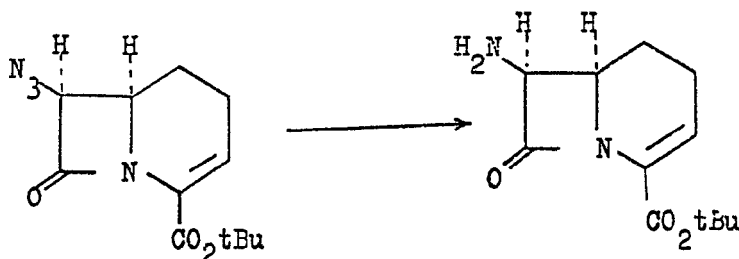
1 concentra a presión reducida para obtener 88 mg (100 %) de un producto semisólido. El producto se identifica como el compuesto amino deseado basándose en los siguientes datos.

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3450, 2950, 1770, 1650.

5

EJEMPLO 11

Preparación de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



15 Se disuelven 178 mg (0,67 milimoles) de (+)-cis-7-azido-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida en el Ejemplo 1, en 10 ml de etanol y se agregan 25 mg de paladio al 10 % en carbón (catalizador). La mezcla se agita a la temperatura ambiente en corriente de hidrógeno durante 50 minutos. La solución reaccionante se filtra para separar el catalizador y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener el compuesto deseado en forma de producto oleoso amarillo.

20

Cantidad obtenida de producto: 159,5 mg.

Rendimiento: 100 %.

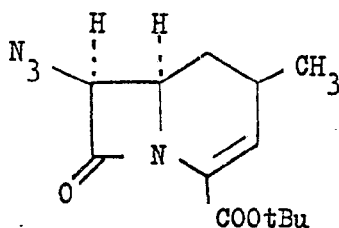
IR (CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1775, 1725, 1640.

25

RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,27 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,2-3,1 (m, 3H), 2,6-1,7 (m, 4H), 1,5 (s, 9H).

EJEMPLO 12

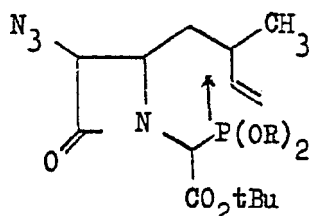
30 Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxycarbonil-4-metil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, representada por la siguiente fórmula:



Este compuesto se obtiene por los siguientes procedimientos 1) y 2).

1) Preparación del éster ter-butílico del ácido 2-[4-(2-metil-3-butenil)-3-azido-2-oxoazetidín-1-il]-2-dietilfosfonacético:

10



Se disuelven 2,13 g (8 milimoles) de α -aminodietilfosfonacetato de ter-butilo en 80 ml de éter absoluto y se agregan con agitación 902 mg (9,2 milimoles) de 3-metil-4-pental. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora y se añaden 900 mg de tamices moleculares 4A y 700 mg de sulfato magnésico. La mezcla se agita durante hora y media y se somete a filtración a presión reducida. El filtrado se concentra para obtener un producto oleoso amarillo pálido. Al producto se agregan 30 ml de benceno anhidro y la mezcla se concentra de nuevo para obtener 2,82 g de un producto oleoso. La presencia de una base de Schiff se confirma por el espectro de RMN. El producto oleoso se disuelve en 56 ml de ciclohexano seco y 56 ml de benceno anhidro y se agregan 900 mg de tamices moleculares 4A y 1,67 ml (12 milimoles) de trietilamina. Se agregan gota a gota

20

25

30

1 1,43 g (12 milimoles) de cloruro de azidoacetilo disueltos
en 56 ml de ciclohexano seco a la mezcla agitada a la tempe-
ratura ambiente, a lo largo de hora y media, y la mezcla se
5 agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se pasa a un
embudo separador junto con 30 ml de benceno. La capa bencé-
nica se lava con 30 ml de cada uno de los siguientes disol-
ventes: ácido cítrico al 10 %, solución saturada de cloruro
sódico, solución saturada de bicarbonato sódico y solución
10 saturada de cloruro sódico. La solución resultante se seca
con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida
para obtener 2,8 g de un producto oleoso. La presencia de
dos isómeros en el producto se detecta por cromatografía en
capa fina (gel de sílice, n-hexano y acetato de etilo (1:1)).
15 El producto se carga en una columna rellena de 300 g de gel
de sílice y la elución se realiza con n-hexano y acetato de
etilo (1:1). Se obtienen 380 mg del isómero menos polar (ren-
dimiento: 11,0 %) del compuesto deseado, 570 mg (rendimiento:
16,7 %) del isómero más polar y 201 mg (rendimiento: 5,8 %)
de una mezcla de los dos isómeros.

20 Las propiedades de cada isómero están indicadas a conti-
nuación. El isómero más polar es el identificado como el
isómero cis del compuesto deseado.

Isómero menos polar (isómero trans):

25 IR (CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1770, 1745.

RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,40-6,10 (1H, m), 5,27-4,90 (2,5H,
m), 4,68 (0,5H, d), 4,23 (6H, m), 2,60-
1,77 (3H, m), 1,53 (9H, s), 1,37 (6H,
t, J = 7,0 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,0 Hz).

30 Isómero más polar (isómero cis):

IR (CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1765, 1745.

1 RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,45-6,13 (1H, m), 4,83-5,20 (2,5H,
m), 4,67 (0,5H, d), 3,97-4,45 (6H,
m), 1,77-2,55 (3H, m), 1,50 (9H, s),
1,33 (6H, t), 1,08 (3H, d).

5 (2) Preparación de (+)-cis-7-azido-2-ter-butiloxicarbo-
nil-4-metil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona. Se
disuelven 240 mg (0,56 milimoles) del éster ter-butílico del
ácido (+)-cis-2-[4-(2-metil-3-butenil)-3-azido-2-oxoazetidín-
1-il]-2-dietilfosfonoacético obtenido en el Ejemplo 12-1),
10 en 6,6 ml de dioxano y 2 ml de agua desionizada y se agre-
gan 20 mg de tetróxido de osmio. La mezcla se agita durante
10 minutos y se agregan poco a poco 390 mg (1,82 milimoles)
de peryodato sódico en polvo a la mezcla de reacción negra
15 a lo largo de 30 minutos. Después de agitar durante 40 minu-
tos, la solución reaccionante se somete tres veces a extrac-
ción con 30 ml de éter. Las capas etéreas extraídas se combi-
nan, se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se
secan con sulfato sódico anhidro y se concentran para obte-
ner 230 mg de un producto oleoso. Este último se carga en
20 una columna rellena con 6 g de gel de sílice y se realiza
la elución con una mezcla disolvente de benceno y acetato
de etilo (1:2). Las fracciones que dan reacción positiva
con la 2,4-dinitrofenilhidrazina se combinan y concentran
para obtener 185 mg de un producto oleoso, que es el aldehi-
do del compuesto deseado. El producto se disuelve inmediata-
mente en 8 ml de acetonitrilo anhidro y se agregan 21,6 mg
25 (0,45 milimoles) de hidruro sódico al 50 %, a la temperatu-
ra ambiente y agitando en corriente de nitrógeno. Después de
agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vierte
30 en 15 ml de solución acuosa de ácido acético al 2 % y la mez-

1 cla se extrae dos veces con 20 ml de éter. Las capas etéreas
obtenidas se lavan con solución saturada de cloruro sódico,
se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a pre-
5 sión reducida para obtener un producto oleoso. El producto
se carga en una columna rellena con 20 g de gel de sílice
y la elución se realiza con una mezcla disolvente de n-hexa-
no y acetato de etilo (3,5:1 en volumen). Se obtienen 70 mg
del producto deseado en forma de producto oleoso incoloro
con un rendimiento del 48,1 %. El producto cristaliza al per-
10 manecer en reposo. Las propiedades del producto son las si-
guientes:

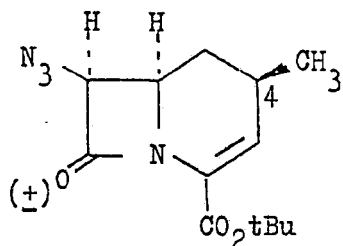
IR (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1784, 1715, 1623.

RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6,30 (4/5H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,10
15 1/5H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,98 (4/5H, d,
 $J = 5,0$ Hz), 4,89 (1/5H, d, $J = 5,0$ Hz),
3,60-3,90 (1H, m), 2,65 (1H, m), 1,70-
1,80 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,20 (3/5H,
d, $J = 8,0$ Hz), 1,13 (12/5H, d, $J = 8,0$
20 Hz).

Basándose en los valores del RMN, los cristales obteni-
dos se identifican como una mezcla del isómero 4 α -metilo y el
isómero 4 β -metilo, en una relación de 4:1 aproximadamente.
Los compuestos pueden ser preparados por cromatografía en
25 gel de sílice empleando una mezcla disolvente de n-hexano y
acetato de etilo (3:1). El isómero más polar corresponde al
isómero 4 β -CH₃, es decir, la (+)-cis-7 β -azido-4 β -metil-2-ter-
butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona y el isó-
mero menos polar corresponde al isómero 4 α -CH₃. Tienen res-
pectivamente las siguientes propiedades.

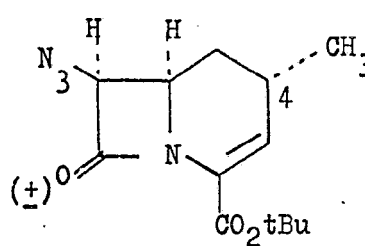
30

1



5

4 β -CH₃ isómero



4 α -CH₃ isómero

Isómero 4 β -CH₃:

Punto de fusión: 84,0-86,5°C

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2135, 1783, 1715, 1622.

10

RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,13 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,90 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,93-3,73 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,16-1,75 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,20 (3H, d, J = 6,0 Hz).

Isómero 4 α -CH₃:

15

Punto de fusión: 82,0-84,0°C

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1790, 1721, 1630.

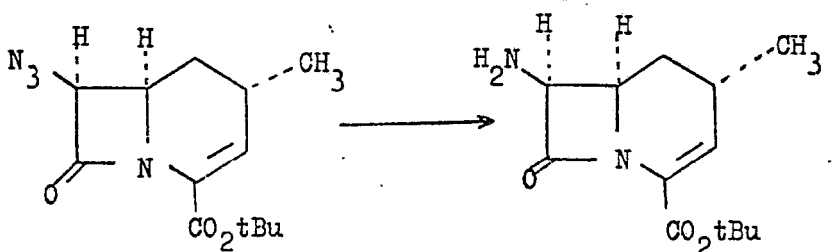
20

RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,33 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,00 (1H, d, J = 5,5 Hz), 3,89-3,68 (1H, m), 2,66 (1H, m), 1,82-1,57 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz).

EJEMPLO 3

Preparación de (+)-cis-7 β -amino-4 α -metil-2-ter-butiloxi carbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

25



30

Se disuelven 255 mg (0,67 milimoles) de la (+)-cis-7 β -azido-4 α -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-

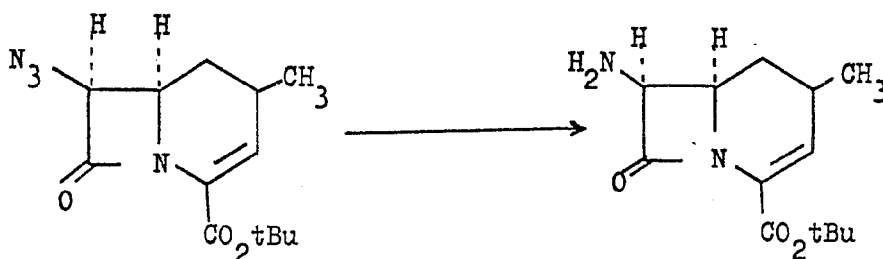
1 2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 12-2), como isómero menos
polar, en 10 ml de etanol y se agregan 100 mg de paladio al
10 % en carbón. La mezcla se somete a hidrogenación catalíti
ca durante hora y media y a filtración para separar el cata-
5 lizador. Este último se lava con metanol. Se combinan el
filtrado y las aguas de lavado y se concentran a presión re-
ducida para obtener un producto oleoso amarillo pálido. El
producto se disuelve en 8 ml de acetato de etilo y la solu-
ción se somete a extracción cinco veces con 3 ml de ácido
10 cítrico al 10 %. La capa acuosa se ajusta a pH 6-7 con car-
bonato potásico para obtener una suspensión blanca. La sus-
pensión se extrae dos veces con 5 ml de acetato de etilo y
se lava con solución saturada de cloruro sódico. La mezcla
lavada s e seca con sulfato sódico anhidro para obtener
15 177 mg (76,6 %) de un producto oleoso.

IR(CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3400, 1770, 1720, 1630.

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 6,23 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,53 (1H,
d, J = 5,8 Hz), 3,93-3,47 (1H, m), 2,56
20 (1H, m), 1,92 (2H, ancho), 1,80-1,60
(2H, m), 1,50 (9H, s), 1,31 (3H, d,
J = 7,0 Hz).

EJEMPLO 14

Preparación de (+)-cis-7 β -amino-4 β -metil-2-ter-butil-
25 oxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



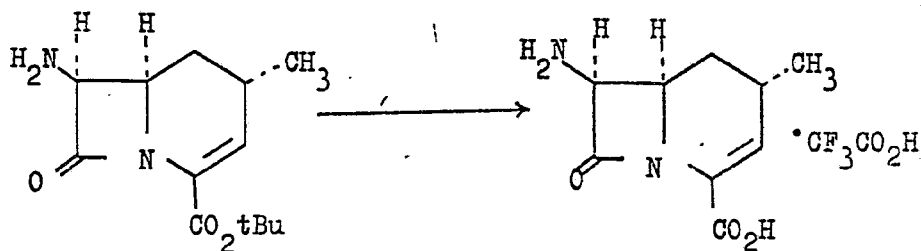
1 Se disuelven 655 mg (2,35 milimoles) de (+)-cis-7 β -azi-
do-4 β -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-
en-8-ona, obtenida en el Ejemplo 12-2) como isómero más po-
lar, en 6 ml de etanol y se agregan 0,79 ml (2,37 milimoles)
5 de HCl 3N. La mezcla se somete a hidrogenación con 200 mg
de paladio al 10 % en carbón, durante 70 minutos. Se agrega
metanol a la mezcla resultante para disolver la sal deposita-
da del compuesto deseado. El catalizador se separa por fil-
tración y el filtrado se concentra para obtener un producto
10 crudo. El producto se tritura bien con éter y se filtra. El
filtrado se seca para obtener 512 mg (75,4 %) del hidroclo-
ruro del compuesto deseado.

Punto de fusión: 216-221°C (desc.).

IR (KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3430, 2590, 1780, 1762, 1712, 1630.

EJEMPLO 15

Preparación del trifluoracetato de (+)-cis-7 β -amino-
4 α -metil-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



25 Se disuelven 196 mg (0,78 milimoles) de (+)-cis-7 β -ami-
no-4 α -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-
2-en-8-ona, obtenida en el Ejemplo 13, en 4,2 ml de dicloro-
metano anhidro y se añade a la solución a la temperatura
ambiente, con agitación, 1,8 ml de ácido trifluoracético.
Al cabo de hora y media, la mezcla se concentra a presión
30 reducida. El concentrado se somete a destilación azeotrópica
con benceno anhidro para obtener un producto oleoso. El pro-

ducto se tritura con éter y se filtra para obtener 167 mg (69,3 %) del compuesto deseado en polvo.

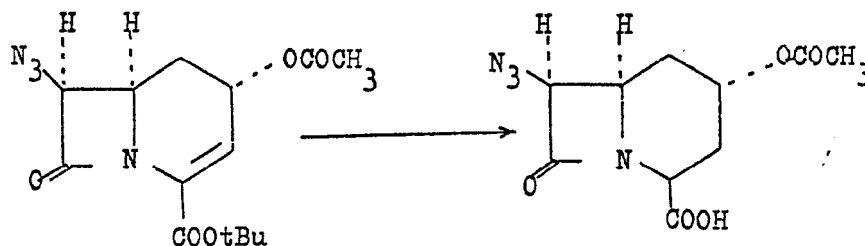
IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3460, 2980-2500, 1780, 1685, 1630.

RMP(D₂O, con DSS como patrón interno) δ (ppm): 6,77 (1H, d, J = 5,8 Hz), 5,00 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,10 (1H, m), 2,83 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,15 (3H, d, J = 8,0 Hz).

EJEMPLO 16

Preparación de ácido (+)-cis-7 β -amino-4 α -acetoxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico.

1) Preparación de ácido (+)-cis-7 β -azido-4 α -acetoxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:

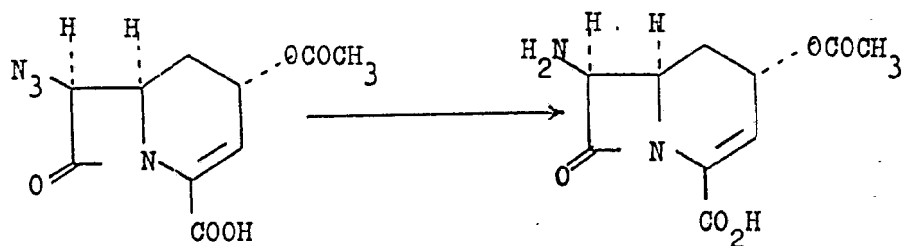


Se disuelven 179 mg de (+)-cis-7 β -azido-4 α -acetoxi-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida como en el Ejemplo 6, en 3 ml de cloruro de metileno y 3 ml de ácido trifluoracético. La solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra para obtener 145 mg del compuesto deseado en forma de polvo amarillo. Rendimiento: 100 %. Las propiedades del compuesto están indicadas a continuación:

IR(CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2130, 1790, 1715, 1445.

2) Preparación del ácido (+)-cis-7 β -amino-4 α -acetoxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:

1



5

Se disuelven 145 mg del ácido (+)-cis-7β-azido-4α-ace-
toxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico, obte-
nido como en el Ejemplo 6, en 14 ml de etanol y se agregan
40 mg de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se somete a
hidrogenación catalítica a la presión atmosférica, con agi-
tación, durante una hora. La mezcla de reacción se filtra
y el filtrado se concentra para obtener 126 mg del compues-
to deseado.

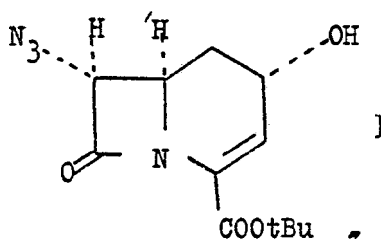
10

EJEMPLO 17

15

Preparación de (+)-cis-7β-azido-2-ter-butoxicarbonil-
4α-hidroxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona { el compuesto
cis representado por la fórmula general (I) donde X es N₃,
R₁ es H, R₂ es OH y R₃ es tBu:

20



25

Se disuelven 200 mg de (+)-cis-2-ter-butoxicarbonil-7-
azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida como en
el Ejemplo 1, en 8,8 ml de tetracloruro de carbono y 134,9
mg de N-bromosuccinimida y se agrega una cantidad catalíti-
ca de α,α'-azo-bis-isobutironitrilo. La mezcla se calienta
a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla
de reacción se diluye con 5 ml de cloroformo y se lava con

30

1 3 ml de agua y 3 ml de solución saturada de cloruro sódico.
Las aguas de lavado se secan con sulfato sódico anhidro y
se filtran. El filtrado se concentra para obtener un compues
5 to bromado oleoso que es el mismo producto oleoso del Ejem
plo 4. El producto se disuelve inmediatamente en 10 ml de
acetona y se agregan 50 mg de carbonato de plata y 50 μ l de
agua. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
10 minutos. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra
para obtener un producto crudo. El producto se carga en una
columna rellena con 20 g de gel de sílice y la elución se
realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y acetato de
etilo (2:1). Los eluatos se concentran para obtener 36,4 mg
del compuesto deseado en forma de cristales de color ama
rillo pálido. Rendimiento: 40,7 %.

15 Las propiedades de los cristales son las siguientes:

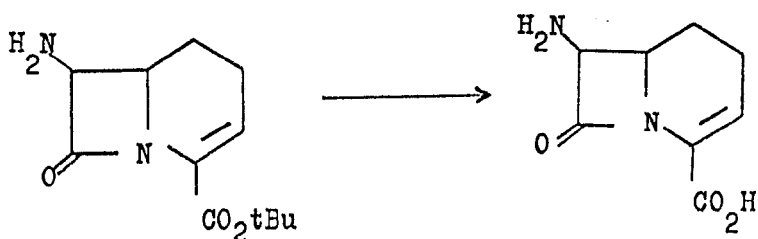
Punto de fusión: 100,0-101,0°C

IR(CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2130, 1790, 1635, 1630

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 6,30 (1H, d, J = 5 Hz), 5,03 (1H,
d, J = 5,2), 4,47 (1H, m), 3,93 (1H,
m), 3,20 (1H, ancha), 2,1-1,8 (2H, m),
1,55 (9H, s).

20 EJEMPLO 18

Preparación de (+)-cis-7-amino-2-carboxi-1-azabicyclo
25 [4,2,0]oct-2-en-8-ona.



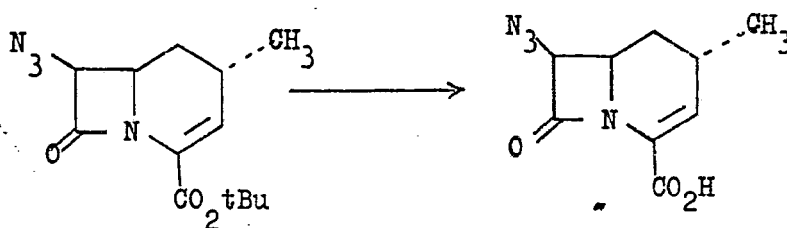
1 Se disuelven 300 mg de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxi-
carbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida en el
Ejemplo 11, en 3,0 ml de cloruro de metileno y se agregan
3,0 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se deja en reposo
5 a la temperatura ambiente durante una hora y 20 minutos. Se
concentra la mezcla de reacción y se agrega benceno al resi-
duo. La solución se concentra de nuevo para obtener 250 mg
del trifluoroacetato del compuesto deseado en forma de polvo
amarillo. Las propiedades del producto están indicadas a con-
10 tinuación.

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1780, 1680, 1630.

El trifluoroacetato anterior se disuelve en 2 ml de
agua y se ajusta a pH 7,0 con solución saturada de bicarbo-
nato sódico para formar cristales. Después se recuperan por
15 filtración 129 mg del compuesto deseado. Las propiedades del
producto concuerdan con las del producto del Ejemplo 10.

EJEMPLO 19

Preparación de (+)-cis-7 β -azido-2-carboxi-4 α -metil-1-
azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona



25 Se agregan 238 mg (0,703 milimoles) de (+)-cis-7 β -azi-
do-2-t-butiloxicarbonil-4 α -metil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-
en-8-ona, obtenida en el Ejemplo 12, a 4 ml de ácido trifluoro-
acético y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambien-
te durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentra a
30 25°C a presión reducida. El concentrado se somete a extrac-
ción con 5 ml de benceno seco dos veces. Después se disuelven

1 255 mg del producto oleoso obtenido en 5 ml de acetato de
etilo. La solución se extrae con 2 ml de carbonato potásico
al 10 % dos veces y la capa acuosa se ajusta a pH 3 aproxima-
5 damente con HCl 0,5N. La solución se extrae con 5 ml de ace-
tato de etilo dos veces y se seca sobre sulfato sódico anhi-
dro. El disolvente se separa por destilación a presión reduci-
da para obtener 166 mg del compuesto deseado en forma de pro-
ducto oleoso. Rendimiento: 83,8 %. El producto cristaliza al
permanecer en reposo.

10 Las propiedades del producto están indicadas a conti-
nuación.

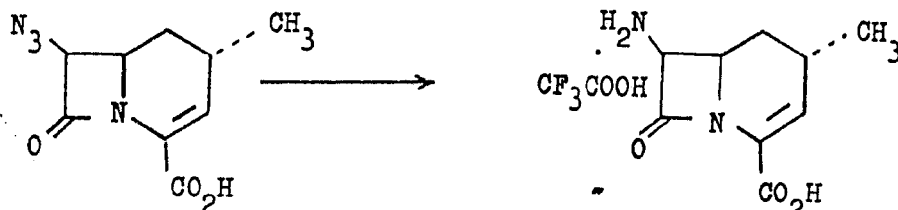
Punto de fusión: 121,5-123,0°C

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1769, 1750, 1716, 1630.

15 RMN (CD₃OD) δ (ppm): 6,47 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,22 (1H,
d, J = 5,0), 4,2-3,7 (1H, m), 2,3-
2,9 (1H, ancha), 1,11 (3H, d, J = 7,2).

EJEMPLO 20

20 Preparación del trifluoracetato de (+)-cis-7 β -amino-2-
carboxi-4 α -metil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona



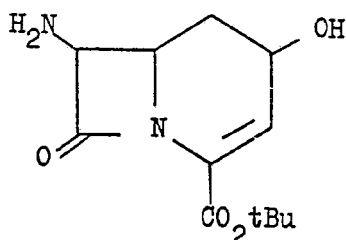
25 Se disuelven 200 mg de (+)-cis-7 β -azido-2-ter-butiloxi-
carbonil-4 α -metil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona en 2 ml
de agua y 2 ml de etanol, seguido de la adición de 75 mg de
paladio al 10 % en carbón. La mezcla se agita en una corrien-
te de hidrógeno gaseoso a la presión atmosférica. Al cabo
30 de 20 horas, la mezcla de reacción se filtra a presión redu-
cida. A la torta del filtro se agregan 2 ml de ácido trifluoro-

1 acético.

Después de separar el catalizador por filtración, el filtrado se concentra a presión reducida seguido de adición de 10 ml de éter seco. Los cristales formados se recuperan por filtración para obtener 120 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 43 %. Las propiedades del compuesto concuerdan con las del Ejemplo 15.

EJEMPLO 21

Preparación de (+)-cis-7β-amino-4α-hidroxi-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona.



Se disuelven 54,0 mg (0,19 milimoles) de la (+)-cis-7β-amino-4α-hidroxi-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 17 en 20 ml de etanol y se agregan 15 mg de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se agita en corriente de hidrógeno a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente durante hora y media. Se filtra la mezcla de reacción para separar el catalizador y el filtrado se concentra. El concentrado se somete a cromatografía en gel de sílice [5 g del gel de sílice, empleando una mezcla de cloroformo y metanol (4:1)]. Así se obtienen 21,7 mg del compuesto deseado en forma de vidrio amarillo.

Rendimiento: 44,3 %.

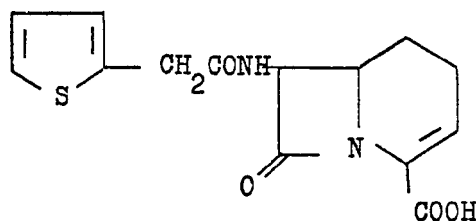
1 IR (CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3250-3400, 1775, 1730, 1635.

5 RMN(CDCl₃) δ (ppm): 6,28 (1H, d, J = 6,0), 4,62 (1H, d, J = 5,0), 4,47 (1H, m), 4,50-3,30 (1H, m), 2,52 (3H, ancha), 2,50-1,50 (2H, m), 1,53 (9H, s).

Los siguientes Ejemplos de Referencia ponen de manifiesto que los compuestos derivados del Compuesto (I) son productos útiles, con excelente actividad antimicrobiana.

10 EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Preparación de (+)-cis-2-carboxi-7-[2-(tiofen-2-il)acetilamino]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona representada por la siguiente fórmula:



20 Se disuelven 88 mg (0,489 milimoles) del compuesto amfínico obtenido en el Ejemplo 10 y representado por la fórmula general (I), donde X es NH₂ y R₁, R₂ y R₃ son H, en 2 ml de agua desionizada y 1 ml de acetona y se agregan 84 mg de bicarbonato sódico acuoso. A la mezcla se añaden gota a

25 gota y enfriando con hielo 78 mg de cloruro de 2-tienilacetilo disueltos en 0,5 ml de acetona. Después la mezcla se agita durante 30 minutos y se lava con acetato de etilo. La capa acuosa obtenida se ajusta a pH 2,0 con ácido clorhídrico. La suspensión blanca resultante se extrae tres veces con 5 ml de

30 acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con una

1 solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener un producto oleoso amarillo. El producto se carga en una columna rellena con 4,0 g de gel de sílice y se eluye con cloroformo. El jarabe obtenido se trata con cloroformo-etanol para obtener 30 mg de cristales. Los cristales se identifican como el compuesto deseado teniendo en cuenta las siguientes propiedades. Rendimiento: 20,1 %.

Punto de fusión: 181-183°C

10 IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1775, 1690, 1650, 1615.

RMN(CD₃OD) δ (ppm): 7,16-6,88 (3H, m), 6,18 (1H, t),
5,16 (1H, d, J = 5 Hz), 3,80 (1H, m),
3,37 (2H, s), 2,5-1,30 (4H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

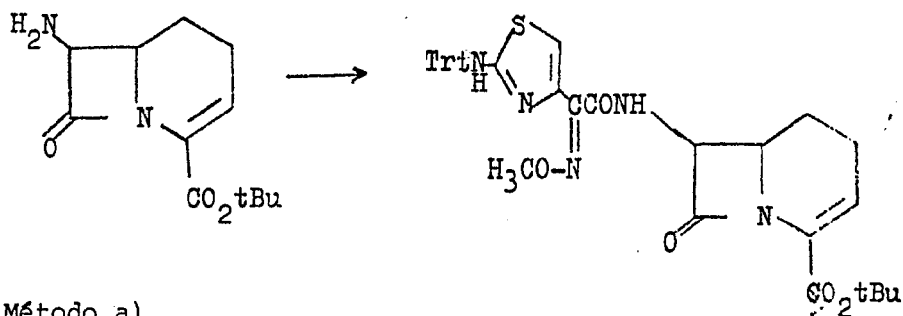
15 Las actividades antibacterianas de la (+)-cis-2-carboxi-7-[2-(tiofen-2-il)acetilamino]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 1 están indicadas a continuación. Se emplea el método de dilución en agar a pH 7,0.

20

<u>Microorganismo</u>	<u>CMI ($\mu\text{g/ml}$)</u>
Vibrio percolans KY4174	2
Erwinia aroides KY3241	1
Staphylococcus aureus KY4279	1
Escherichia coli AY4271	8
25 Bacillus subtilis KY4273	2
Proteus vulgaris KY4277	8
Shigella sonnei KY4281	8
Salmonella typhosa KY4278	1
30 Klebsiella pneumoniae KY4275	4

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Preparación de (+)-cis-7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiiminoacetamido]-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



Método a)

Se disuelven 73 mg (0,307 milimoles) de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida en el Ejemplo 11, y 135,9 mg (0,307 milimoles) de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiiminoacético en 2 ml de cloruro de metileno anhidro y se agregan, agitando y enfriando con hielo, 69,6 mg (0,307 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida disueltos en 1 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla se agita durante 3 horas y después se deja reaccionar a una temperatura de 10°C durante la noche. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa de fosfato al 1 %, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato magnésico y se concentra a presión reducida para obtener 257 mg de un producto crudo. El producto se purifica por cromatografía en columna con 12 g de gel de sílice y una mezcla disolvente de n-hexano y acetato de etilo (1:1) para obtener 73 mg (35,9 %) del compuesto deseado en forma de vidrio amarillo pálido.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1780, 1725, 1695 (hombro), 1690, 1635.

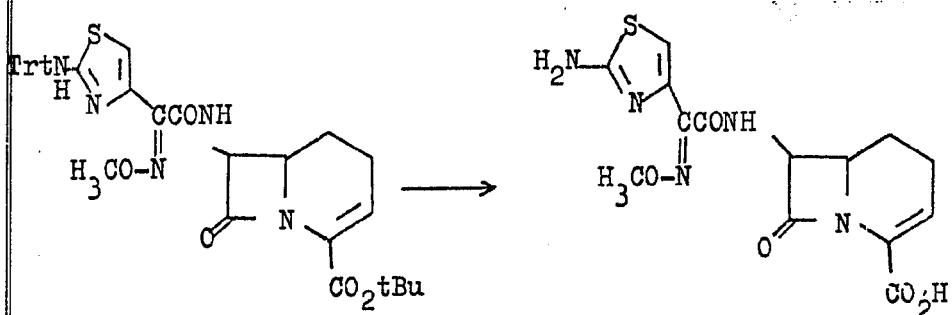
1 RMN(CDCl₃) δ (ppm): 8,48 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,25 (s,
15H), 6,30 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 5,35
(t, 1H, J = 6,4 Hz), 4,05 (s, 3H),
2,5-1,6 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

5 Método b)

Se disuelven 524,9 mg (1,18 milimoles) de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiiminoacético en 10 ml de tetrahidrofurano seco. A la solución se agregan 1,18 ml (1,18 milimoles) de N-metilmorfolina 1N en tetrahidrofurano y 1,18 ml (1,18 milimoles) de cloroforniato de isobutilo 1N en tetrahidrofurano, a una temperatura de -30°C y la mezcla se agita durante 40 minutos. Se agrega gota a gota a la mezcla anterior una solución de 235 mg (0,987 milimoles) de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona en 5 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla se deja reaccionar durante 30 minutos y se continúa agitando a 0°C durante 2 horas. Se agregan a la mezcla de reacción 10 ml de acetato de etilo y la mezcla se lava con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener 865 mg de un producto crudo. Por cromatografía en gel de sílice empleando 40 g de gel de acuerdo con el Método a), se obtienen 580 mg (87,5%) del compuesto deseado. Los espectros IR y RMN del producto concuerdan con los del compuesto preparado por el Método a).

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 4

30 Preparación de ácido (+)-cis-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiimino-acetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico



Se disuelven 550 mg (0,754 milimoles) de la (+)-cis-7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiimino-acetamido]-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 3 en una mezcla de 5 ml de ácido trifluoracético, 2,5 ml de cloruro de metileno anhidro y 2,5 ml de anisol. La solución se deja en reposo a 0°C durante 3 horas y 40 minutos y después se concentra a presión reducida. Al concentrado se añaden 5 ml de solución acuosa de ácido acético al 50 %. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y se concentra a presión reducida. El concentrado se tritura bien con éter y se filtra para obtener 244 mg de un producto crudo. El producto se purifica por cromatografía en columna con 10 ml de Diaion HP-10 y una mezcla disolvente de metanol y agua (2:5) para obtener 90 mg (32,7 %) de un polvo amarillo pálido.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1670, 1630.

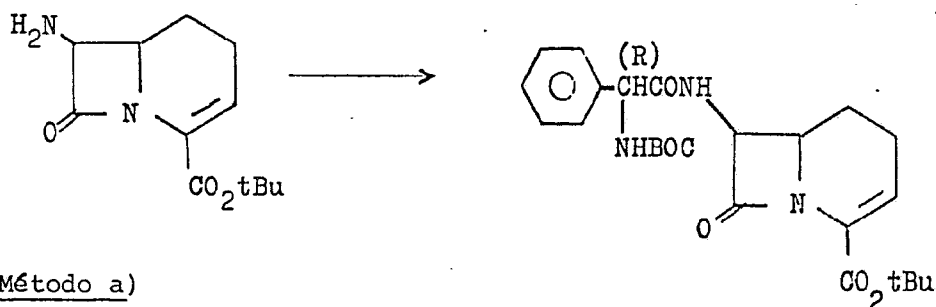
RMN(CD₃OD) δ (ppm): 7,47 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,51 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 4,05 (s, 3H), 4,33, 7 (m, 1H), 2,6-1,1 (m, 4H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

Preparación de (+)-cis-7-[2-(R)-2-fenil-2-ter-butiloxycarbonil-aminoacetamido]-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

1

5



Método a)

10

15

20

25

30

Se disuelven 81 mg (0,34 milimoles) de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona y 94,0 mg (0,34 milimoles) de (R)-N-ter-butiloxycarbonil-fenilglicina en 2 ml de cloruro de metileno anhidro. Se agrega una solución de 77 mg (0,34 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida en 1 ml de cloruro de metileno anhidro mientras se enfría con hielo y cloruro sódico. La mezcla se deja reaccionar durante 2 horas enfriando con hielo y después se agregan dos gotas de ácido acético. Se agita la mezcla durante 20 minutos y se filtra a presión reducida. La torta se lava con 20 ml de acetato de etilo. Se combinan el filtrado y las aguas de lavado y se agregan 20 ml de éter. La mezcla se lava con solución acuosa de ácido fosfórico al 1 %, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener 187 mg de un producto crudo. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando 9 g de gel y una mezcla disolvente de n-hexano y acetato de etilo (1:1) para obtener 104 mg (64,9 %) del compuesto deseado en forma de vidrio incoloro.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1770, 1750, 1720, 1630.

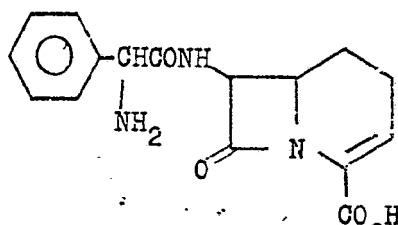
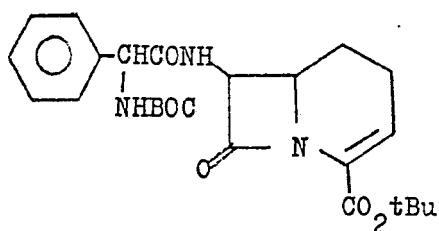
1 RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,32 (s, 5H), 6,31 (m, 1H), 5,90
(m, 1H), 2,50-1,70 (m, 4H), 1,50
(s, 9H), 1,40 (s, 9H).

Método b)

5 Se disuelven 297,3 mg (1,18 milimoles) de (R)-N-ter-
butiloxicarbonilfenilglicina en 5 ml de tetrahidrofurano
anhidro y se agregan a -30°C 1,18 ml (1,18 milimoles) de
10 N-metilmorfolina 1N en tetrahidrofurano y 1,18 ml (1.18 mili-
moles) de cloroformiato de isobutilo 1N en tetrahidrofurano.
La mezcla se agita durante 30 minutos y después se agregan
a la misma 234 mg (0,983 milimoles) de (+)-cis-7-amino-2-
ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona di-
15 sueltos en 5 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla
se deja reaccionar a una temperatura de -30°C durante 45 mi-
nutos y a 0°C durante 4 horas y 15 minutos. La mezcla de
reacción se diluye con 15 ml de cloruro de metileno y se
lava sucesivamente con agua, HCl 1N, agua y solución satu-
rada de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato
20 sódico anhidro y se concentra para obtener 588 mg de un com-
puesto acílico crudo. La purificación por cromatografía en
gel de sílice con 28 g de gel se realiza de acuerdo con el
Método a) para obtener 322 mg (69,4 %) del compuesto desea-
do en forma de vidrio incoloro. Los espectros IR y de RMN
25 del producto concuerdan con los del compuesto preparado en
el Método a).

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

Preparación del ácido (+)-cis-7-
30 [(R)-2-fenil-2-aminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-
8-ona-2-carboxílico:



15

20

25

Se disuelven 280 mg (0,59 milimoles) de la (+)-cis-7-[(R)-2-fenil-2-ter-butiloxicarbonilaminoacetamido]-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 5 en 2,5 ml de cloruro de metileno anhidro y 2,5 ml de anisol y se agregan 5,0 ml de ácido trifluoracético mientras se enfría con hielo. La mezcla se deja en reposo durante 4 horas y 50 minutos mientras se enfría con hielo y después se concentra. Al residuo concentrado se agregan 10 ml de éter y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora para formar un precipitado. El precipitado se recoge por filtración para obtener 202 mg (70,9 %) del compuesto deseado en forma de polvo amarillo pálido.

30

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1765, 1680, 1630.

RMN(D₂O con DSS como patrón interno) δ (ppm): 7,51 (d, 5H), 6,31 (m, 1H), 5,1915, 1H, 4,95 (d, 1H), 3,83, 5 (m, 1H), 2,64-2,9 (m, 4H).

1 Separación de los diastereoisómeros del ácido (+)-cis-
7-[(R)-2-fenil-2-aminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-
en-8-ona-2-carboxílico:

5 Se disuelven 50 mg del compuesto obtenido en el párra-
fo anterior en 150 ml de agua y la solución se somete a cro-
matografía de líquidos a gran velocidad empleando Bondapak
C-18 (producto de Waters Co.) como portador y una mezcla
disolvente de metanol al 7 % e hidrógeno-fosfato potásico
0,2N, ocho veces. El aislamiento de las dos fracciones se
10 sigue por análisis espectroscópico a una longitud de onda
de 254 nm. Después de separar el metanol a presión reduci-
da, se liofilizan las fracciones. La materia seca se disuel-
ve en agua y se adsorbe en una columna rellena con 20 ml de
Diaion HP-10 (producto de Mitsubishi Kasei Kogyo Co., Ltd.).
15 La columna se lava con 200 ml de agua y la elución se rea-
liza con etanol al 20 %. Las fracciones que dan reacción
positiva con la ninhidrina se recogen y liofilizan para
obtener 14,0 mg del Isómero A y 24,6 mg del Isómero B en forma
de polvo blanco. Son las sales potásicas del compuesto deseado.

20 A: Fracción más polar.

$$\{\alpha\}_D^{22^\circ} (\text{agua}, c = 0,5): -74,2^\circ$$

$$\text{IR(KBr)} \nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}: 1750, 1690, 1640.$$

$$\text{RMP(D}_2\text{O)} \delta (\text{ppm}): 7,51 (5\text{H}, \text{s}), 6,15 (1\text{H}, \text{t}, J = 3,9 \text{ Hz}),$$
$$5,20 (1\text{H}, \text{d}, J = 4,9 \text{ Hz}), 5,19 (1\text{H}, \text{s}),$$
$$3,88 (1\text{H}, \text{octete}, J = 8,6, 3,7, 4,9 \text{ Hz}),$$
$$2,41-1,41 (4\text{H}, \text{m}).$$

25 B: Fracción menos polar.

$$\{\alpha\}_D^{22^\circ} (\text{agua}, c = 0,5): +57,2^\circ$$

$$\text{IR(KBr)} \nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}: 1760, 1690, 1640.$$

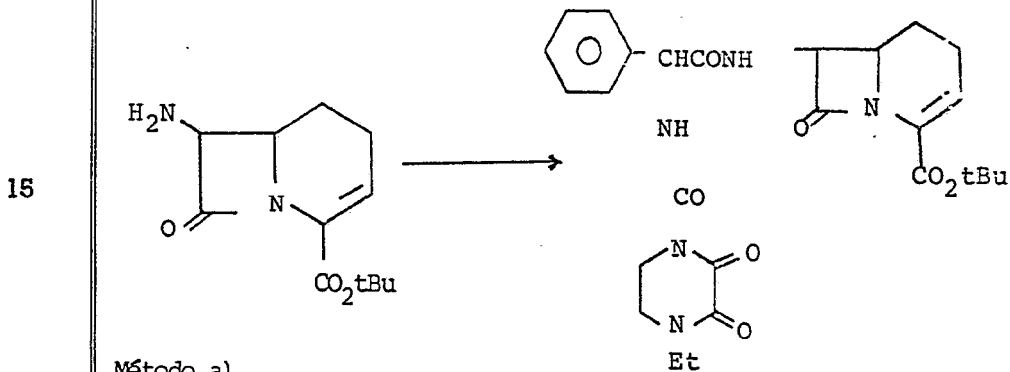
30

1 RMP (D₂O) δ (ppm): 7,51 (5H, s), 6,08 (1H, t, J = 4,2 Hz), 5,41 (1H, d, J = 4,9 Hz), 3,83 (1H, octete, J = 8,6, 3,7, 4,9 Hz), 2,28-1,01 (4H, m)

5 Teniendo en cuenta la relación entre la actividad y la estructura en las cefalosporinas, al isómero menos polar con un ángulo α_D dextrógiro y actividad antimicrobiana más intensa que el isómero más polar, como se indica en la tabla dada más adelante, se le atribuye la configuración absoluta 6(R)7(S).

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

10 Preparación de (+)-cis-7-[(R)-2-fenil-2-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)acetamido]-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



Método a)

20 Se disuelven 68 mg (0,286 milimoles) de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona y 100,4 mg (0,286 milimoles) de ácido (R)-2-fenil-2-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)acético en 2 ml de cloruro de metileno anhidro y se agregan 70 mg (0,315 milimoles) de dicitclohexicarbodimida disueltos en 1 ml de cloruro de metileno anhidro, enfriando con hielo. La mezcla se agita durante 6 horas y después durante la noche a una temperatura de 10°C. Se filtra la mezcla de reacción y la torta del filtro se lava con cloruro de metileno. El filtrado y las aguas de lavado se combinan y se lavan sucesivamente con ácido fosfórico al 1 %, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra para obte-

25

30

1 ner 189 mg de un compuesto acflico crudo. El producto se pu-
rifica por cromatografía en gel de sílice empleando 9 g de
gel y una mezcla disolvente de n-hexano y acetato de etilo
(1:2) para obtener 43 mg de un isómero más polar, 20 mg de
5 un isómero menos polar y 11,1 mg de una mezcla de los dos
isómeros. El rendimiento total es del 54,1 %.

Isómero más polar:

IR(CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1780, 1720, 1695 (hombro), 1685.

10 RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,73 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,37 (s,
5H), 6,25 (m, 1H), 5,7-5,0 (m, 2H),
4,3-3,0 (m, 7H), 2,6-0,7 (m, 4H), 1,50
(s, 9H), 1,20 (t, 3H).

Isómero menos polar:

15 IR(CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1780, 1695, 1685, 1620.

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,77 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,30 (m,
5H), 6,21 (m, 1H), 5,67-5,33 (m, 2H),
4,5-3,2 (m, 7H), 3,5-1,0 (m, 4H), 1,50
(s, 9H), 1,20 (t, 3H).

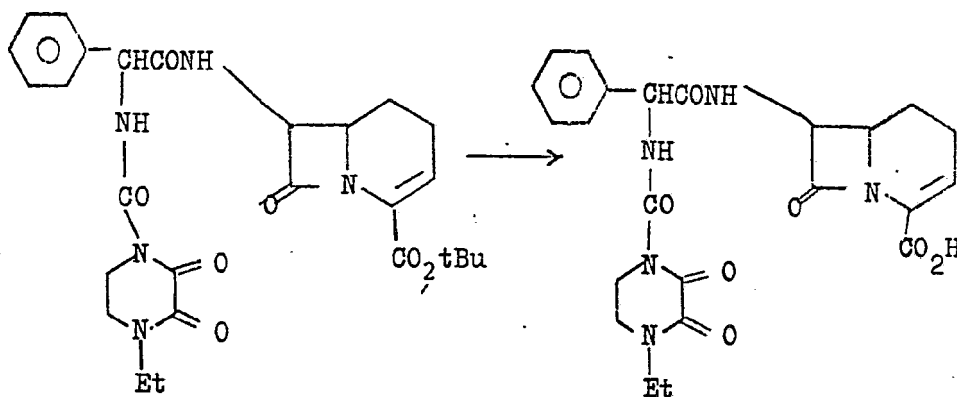
20 Método b)

Se disuelven 428,5 mg (1,13 milimoles) de ácido (R)-2-
fenil-2-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)acético
en 10 ml de tetrahydrofurano seco y se agregan 1,25 ml (1,25
milimoles) de N-metilmorfolina 1N en tetrahydrofurano y 1,25
25 ml (1,25 milimoles) de cloroformiato de isobutilo 1N en te-
trahydrofurano, a una temperatura de -30°C. La mezcla se
agita durante 30 minutos y se agregan 235 mg (1,13 milimo-
les) de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicciclo
[4,2,0]oct-2-en-8-ona disueltos en 5 ml de cloruro de meti-
leno anhidro. La mezcla se deja reaccionar durante una hora
30 y se agita a una temperatura de 10°C durante la noche. La

1 mezcla de reacción se diluye con 20 ml de acetato de etilo
y se lava sucesivamente con agua, HCl 0,1N, bicarbonato só-
dico saturado y agua. La mezcla lavada se seca con sulfato
5 sódico anhidro y se concentra para obtener 570 mg de un com-
puesto acílico crudo. El producto se purifica y fracciona
por el Método a) a excepción de que se emplean 27 g de gel
de sílice, para obtener 73 mg de un isómero más polar y 61 mg
de un isómero menos polar (rendimiento total: 65,4 %). Los
espectros IR y RMN de los isómeros concuerdan con los de los
10 isómeros obtenidos por el Método a).

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

Preparación de ácido (+)-cis-7-[(R)-2-fenil-2-(4-etil-
2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)acetamido]-1-azabicclo-
[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:



Se disuelven 103 mg (0,248 milimoles) de la (+)-cis-
7-[(R)-2-fenil-2-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil-carbonil-
25 amino)acetamido]-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicclo[4,2,0]
oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 7 en una
mezcla de 5 ml de ácido trifluoracético, 5 ml de cloruro de
metileno y 2 gotas de anisol. La mezcla se deja reaccionar
a 0°C durante 2 horas y se concentra a presión reducida. Al
30 concentrado se agrega benceno seco y la mezcla se concentra
de nuevo para obtener un producto oleoso. A este producto se

1 agrega éter y la mezcla se agita a la temperatura ambiente para formar
un precipitado amarillo. Se recogen por filtración 104 mg de producto
5 crudo en forma de polvo amarillo. El producto crudo se disuelve en acetato de etilo y se extrae con 5 ml de solución saturada de bicarbonato
sódico tres veces. Los extractos se lavan con acetato de etilo. La mez-
cla lavada se ajusta a pH 2,5 con HCl 0,5N mientras se enfría con hie-
lo y se extrae tres veces con 5 ml de acetato de etilo. El extracto se
lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato mag-
nésico y se concentra a presión reducida para obtener 41 mg (46,0 %) de
10 un polvo amarillo pálido.

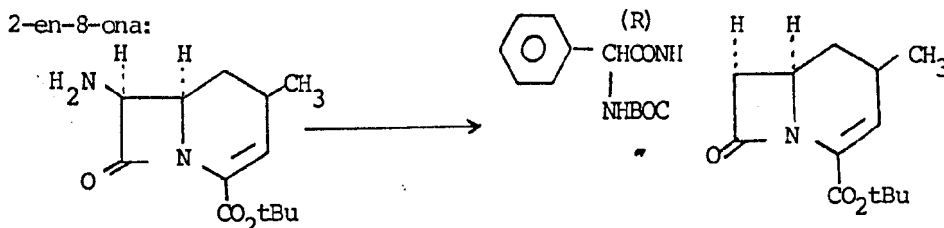
IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1775, 1720, 1685, 1620 (hombro).

RMN(CD₃OD) δ (ppm): 7,31 (s, 5H), 6,33 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 5,40
(m, 2), 4,30-3,1 (m, 7H), 2,40-0,7 (m, 4H), 1,27
(t, 3H).

15 Debido a la intensa actividad antimicrobiana, como se indica en la
tabla dada más adelante, se atribuye a este compuesto la configuración
absoluta 6(R)7(S).

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

20 Preparación de (+)-cis-7 β -[(R)-2-fenil-2-ter-butiloxicarbonil-
aminoacetamido]-4 β -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-
2-en-8-ona:



25 Se disuelven 132 mg (0,53 milimoles) de (R)-N-ter-butil-
oxicarbonilfenilglicina en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro
y se agregan 0,53 ml (0,53 milimoles) de N-metilmorfolina
1N y 0,53 ml (0,53 milimoles) de cloroforniato de isobu-
30 tilo 1N, a una temperatura de 0°C. La mezcla se agita duran-

1 te 15 minutos y se agregan a la misma 0,07 ml (0,5 milimoles)
de trietilamina y 1,44 mg (0,5 milimoles) del hidrocloreuro
de la (+)-cis-7 β -amino-4 β -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-
azabicciclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 14.

5 La mezcla se agita a una temperatura de 0°C durante una hora
y después a una temperatura de 5-10°C durante la noche.

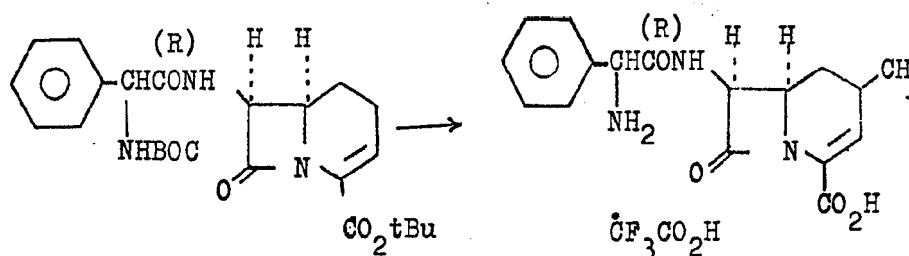
La mezcla de reacción se diluye con 10 ml de acetato
de etilo y se lava sucesivamente con ácido cítrico al 10 %,
solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada
10 de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico
anhidro y se concentra para obtener un compuesto acíclico
crudo. El producto se purifica por cromatografía en columna
de 30 g de gel de sílice, empleando una mezcla disolvente
de n-hexano y acetato de etilo (3:1 en volumen). Se obtienen
15 150 mg (61,7 %) del compuesto deseado en forma de polvo.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3290, 1780, 1720, 1685, 1665.

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (5H, s), 6,60, 6,49 (1H, d res-
pectivamente, J = 7 Hz), 6,11, 6,04 (1H,
d respectivamente, J = 2 Hz), 5,66, 5,60
20 (1H, d respectivamente, J = 7 Hz), 5,18
(2H, m), 3,86 (1H, m), 2,46 (1H, m),
1,75 (2H, ancha), 1,51 (9H, s), 1,42
(9H, s), 1,15, 0,98 (3H, d respectiva-
mente, J = 7,5 Hz).

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 10

Preparación del trifluoracetato de (+)-cis-7 β -[(R)-2-
fenil-2-aminoacetamido]-4 β -metil-2-carboxi-1-azabicciclo -
30 [4,2,0]oct-2-en-8-ona:



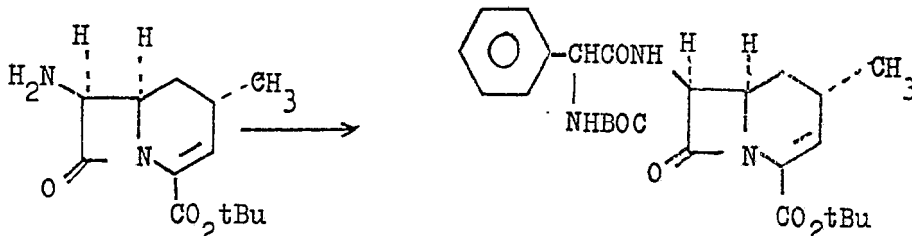
Se disuelven 100 mg (0,21 milimoles) de la (+)-cis-7 β -[(R)-2-fenil-2-ter-butiloxicarbonil-aminoacetamido]-4 β -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 9 en 1 ml de cloruro de metileno anhidro y se agrega 1 ml de ácido trifluoroacético mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla se deja a una temperatura de 0 a 5°C durante 3,5 horas agitando ocasionalmente. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El concentrado se tritura con 5 ml de éter etílico anhidro y la capa etérea se separa por decantación. El tratamiento se repite tres veces y la torta resultante se seca a presión reducida para obtener 70 mg (75 %) del compuesto deseado en forma de polvo.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3450' (hombro), 3230 (hombro), 3060, 2960-2800, 1769, 1695 (hombro), 1681 (hombro), 1673.

RMN(DMSO- d_6) δ (ppm): 9,29 (1H, t, J = 8 Hz), 7,49 (5H, s), 6,11, 6,04 (1H, d respectivamente, J = 2 Hz), 5,30 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 4 Hz), 3,82 (1H, ancha), 2,44 (ancha, parcialmente superponiéndose a la señal de DMSO- d_6), 1,82 (2H, ancha), 1,14, 0,91 (3H, d respectivamente, J = 7,5Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

Preparación de (+)-cis-7 β -[(R)-2-fenil-2-ter-butiloxi-carbonil-acetamido]-4 α -metil-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



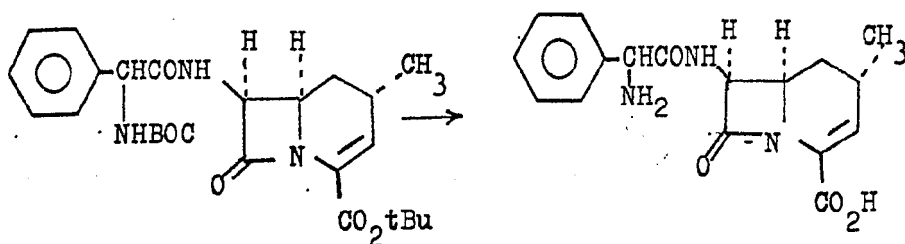
En este ejemplo se sigue el procedimiento del Ejemplo de Referencia 9, a excepción de que se utilizan como compuestos de partida 144 mg de la (+)-cis-7 β -amino-4 α -metil-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 13. Se obtienen 140 mg (57,6 %) del compuesto deseado.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3330, 1792 (hombro), 1782, 1730, 1692, 1675.

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (5H, s), 6,73, 6,60 (1H, d respectivamente, J = 7 Hz), 6,28 (1H, t, J = 6 Hz), 5,60 (1H, m), 5,43-5,18 (2H, m), 3,82 (1H, m), 2,55 (1H, m), 1,69 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,09, 1,03 (3H, d respectivamente, J = 7 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

Preparación de (+)-cis-7 β -[(R)-2-fenil-2-aminoacetamido]-4 α -metil-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



En este ejemplo se sigue el procedimiento del Ejemplo de Referencia 10 a excepción de que se emplean como compuestos de partida 80 mg de la (+)-cis-7β-[(R)-2-fenil-2-ter-butiloxicarbonil-aminoacetamido]-4α-metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 11. Se obtienen 73 mg (100 %) del compuesto deseado.

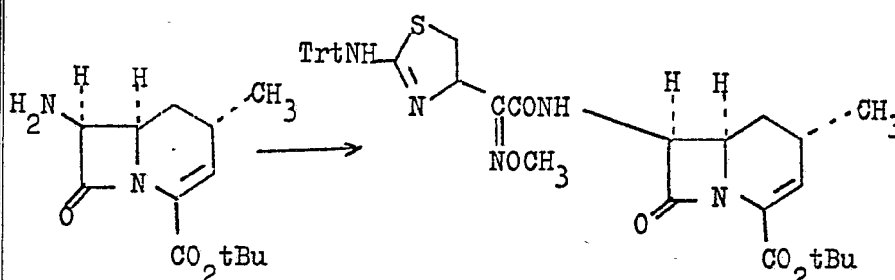
IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3430, 3200, 3060, 2960-2650, 1780 (hombro), 1770, 1695 (hombro), 1680.

RMN(DMSO-d₆) δ (ppm): 9,36 (1H, d, J = 8 Hz), 7,47 (5H, s), 6,28 (1H, d, J = 6 Hz), 5,40 (1H, m), 4,98 (1H, m), 3,70 (1H, ancha), 2,45 (ancha, parcialmente superpuesta a la señal de DMSO-d₆), 1,80 (2H, m), 1,06, 0,95 (3H, d respectivamente, J = 7,5 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

Preparación de (+)-cis-7β-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil-2-metoxiiminoacetamido)-4α-metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

1
5
10
15
20
25
30



Método A

Se disuelven 88 mg (0,35 milimoles) de (+)-cis-3-amino-4 α -metil-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona en 1,5 ml de cloruro de metileno anhidro y se añaden 155 mg (0,35 milimoles) de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiiminoacético. Después se añaden a la mezcla 1,5 ml de dioxano anhidro para hacerla más homogénea. Se agregan a la mezcla 80 mg (0,39 milimoles) de diciclohexilcarbodiimida disueltos en 1 ml de dioxano y la mezcla resultante se agita a una temperatura de 5 a 10°C durante la noche. El precipitado blanco resultante se separa por filtración y al filtrado se agregan 10 ml de acetato de etilo y 5 ml de éter. La mezcla se lava sucesivamente tres veces con 5 ml de ácido fosfórico al 1 % frío y una vez con bicarbonato sódico saturado. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener 290 mg del compuesto crudo deseado en forma semisólida. El compuesto crudo se carga en una columna rellena con 27 g de gel de sílice y la elución se realiza con n-hexano y acetato de etilo (2:1). El eluato se concentra a presión reducida para obtener 170 mg (72 %) del compuesto deseado.

Punto de fusión (recristalizado en n-hexano y ace-

tato de etilo): 214,5-215,5°C.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3240, 1780 (hombro), 1762, 1730, 1665, 1636.

RMN(CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 7,30 (15 1/3H, s), 6,64 (2/3H, s), 6,34 (1H, d, J = 7 Hz), 5,48 (2/3H, d, J = 5,5 Hz), 5,43 (1/3H, d, J = 5,5 Hz), 4,08 (1H, s), 4,01 (2H, s), 3,90 (1H, m), 2,66 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,54 (3H, s), 1,53 (6H, s), 1,14 (3H, d, J = 7 Hz).

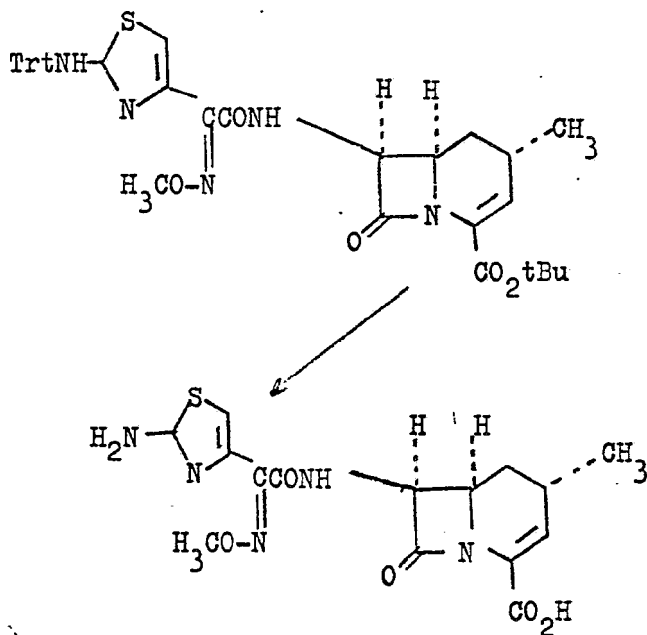
Método B

Se disuelven 243,9 mg (0,05 milimoles) de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiiminoacético en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro y se agregan 0,55 ml (0,55 milimoles) de N-metilmorfolina 1N. A la mezcla se agregan gota a gota 0,55 ml (0,55 milimoles) de cloroformiato de isobutilo 1N en tetrahidrofurano, a una temperatura de 0°C y agitando y después la mezcla se continúa agitando durante 15 minutos. Se agregan 0,11 ml (0,5 milimoles) de trietilamina a la mezcla, seguido de la adición de 144 mg (0,5 milimoles) de hidrocloreuro de (+)-cis-7 β -amino-4 α -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabíciclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona. La mezcla se agita a una temperatura de 5 a 10°C durante la noche y se concentra a presión reducida. Se agregan al concentrado 10 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 5 %, solución saturada de cloruro sódico, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener un producto crudo. El producto se car-

1 ga en una columna rellena con 25 g de gel de sílice y la
elución se realiza con n-hexano y acetato de etilo (5:3).
El eluato se concentra a presión reducida para obtener 250
mg (74,0 %) del compuesto deseado. Las propiedades físicas
5 del compuesto concuerdan con las del compuesto preparado por
el Método A.

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

Preparación de (+)-cis-7 β -[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-
10 anti-metoxiiminoacetamido]-4 α -metil-2-carboxi-1-azabicyclo
[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



25 Se disuelven 70 mg (0,103 milimoles) de la (+)-cis-
7 β -[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiiminoacetamido]-4 α -metil-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-
2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 13 en 0,5
ml de cloruro de metileno anhidro y 0,1 ml de anisol. La
mezcla se enfría a 0°C seguido de la adición de 0,5 ml de
30 ácido trifluoracético. La mezcla resultante se deja en re-
poso en un baño de hielo durante 3,5 horas.

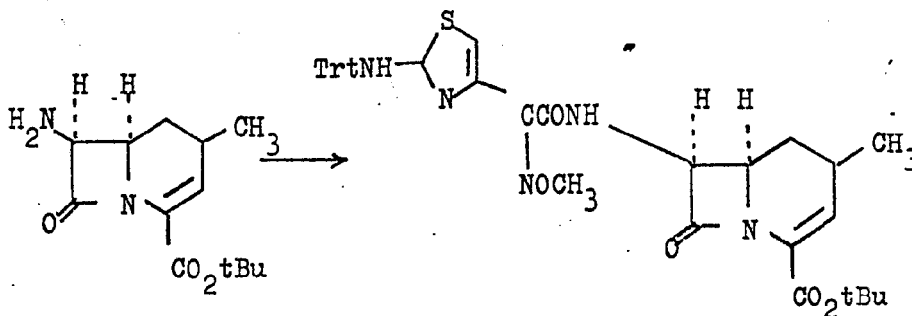
1 La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El concentrado se tritura con 5 ml de éter etílico anhidro y se filtra para obtener un polvo blanco. El polvo se
5 disuelve en 2 ml de ácido acético al 50 %. La solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 2,5 horas y después a una temperatura de 5 a 10°C durante la noche. De nuevo se deja la solución en reposo a la temperatura ambiente (25°C) durante 6 horas y se concentra a presión reducida para obtener un producto vítreo. Este último se
10 tritura bien con éter y se filtra. El filtrado se seca para obtener 20 mg (51 %) del compuesto deseado.

IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3480, 3300, 1770, 1680, 1635.

RMN(DMSO- d_6) δ (ppm): 9,17 (1H, d, J = 8 Hz), 7.50
15 (1H, s), 7,24 (2H, m), 6,31 (1H, d, J = 6 Hz), 5,52 (1H, m), 4,00 (3H, s), 2,65 (ancha, parcialmente superpuesta a la señal de DMSO- d_6), 1,70 (2H, m), 1,06 (3H, d, J = 7,5 Hz).

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 15

Preparación de (+)-cis-7 β -[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-4 β -metil-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



30 En este ejemplo se sigue el procedimiento del Ejemplo de Referencia 13, Método B, a excepción de que se emplean

1 como compuesto de partida 202 mg (0,7 milimoles) de (+)-cis-7 β -amino-4 β -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona. Se obtienen 251 mg (53 %) del compuesto deseado.

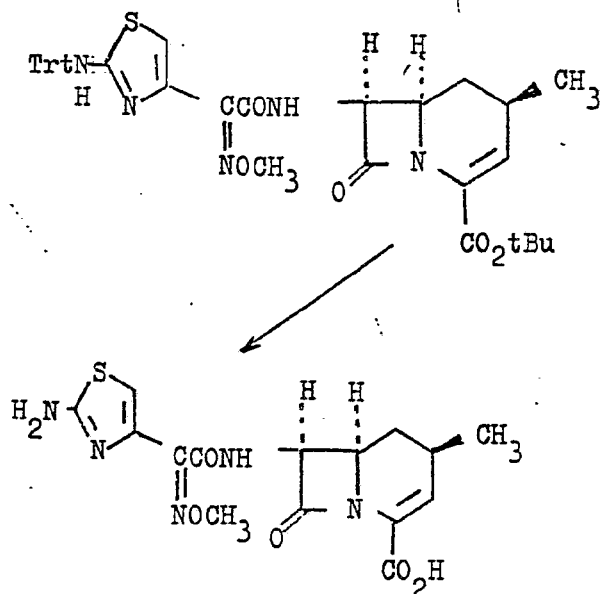
5 Punto de fusión: 201,0-202,0°C.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3225, 1780 (hombro), 1760, 1725, 1668, 1635.

RMN(CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 7,35 (1/2H, s), 7,30 (15H, s), 6,65 (1/2H, s), 6,14 (1H, d, J = 2 Hz), 5,38 (1H, d-d, J = 5 Hz), 4,09 (3/2H, s), 4,01 (3/2H, s), 3,96 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,05 (2H, m), 1,53 (9/2H, s), 1,52 (9/2H, s), 1,16 (3H, d-d, J = 7,5 Hz).

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 16

Preparación de (+)-cis-7 β -[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-4 β -metil-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



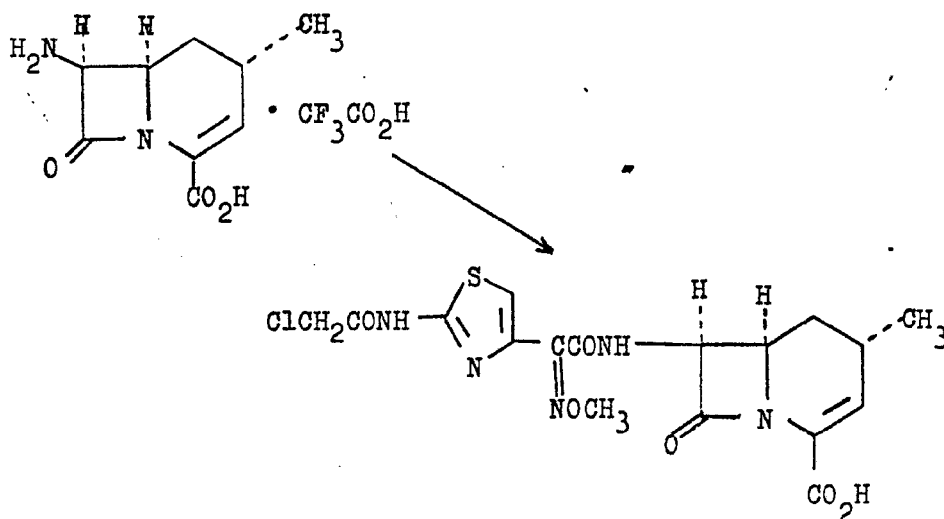
1 En este ejemplo se sigue el procedimiento del Ejemplo
de Referencia 14, a excepción de que se emplean como com-
puesto de partida 70 mg de la (+)-cis-7 β -[2-(2-tritilamino-
4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-4 β -metil-2-ter-butiloxi-
5 carbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el
Ejemplo de Referencia 15. Se obtienen 22 mg (56 %) del com-
puesto deseado.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3460, 3280, 1780 (hombro), 1770, 1670,
1630.

10 RMN(DMSO-d₆) δ (ppm): 9,24 (1/2H, d, J = 8 Hz), 9,17
1/2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (1/2H, s), 7,25
(2H, m), 6,78 (1/2H, s), 6,10 (1H, d,
J = 2 Hz), 5,47 (1H, m), 4,00 (3/2H, s),
15 3,85 (3/2H, s), 2,60 (ancha, parcialmen-
te superpuesta a la señal de DMSO-d₆),
1,91 (2H, m), 1,12 (3H, d-d, J = 7,5 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

20 Preparación de (+)-cis-7 β -[2-(2-cloroacetilamino-4-
tiazolil)-2-sin-metoxiiminoacetamido]-4 α -metil-2-carboxi-1-
azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



1 Se suspenden 172 mg (0,62 milimoles) de ácido (2-clo-
roacetilamino-4-tiazolil)-2-sin-metoxiiminoacético en 3,6 ml
de diclorometano anhidro y se agregan 68,9 mg (0,68 milimo-
5 les) de trietilamina para homogeneizar la solución. Mien-
tras se enfría con un baño de hielo y cloruro sódico, se
agregan a la mezcla agitada 129 mg (0,62 milimoles) de pen-
tacloruro de fósforo y la mezcla resultante se agita duran-
te hora y media. Se agregan 13,8 ml de n-hexano a la mezcla
y el líquido que sobrenada se separa por decantación. Se
10 añaden al residuo 1,3 ml de tetrahidrofurano anhidro para
obtener una solución del cloruro de ácido.

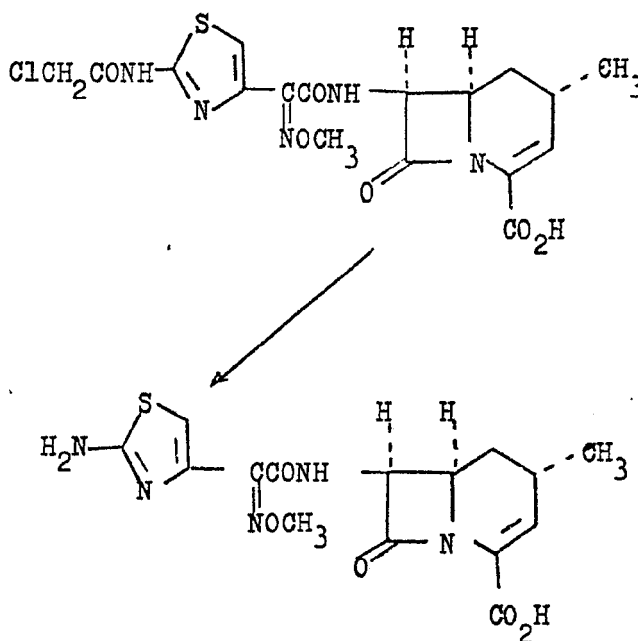
 Por otra parte, se disuelven 160 mg (0,52 milimoles)
del trifluoracetato de (+)-cis-7 β -amino-4 α -metil-2-carbo-
xi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejem-
15 plo 15 en 1 ml de tetrahidrofurano al 50 % en agua y se
agregan 209 mg (2,06 milimoles) de trietilamina. La mezcla
se agrega a la solución de cloruro de ácido mientras se
enfría con hielo y se agita. Después de agitar a la misma
temperatura durante hora y media, la mezcla se ajusta a
20 pH 4-5 con ácido clorhídrico 1N y se extrae tres veces con
10 ml de acetato de etilo. Los extractos en acetato de eti-
lo se lavan con una solución de cloruro sódico, se secan
con sulfato sódico anhidro y se concentran a presión redu-
cida para obtener 147 mg (52,1 %) del compuesto deseado..

25 IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1765, 1680

RMP(DMSO-d₆) δ (ppm): 7,40 (1H, s), 6,32 (1H, d, J =
5,2 Hz), 5,53 (1H, m), 4,35 (2H, s),
3,90 (3H, s), 2,50 (1H, m), 1,90-1,27
30 (2H, m), 1,10 (3H, d, J = 7,5 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

Preparación de ácido (+)-cis-7β-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-sin-metoxiiminoacetamido]-4α-metil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:



Se disuelven 147 mg (0,321 milimoles) del compuesto cloroacetílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 en 0,5 ml de dimetilsulfóxio y 2,5 ml de dimetilformamida y se agregan 47 mg (0,64 milimoles) de tiourea a la temperatura ambiente y agitando. La mezcla se agita durante 14 horas. Después de añadir éter, el líquido que sobrenada se separa por decantación y el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de dimetilsulfóxido. La solución se adsorbe en una columna rellena con 10 ml de Diaion HP-10. La columna se lava con 240 ml de agua y la elución se realiza con una mezcla disolvente de metanol y agua (1:10 a 1:2). Se recogen los eluatos y el metanol se separa a presión reducida. El residuo se adsorbe de nuevo en una columna rellena con 10 ml

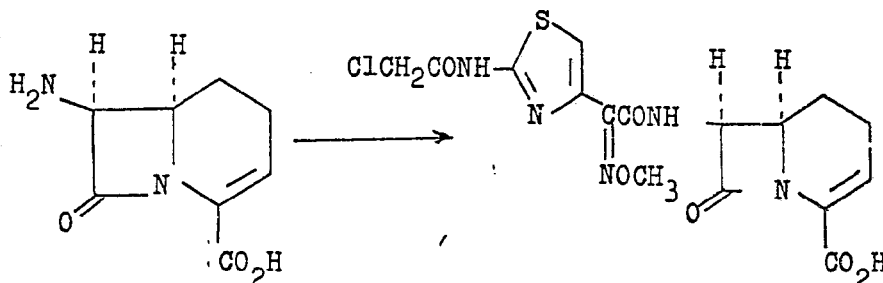
1 de Diaion HP-10 y la columna se lava con 500 ml de agua. La
elución se realiza con una mezcla disolvente de metanol y
5 agua (1:1). Los eluatos se recogen y concentran a presión
reducida para obtener 50,2 mg (41,1 %) del compuesto de-
seado.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1680, 1655.

RMP(DMSO- d_6) δ (ppm): 9,27 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15
(2H, ancha), 6,75 (1H, s), 6,31 (1H, d,
10 J = 4,2 Hz), 5,58 (1H, ancha), 3,85 (3H,
s), 2,60 (1H, m), 1,67 (2H, ancha), 1,08
(3H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

Preparación de ácido (+)-cis-7-[2-(2-cloroacetilamino-
15 4-tiazolil)-2-sin-metoxiiminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]
oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:



Se suspenden 54,2 mg (0,195 milimoles) de ácido 2-clo-
roacetilamino-4-tiazolil-2-sin-metoxiiminoacético (forma sin)
25 en 0,98 ml de cloruro de metileno anhidro y se agregan 23,48
mg (0,195 milimoles) de trietilamina. Se añaden a la mezcla
de reacción 40,8 mg (0,195 milimoles) de pentacloruro de
fósforo mientras se enfría con hielo. Después de agitar duran
te 20 minutos, se agregan a la mezcla 3,92 ml de n-hexano y
el líquido que sobrenada se separa por decantación. El resi-
30 duo se disuelve en 1,96 ml de tetrahidrofurano para obtener

1 una solución del cloruro de ácido.

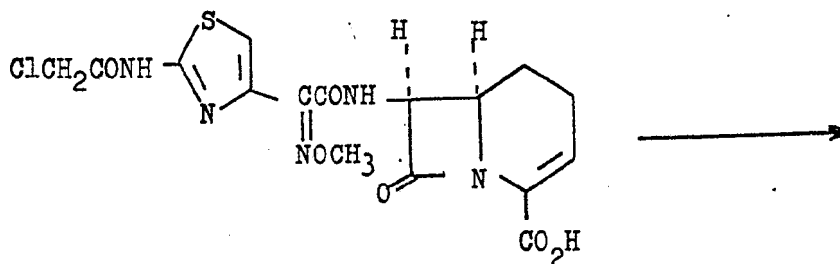
5 Por otra parte se disuelven 45,9 mg (0,155 milimoles) del trifluoracetato de (+)-cis-7-amino-2-carboxi-1-azabicyclo [4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenido en el Ejemplo 10 en 2 ml de tetrahidrofurano al 50 % en agua y se agregan 47,4 mg (0,469 milimoles) de trietilamina. A esta solución se agrega la solución anterior de cloruro de ácido mientras se enfría con hielo y la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla se ajusta a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10 % y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos se lavan con una solución saturada de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra para obtener 80 mg del compuesto deseado en forma de polvo amarillo pálido.

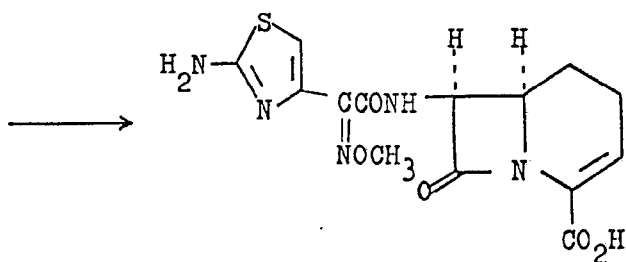
15 IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1710, 1660.

RMP (DMSO- d_6) δ (ppm): 16,64 (1H, ancha), 9,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, s), 6,31 (1H, t), 5,51 (1H, d-d, J = 5,5, 8,8 Hz), 4,38 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,54-0,8 (4H, m).

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 20

Preparación de ácido (+)-cis-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-sin-metoxiiminoacetamido]-1-azabicyclo [4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:





10

15

Se disuelven 80 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 en 0,96 ml de dimetilacetamida. A la solución se agregan 27,5 mg de tiourea a la temperatura ambiente y agitando y la mezcla se agita durante 14 horas. Después de agregar éter, se separa el líquido que sobrenada por decantación para obtener un residuo oleoso rojo. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando Diaion HP-10 para obtener 19,2 mg del compuesto deseado.

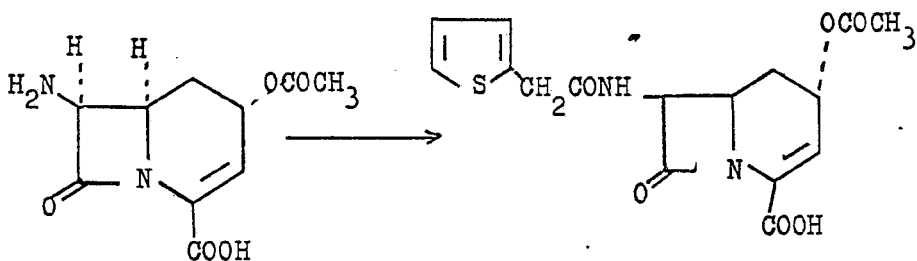
IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1670, 1630.

RMP (DMSO- d_6) δ : 9,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, ancha), 6,75 (1H, s), 6,30 (1H, t), 5,47 (1H, d-d, J = 5,4, 8,8 Hz), 3,89 (3H, s), 2,5-1,0 (4H, m).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

Preparación de ácido (+)-cis-7β-(2-tienilacetamido)-4α-acetoxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:



30

Se disuelven 126 mg del ácido (+)-cis-7β-amino-4α-acetoxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico obte-

1 nido en el Ejemplo 16 en 3,0 ml de dioxano y 4,0 ml de agua.
La solución se enfría en un baño de hielo y cloruro sódico.
Se agregan a la solución 105 mg de bicarbonato sódico y
5 84 mg de cloruro de 2-tienilacetilo disueltos en 1 ml de
dioxano. La mezcla se agita durante una hora. Después la
mezcla de reacción se ajusta a pH 2,0 con ácido clorhídrico
1N y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos
se combinan y se lavan con solución saturada de cloruro só-
dico. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico anhidro y
10 se somete a filtración. El filtrado se concentra y el concen-
trado se carga en una columna rellena de 20 g de gel de síli-
ce. La elución se realiza con una mezcla de cloroformo y eta-
nol (20:1 en volumen). Las fracciones que contienen el com-
puesto deseado se combinan y concentran a sequedad para obte-
15 ner 89,1 mg del compuesto deseado en forma de polvo amarillo
pálido. Rendimiento: 47 %. Las propiedades del compuesto es-
tán dadas a continuación.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1780, 1745, 1660.

20 RMN (CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 7,27-6,93 (3H, m), 6,39
(1H, d, J = 5,4 Hz), 5,43 (1H, d, J =
4,9 Hz), 5,40 (1H, m), 3,79 (2H, s),
2,10-1,26 (2H, m), 2,06 (3H, s).

25 Las actividades antibacterianas de los compuestos obte-
nidos en los Ejemplos de Referencia 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16,
18, 20 y 21 se determinaron por el método de dilución en agar
de infusión de corazón (pH 7,2). Los resultados se encuentran
en la siguiente tabla. Como referencia se utiliza cefazolina.

Concentración mínima de inhibición (µg/ml)

Micro- orga- nismo	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	Cefazo- lina
1	100	0,4	-	0,4	0,78	0,4	0,78	12,5	50	12,5	12,5	3,12	<0,05
2	>100	12,5	-	6,25	3,12	1,56	6,25	25	100	12,5	12,5	25	0,4
3	100	6,25	-	3,12	3,12	3,12	6,25	25	>100	12,5	12,5	12,5	0,78
4	0,78	12,5	50	3,12	1,56	50	12,5	0,4	0,2	≤0,05	≤0,05	100	1,56
5	1,56	12,5	100	3,12	1,56	25	12,5	0,78	1,56	≤0,05	≤0,05	100	1,56
6	0,2	3,12	50	0,78	<0,05	6,25	3,12	0,1	0,2	≤0,05	≤0,05	>100	0,78
7	1,56	12,5	50	3,12	25	100	>100	1,56	1,56	≤0,05	≤0,05	25	3,12
8	3,12	>100	-	-	25	>100	>100	25	6,25	1,56	0,78	>100	>100
9	1,56	25	100	12,5	3,12	>100	25	1,56	3,12	0,1	≤0,5	>100	50
10	0,78	25	25	12,5	1,56	>100	50	0,2	0,78	≤0,05	≤0,05	>100	12,5
11	0,4	25	25	50	<0,05	>100	50	<0,05	0,78	≤0,05	≤0,05	>100	12,5
12	0,78	100	50	50	3,12	>100	100	0,78	0,78	≤0,05	≤0,05	>100	>100
13	0,1	50	6,25	12,5	6,25	>100	>100	0,1	0,4	≤0,05	≤0,05	>100	25
14	>100	>100	-	-	100	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100	>100
15	0,78	>100	-	100	6,25	>100	100	1,56	0,4	≤0,05	0,1	>100	>100

1

5



10

15



20

25

30

1

Concentración mínima de inhibición

Micro- orga- nismo	a	b	c	d	e	f	g	h
1	100	0,4	-	0,4	0,78	0,4	0,78	12,5
2	>100	12,5	-	6,25	3,12	1,56	6,25	25
3	100	6,25	-	3,12	3,12	3,12	6,25	25
4	0,78	12,5	50	3,12	1,56	50	12,5	0,4
5	1,56	12,5	100	3,12	1,56	25	12,5	0,7
6	0,2	3,12	50	0,78	<0,05	6,25	3,12	0,1
7	1,56	12,5	50	3,12	25	100	>100	1,56
8	3,12	>100	-	-	25	>100	>100	25
9	1,56	25	100	12,5	3,12	>100	25	1,56
10	0,78	25	25	12,5	1,56	>100	50	0,2
11	0,4	25	25	50	<0,05	>100	50	<0,05
12	0,78	100	50	50	3,12	>100	100	0,78
13	0,1	50	6,25	12,5	6,25	>100	>100	0,1
14	>100	>100	-	-	100	>100	>100	>100
15	0,78	>100	-	100	6,25	>100	100	1,56

20

25

30

Concentración mínima de inhibición (µg/ml)

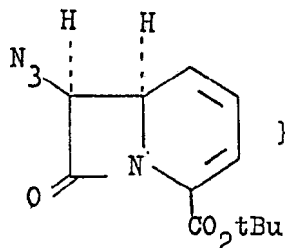
d	e	f	g	h	i	j	k	l	Cefazolina
0,4	0,78	0,4	0,78	12,5	50	12,5	12,5	3,12	<0,05
6,25	3,12	1,56	6,25	25	100	12,5	12,5	25	0,4
3,12	3,12	3,12	6,25	25	>100	12,5	12,5	12,5	0,78
3,12	1,56	50	12,5	0,4	0,2	≤0,05	≤0,05	100	1,56
3,12	1,56	25	12,5	0,78	1,56	≤0,05	≤0,05	100	1,56
0,78	<0,05	6,25	3,12	0,1	0,2	≤0,05	≤0,05	>100	0,78
3,12	25	100	>100	1,56	1,56	≤0,05	≤0,05	25	3,12
-	25	>100	>100	25	6,25	1,56	0,78	>100	>100
12,5	3,12	>100	25	1,56	3,12	0,1	≤0,5	>100	50
12,5	1,56	>100	50	0,2	0,78	≤0,05	≤0,05	>100	12,5
50	<0,05	>100	50	<0,05	0,78	≤0,05	≤0,05	>100	12,5
50	3,12	>100	100	0,78	0,78	≤0,05	≤0,05	>100	>100
,25	12,5	6,25	>100	>100	0,1	0,4	≤0,05	≤0,05	>100
-	100	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100	>100
100	6,25	>100	100	1,56	0,4	≤0,05	0,1	>100	>100

- 1: Staphylococcus aureus 209-p
- 2: Staphylococcus aureus Smith
- 3: Staphylococcus epidermidis
- 4: Escherichia coli NIHJC-2
- 5: Escherichia coli Juhl
- 6: Klebsiella pneumoniae 8045
- 7: Klebsiella pneumoniae Y-60
- 8: Serratia marcescens T-26
- 9: Serratia marcescens T-55
- 10: Proteus mirabilis 1287
- 11: Proteus vulgaris 6897
- 12: Proteus morgani KY4298
- 13: Proteus rettgeri KY4289
- 14: Pseudomonas aeruginosa 145
- 15: Pseudomonas putida F264
 - a: El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4
 - b: El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6
 - c: Isómero A obtenido en el Ejemplo de Referencia 6
 - d: Isómero B obtenido en el Ejemplo de Referencia 6
 - 20 e: El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8
 - f: El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 10
 - g: El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 12
 - h: El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14
 - i: El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16
 - 25 j: El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 18
 - k: El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 20
 - l: El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 21

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

30 Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxycarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2,4-dien-8-ona { el compuesto cis repre-

1 sentado por la siguiente fórmula:



En lo que sigue, el término cis se refiere a la configuración de los protones en las posiciones 6 y 7 del anillo de 1-azabicyclo[4,2,0]octano.

10 1) Se disuelven 960 mg (2,47 milimoles) de (+)-cis-2-ter-
butiloxicarbonil-5-fenilsulfinil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]
oct-2-en-8-ona A (cuyo grupo sulfinilo de la posición 5 tie-
ne la misma configuración que los protones de las posiciones
15 6 y 7 y que es un compuesto nuevo preparado en la forma des-
crita en el Ejemplo 9 antes mencionado) en 50 ml de tolueno
y la solución se agita a una temperatura de 105-110°C duran-
te 3,5 horas. El disolvente se separa por destilación a pre-
sión reducida para obtener un producto crudo. El producto se
20 carga en una columna rellena con 50 g de gel de sílice y la
elución se realiza con una mezcla de n-hexano y acetato de
etilo (8:1). El eluato se concentra a presión reducida para
obtener 330 mg de un producto oleoso transparente e incoloro.
Rendimiento: 50,9 %. Las propiedades del producto son las si-
25 guientes.

RMN δ (CDCl₃): 6,64 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,24 (ddd, 1H, J =
2,5, 6,0, 6,0 Hz), 6,04 (dd, 1H, J = 2,0,
10,0 Hz), 5,26 (d, 1H, 5,0 Hz), 4,64 (m, 1H),
1,50 (s, 9H).

30 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm⁻¹): 2130, 1790, 1720, 1630.

1 reducida. Después de agregar acetato de etilo, el residuo se
extrae tres veces con 5 ml de carbonato potásico al 10 %.
Alrededor de 15 ml de la solución acuosa extraída se ajustan
a pH 2,5 con ácido clorhídrico 1N y se extraen dos veces con
5 10 ml de acetato de etilo. Los extractos se secan con sulfa-
to sódico y el disolvente se separa por destilación a presión
reducida para obtener 156 mg del compuesto deseado en forma
de cristales. Rendimiento: 68,4 %. Las propiedades del com-
puesto son las siguientes:

10 RMN δ (CD₃OD): 6,77 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,33 (m, 1H),
6,13 (dd, 1H, J = 2,0, 10,0 Hz), 5,48 (d,
1H, J = 5,0 Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 2130, 1780, 1700, 1620.

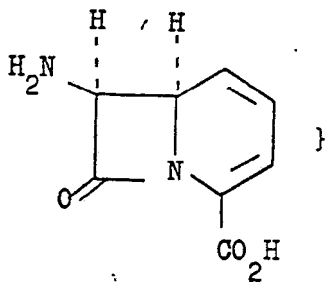
Punto de fusión: 125-126°C

15 Espectro de masas: M⁺ (m/e) 206.

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

Preparación de (+)-cis-2-carboxi-7-amino-1-azabicciclo
[4,2,0]oct-2,4-dien-8-ona { el compuesto cis representado por
la siguiente fórmula:

20



25

Se disuelven 39 mg (0,19 milimoles) de la (+)-cis-2-car-
boxi-7-amino-1-azabicciclo[4,2,0]oct-2,4-dien-8-ona obtenida
en el Ejemplo 2 en 3 ml de etanol y se agregan 22 mg de pala-
dio al 5 % en carbonato cálcico (catalizador). La mezcla se
agita a la presión atmosférica en una corriente de hidrógeno
30 gaseoso durante 5 horas y 45 minutos. El catalizador se sepa-

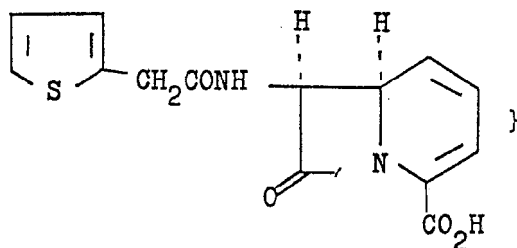
1 ra por filtración y se lava con 3 ml de etanol y 3 ml de
agua. El filtrado y las aguas de lavado se combinan y con-
centran a presión reducida. Después de agregar 3 ml de ace-
tato de etilo, el concentrado se extrae con 5 ml de agua.
5 La capa acuosa se concentra a sequedad a presión reducida
para obtener 35,4 mg del compuesto deseado. Rendimiento:
100 %. Las propiedades del compuesto son las siguientes.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3430, 1785, 1645, 1615.

8 Rf en la cromatografía en columna de gel de sílice,
10 empleando una mezcla de n-butanol, ácido acético y agua
(4:1:1) y Kieselgel 60 # 5719 (producto de E. Merck & Co.):
0,09.

EJEMPLO DE REFERENCIA 25

15 Preparación de (+)-cis-2-carboxi-7-[2-(tiofen-2-il)ace-
tilamino]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2,4-dien-8-ona (el compues-
to representado por la siguiente fórmula:



20 Se disuelven 50 mg de (+)-cis-2-carboxi-7-amino-1-aza-
bicyclo[4,2,0]oct-2,4-dien-8-ona, obtenida en el Ejemplo 3,
25 en 2,4 ml de agua y 2,4 ml de acetona y se agregan 76 mg
de bicarbonato sódico. Se agregan a la mezcla, enfriando
con hielo, 44 mg de cloruro de tienilacetilo disueltos en
0,2 ml de acetona. Después de haberse formado un producto
30 insoluble dentro de un periodo de unos 5 minutos, se agre-
gan 2 ml adicionales de acetona para homogeneizar la mezcla

1 y la mezcla resultante se agita mientras se enfría con hielo durante 1 hora y 50 minutos. La mezcla de reacción se ajusta a pH 2,0 con 3 ml de ácido clorhídrico 1N y el disolvente se separa por destilación a presión reducida para obtener 5 60 mg de un producto crudo. El producto se tritura con 1 ml de éter y se filtra para obtener 23 mg del producto deseado. Rendimiento: 27,2 %. Las propiedades del producto son las siguientes:

10 $IR \nu_{\max}^{KBr} (cm^{-1})$: 1790, 1780, 1695, 1655, 1630.

$RMN \delta (CD_3OD)$: 7,2-7,3 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,72 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 6,21 (ddd, 1H, J = 2,2, 5,8, 9,8 Hz), 5,89 (dd, 1H, J = 1,5, 9,8 Hz), 5,72 (d, 1H, 4,6 Hz), 4,67-4,73 (m, 1H), 3,80 (s, 2H).

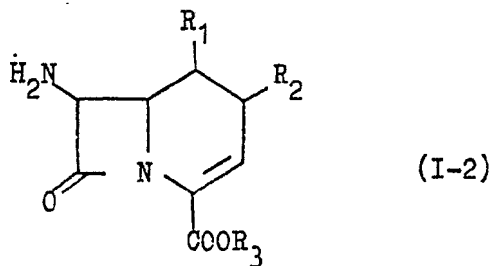
15 Las actividades antibacterianas de los productos obtenidos en los Ejemplos de Referencia se miden por el método de dilución en agar de infusión de corazón (pH 7,0). Los resultados están indicados a continuación.

	<u>Microorganismo</u>	<u>CMI (y/ml)</u>
20	Vibrio percolans KY4174	55,6
	Erwinia aroides KY3241	13,9
	Staphylococcus aureus KY4279	27,8
	Escherichia coli KY4271	>55,6
	Bacillus subtilis KY4273	55,6
25	Proteus vulgaris KY4277	27,8
	Shigella sonnei KY4281	>55,6
	Salmonella typhosa KY4278	13,9
	Klebsiella pneumoniae KY4275	27,8

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

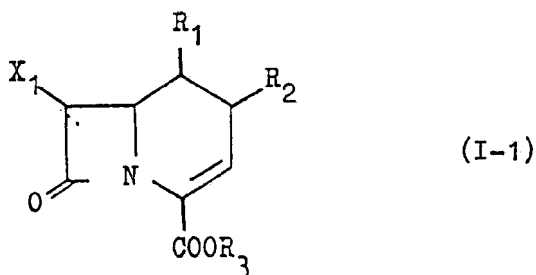
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de análogos de cefalosporina representados por la fórmula general (I-2):



(donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo halo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo ariloxi, un grupo aralquilo, un grupo aciloxi, un grupo sulfonilo, un grupo alquiltio inferior, un grupo ariltio, un grupo aralquiltio, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo sulfonio representado por la fórmula general $-S^+R_4R_5$, donde R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo, un grupo aralquilsulfonilo, un grupo amonio cuaternario representado por la fórmula general $N^+R_6R_7R_8$, donde R_6 , R_7 y R_8 pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo arilselenilo o un grupo arilseleninilo; R_2 puede tener el mismo significado que R_1 o representa un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con halógenos, un grupo azido, un grupo nitrilo o un grupo amino representado por la fórmula general NR_9R_{10} , donde R_9 y R_{10} pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-

1 rior, un grupo arilo o un grupo aralquilo y R_3 representa
un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, aralquilo
o sililo, sustituido o no sustituido), cuyo procedimiento
comprende someter a reacción de reducción un compuesto de
5 fórmula (I-1):



10 (donde X_1 representa un grupo azido o un grupo ftalilimino
y R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente) y,
si es necesario, cuando R_3 es un grupo alquilo, un grupo
arilo, un grupo aralquilo o un grupo sililo, convertir el
15 grupo $COOR_3$ en un grupo $COOH$ de forma convencional.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R_1 es hidrógeno, R_2 es hidrógeno, un grupo metilo,
un grupo hidroxilo o un grupo acetoxi y R_3 es hidrógeno, un
grupo t-butilo, un grupo bencilo, un grupo bencilrido o
20 un grupo p-nitrobencilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la reducción es una reducción catalítica.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde se utilizan sulfuro de hidrógeno y una amina terciaria
25 como agentes reductores en la reducción.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde se utiliza borohidruro sódico en la reducción.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde se utilizan cinc y un ácido en la reducción.

30 7. Un procedimiento según la reivindicación 1,

1 donde la reducción se lleva a cabo con cloruro cromoso en presencia de un ácido.

5 8. Un procedimiento según las precedentes reivindicaciones, donde el grupo COOR_2 del compuesto representado por la fórmula general (I-1) se convierte en un grupo COOH .

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde la conversión se realiza por reducción catalítica.

10 10. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde la conversión se realiza por acidolisis.

11. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde la conversión se realiza mediante una reacción de escisión utilizando un ácido de Lewis.

15 12. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde la conversión se realiza por una reducción distinta de la catalítica.

13. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde la conversión se realiza utilizando una esterasa.

20 14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ANALOGOS DE CEFALOSPORINA".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ciento once páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 Marzo 1979

BERNARDO UNGRIA

P. T.

30