



MNL

ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

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

10 ES	11 NUMERO 478.932/6	10 A 1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 23 de Marzo 1.979	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 34696/78	25 de Marzo de 1.978	JAPON
122402/78	4 de Octubre de 1.978	"
127027/78	16 de " de 1.978	"
133071/78	28 de " de 1.978	"
162006/78	26 de Diciembre de 1.978	"
162007/78	26 de " de 1.978	"
8409/79	27 de Enero de 1.979	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 501/20 A61K 31/515	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANALOGOS DE CEFALOSPORINA.

71 SOLICITANTE (S)
KYOWA HAKKO KOGYO Co. LTD.

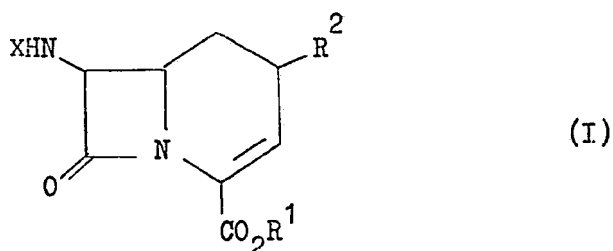
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6-1, Ohtemachi Itchome, Chiyoda-ku, TOKYO Japon

72 INVENTOR (ES)
Tadashi Hirata; Takehiro Ogasa; Hiromitsu Saito y Nobuhiro Nakamizo.

73 TITULAR (ES)

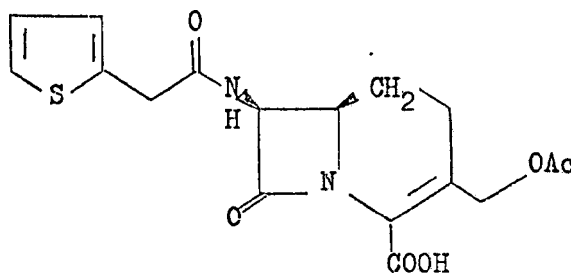
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere al ácido 7-acilamino-1-carba-
3-cefem-4-carboxílico, representado por la siguiente fórmu-
la general (I), donde la nomenclatura de carbacefem está
de acuerdo con el Journal of the American Chemical Society
5 vol. 96, 7584, 1974, y a sus derivados:



10 (donde X representa un grupo acilo, R¹ representa un áto-
mo de hidrógeno o un grupo protector del ácido carboxílico
y R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo in-
ferior o un grupo aciloxi inferior).

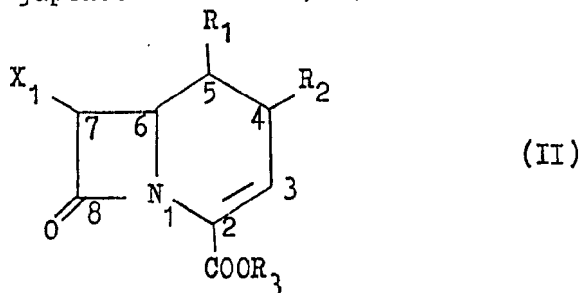
15 Hasta ahora, son conocidos como compuestos de carbace-
fem los que contienen un grupo metilo sustituido en la po-
sición 3; tales como la (+)-1-carbacefalotina representada
por la fórmula:



25 y de algunos se ha mencionado su actividad antibacteriana
[la misma referencia anterior y J. Med. Chem, 20, 551 (1977)].
Como resultado de nuevos estudios para obtener nuevos análo-
gos de la cefalosporina con potente actividad antibacteriana,
los inventores realizaron anteriormente una invención rela-
30 tiva a análogos de cefalosporina, representados por la si-

1 guiente fórmula general (II), es decir, carbacefems C-4 o
C-5-sustituídos (en lo que sigue se utiliza el sistema de
numeración mostrado en la estructura (II)) y sus sales (so-
licitud de patente japonesa n° 34.696/78):

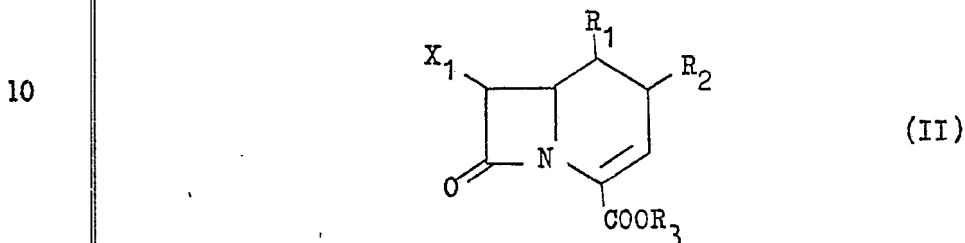
5



10 (donde X_1 representa un grupo amino, un grupo azido o un gru-
po ftalilimino; R_1 representa un átomo de hidrógeno, un áto-
mo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi infe-
rior, un grupo ariloxi, un grupo aralquilo, un grupo acil-
oxi, un grupo alquilsulfonyloxi inferior, un grupo arilsul-
15 fonyloxi, un grupo alquiltio inferior, un grupo ariltio, un
grupo aralquiltio, un grupo alquilsulfinilo inferior, un gru-
po arilsulfinilo, un grupo aralquilsulfinilo, un grupo sulfo-
nio representado por la fórmula general $-S^+R_4R_5$, donde R_4 y
 R_5 pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo
20 alquilo inferior, arilo o aralquilo, un grupo alquilsulfony-
lo inferior, un grupo arilsulfonylo, un grupo aralquilsulfo-
nylo, un grupo amonio cuaternario representado por la fórmu-
la 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, arilo o
25 aralquilo, un grupo arilseleno 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
30 y R_{10} pueden ser iguales o diferentes y representan un áto-

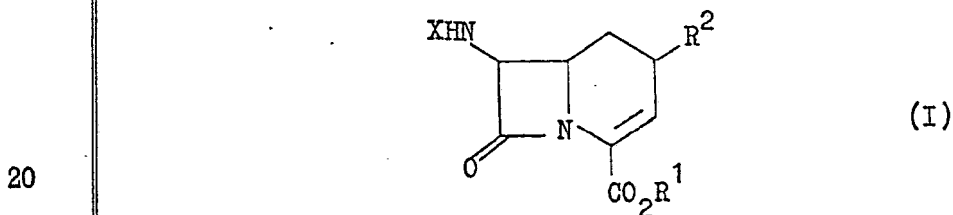
1 mo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, arilo o aralqui-
lo y R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
arilo, aralquilo o sililo, sustituido o no sustituido) y sa-
les de los mismos.

5 Como resultado de nuevos estudios, los inventores han
obtenido análogos de cefalosporina con una actividad anti-
bacteriana inesperadamente potente, por acilación de un com-
puesto representado por la fórmula general (II)



(donde X₁ es NH₂, R₁ es H, R₂ es H, un grupo alquilo infe-
rior o un grupo aciloxi inferior y R₃ es R¹).

15 Los compuestos de esta invención están representados
por la fórmula general (I)



(donde X representa un grupo acilo de fórmula general X¹CO,
donde X¹ representa uno de los cinco grupos siguientes:

1) un grupo cianometilo o un grupo representado por la fór-
mula general



30 (donde B representa un carbociclo insaturado de 6 miembros,
tal como ciclohexenilo, ciclohexadienilo, fenilo, etc o un
heterociclo de 5 o 6 miembros tal como furilo, tienilo, pi-
rrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo,

1

imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo,

pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, trazinilo, 5,6-dihi-

dro-1,4-ditin-2-ilo, etc; A₁ representa uno o varios susti-

5

tuyentes seleccionados entre un átomo de hidrógeno, un grupo

hidroxilo, un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de car-

bono, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino,

un grupo aminometilo, un grupo metilsulfonamido o un grupo

aciloxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono; n es un número

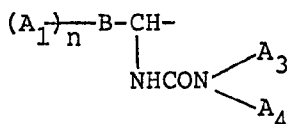
de 0 a 5 y A₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ami

10

no, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo sul-

foxi);

2) un grupo representado por la fórmula general



15

(donde A₁, B y n tienen el significado definido anteriormen-

te; A₃ y A₄ son iguales o diferentes y representan un átomo

de hidrógeno, un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de

carbono, un grupo representado por la fórmula general

20

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-A_5 \end{array}$ (donde A₅ es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 áto-

mos de carbono) o un grupo representado por la fórmula ge-

neral $\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ -P \begin{array}{l} \nearrow OA_6 \\ \searrow OA_7 \end{array} \end{array}$ (donde A₆ y A₇ son iguales o diferentes y

25

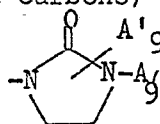
representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior

de 1 a 4 átomos de carbono o un metal alcalino y $-N \begin{array}{l} \nearrow A_3 \\ \searrow A_4 \end{array}$

también significa un grupo representado por la fórmula $\begin{array}{c} A'_8 \\ \diagup \\ -N \quad N-A_8 \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \quad O \end{array}$

30

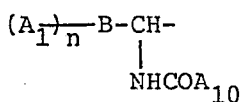
1 (donde A_8 y A'_8 son iguales o diferentes y representan un
átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4 áto-

5 mos de carbono) o un grupo representado por la fórmula ge-
neral  (donde A_9 representa un átomo de hidrógeno,

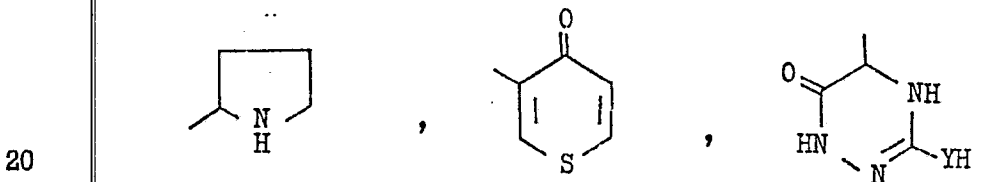
un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, un
grupo metilsulfonilo o un grupo furfurilidenimino y A'_9 re-
presenta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior
de 1 a 4 átomos de carbono) ;

10

3) un grupo representado por la fórmula general



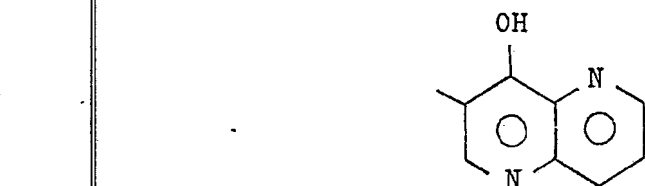
[donde A_1 , B y n tienen el significado definido anteriormen-
15 te y A_{10} representa un grupo arilo sustituido o uno o varios
heterociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, tales
como los grupos representados por las siguientes fórmulas:



(donde Y es oxígeno o un átomo de azufre),

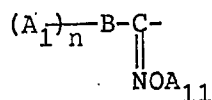


y un grupo naftiridinilo tal como



1 que puede llevar sustituyentes como los representados por
A₁ en el o los anillos];

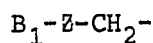
4) un grupo representado por la fórmula general



5

[donde A₁, B y n tienen el significado definido anteriormen-
te y A₁₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alqui-
lo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno
inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquínico in-
ferior de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de
10 3 a 6 átomos de carbono o un grupo arilo, estando estos gru-
pos sin sustituir o sustituidos con uno o varios sustituyen-
tes adecuados, tales como carboxilo, ciano, halógeno, carba-
moilo o alquilocarbonilo inferior de 1 a 4 átomos de car-
15 bono];

5) un grupo representado por la fórmula general



20

[donde B₁ representa un grupo trifluormetilo, un grupo ciano-
metilo o un grupo de fórmula (A₁)_nB- (A₁, n y B tienen el
significado dado anteriormente) y Z representa un átomo de
oxígeno o de azufre];

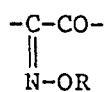
25

R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector del éster convencional-
mente empleado en la química de las penicilinas y cefalospo-
rinas, es decir, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono
tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-
butilo, ter-butilo, etc; un grupo alquilo halogenado de 1
a 5 átomos de carbono como clorometilo, 2,2,2-tricloroetilo,
2,2,2-trifluoroetilo, etc; un grupo arilmetilo de 7 a 20 áto-
mos de carbono como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo,
etc; un grupo arilmetilo de 7 a 20 átomos de carbono y con
30 etc;

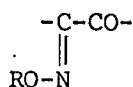
1 un grupo metoxi, nitro, etc en el anillo fenílico; un grupo
sililo sustituido como trimetilsililo o trifenilsililo o
un grupo fácilmente eliminable in vivo, enzimática o no enzi-
máticamente, por ejemplo un grupo representado por la fórmu-
5 la general $\begin{array}{c} -\text{CHOCOR}_4 \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$, donde R_3 es un átomo de halógeno o un
grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono y R_4 re-
presenta un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de car-
bono, un grupo alcoxi inferior de 1 a 6 átomos de carbono o
10 un grupo fenilo, etc y R^2 tiene el significado dado ante-
riormente].

Cuando R^1 en la fórmula general (I) es un átomo de hi-
drógeno o X es un grupo acilo con un grupo carboxilo o un
grupo amino libres, los compuestos representados por la fór-
15 mula general (I) pueden ser sales de ácidos o bases orgáni-
cos o inorgánicos, farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos representados por la fórmula general (I)
incluyen todos los estereoisómeros en las posiciones 6, 7
y 4 y las mezclas de los mismos. Entre los estereoisómeros,
20 los que presentan configuración cis en las posiciones 6 y
7 tienen una actividad antibacteriana superior a la de los
isómeros trans, de manera que los isómeros cis son más úti-
les como antibióticos. El grupo =NOR del grupo acilo pre-
senta los dos isómeros geométricos siguientes, es decir, sin
25 y anti:



(sin)



(anti)

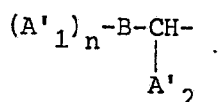
30 Como el isómero sin es superior al isómero anti en la
actividad antibacteriana, el isómero sin es más útil como

1 se preparan por condensación del compuesto (II') representa-
do por la fórmula general (II'), una sal del mismo o un com-
puesto funcionalmente equivalente (en lo que sigue se denomi-
narán "compuesto 7-amino") y un ácido carboxílico representa-
do por la fórmula general (III)



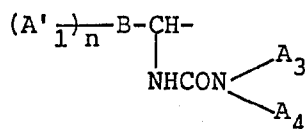
5 o un derivado reactivo del mismo, y, si es necesario, segui-
do de desprotección del grupo protector del grupo X^2 o
-COOR¹ de forma convencional. En la fórmula (III), X^2CO co-
rresponde a X^1CO , es decir, X en el compuesto representado
10 por la fórmula general (I) y X^2 representa el grupo X^1 defi-
nido anteriormente o el grupo X^1 adecuadamente protegido
cuando X^1 contenga uno o varios grupos susceptibles de acila-
ción, tales como hidroxilo, amino, carboxilo o mercapto.

15 X^2 representa concretamente los cinco grupos siguientes:
1') un grupo cianometilo o un grupo representado por la fór-
mula general:



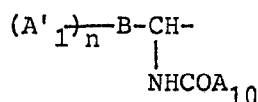
20 (donde B tiene el significado dado anteriormente, A'_1 repre-
senta un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por
un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo
protegido, un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de
25 carbono, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ami-
no protegido, un grupo aminoetilo protegido, un grupo metil-
sulfonamido o un grupo aciloxi inferior de 1 a 4 átomos de
carbono; n es un número de 0 a 5 y A'_2 representa un átomo
de hidrógeno, un grupo amino protegido, un grupo hidroxilo,
30 un grupo hidroxilo protegido, un grupo carboxilo, un grupo
carboxilo protegido, un grupo sulfoxilo o sulfoxilo protegido;)

1 2') un grupo representado por la fórmula general:



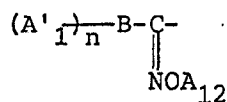
5 (donde A'_1 , A_3 , A_4 , B y n tienen el significado dado anteriormente).

3') un grupo representado por la fórmula general:



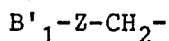
10 (donde A'_1 , A_{10} , B y n tienen el significado dado anteriormente).

4') un grupo representado por la fórmula general:



15 (donde A'_1 , B y n tienen el significado dado anteriormente y A_{12} representa un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un
20 grupo arilo, estando estos grupos no sustituidos o sustituidos con sustituyentes adecuados tales como un grupo carboxilo protegido, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo carbamóilo o un grupo alquilocarbonilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono).

25 5') un grupo representado por la fórmula general



(donde B'_1 representa un grupo ciano, un grupo trifluormetilo, un grupo cianometilo o un grupo representado por $(A'_1)_n - B -$ (A'_1 , n y B tienen el significado dado anteriormente) y
30 Z representa un átomo de oxígeno o azufre.

1 Como grupos protectores del grupo amino, hidroxilo, carboxilo, etc del radical X^2 , se utilizan los empleados en el campo de las cefalosporinas o penicilinas y los indicados más adelante.

5 Como sales adecuadas del Compuesto (II'), podemos mencionar las sales inorgánicas y las sales orgánicas como hidroclozuros, sulfatos, carbonatos, fosfatos, formiatos, trifluoracetatos, malatos, etc. Además, son ilustrativas las sales de sodio, potasio, calcio, amonio, aminos orgánicas, etc, del ácido carboxílico representado por la fórmula general (II') donde R^1 es hidrógeno. Las sales se preparan por métodos convencionales.

10 Como compuestos funcionalmente equivalentes al compuesto (II'), podemos citar los derivados 7-monosilil- o 7-disilil-amino del compuesto (II').

15 Como derivados reactivos del ácido carboxílico representado por la fórmula general (III), X^2COOH , podemos citar: 1) un haluro de ácido, 2) un anhídrido, 3) un anhídrido mixto, 4) un éster activo, 5) un tioéster activo, 6) una azida, etc.

20 Las reacciones de condensación (acilación) utilizando los derivados anteriores están explicadas en lo que sigue.

1) Método utilizando un haluro de ácido

25 Un compuesto 7-amino y un haluro de ácido se someten a una reacción de condensación en un disolvente inactivo, preferiblemente en presencia de un aceptor de protones. El haluro de ácido se prepara por métodos convencionales.

30 Como aceptores de protones se utilizan las bases orgánicas e inorgánicas, preferiblemente carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, tri-

1 etilamina, N-metilmorfolina, piridina, etc.

5 Como disolvente se utiliza cualquier disolvente inactivo que no afecte a la reacción, preferiblemente agua, un éter como tetrahidrofurano, dimetoxietano, etc, un éster como acetato de etilo, etc, una amida como dimetilacetamida, hexametilfosforotriamida, etc o un sulfóxido como dimetilsulfóxido, etc, solos o en combinación.

10 La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -20 a 40°C, preferiblemente de 0°C a la temperatura ambiente.

10 2) Método utilizando un anhídrido de ácido

Un compuesto 7-amino y un anhídrido de ácido se someten a una reacción de condensación en un disolvente inactivo.

El anhídrido se prepara por métodos convencionales.

15 Como disolvente puede utilizarse cualquier disolvente que no afecte a la reacción, preferiblemente los mismos disolventes mencionados en el método anterior. Las temperaturas de reacción son las mismas que en el método anterior.

Es ilustrativo del método con anhídrido el método típico que utiliza carbodiimida como dicitclohexilcarbodiimida.

20 3) Método utilizando un anhídrido mixto

Un compuesto 7-amino y un anhídrido mixto se someten a una reacción de condensación en un disolvente inactivo.

25 El anhídrido mixto se prepara por métodos convencionales, por ejemplo haciendo reaccionar en presencia de una base el ácido carboxílico correspondiente, X^2COOH , y un éster clorofórmico tal como cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, etc.

30 Como disolvente se utiliza cualquier disolvente inactivo que no afecte a la reacción, generalmente un disolvente anhidro o una mezcla de agua y un disolvente anhidro, pre-

1 feriblemente el mismo disolvente que en los métodos anteriores.

Las temperaturas utilizadas en la reacción son las mismas que en los métodos anteriores.

5 4) Método utilizando un éster activo

Un compuesto 7-amino y un éster activo se someten a una reacción de condensación en un disolvente inactivo.

Los disolventes y la temperatura de reacción son los mismos que en los Métodos 1 a 3 anteriores.

10 Como éster activo podemos citar un éster fenílico como un éster p-nitrofenílico, éster triclorofenílico, etc; un éster metílico con un grupo electronegativo como un éster cianometílico y un éster de N-oxidiacilimida, como un éster de N-hidroxisuccinimida, etc.

15 El éster activo se prepara por un método convencional, por ejemplo haciendo reaccionar el correspondiente ácido carboxílico y un compuesto hidroxílico, en presencia de un reactivo de condensación deshidratante tal como dicitclohexilcarbodiimida, etc.

20 5) Método utilizando un tioéster activo

Este método se lleva a cabo de forma similar al Método 4.

Como tioéster preferido, podemos citar el éster p-nitrotiofenílico que se prepara con un anhídrido mixto o con una dicitclohexilcarbodiimida.

25 6) Método utilizando una azida

Un compuesto 7-amino y una azida se someten a una reacción de condensación en un disolvente inactivo, de forma similar a la descrita en los Métodos 1 a 5.

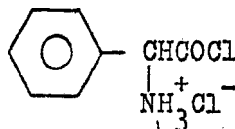
30 La azida se prepara, por ejemplo, haciendo reaccionar la hidrazida del correspondiente ácido carboxílico con áci-

1 do nitroso, a una temperatura de -20 a 0°C.

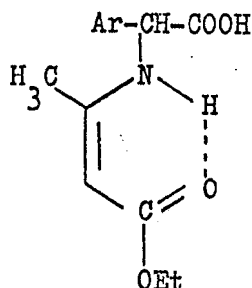
5 En el caso de que los derivados reactivos del ácido carboxílico antes mencionados contengan un grupo como amino, hidroxilo, carboxilo o mercapto, que es susceptible de acilación, es preferible proteger estos grupos con grupos protectores adecuados, de forma convencional, antes de la reacción de condensación con los compuestos amínicos.

10 Como grupos protectores adecuados podemos citar los utilizados en la síntesis de penicilinas y cefalosporinas.

15 Como grupo protector del amino, citaremos preferiblemente los grupos ter-butiloxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), tricloroetiloxycarbonilo, tritilo, formilo, cloroacetilo, trialquilsililo, un protón, β -dicetona, β -cetoésteres, etc. Como compuestos protegidos con un protón, podemos citar el compuesto representado por la fórmula:



20 Como compuestos protegidos con un β -cetoéster, podemos citar los compuestos representados por la fórmula:



25
30 Como grupo protector del hidroxilo, podemos mencionar los grupos bencilo, benciloxycarbonilo, tritilo, tetrahidropiraniolo, ter-butilo, etc. Como la reactividad (actividad nucleófila) de la mayoría de los grupos amino es superior a

1 la de los grupos hidroxilo, la protección del grupo hidroxilo no es necesariamente esencial y depende del método de acilación empleado.

5 Como grupos protectores del carboxilo podemos mencionar los grupos ter-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo, etc.

Como grupo protector del mercapto, podemos mencionar los grupos bencilo, tritilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobencilo, etc.

10 La desprotección de los grupos protectores anteriores se realiza por el método convencional utilizado en el campo de la síntesis de penicilinas y cefalosporinas.

Los siguientes métodos son ilustrativos de los métodos de desprotección de los grupos amino protegidos.

15 El grupo Boc se elimina utilizando un ácido como fórmico, acético, trifluoracético, clorhídrico, etc.

El grupo Cbz se elimina por reducción catalítica o empleando bromuro de hidrógeno-ácido acético, etc.

20 El grupo tritilo se elimina por reducción catalíticas o empleando un ácido como ácido trifluoracético, etc.

El grupo formilo se elimina por hidrólisis con un ácido o un álcali.

El grupo cloroacetilo se elimina empleando tiourea.

25 El grupo trialquilsililo se elimina por hidrólisis.

El protón se elimina por neutralización.

El aditivo con β -dicetona o β -cetoéster se elimina por hidrólisis ácida.

Como métodos de eliminación de los grupos protectores del hidroxilo citaremos los siguientes.

30 El grupo bencilo se elimina por reducción catalítica o

1 empleando fluoruro de hidrógeno.

El grupo Cbz se elimina por reducción catalítica o empleando bromuro de hidrógeno-ácido acético.

5 El grupo tritilo se elimina por reducción catalítica o empleando ácido trifluoracético, etc.

El grupo tetrahidropiraniilo se elimina por hidrólisis ácida.

10 El grupo ter-butilo se elimina empleando un ácido como ácido trifluoracético, bromuro de hidrógeno-ácido acético, cloruro de hidrógeno, etc.

Como métodos de eliminación de los grupos protectores del carboxilo citaremos los siguientes:

El grupo ter-butilo se elimina empleando un ácido como ácido trifluoracético.

15 El grupo bencilo o p-nitrobencilo se elimina por reducción catalítica o con un ácido de Lewis como $AlCl_3$, etc.

20 El grupo benzhidrilo o p-metoxibencilo se elimina por reducción catalítica o empleando bromuro de hidrógeno-ácido acético, cloruro de hidrógeno-metanol, ácido trifluoracético, etc.

Como método de eliminación de los grupos protectores del mercapto citaremos los siguientes.

El grupo bencilo se elimina empleando fluoruro de hidrógeno, etc.

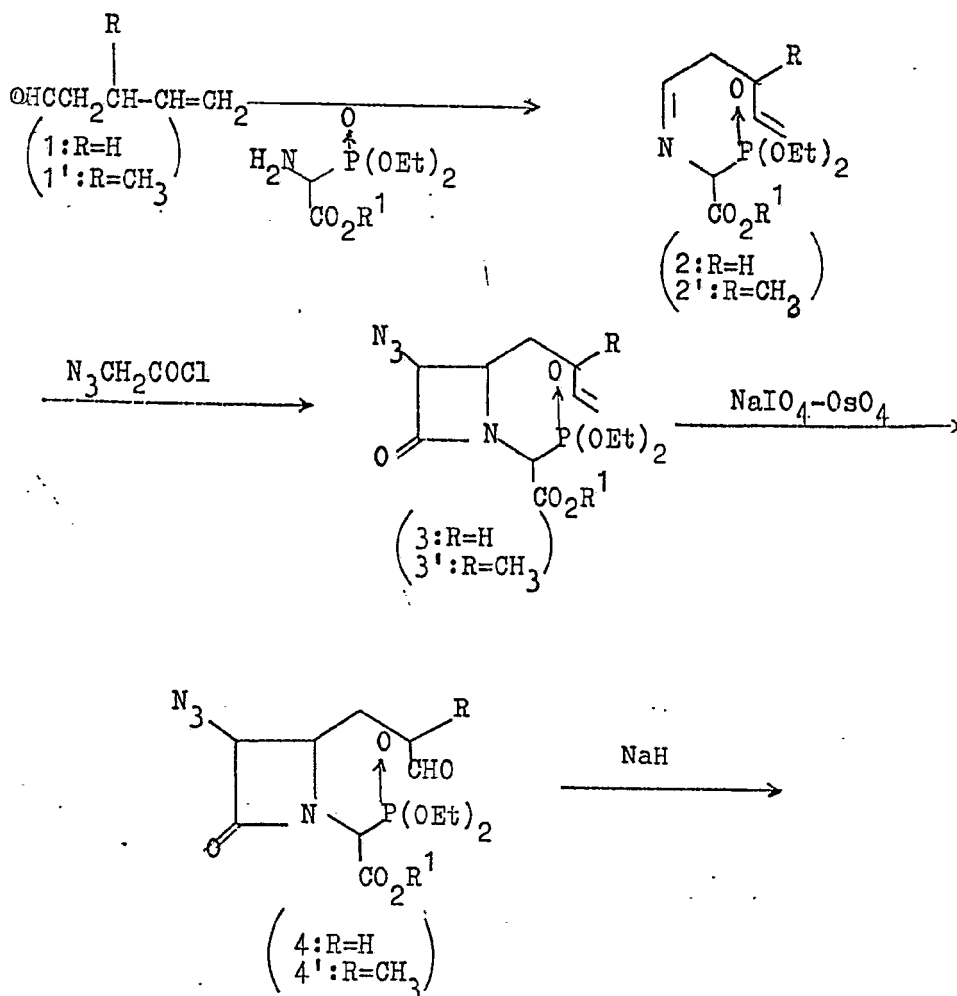
25 El grupo Cbz se elimina empleando bromuro de hidrógeno-ácido acético, ácido trifluoracético, etc.

30 El grupo p-nitrobencilo se elimina por reducción catalítica. Esta eliminación puede realizarse simultáneamente con la conversión de R^1 en hidrógeno, es decir, con la desesterificación.

1 Si se desea, la reacción de acilación es promovida pre-
 5 feriblemente por sililación del compuesto de partida (II) con
 un agente sililante como trimetilclorosilano-base, hexametil-
 disilazano, N,O-bis-trimetilsililacetamida, etc, para solu-
 bilizar el material de partida en los disolventes orgánicos
 y activar el grupo amino.

Los compuestos de partida representados por la fórmula
 general (II') pueden ser producidos por el método descri-
 to en la memoria de la solicitud de patente japonesa núm.
 10 34.696/78. En los Esquemas de Reacción de Referencia (I')
 y (II') se ilustra un ejemplo.

Esquema de Reacción de Referencia (I')



1

5

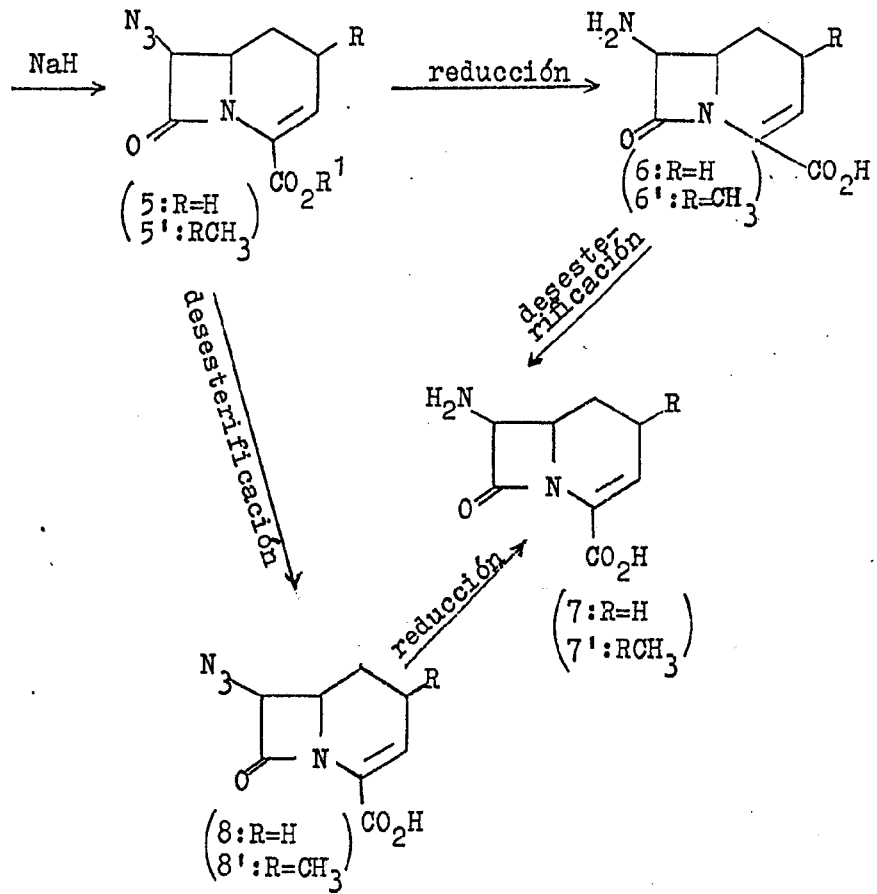
10

15

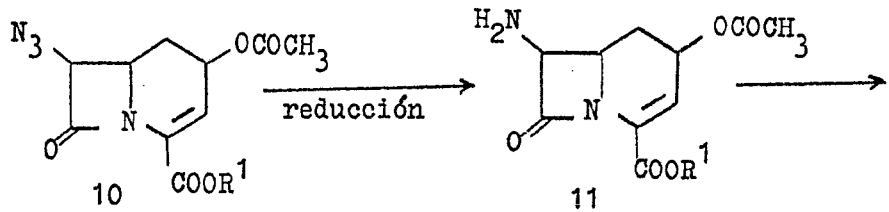
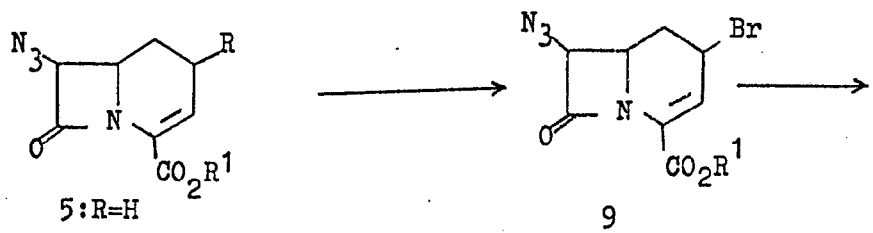
20

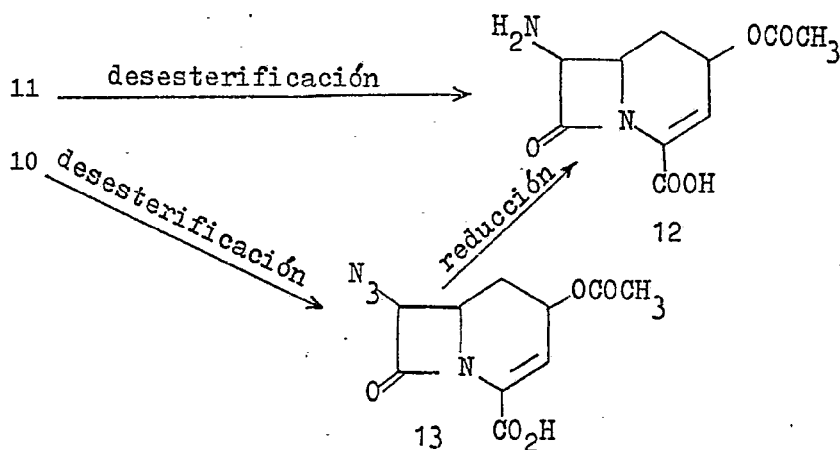
25

30



Esquema de Reacción de Referencia (II')





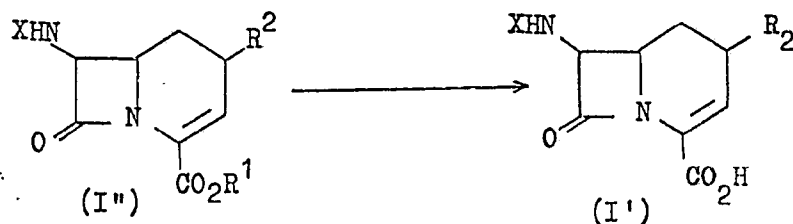
10

En los Esquemas de Reacción de Referencia (I') y (II'), los compuestos 6, 7, 6', 7', 11 y 12 son ejemplos de los compuestos de partida representados por la fórmula general (II'). La preparación de los compuestos de partida está descrita en los Ejemplos de Referencia dados más adelante.

15

El compuesto (I') representado por la fórmula general (I) donde R^1 es H, puede ser producido por eliminación del grupo protector del carboxilo de acuerdo con el Esquema de Reacción. (II).

Esquema de Reacción (II)



25

(donde R^1 es un grupo protector del ácido carboxílico y R^2 y X tienen el significado dado anteriormente).

La reacción de desesterificación se lleva a cabo por un método convencional empleado en la síntesis de penicilinas y cefalosporinas.

30

Como reacción para convertir el grupo $-\text{COOR}^1$ en un grupo $-\text{COOH}$, podemos mencionar las siguientes: 1) reducción ca-

1 talítica, 2) acidolisis, 3) reacción de escisión empleando
un ácido de Lewis, 4) hidrólisis, 5) reducción distinta de
la catalítica empleando agentes reductores y 6) un método
5 que utiliza una esterasa. Todos estos métodos son explicados
con detalle a continuación:

1) Reducción catalítica

El grupo COOR^1 se convierte en un grupo COOH en presen-
cia de un catalizador, en atmósfera de hidrógeno en un disol-
vente inactivo. Como disolvente se utiliza cualquier disol-
10 vente que no afecte a la reacción, preferiblemente etanol,
agua, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo o ácido
acético, solos o en combinación. Como catalizador puede uti-
lizarse paladio en carbón, óxido de platino, paladio en car-
bonato cálcico y níquel Raney. La reacción se lleva a cabo
15 generalmente a una presión de 1 a 50 atmósferas y a una tem-
peratura de 0 a 100°C , preferiblemente a la presión atmosfé-
rica y a la temperatura ambiente.

Este método se emplea preferiblemente cuando R^1 es un
grupo bencilo, p-nitrobencilo, difenilmetilo, p-metoxibenci-
20 lo, etc.

2) Acidolisis

El grupo COOR^1 se convierte en un grupo COOH con un áci-
do en un disolvente inactivo. Como ácido se utiliza cloruro
de hidrógeno, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoracéti-
25 co, etc. Como disolvente se utiliza cualquier disolvente que
no afecte a la reacción, preferiblemente acetato de etilo,
benceno, etanol, ácido acético, dioxano, cloruro de metile-
no, cloroformo, etc, solos o en combinación.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -15 a
30 50°C , preferiblemente 0 a 25°C , durante 10 minutos a 5 horas.

1 preferiblemente 30 minutos a 3 horas.

Este método se emplea preferiblemente cuando R^1 es un grupo ter-butilo, tritilo, etc.

5 3) Reacción de escisión con un ácido de Lewis

El grupo $COOR^1$ se convierte en $COOH$ mediante una reacción de escisión en presencia de un ácido de Lewis, en un disolvente inactivo. Como disolvente se utiliza cualquier disolvente 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 emplea 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.

15 Este método se emplea preferiblemente cuando R^1 es un grupo p-nitrobencilo, etc.

20 4) Hidrólisis

El grupo $COOR^1$ se convierte en un grupo $COOH$ por hidrólisis en presencia de un ácido o un álcali, en un disolvente inactivo. Como ácido podemos mencionar el ácido p-toluensulfónico, clorhídrico, acético, etc. Como disolvente puede utilizarse 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.

25

30

1 Este método utilizando ácidos se emplea preferiblemente cuando R^1 es un grupo ter-butildimetilsililo.

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

10 Este método empleando álcali se utiliza preferiblemente cuando R^1 es un grupo metilo, etilo, etc.

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

15 El grupo $COOR^1$ se convierte en un grupo COOH por reducción en un disolvente inactivo. Por ejemplo, puede reducirse con cinc y ácido. Como disolvente se utiliza acetona, agua, dioxano, tetrahidrofurano, etanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y ácido acético, solos o en combinación. Como ácido podemos mencionar el ácido clorhídrico, fórmico y acético. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 100°C, preferiblemente 0 a 40°C, durante 1 a 10 horas. La cantidad de cinc empleada en la reacción es habitualmente de 1 a 10 equivalentes molares.

25 Si se emplean reactivos apropiados, el grupo protector del radical X puede ser eliminado simultáneamente con la desesterificación.

30 Los compuestos representados por la fórmula general (I) donde R^1 es H, como los mencionados en el ejemplo dado a continuación, presentan una actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas tan intensa que se

1 espera que resulten útiles como agentes anti-infecciosos o
antibacterianos contra estas bacterias. Los compuestos repre-
sentados por la fórmula general (I) donde R^1 es distinto de
H también pueden ser utilizados como materiales de partida
5 de los compuestos representados por la fórmula general (I)
donde R^1 es H.

La invención incluye dentro de sus límites las composi-
ciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo
un Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del
10 mismo, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuti-
co. Los compuestos de esta invención se administran por vía
parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o sub-
cutánea), oral o rectal y pueden ser formulados en dosis apro-
piadas para cada vía de administración.

15 Los preparados de acuerdo con esta invención para la
administración parenteral incluyen las soluciones, suspensio-
nes o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas. Son ejem-
plos de disolventes o vehículos no acuosos el propilenglicol
polietilenglicol, aceites vegetales, aceite de oliva y éste-
20 res orgánicos inyectables como olcato de etilo. Estos pre-
parados también pueden contener coadyuvantes como preserva-
tivos, agentes humectantes, emulsionantes y dispersantes.
Pueden ser esterilizados, por ejemplo, por filtración a tra-
vés de un filtro que retiene las bacterias, por incorporación
25 de agentes esterilizantes a las composiciones, por irradia-
ción de las composiciones o por calefacción de las mismas.
También pueden fabricarse en forma de composiciones sólidas
estériles que pueden disolverse en agua estéril o en algún
30 otro medio inyectable estéril, inmediatamente antes de su
uso.

1 Las composiciones para administración oral pueden presentarse en una forma adecuada para su absorción por el tracto gastrointestinal. Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden presentarse en forma de dosis unitaria y pueden contener los excipientes convencionales como agentes ligantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maiz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de patata o agentes humectantes aceptables como laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden recubrirse por métodos muy conocidos en este campo. Los preparados líquidos orales pueden encontrarse en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas, jarabes, etc o pueden presentarse como producto seco para su reconstitución en agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Estos preparados líquidos pueden contener los aditivos convencionales como agentes suspensores, por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, etc; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina o monooleato de sorbitano; vehículos no acuosos, que pueden ser aceites comestibles, por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco, propilenglicol o alcohol etílico; preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico.

30 Las composiciones para administración por vía rectal son preferiblemente supositorios que, además de la sustancia activa, pueden contener excipientes como manteca de cacao o cera para supositorios.

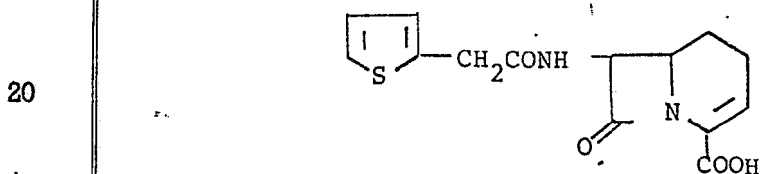
1 La dosis de ingrediente activo en las composiciones de esta in-
vención puede ser variada; sin embargo, es necesario que la cantidad de
ingrediente activo sea tal que se obtenga una dosis adecuada. La dosis
5 seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de admi-
nistración y de la duración del tratamiento. En general, para conseguir
un efecto antibiótico, se administran a los mamíferos unas dosis compren-
didas entre 5 y 350 mg/kg de peso corporal al día.

Como sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I), podemos
mencionar las sales inorgánicas y orgánicas, como hidroclozuros, sulfa-
10 tos, carbonatos, fosfatos, formiatos, malatos, etc. Además, podemos citar
las sales de sodio, potasio, calcio, amonio, aminas orgánicas, etc, del
ácido carboxílico representado por la fórmula general (I) donde R₁ es hi-
drógeno. Las sales se preparan por métodos convencionales.

Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones prácticas de pre-
15 paración de estos compuestos.

EJEMPLO 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:



Se disuelven 88 mg (0,489 milimoles) del compuesto amínico obtenido
en el Ejemplo de Referencia 8 en 2 ml de agua desionizada y 1 ml de ace-
tona y se agregan 84 mg de solución acuosa de bicarbonato sódico. Se añan-
25 den gota a gota a la mezcla, mientras se enfría con hielo, 78 mg de clo-
ruro 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 re-
sultante se extrae tres veces con 5 ml de acetato de etilo. La capa de
30 acetato de etilo se lava con una solución saturada de cloru-

1 ro 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 (Wako-gel^(R) C-200, producto de Wako Junyaku Co.,
5 Ltd.; en los ejemplos y ejemplos de referencia que siguen se
utiliza este mismo gel de sílice) y la elución se realiza
con cloroformo. El jarabe obtenido se trata con cloroformo-
etanol para obtener 30 mg de cristales. Estos cristales se
identifican como el compuesto deseado teniendo en cuenta las
10 siguientes propiedades. Rendimiento: 20,1 %.

Punto de fusión: 181-183°C.

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),
15 3,37 (2H, s), 2,5-1,30 (4H, m).

EJEMPLO 2

Las actividades antibacterianas de la (+)-cis-2-carbo-
xi-7-[2-(tiofen-2-il)acetilamino]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-
en-8-ona obtenida en el Ejemplo 1 están indicadas a conti-
20 nuación. Se emplea el método habitual de dilución en agar
a pH 7,0.

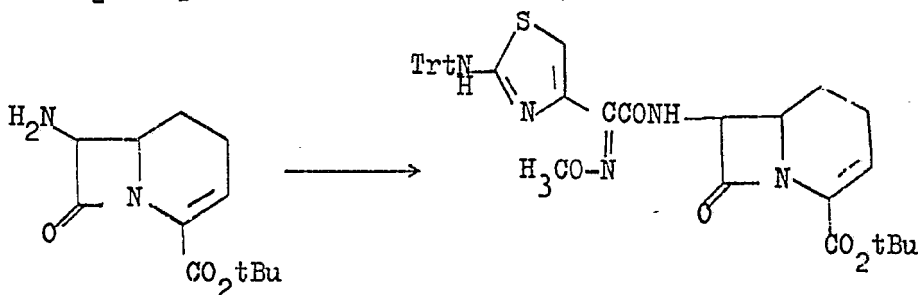
	<u>Microorganismo</u>	<u>CMI (μg/ml)</u>
	Vibrio percolans KY4174	2
	Erwinia aroides KY3241	1
25	Staphylococcus aureus KY4279	1
	Escherichia coli KY4271	8
	Bacillus subtilis KY4273	2
	Proteus vulgaris KY4277	8
	Shigella sonnei KY4281	8
30	Salmonella typhosa KY4278	1
	Klebsiella pneumoniae KY4275	4

1

EJEMPLO 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:

5



10

Método a)

15

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 como en el Ejemplo de Referencia 9, 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 con agitación enfriando con hielo 39,6 mg (0,307 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida disueltos en 1 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla se agita durante 3 horas y 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 empleando 12 g de g e l. 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.

30

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).

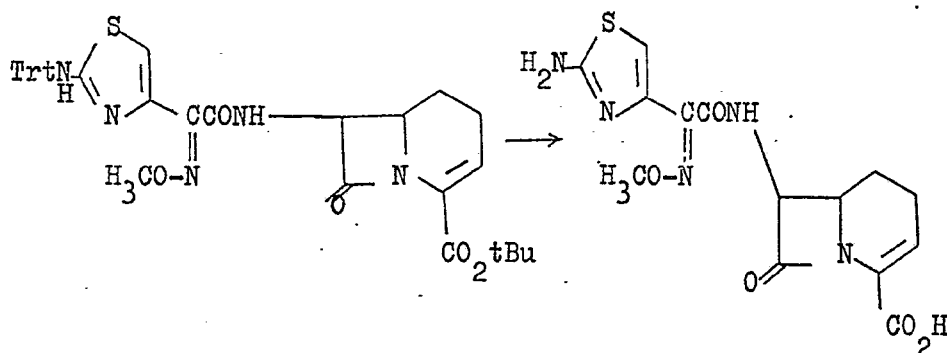
5 Método b)

Se disuelven 524,9 mg (1,18 milimoles) de ácido 2-(2-
tritolamino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiiminoacético en 10 ml
de tetrahidrofurano seco. A la solución se añaden 1,18 ml
(1,18 milimoles) de N-metilmorfolina 1N en tetrahidrofurano
10 y 1,18 ml (1,18 milimoles) de cloroformiato 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 mez-
cla anterior una solución de 235 mg (0,987 milimoles) de
15 (+)-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 después se
agita a 0°C durante 2 horas. Se agregan a la mezcla de reac-
ción 10 ml de acetato de etilo y la mezcla se lava con agua,
20 solución saturada de bicarbonato sódico y solución satura-
da de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato
sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obte-
ner 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
25 espectros IR y RMN del producto concuerdan con los del com-
puesto preparado por el Método a).

EJEMPLO 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:

1



5

10

15

20

Se disuelven 500 mg (0,754 milimoles) de la (+)-cis-7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiimino-acetamido]-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 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 en volumen, la misma aplicada en lo que sigue) para obtener 90 mg (32,7%) de un polvo amarillo pálido.

25

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), 4,3-3,7 (m, 1H), 2,6-1,1 (m, 4H).

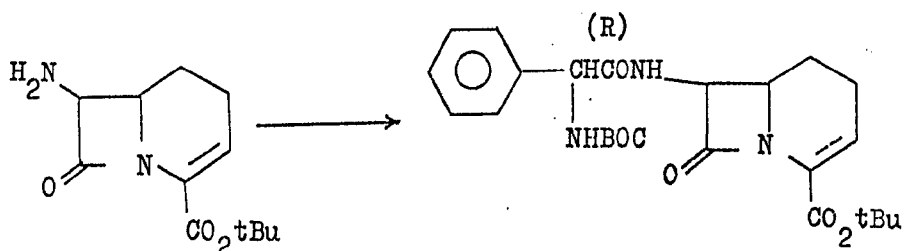
EJEMPLO 5

30

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

1

5



Método a)

10

15

20

Se disuelven 81 mg (0,34 milimoles) de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-ona y 94,0 mg (0,34 milimoles) de (R)-N-ter-butiloxicarbonilfenilglicina en 2 ml de cloruro de metileno anhidro. Se agrega a la solución, enfriada con hielo y cloruro sódico, una solución de 77 mg (0,34 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida en 1 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla se deja reaccionar mientras se enfría con hielo durante 2 horas 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 con 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.

25

30

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

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 1,40 (s, 9H).

Método b)

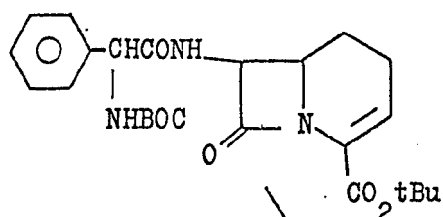
5 Se disuelven 297,3 mg (1,18 milimoles) de (R)-N-ter-butiloxicarbonilfenilglicina en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro y se agregan a -30°C 1,18 ml (1,18 milimoles) de N-metilmorfolina 1N en tetrahidrofurano y 1,18 ml (1,18 milimoles) de cloroformiato de isobutilo 1N en tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 30 minutos y 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 disueltos en 5 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla se deja reaccionar a una temperatura de -30°C durante 45 minutos 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 15 agua, HCl 1N, agua y solución saturada de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra para obtener 588 mg de un compuesto acílico crudo. La purificación por cromatografía en gel de sílice empleando 28 g de gel se realiza de la misma forma que en el Método a) para obtener 322 mg (69,4 %) del compuesto deseado en forma de vidrio incoloro. Los espectros IR y RMN del producto concuerdan con los del compuesto preparado en el Método a).

EJEMPLO 6

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

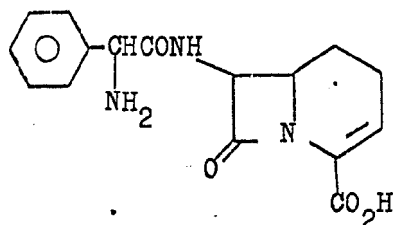
30

1



5

10



15

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 5 en 2,5 ml de cloruro de metileno anhidro y 2,5 ml de anisol y se agregan 5,0 ml de ácido trifluoroacético mientras se enfría con hielo. La mezcla se deja en reposo durante 4 horas y 50 minutos enfriando con hielo y se concentra. Al residuo concentrado se agregan 10 ml de éter y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 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.

20

25

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

RMN(D₂O con DSS como patrón interno) δ (ppm): 7,51 (d, 5H), 6,31 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,95 (d, 1H), 3,8-3,5 (m, 1H), 2,6-2,9 (m, 4H).

30

Separación de los diastereoisómeros del ácido (+)-cis-

1 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 por el método anterior en 150 ml de agua y la solución se somete a cromatografía de líquidos a gran velocidad empleando Bondapak C-18 (producto de Waters Co.) como vehículo y una mezcla disolvente de metanol al 7 % e hidrógeno-fosfato potásico 0,2N ocho veces. El aislamiento de dos fracciones se sigue por análisis espectroscópico a una longitud de onda de 254 nm. Después de separar el metanol a presión reducida, se liofiliza cada fracción. La materia seca se disuelve en agua y se adsorbe en una columna rellena con 20 ml de Diaion HP-10 (producto de Mitsubishi Kasei Kogyo Co., Ltd.). La columna se lava con 200 ml de agua y la elución se realiza con etanol al 20 %.

10 Las fracciones que dan ensayo positivo 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 de la sal potásica.

15 A: fracción más polar.

20 $[\alpha]_D^{22}$ (agua, c = 0,5): -74,2°

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

RMP(D₂O) δ (ppm): 7,51 (5H, s), 6,15-1H, t, J = 3,9 Hz),
5,20 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,19 (1H, s),
3,88 (1H, octete, J = 8,6, 3,7, 4,9 Hz),
2,41-1,41 (4H, m).

25 B: fracción menos polar.

30 $[\alpha]_D^{22}$ (H₂O, c = 0,5): +57,2°

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

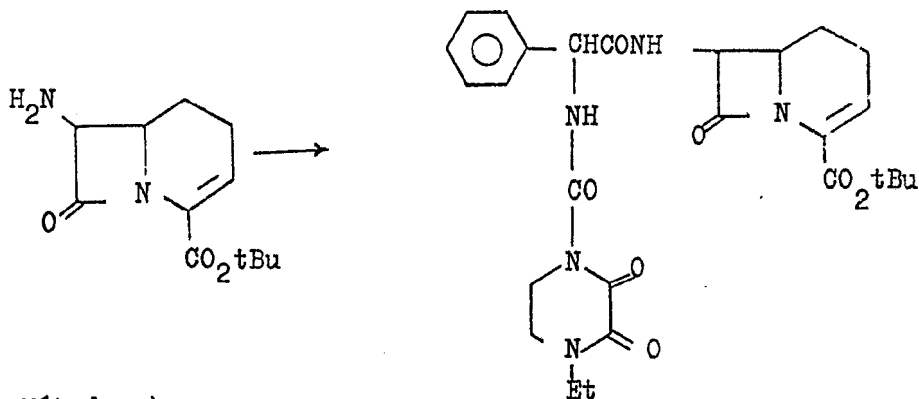
RMP(D₂O) δ (ppm): 7,51 (5H, s), 6,08 (1H, t, J = 4,2 Hz),
5,41 (1H, d, J = 4,9 Hz), 3,83 (1H, octete,
te, J = 8,6, 3,7, 4,9 Hz), 2,28-1,01 (4H, m).

1 Teniendo en cuenta la relación entre la actividad de
las cefalosporinas y su estructura, se asigna al isómero me-
nos polar, con un ángulo de rotación α_D dextrógiro y mayor
actividad antimicrobiana que el isómero más polar, como se obser-
5 va en la siguiente tabla, la configuración absoluta 6(R)7(S).

EJEMPLO 7

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

10



15

Método a)

Se disuelven 68 mg (0,286 milimoles) de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo [4,2,0] oct-2-en-8-ona
20 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 clo-
ruro de metileno anhidro y se agregan, mientras se enfría
con hielo, 70 mg (0,315 milimoles) de diciclohexilcarbodiimi-
da disueltos en 1 ml de cloruro de metileno anhidro. La mez-
25 cla 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 fil-
trado y las aguas de lavado se combinan y lavan sucesivamen-
te con ácido fosfórico al 1 %, bicarbonato sódico saturado
30 y solución saturada de cloruro sódico. La mezcla lavada se

30

1 seca con sulfato sódico anhidro y se concentra para obtener
189 mg de un compuesto acílico crudo. El producto se purifi-
ca por cromatografía en gel de sílice, empleando 9 g de síli-
ce y una mezcla disolvente de n-hexano y acetato de etilo
5 (1:2) para obtener 43 mg de un isómero más polar, 20 mg de
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

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

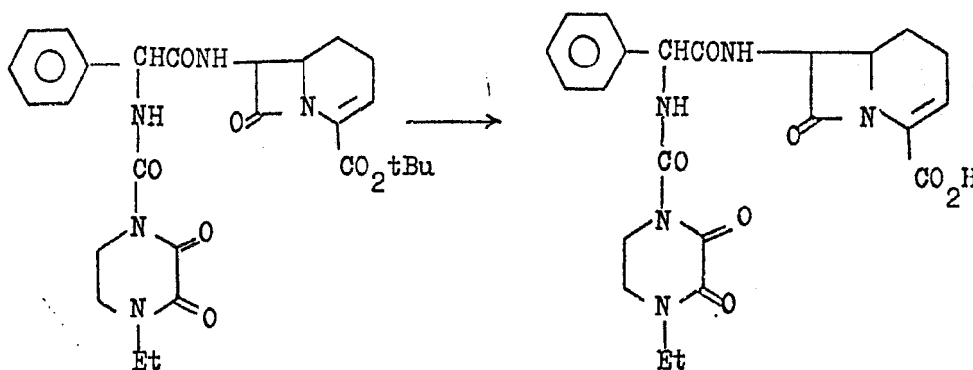
20 Método b)

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 añaden, a una tempe-
ratura de -30°C, 1,25 ml (1,25 milimoles) de N-metilmorfoli-
na 1N en tetrahydrofurano y 1,25 ml (1,25 milimoles) de clo-
roformiato de isobutilo 1N en tetrahydrofurano. La mezcla
se agita durante 30 minutos y se añaden 235 mg (1,13 mili-
moles) de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabici-
clo[4,2,0]oct-2-en-8-ona disueltos en 5 ml de cloruro de
30 metileno anhidro. La mezcla se deja reaccionar durante una

1 hora y se agita durante la noche a una temperatura de 10°C. La mezcla de reacción se diluye con 20 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua, HCl 0,1N, solución saturada de bicarbonato sódico y agua. La mezcla lavada se se-
5 ca con sulfato sódico anhidro y se concentra para obtener 570 mg de un compuesto acílico crudo. El producto se purifica y fracciona de acuerdo con el Método a), a excepción de que se utilizan 27 g de gel de sílice, para obtener 73 mg de un isómero más polar y 61 mg de un isómero menos polar
10 (rendimiento total: 65,4 %). Los espectros IR y de RMN de los isómeros concuerdan con los de los isómeros obtenidos por el Método a).

EJEMPLO 8

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



25 Se disuelven 103 mg (0,248 milimoles) 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 (el isómero menos polar), obtenido en el Ejemplo 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 reac-
30 cionar a 0°C durante 2 horas y después se concentra a pre-

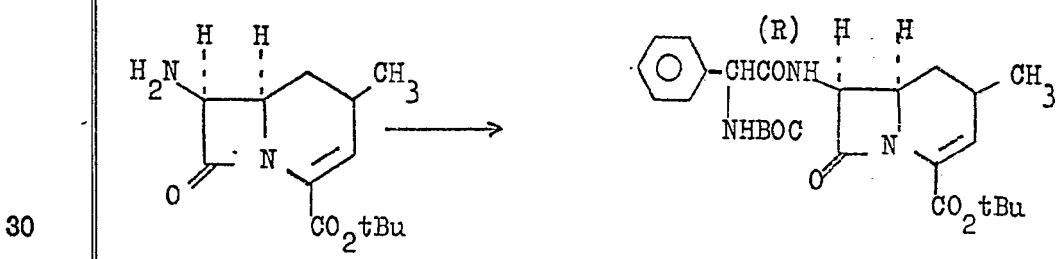
1 sión reducida. Al concentrado se agrega benceno seco y la
mezcla se concentra de nuevo para obtener un producto oleoso.
Al producto se agrega éter y la mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente para formar un precipitado amarillo. Se recogen
5 por filtración 104 mg de producto crudo en forma de polvo
amarillo. El producto crudo se disuelve en acetato de etilo
y se extrae tres veces con 5 ml de una solución saturada de
bicarbonato sódico. Los extractos se lavan con acetato de
etilo. La mezcla lavada se ajusta a un pH de 2,5 con HCl
10 0,5N mientras se enfría con hielo 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 magnésico
y se concentra a presión reducida para obtener 41 mg (46,0 %)
de un polvo amarillo pálido.

15 IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1775, 1720, 1685, 1620 (hombro).
RMN(CD_3OD) δ (ppm) : 7,31 (s, 5H), 6,33 (t, 1H, $J = 4,0$
Hz), 5,40 (m, 2H), 4,30-3,1 (m, 7H),
2,40-0,7 (m, 4H), 1,27 (t, 3H).

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

EJEMPLO 9

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



1 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
5 1N y 0,53 ml (0,53 milimoles) de cloroformiato de isobutilo
1N, a una temperatura de 0°C. La mezcla se agita durante 15
minutos y se agregan a la misma 0,07 ml (0,5 milimoles) de
trietilamina y 1,44 mg (0,5 milimoles) del hidrocioruro de
la (+)-cis-7β-amino-4β-metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabi-
ciclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo de Refe-
10 rencia 12. La mezcla se agita a una temperatura de 0°C du-
rante una hora y después a una temperatura de 5-10°C duran-
te la noche.

15 La mezcla de reacción se diluye con 10 ml de acetato de
etilo y se lava sucesivamente con ácido cítrico al 10 %, so-
lución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada
de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato só-
dico anhidro y se concentra para obtener un compuesto acíli-
co crudo. El producto se purifica por cromatografía en colum-
na de 30 g de gel de sílice y una mezcla disolvente de n-hexa-
20 no y acetato de etilo (3:1 en volumen). Se obtienen 150 mg
(61,7 %) del compuesto deseado en forma de polvo.

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

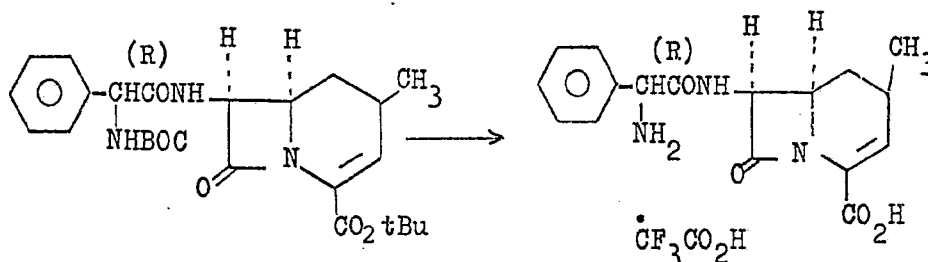
RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (5H, s), 6,60, 6,49 (1H, d res-
25 pectivamente, J = 7 Hz), 6,11, 6,04 (1H,
d respectivamente, J = 2 Hz), 5,66, 5,60
(1H, d respectivamente, J = 7 Hz), 5,18
(2H, m), 3,86 (1H, m), 2,46 (1H, m), 1,75
(2H, ancha), 1,51 (9H, s), 1,42 (9H, s),
30 1,15, 0,98 (3H, d respectivamente, J =
7,5 Hz).

1

EJEMPLO 10

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

5



10

Se disuelven 100 mg (0,21 milimoles) de (+)-cis-7β-[(R)-2-fenil-2-ter-butiloxycarbonil-aminoacetamido]-4β-metil-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida en el Ejemplo 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 en reposo 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.

15

20

25

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

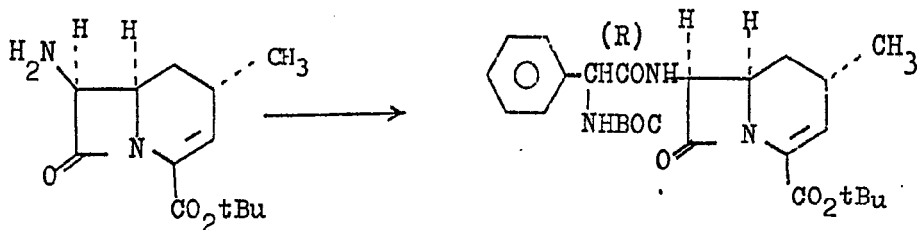
30

RMN(DMSO-d₆) 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,

1
superpuesta parcialmente a la señal de
DMSO-d₆), 1,82 (2H, ancha), 1,14, 0,91 (3H,
d respectivamente, J = 7,5 Hz).

EJEMPLO 11

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



15 En este ejemplo se emplea el mismo procedimiento que
en el Ejemplo 9, a excepción de que se utiliza como compues-
to de partida 144 mg de la (+)-cis-7β-amino-4α-metil-2-ter-
butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida
en el Ejemplo de Referencia 11. Así se obtienen 140 mg (57,6%)
del compuesto deseado.

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

25 RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (5H, s), 6,73, 6,60 (1H, d res-
pectivamente, 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).

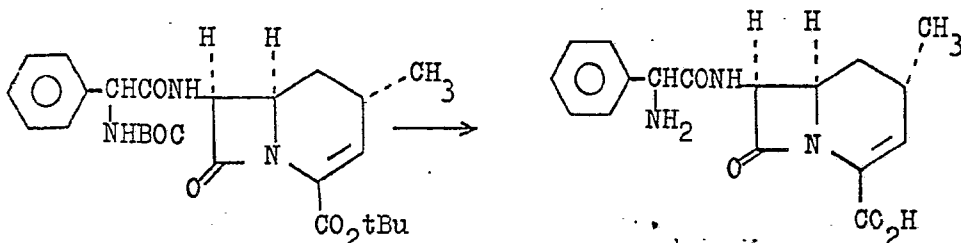
EJEMPLO 12

30 Preparación del (+)-cis-7β-[(R)-2-
fenil-2-aminoacetamido]-4α-metil-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]

1

oct-2-en-8-ona:

5



10

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

15

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

20

RMN(DMSO- d_6) 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- d_6), 1,80 (2H, m), 1,06, 0,95 (3H, d respectivamente, J = 7,5 Hz).

25

Se disuelven 30 mg del compuesto anterior en 100 μ l de agua y la solución se somete a cromatografía de líquidos de gran velocidad empleando Bondapak C-18 (producto de Waters Co.) como vehículo y una mezcla disolvente de metanol al 7% e hidrógeno-fosfato potásico 0,2N, cinco veces. El aislamiento de las dos fracciones se controla por análisis espectroscópico a una longitud de onda de 254 nm. Después de separar el metanol a presión reducida, se liofilizan las dos fracciones. La materia seca se disuelve en agua y se adsorbe en

30

1 una columna rellena con 20 ml de Diaion HP-10. La columna se lava con
200 ml de agua y la elución se realiza con etanol al 20 %. El eluato
se recoge en fracciones de 20 ml. Las fracciones que dan reacción posi-
5 tiva con la ninhidrina se recogen y liofilizan para obtener 8,9 ml (ren-
dimiento: 29 %) del isómero C que eluye antes en la cromatografía de lí-
quidos a gran velocidad y 11,4 ml (rendimiento: 38 %) del isómero D que
eluye más tarde. Estas son las sales potásicas del compuesto deseado. Las
rotaciones específicas de los isómeros son:

$$\text{Isómero C } \{ \alpha \}_D^{15^\circ} = -38,4^\circ \text{ (H}_2\text{O, c = 0,5)}$$

$$\text{Isómero D } \{ \alpha \}_D^{15^\circ} = +4,23^\circ \text{ (H}_2\text{O, c = 0,52)}$$

Isómero D

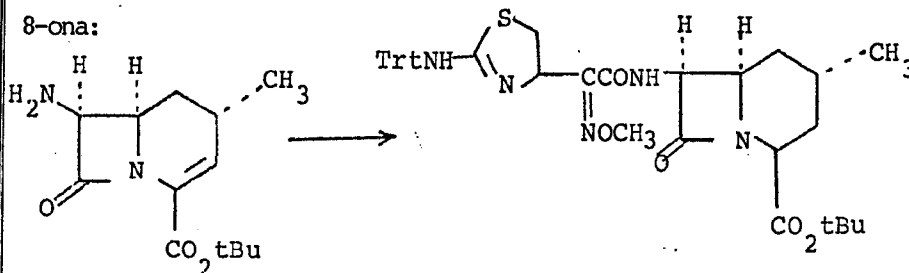
IR (KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3420, 1760, 1695, 1633.

RMP (D₂O) δ (ppm): 7,51 (5H, s), 6,10 (1H, d, J = 5,1), 5,47 (1H, d,
15 J = 4,7), 5,19 (1H, s), 3,89 (1H, m), 2,45 (1H, m)
1,44-1,04 (2H, m), 1,00 (3H, d, J = 7,4).

Al isómero D, que presenta una actividad antimicrobiana más intensa
que la mezcla diastereomérica [forma (+)], como se observa en la tabla da-
da más adelante, se le atribuye la configuración absoluta 6(R)7(S).

EJEMPLO 13

20 Preparación de (+)-cis-7 β -[2-(2-tritilamino-4-tiazolil-2-metoxiimi-
noacetamido)]-4 α -metil-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-



Método A

30 Se disuelven 88 mg (0,35 milimoles) de (+)-cis-7 β -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 agre-
gan 155 mg (0,35 milimoles) de ácido 2-(2-tritilamino-4-

1 tiazolil)-2-anti-metoxiiminoacético. Después se agregan 1,5
ml de dioxano anhidro a la mezcla para hacerla más homogénea.
Se añaden a la mezcla 80 mg (0,39 milimoles) de diciclohexil-
5 carbodiimida disueltos en 1 ml de dioxano y la mezcla resul-
tante se agita a una temperatura de 5-10°C durante la noche.
El precipitado blanco resultante se separa por filtración y
se agregan al filtrado 10 ml de acetato de etilo y 5 ml de
éter. La mezcla se lava sucesivamente con 5 ml de ácido fosfó-
rico frío al 1 %, tres veces y una solución saturada de bicar-
10 bonato sódico. 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 compues-
to crudo se introduce en una columna rellena con 27 g de gel
de sílice y la elución se realiza con n-hexano y acetato de
15 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 aceta-
to de etilo): 214,5-215,5°C.

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

25 RMN(CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 7,30 (15 1/3H, s), 6,24 (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

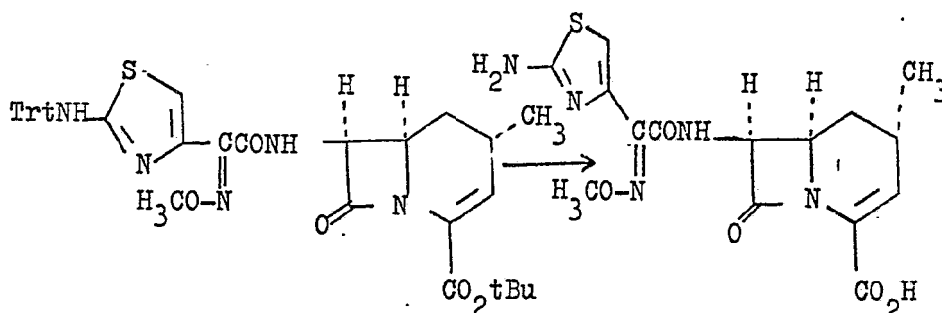
30 Se disuelven 243,9 mg (0,05 milimoles) de ácido 2-(2-
tritolamino-4-tiazolil)-2-anti-metoxiiminoacético en 5 ml de

1 tetrahidrofurano anhidro y se agregan 0,55 ml (0,55 milimo-
les) de N-metilmorfolina 1N. Se añaden gota a gota a la mez-
cla 0,55 ml (0,55 milimoles) de cloroformiato de isobutilo
5 y después la mezcla se agita durante 15 minutos más. Se agre-
gan 0,11 ml (0,5 milimoles) de trietilamina seguido de la
adición de 144 mg (0,5 milimoles) de hidrocioruro de (+)-cis-
7β-amino-4α-metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicciclo[4,2,0]
10 oct-2-en-8-ona. La mezcla se agita durante la noche a una tem-
peratura de 5-10°C y se concentra a presión reducida. Se agre-
gan al concentrado 10 ml de acetato de etiló y la mezcla re-
sultante se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 5 %,
solución saturada de cloruro sódico, solución saturada de bi-
carbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. La
15 mezcla lavada se seca con sulfato sódico anhidro y se concen-
tra a presión reducida para obtener un producto crudo. El pro-
ducto se carga en una columna rellena con 25 g de gel de sí-
lice y la elución se realiza con n-hexano y acetato de etilo
(5:3). El eluato se concentra a presión reducida para obtener
20 250 mg (74,0 %) del compuesto deseado. Las propiedades físi-
cas del compuesto concuerdan con las del preparado por el
Método A.

EJEMPLO 14

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

30



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

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 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 5-10°C durante la noche. La solución se deja de nuevo a la temperatura ambiente (25°C) durante 6 horas y se concentra a presión reducida para obtener un producto vítreo. Este último se tritura bien con éter y se filtra. Se seca el filtrado para obtener 20 mg (51 %) del compuesto deseado.

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

$^1\text{RMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 9,17 (1H, d, J = 8 Hz), 7,50 (1H, s), 7,24 (2H, m), 6,31 (1H, d, J = 6 Hz), 5,52 (1H, m), 4,00 (3H, s),

1

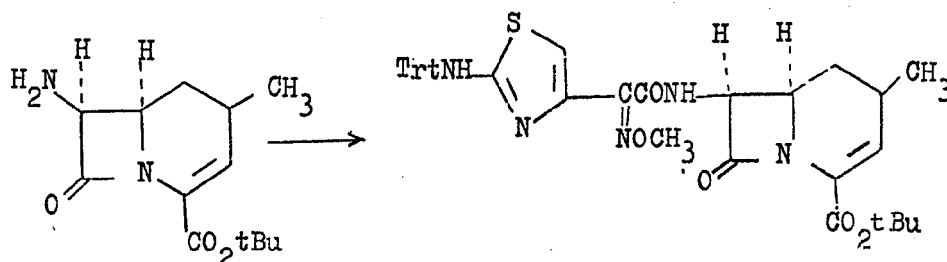
2,65 (ancha, parcialmente superpuesta a la señal de DMSO-d₆), 1,70 (2H, m), 1,06 (3H, d, J = 7,5 Hz).

EJEMPLO 15

5

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

10



15

Se sigue el mismo procedimiento que en el Ejemplo 13, Método B, a excepción de que se emplean 202 mg (0,7 milimoles) de (+)-cis-7β-amino-4β-metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona como compuesto de partida. Se obtienen 251 mg (53 %) del compuesto deseado.

20

Punto de fusión: 201,0-202,0°C.

IR(KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3225, 1780 (hombro), 1760, 1725, 1668, 1635.

25

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).

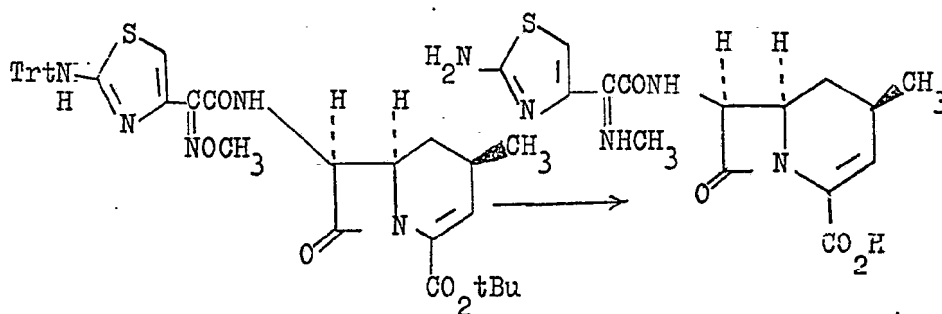
30

1

EJEMPLO 16

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

5



10

Se sigue el mismo procedimiento que en el Ejemplo 14, a excepción de que se emplean 70 mg de la (+)-cis-7 β -[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-4 β -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicciclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 15, como compuesto de partida. Se obtienen 22 mg (56 %) del compuesto deseado.

15

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

20

RMN(DMSO- d_6) 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), 3,85 (3/2H, s), 2,60 (ancha, parcialmente superpuesta a la señal de DMSO- d_6), 1,91 (2H, m), 1,12 (3H, d-d, J = 7,5 Hz).

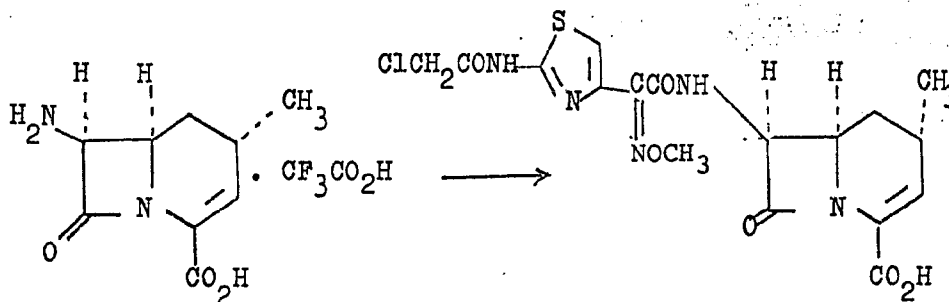
25

EJEMPLO 17

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

30

1



5

10

Se suspenden 172 mg (0,62 milimoles) de ácido (2-cloroacetilamino-4-tiazolil-2-sin-metoxiiminoacético en 3.6 ml de diclorometano anhidro y se agregan 68,9 mg (0,68 milimoles) de trietilamina para hacer la solución homogénea. Enfriando en un baño de hielo y cloruro sódico, se agregan a la mezcla agitada 129 mg (0,62 milimoles) de pentacloruro de fósforo y la mezcla resultante se agita durante hora y media. Se agregan 13,8 ml de n-hexano a la mezcla y el líquido que sobrenada se separa por decantación. Se añaden 1,3 ml de tetrahidrofurano anhidro al residuo para obtener una solución del cloruro de ácido.

15

20

Por otra parte, se disuelven 160 mg (0,52 milimoles) del trifluoracetato de (+)-cis-7β-amino-4α-metil-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 13 en 1 ml de tetrahidrofurano al 50 % en agua y se añaden 209 mg (2,06 milimoles) de trietilamina. La mezcla se agrega sobre la solución de cloruro de ácido mientras se agita y se enfría en hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante hora y media, la mezcla se ajusta a pH 4-5 con ácido clorhídrico 1N y se extrae tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se lavan con solución de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida para obtener 147 mg (52,1 %) del compuesto deseado.

25

30

1

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

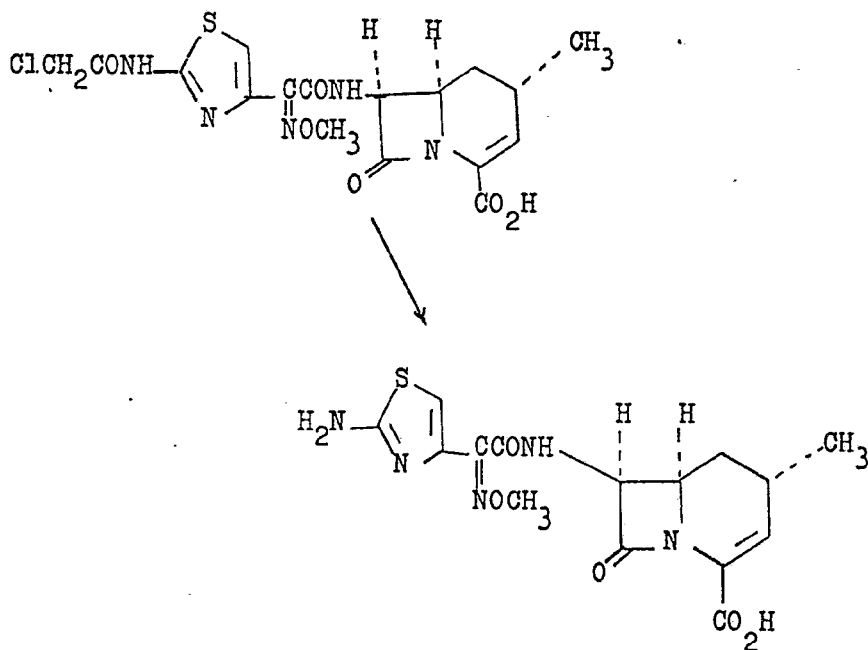
5

RMP(DMSO- d_6) 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 (2H, m), 1,10 (3H, d, J = 7,5 Hz).

EJEMPLO 18

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

10



15

20

25

30

Se disuelven 147 mg (0,321 milimoles) del compuesto cloroacetílico obtenido en el Ejemplo 17 en 0,5 ml de dimetilsulfóxido 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 agregar 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

1 10 ml de Diaion HP-10. La columna se lava con 240 ml de agua
y se eluye con una mezcla disolvente de metanol y agua (1:10
a 1:2). Se recogen los eluatos y el metanol se separa a pre-
sión reducida. El residuo se adsorbe de nuevo en una columna
5 rellena con 10 ml de Diaion HP-10 y la columna se lava con
500 ml de agua. La elución se realiza con una mezcla disolven-
te de metanol y agua (1:1). Los eluatos se recogen y concen-
tran a presión reducida para obtener 50,2 mg (41,1 %) del
compuesto deseado.

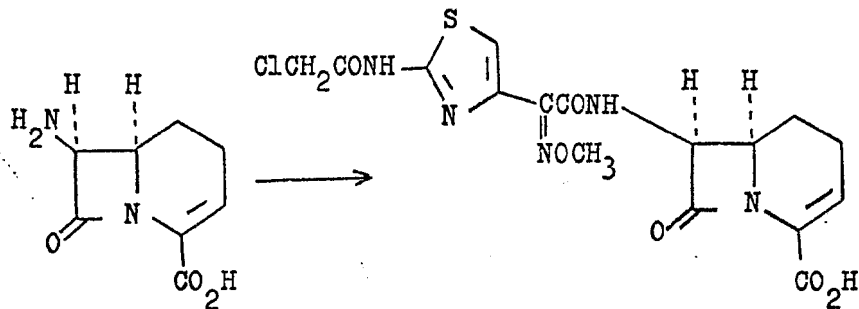
10 IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1680, 1655.

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,
 $J = 4,2$ Hz), 5,58 (1H, ancha), 3,85 (3H,
s), 2,60 (1H, m), 1,67 (2H, ancha),
15 1,08 (3H, d, $J = 8$ Hz).

EJEMPLO 19

Preparación de ácido (+)-cis-7-[2-(2-cloroacetilami-
no-4-tiazolil)-2-sin-metoxiiminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]
oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:

20



25

Se suspenden 54,2 mg (0,195 milimoles) de ácido 2-clo-
roacetilamino-4-tiazolil-2-sin-metoxiiminoacético (tipo sin)
en 0,98 ml de cloruro de metileno anhidro y se agregan 23,48
mg (0,195 milimoles) de trietilamina. Se añaden 40,8 mg
30 (0,195 milimoles) de pentacloruro de fósforo a la mezcla de

1 reacción enfriada con hielo. Después de agitar durante 20
minutos, se agregan a la mezcla 3,92 ml de n-hexano y el lí-
quido que sobrenada se separa por decantación. El residuo se
5 disuelve en 1,96 ml de tetrahidrofurano para obtener una so-
lución de cloruro de ácido.

Por otra parte, se disuelven 45,9 mg (0,155 milimoles)
del trifluoracetato de (+)-cis-7-amino-2-carboxi-1-azabíciclo
[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenido en el Ejemplo de Referencia 8
en 2 ml de tetrahidrofurano al 50 % en agua y se agregan
10 47,4 mg (0,469 milimoles) de trietilamina. A la solución se
agrega la solución anterior de cloruro de ácido mientras se
enfria 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
15 lavan con solución saturada de cloruro sódico. La mezcla la-
vada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra para
obtener 80 mg del compuesto deseado en forma de polvo amari-
llo pálido.

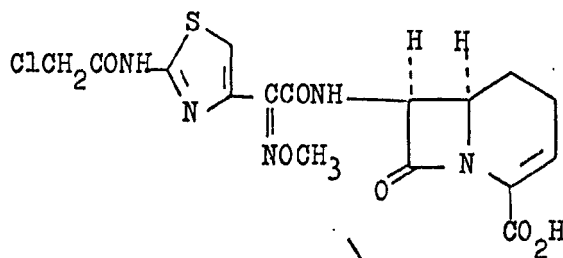
20 IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1710, 1660
RMP(DMSO-d₆) δ (ppm): 16,64 (1H, ancha), 9,39 (1H, d,
J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, s), 6,31 (1H,
t), 5,51 (1H, d-d, J = 5,5, 8,8 Hz),
4,38 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,54-0,8
(4H, m).

25 EJEMPLO 24

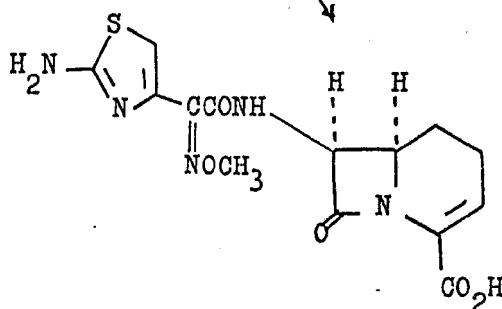
Preparación de ácido (+)-cis-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-
2-sin-metoxiiminoacetamido]-1-azabíciclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-
2-carboxílico:

30

1



5



10

15

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

20

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

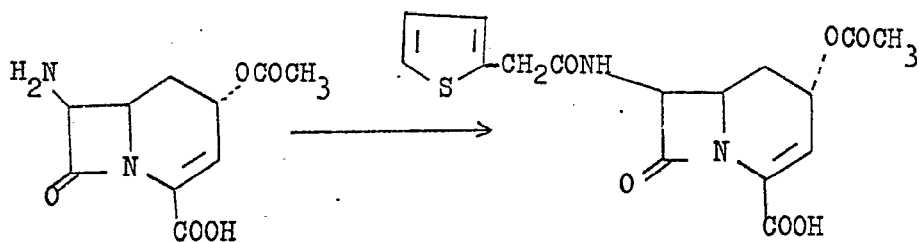
RMP(DMSO- d_6) δ : 9,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, ancha), 6,75 (1H, s), 6,30 (1H, t), 5,47 (1H, d-d, J = 5,4, 8,8 Hz), 3,89 (3H, s), 2,5-1,0 (4H, m).

25

EJEMPLO 21

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

30



10

15

20

25

Se disuelven 126 mg del ácido (+)-cis-7β-amino-4α-ace-
toxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico obteni-
do en el Ejemplo de Referencia 14 en 3,0 ml de dioxano y
4,0 ml de agua. La solución se enfría en un baño de hielo
y cloruro sódico. A la solución se agregan 105 mg de bicar-
bonato sódico y 84 mg de cloruro de 2-tienilacetilo disueltos
en 1 ml de dioxano. La mezcla se agita durante una hora. Des-
pués la mezcla de reacción se ajusta a pH 2,0 con ácido clor-
hídrico 1N y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los
extractos se combinan y lavan con una solución saturada de
cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico
anhidro y se somete a filtración. El filtrado se concentra
y el concentrado se carga en una columna rellena con 20 g
de gel de sílice. La elución se realiza con una mezcla de
cloroformo y etanol (20:1 en volumen). Las fracciones que
contienen el compuesto deseado se combinan y concentran a
sequedad para obtener 89,1 mg del compuesto deseado en for-
ma de polvo amarillo pálido. Rendimiento: 47 %. Las propie-
dades del compuesto están indicadas a continuación.

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

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).

30

1

Las actividades antibacterianas de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 y 21 son determinadas por el método de dilución con agar de infusión de corazón (pH 7,2). Los resultados se encuentran en la siguiente tabla. Se utiliza cefazolina como referencia.

5

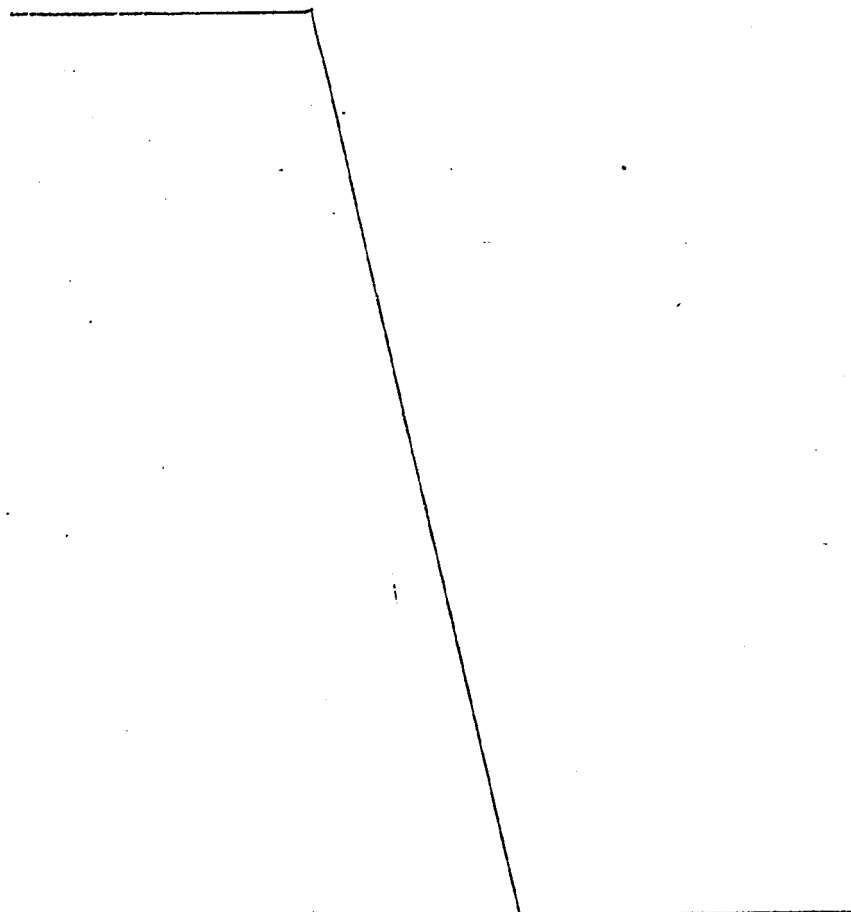
10

15

20

25

30



Concentración mínima de inhibición (µg/ml)

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

1

5

10

15

20

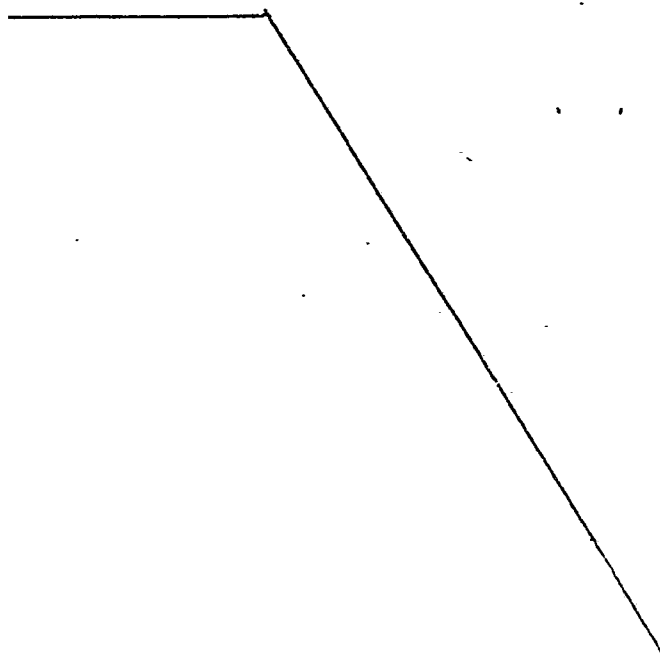
25

30

1	Micro-organismo	Concentración mínima de inhibición (1)								
		a	b	c	d	e	f	g	g'	h
	1	100	0,4	-	0,4	0,78	0,4	0,78	0,78	12
	2	>100	12,5	-	6,25	3,12	1,56	6,25	6,25	25
5	3	100	6,25	-	3,12	3,12	3,12	6,25	3,12	25
	4	0,78	12,5	50	3,12	1,56	50	12,5	12,5	0
	5	1,56	12,5	100	3,12	1,56	25	12,5	12,5	0
	6	0,2	3,12	50	0,78	<0,05	6,25	3,12	0,78	0
	7	1,56	12,5	50	3,12	25	100	>100	25	1
10	8	3,12	>100	-	-	25	>100	>100	>50	25
	9	1,56	25	100	12,5	3,12	>100	25	25	1
	10	0,78	25	25	12,5	1,56	>100	50	25	0
	11	0,4	25	25	50	<0,05	>100	50	25	<0
	12	0,78	100	50	50	3,12	>100	100	25	0
15	13	0,1	50	6,25	12,5	6,25	>100	>100	12,5	0
	14	>100	>100	-	-	100	>100	>100	>50	>100
	15	0,78	>100	-	100	6,25	>100	100	>50	1
20										
25										
30										

Concentración mínima de inhibición (µg/ml)

d	e	f	g	g'	h	i	j	k	l	Cefazolina
0,4	0,78	0,4	0,78	0,78	12,5	50	12,5	12,5	3,12	<0,05
6,25	3,12	1,56	6,25	6,25	25	100	12,5	12,5	25	0,4
3,12	3,12	3,12	6,25	3,12	25	>100	12,5	12,5	12,5	0,78
3,12	1,56	50	12,5	12,5	0,4	0,2	≤0,05	≤0,05	100	1,56
3,12	1,56	25	12,5	12,5	0,78	1,56	≤0,05	≤0,05	100	1,56
0,78	<0,05	6,25	3,12	0,78	0,1	0,2	≤0,05	≤0,05	>100	0,78
3,12	25	100	>100	25	1,56	1,56	≤0,05	≤0,05	25	3,12
-	25	>100	>100	>50	25	6,25	1,56	0,78	>100	>100
12,5	3,12	>100	25	25	1,56	3,12	0,1	≤0,05	>100	50
12,5	1,56	>100	50	25	0,2	0,78	≤0,05	≤0,05	>100	12,5
50	<0,05	>100	50	25	<0,05	0,78	≤0,05	≤0,05	>100	12,5
50	3,12	>100	100	25	0,78	0,78	≤0,05	0,05	>100	>100
12,5	6,25	>100	>100	12,5	0,1	0,4	≤0,05	≤0,05	>100	25
-	100	>100	>100	>50	>100	>100	>100	50	>100	>100
00	6,25	>100	100	>50	1,56	0,4	≤0,05	0,1	>100	>100



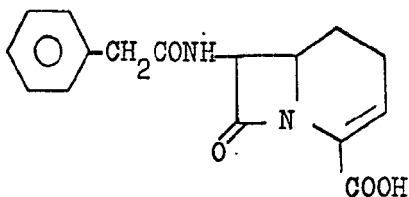
- 1 1: Staphylococcus aureus 209-p
 2: Staphylococcus aureus Smith
 3: Staphylococcus epidermidis
 4: Escherichia coli NIHJC-2
- 5 5: Escherichia coli Juhl
 6: Klebsiella pneumoniae 8045
 7: Klebsiella pneumoniae Y-60
 8: Serratia marcescens T-26
 9: Serratia marcescens T-55
- 10 10: Proteus mirabilis 1287
 11: Proteus vulgaris 6897
 12: Proteus morgani KY4298
 13: Proteus rettgeri KY4289
 14: Pseudomonas aeruginosa 145
- 15 15: Pseudomonas putida F264
 a: El compuesto obtenido en el Ejemplo 4
 b: El compuesto obtenido en el Ejemplo 6
 c: Isómero A obtenido en el Ejemplo 6
 d: Isómero B obtenido en el Ejemplo 6
- 20 e: El compuesto obtenido en el Ejemplo 8
 f: El compuesto obtenido en el Ejemplo 10
 g: El compuesto obtenido en el Ejemplo 12
 h: El compuesto obtenido en el Ejemplo 14
 i: El compuesto obtenido en el Ejemplo 16
- 25 j: El compuesto obtenido en el Ejemplo 18
 k: El compuesto obtenido en el Ejemplo 20.
 l: El compuesto obtenido en el Ejemplo 21
 g': Isómero D obtenido en el Ejemplo 12.

1

EJEMPLO 22

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

5



10

Se disuelven 50,1 mg (0,28 milimoles) del ácido (+)-cis-7-amino-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (u 8) en 1 ml de agua y 2 ml de acetona y se agregan 55,5 mg de hidrógeno-carbonato sódico. Se añaden a la mezcla 0,3 ml de una solución de cloruro de fenilacetilo 1N en cloruro de metileno, a una temperatura de -20°C y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 20 minutos. Después la temperatura se eleva a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas. A continuación la mezcla se ajusta a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10 % mientras se enfría con hielo 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 sódico anhidro y se concentra a presión reducida. Los cristales resultantes se recuperan por filtración y se lavan con una pequeña cantidad de acetato de etilo para obtener 39,7 mg (47,8 %) del compuesto deseado. Las propiedades del compuesto están indicadas a continuación.

20

25

Punto de fusión: 192,0-193,0°C

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1770, 1690, 1650, 1615.

30

RMN(CD₃OD) δ (ppm): 7,22 (5H, s), 6,40 (1H, t, J = 4,0), 5,33 (1H, d, J = 5,0), 3,57 (2H, s), 2,5-

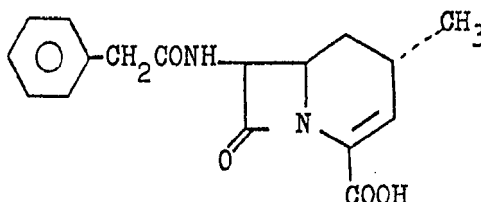
1

1,5 (9H, m).

EJEMPLO 23

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

5



10

Se disuelven 399 mg (1,28 milimoles) del trifluoroacetato del ácido (+)-7 β -amino-4 α -metil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (o 13) en 6,4 ml de agua y 12,8 ml de acetona y se agregan 432 mg (5,14 milimoles) de hidrógeno-carbonato sódico. La mezcla se agita mientras se enfría con hielo. Después de agregar 258,5 mg (5,14 milimoles) de cloruro de fenilacetilo, la mezcla se deja reaccionar durante 3 horas enfriando con hielo. La mezcla de reacción se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico 0,1N y se extrae cinco veces con 10 ml de acetato de etilo. El extracto se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. Se agrega éter al concentrado y los cristales formados se recuperan por filtración. Así se obtienen 242,7 mg del compuesto deseado.

15

20

25

Las capas acuosas obtenidas en la extracción anterior con acetato de etilo se extraen de nuevo cinco veces con 10 ml de acetato de etilo. Se repite el proceso de cristalización antes descrito para obtener 27,6 mg del compuesto deseado. A las capas acuosas residuales se agrega una solución

30

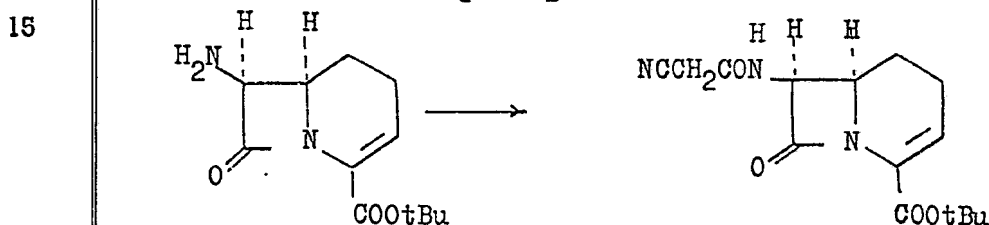
1 saturada de cloruro sódico y la mezcla obtenida se extrae
cinco veces con 10 ml de acetato de etilo. Se repite el pro-
ceso de cristalización antes descrito para obtener 21,3 mg
5 del compuesto deseado. La cantidad total de compuesto deseado
es 293,6 mg. Rendimiento: 72,6 %. Las propiedades del compues-
to son las siguientes.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1775, 1698, 1655.

RMN(CD₃OD) δ (ppm): 7,31 (5H, s), 6,48 (1H, d, J = 5,0),
5,42 (1H, d, J = 5,2), 3,85 (1H, m), 3,60
10 (2H, s), 2,62 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,10
(3H, d, J = 7,5).

EJEMPLO 24

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



Se disuelven 42,5 mg (0,5 milimoles) de ácido cianoacé-
tico y 57,5 mg (0,5 milimoles) de N-hidroxisuccinimida en
2,5 ml de dioxano seco y se agregan a la solución 103,3 mg
(0,5 milimoles) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. La mezcla se
agita a la temperatura ambiente durante una hora. Los crista-
les resultantes se separan por filtración y el filtrado se
25 concentra a presión reducida. Al residuo obtenido se agregan
5 ml de diclorometano seco y la materia insoluble se separa
por filtración para obtener una solución del éster de succini-
mida del ácido cianoacético.

30 Por otra parte, se disuelven 123 mg (0,45 milimoles)
de hidrocloreuro de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxycarbonil-1-

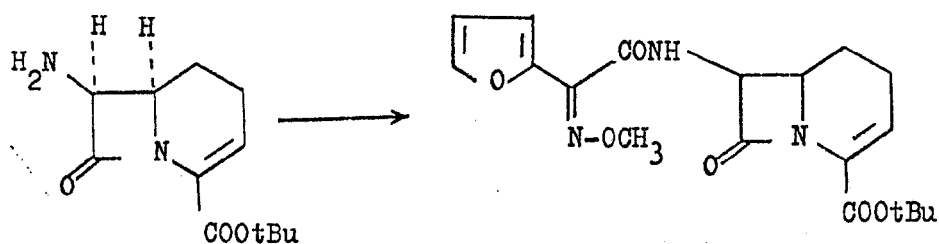
1 azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona (al que nos referiremos en
adelante como compuesto amínico) y 0,077 ml de trietilamina
en 5 ml de diclorometano seco. A la solución se agrega la so-
lución anterior del éster de succinimida del ácido cianoacé-
5 tico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4
horas y después se concentra a presión reducida. El producto
oleoso así obtenido se somete a cromatografía en columna de
gel de sílice empleando una mezcla de cloroformo y metanol
(15:1). Se combinan las fracciones que contienen el compuesto
10 deseado y se concentran a presión reducida para obtener 112 mg
del compuesto del título. Rendimiento: 73,4 %.

IR(NaCl) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3310, 2265, 1765, 1720, 1680

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,90 (1H), 6,32 (1H, m), 5,35 (1H,
m), 3,75 (1H, m), 2,03 (6H, m), 1,52
15 (9H, s).

EJEMPLO 25

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



Se repite el procedimiento del Ejemplo 24 a excepción
de que se utilizan 158 mg (0,934 milimoles) de ácido 2-(2-fu-
ril)-2-metoxiiminoacético en lugar de ácido cianoacético y
se emplean 247 mg (0,9 milimoles) del compuesto amínico. Se
obtienen 313 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 89,3 %.

30 IR(NaCl) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3310, 1765, 1725, 1715, 1685, 1655.

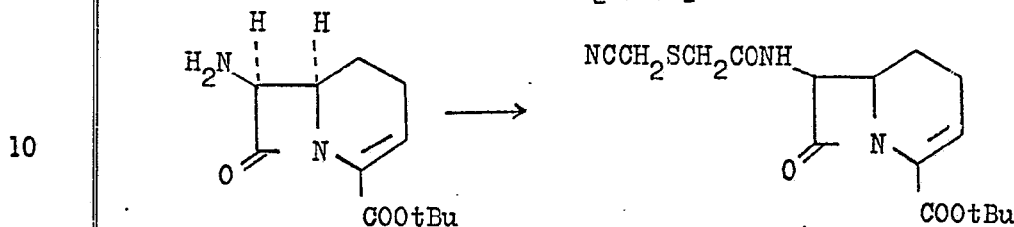
1

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,65 (1H, m), 7,52 (1H, m), 6,73 (1H, m), 6,46 (1H, m), 6,29 (1H, m), 5,40 (1H, m), 4,02 (3H, s), 3,78 (1H, m), 2,19 (4H, m), 1,50 (9H, s).

5

EJEMPLO 26

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



15

Se repite el procedimiento del Ejemplo 24 a excepción de que se emplean 65,6 mg (0,5 milimoles) de ácido cianometiltioacético en lugar de ácido cianoacético. Se obtienen 136,5 mg. del compuesto deseado. Rendimiento: 86,3 %.

IR(NaCl) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3315, 2250, 1760, 1725, 1715, 1675, 1655, 1650.

20

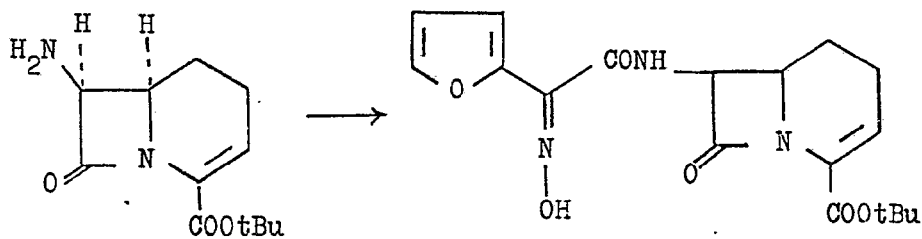
RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,90 (1H, m), 6,32 (1H, m), 5,38 (1H, m), 3,72 (5H, m), 2,18 (4H, m), 1,52 (9H, s).

25

EJEMPLO 27

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

30



30

1 Se repite el procedimiento del Ejemplo 24 a excepción
de que se emplean 156 mg (1 milimol) de ácido 2-(2-furil)-2-
hidroxiiminoacético en lugar de ácido cianoacético y se uti-
lizan 137 mg (0,5 milimoles) del compuesto amínico. Se obtie-
5 nen 115 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 61,3 %.

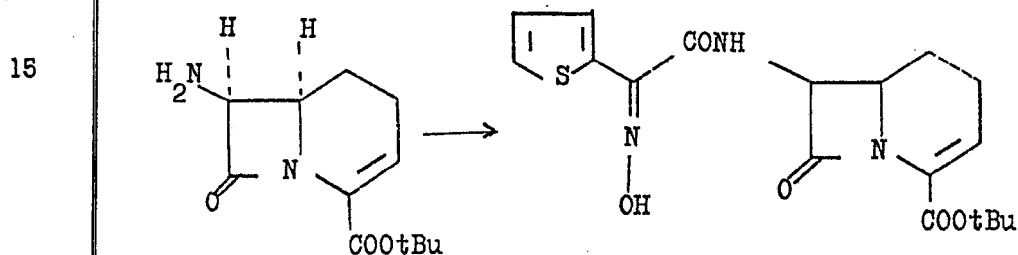
IR(NaCl) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3290, 1770, 1720, 1690, 1680, 1655.

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 7,51 (4H, m), 6,49 (1H, m), 6,28
(1H, m), 5,46 (1H, m), 3,88 (1H, m),
2,18 (4H, m), 1,49 (9H, s).

10

EJEMPLO 28

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



20

Se repite el procedimiento del Ejemplo 24 a excepción
de que se utilizan 85,6 mg (0,5 milimoles) de ácido 2-(2-
tienil)-2-hidroxiiminoacético en lugar del ácido cianoacéti-
co y 137 mg (0,5 milimoles) del compuesto amínico. Se obtie-
nen 103 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 52,6 %.

25

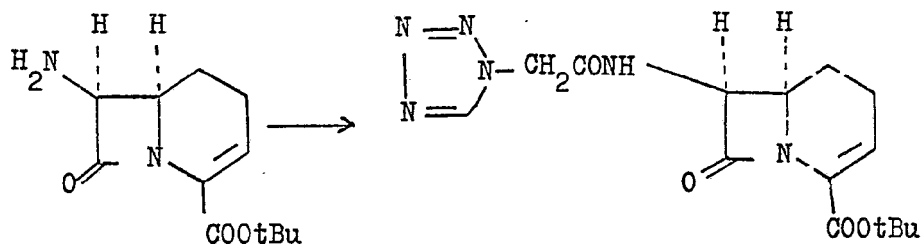
IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1720, 1675, 1655, 1650

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 8,02 (1H, m), 7,22 (4H, m), 6,18
(1H, m), 5,37 (1H, m), 3,78 (1H, m),
2,09 (4H, m), 1,46 (9H, s).

30

EJEMPLO 29

Preparación de (+)-cis-7-(1-tetrazolil)acetamido-2-terbutiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



Se disuelven 79 mg (0,55 milimoles) de ácido (1-tetrazolil)acético y 137 mg (0,5 milimoles) del compuesto amínico en 5 ml de N,N-dimetilformamida y se agregan a la solución 113 mg (0,55 milimoles) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y se agregan 50 ml de bicarbonato sódico 1N. Los cristales resultantes se separan por filtración y el filtrado se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Se combinan las capas de acetato de etilo, se secan con sulfato magnésico y después se concentran a presión reducida. El producto oleoso así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice para obtener 157 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 90,1 %

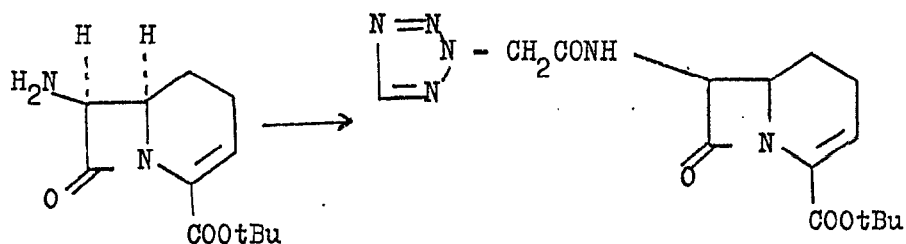
IR(NaCl) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3290, 1765, 1725, 1715, 1685, 1680, 1670, 1655.

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 8,94 (1H, s), 8,24 (1H, m), 6,29 (1H, m), 5,61 (3H, m), 3,77 (1H, m), 2,16 (4H, m), 1,49 (1H, s).

EJEMPLO 30

Preparación de (+)-cis-7-(2-tetrazolil)acetamido-2-terbutiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

1



5

Se repite el procedimiento del Ejemplo 29 a excepción de que se emplean 79 mg (0,55 milimoles) de ácido (2-tetrazolil)acético en lugar de ácido (1-tetrazolil)acético. Se obtienen 142 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 81,4 %.

10

IR(NaCl) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3300, 1760, 1725, 1705, 1690

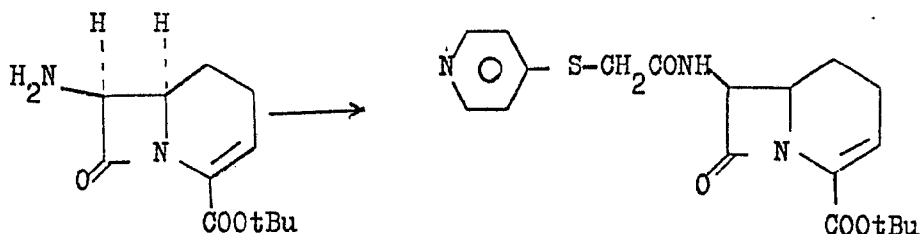
RMN(CDCl₃) δ (ppm): 8,60 (1H, m), 8,52 (1H, s), 6,29 (1H, m), 5,47 (2H, s), 5,35 (1H, m), 3,72 (1H, m), 2,15 (4H, m), 1,50 (9H, s).

EJEMPLO 31

15

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

20



25

Se repite el procedimiento del Ejemplo 29 pero empleando 181 mg (0,725 milimoles) de hidrobromuro del ácido 4-piridiltioacético en lugar de ácido (1-tetrazolil)acético. Se obtienen 148,6 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 76,3 %.

IR(NaCl) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3290, 1775, 1725, 1715, 1690.

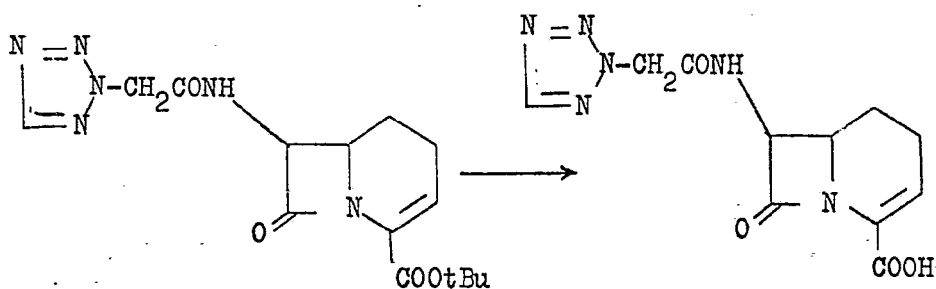
RMN(CDCl₃) δ (ppm): 8,38 (2H, m), 8,24 (1H, m), 7,25 (2H, m), 6,25 (1H, m), 5,35 (1H, m), 3,78 (2H, s), 3,78 (1H, m), 2,13 (4H,

30

m), 1,52 (9H, s).

EJEMPLO 32

Preparación de (+)-cis-7-(2-tetrazolil)acetamido-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:



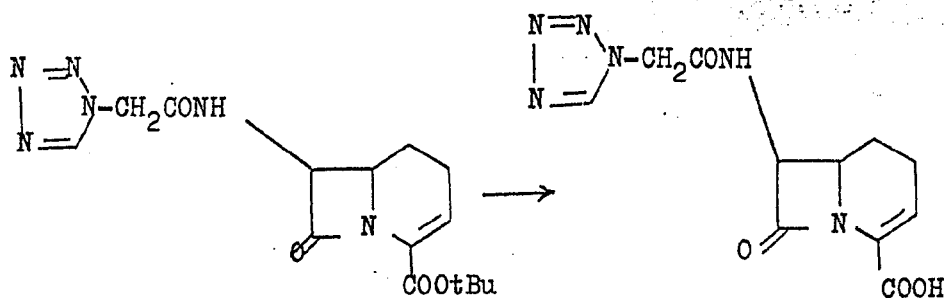
Se agregan 3 ml de ácido trifluoracético enfriado a 150 mg (0,431 milimoles) de (+)-cis-7-(2-tetrazolil)acetamido-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona (al que nos referiremos en adelante como compuesto éster), obtenido en el Ejemplo 30. La solución se agita durante 10 minutos y después se concentra a presión reducida a la temperatura ambiente. A la sustancia muy viscosa resultante se agregan 10 ml de éter. La mezcla se agita durante 20 minutos y después se filtra para obtener un producto sólido. El producto se disuelve en 2 ml de metanol y la mezcla se deja en reposo en un baño de hielo durante una hora. Los cristales resultantes se filtran y secan para obtener 111,5 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 87,3 %.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3340, 1765, 1720, 1685, 1635, 1555.

EJEMPLO 33

Preparación de (+)-cis-7-(1-tetrazolil)acetamido-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

1



Se repite el procedimiento del Ejemplo 32 a excepción de que se emplean 70 mg (0,201 milimoles) de la (+)-cis-7-(1-tetrazolil)acetamido-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo [4,2,0] oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 29, en lugar del compuesto éster. Se obtienen 53,6 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 91,2 %.

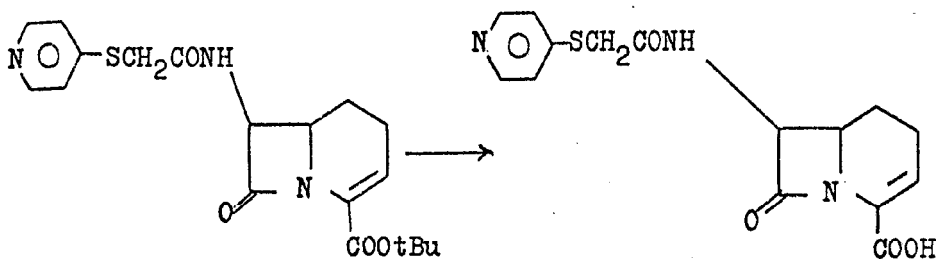
10

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3280, 1770, 1725, 1675, 1635, 1565.

EJEMPLO 34

15

Preparación de (+)-cis-7-(4-piridil)tioacetamido-2-carboxi-1-azabicyclo [4,2,0] oct-2-en-8-ona:



Se repite el procedimiento del Ejemplo 32 pero empleando 105 mg (0,27 milimoles) de la (+)-cis-7-(4-piridil)tioacetamido-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo [4,2,0] oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 31, en lugar del compuesto éster. Se obtienen 70 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 78,0 %.

25

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1708, 1680, 1630.

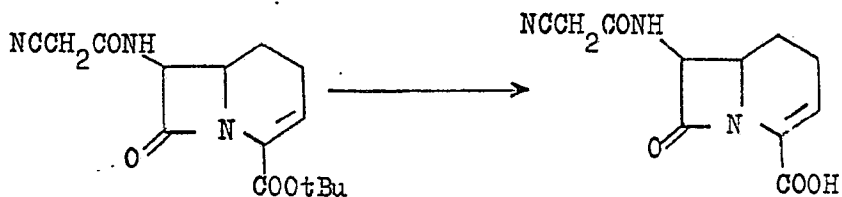
30

1

EJEMPLO 35

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

5



10

Se repite el procedimiento del Ejemplo 32 pero empleando 112 mg (0,367 milimoles) de la (+)-cis-7-cianoacetamido-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 24, en lugar del compuesto éster. Se obtienen 81 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 88,6 %.

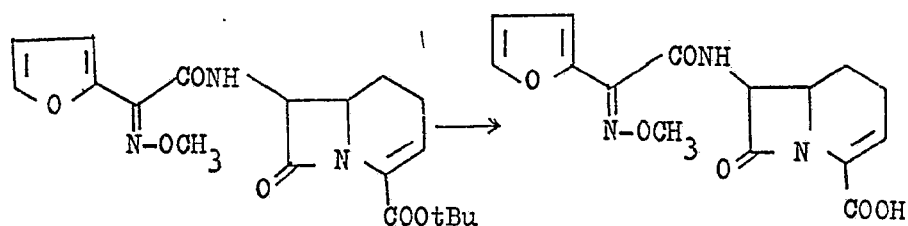
IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2270, 1755, 1708, 1690, 1655, 1530.

15

EJEMPLO 36

Preparación de (+)-cis-7-[2-(2-furil)-2-sin-metoxiiminoacetamido]-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

20



25

Se repite el procedimiento del Ejemplo 32 pero empleando 131 mg (0,336 milimoles) de la (+)-cis-7-[2-(2-furil)-2-metoxiiminoacetamido]-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 25, en lugar del compuesto éster. Se obtienen 78 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 69,6 %.

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1690, 1660, 1640, 1620.

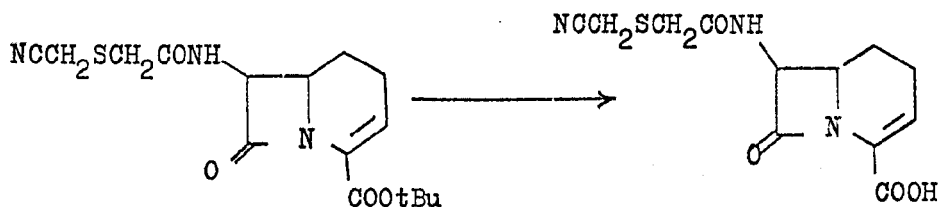
30

1

EJEMPLO 37

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

5



10

Se repite el procedimiento del Ejemplo 32 pero empleando 136 mg (0,387 milimoles) de la (+)-cis-7-cianometiltioacetamido-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 26, en lugar del compuesto éster. Se obtienen 100 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 78,0 %.

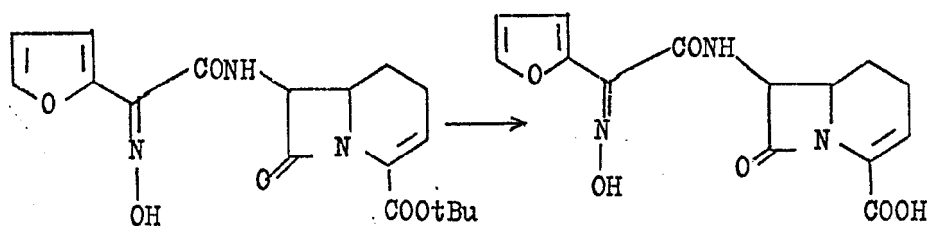
15

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2250, 1755, 1730, 1665, 1635.

EJEMPLO 38

Preparación de (+)-cis-7-[2-(2-furil)-2-hidroxiiminoacetamido]-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

20



25

Se repite el procedimiento del Ejemplo 32 pero empleando 115 mg (0,3 milimoles) de la (+)-cis-7-[2-(2-furil)-2-hidroxiiminoacetamido]-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 27, en lugar del compuesto éster. Así se obtienen 92 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 69 %.

30

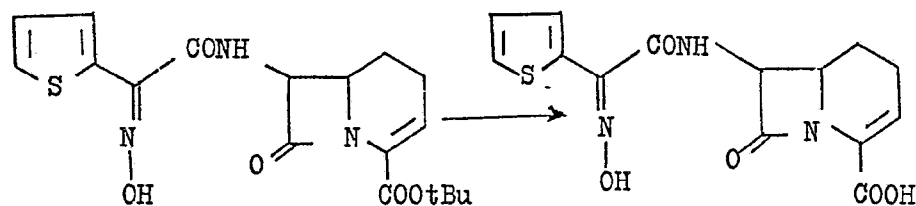
1

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1720, 1680, 1660, 1635.

EJEMPLO 39

Preparación de (+)-cis-7-[2-(2-tienil)-2-hidroxiiminoacetamido]-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

5



10

Se repite el procedimiento del Ejemplo 32 a excepción de que se emplean 103 mg (0,263 milimoles) de la (+)-cis-7-[2-(2-tienil)-2-hidroxiiminoacetamido]-2-ter-butiloxicarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo 28, en lugar del compuesto éster. Se obtienen 71,6 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 81,2 %.

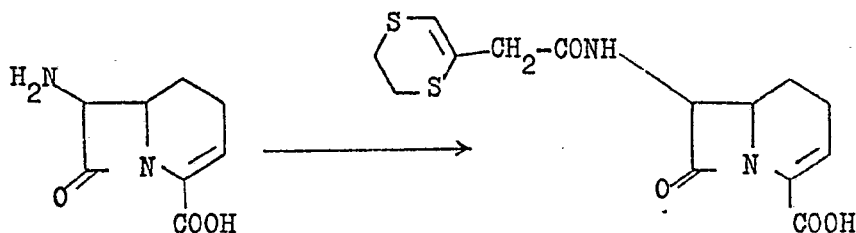
15

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1690, 1665, 1630.

EJEMPLO 40

Preparación de (+)-cis-7-[2-(5,6-dihidro-1,4-ditienil)acetamido]-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

20



25

Se disuelven 176 mg (1 milimol) de ácido 2-(5,6-dihidro-1,4-ditienil)acético y 115 mg (1 milimol) de N-hidroxi-succinimida en 6 ml de dioxano seco y se agregan a la solución 206 mg (1 milimol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas.

30

Los cristales resultantes se separan por filtración y el fil-

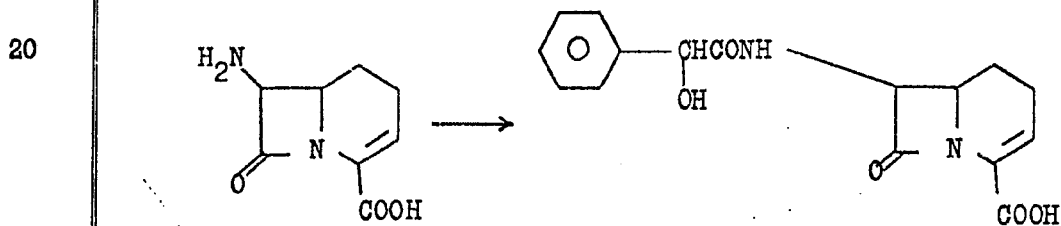
1 trado se concentra. El residuo obtenido se disuelve en 6 ml de diclorometano seco.

5 Por otra parte, se disuelven 109 mg del hidrocloreuro de (+)-cis-7-amino-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida por el procedimiento del Ejemplo de Referencia 16, y 0,21 ml de trietilamina en 6 ml de diclorometano seco. A la solución se agrega la solución anterior de diclorometano y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 10 horas y después se concentra a presión reducida. Al residuo obtenido se agregan 10 ml de agua y la materia insoluble se separa por filtración. El filtrado se ajusta a pH 2,5 con ácido clorhídrico 2N. Después de enfriar, se filtra la solución y se seca para obtener 120 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 70,5 %.

15 IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3275, 1765, 1690, 1648, 1630.

EJEMPLO 41

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



25 Se repite el procedimiento del Ejemplo 40 pero empleando 152 mg de ácido D-mandélico en lugar del ácido 2-(5,6-dihidroxi-1,4-ditianil)acético. Así se obtienen 142,5 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 90,1 %.

IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3325, 1770, 1715, 1690, 1655, 1635.

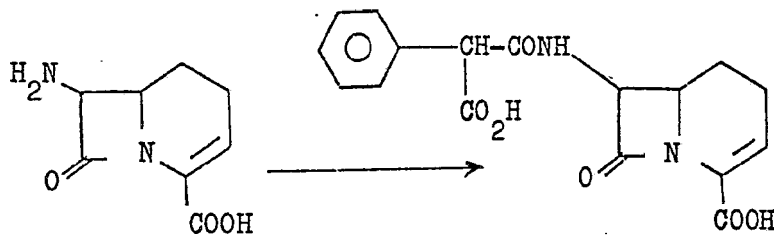
30

1

EJEMPLO 42

Preparación de (+)-cis-7-(2-fenil-2-carboxiacetamido)-
2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

5



10

Se disuelven 90 mg (0,5 milimoles) de ácido fenilma-
lónico en una solución de 5 ml de éter seco y 61 mg (0,51 mi-
límole) de cloruro de tionilo. A la solución se agrega una
gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla se calienta a refluj-
o durante 2 horas. Después la mezcla se concentra a presión
reducida. Al residuo obtenido se agregan 5 ml de benceno se-
co y la mezcla se concentra de nuevo. El residuo resultante
se disuelve en éter seco y se agrega una solución de 103 mg
(0,47 milimoles) de hidrocloreuro de (+)-cis-7-amino-2-carbo-
xi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenido por el proce-
dimiento del Ejemplo de Referencia 16, en 2 ml de bicarbonato
sódico 0,5N y 1 ml de éter, preparada enfriando con hielo. La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora
y después se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1N. La mez-
cla se extrae cinco veces con 20 ml de acetato de etilo. El
extracto se evapora a sequedad y el sólido obtenido se sus-
pende totalmente en 5 ml de éter. Se filtra la suspensión
y se seca para obtener 100 mg del compuesto deseado. Rendi-
miento: 60,1 %.

15

20

25

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1755, 1720, 1700, 1660, 1630.

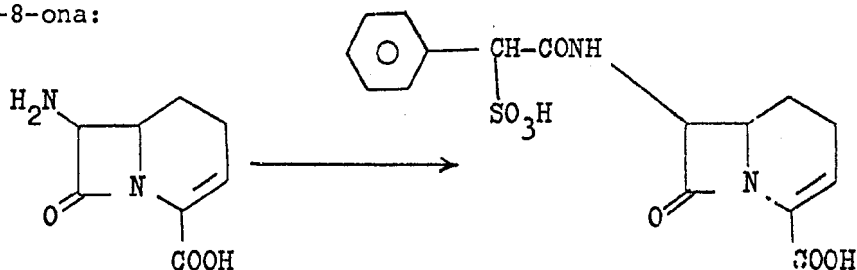
30

1

EJEMPLO 43

Preparación de la sal de trietilamina de (+)-cis-7-(2-fenil-2-sulfoacetamido)-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona:

5



10

Se disuelven 109 mg (0,5 milimoles) de hidrocloreuro de (+)-cis-7-amino-2-carboxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona y 101 mg de trietilamina en 6 ml de diclorometano seco. A la solución se agregan 195 mg (0,5 milimoles) del anhídrido mixto del ácido α -trietilamoniosulfofenilacético y del ácido etilcarbónico, mientras se enfría con hielo. La mezcla se agita durante hora y media y después el disolvente se separa por destilación. El residuo resultante se disuelve en 5 ml de agua y la solución se ajusta a pH 1,5 con ácido clorhídrico 1N. Después la solución se extrae dos veces con 10 ml de n-butanol. Las capas de n-butanol se combinan y concentran a presión reducida. El sólido obtenido se lava con 2 ml de diclorometano y se seca para obtener 196 mg del compuesto deseado. Rendimiento: 81,3 %.

15

20

IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3275, 1770, 1725, 1682, 1628.

25

Las actividades antibacterianas de los compuestos de los Ejemplos 32, 33, 34, 36, 38, 41 y 42 se determinan por el método de dilución en agar de infusión de corazón (pH 7,2). Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

30

1

Concentración mínima de inhibición (ug/ml)

Microorganismo	m	n	o	p	q	r	s	t
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---

5

10

15

20

25

30

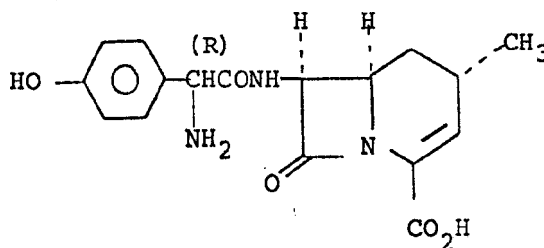
1	6,25	25	1,56	>100	50	3,12	3,12	<0,05
2	12,5	25	6,25	>100	>100	25	>25	0,4
3	25	50	12,5	>100	>100	25	25	0,78
4	100	50	100	100	100	25	25	1,56
5	100	50	100	25	50	50	25	1,56
6	50	50	25	1,56	12,5	12,5	12,5	0,4
7	100	50	>100	12,5	>100	50	>25	1,56
8	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>25	>100
9	>100	>100	>100	100	>100	100	>25	50
10	>100	>100	>100	12,5	100	100	>25	6,25
11	>100	>100	>100	1,56	>100	>100	>25	25
12	>100	>100	>100	12,5	>100	>100	>25	>100
13	100	50	>100	12,5	6,25	100	>25	25
14	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>15	>100
15	>100	>100	>100	>100	100	>100	>25	>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

- 1 14: Pseudomonas aeruginosa 145
15: Pseudomonas putida F264
m: El compuesto obtenido en el Ejemplo 32
n: El compuesto obtenido en el Ejemplo 33
5 o: El compuesto obtenido en el Ejemplo 34
p: El compuesto obtenido en el Ejemplo 36
q: El compuesto obtenido en el Ejemplo 38
r: El compuesto obtenido en el Ejemplo 41
s: El compuesto obtenido en el Ejemplo 42
10 t: Cefazolina

EJEMPLO 44

Preparación de ácido 7 β -[(R)-2-para-hidroxifenil-2-aminoacetamido]-4 α -metil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:



20 En este ejemplo se sigue el procedimiento del Ejemplo 12 a excepción de que se utilizan como compuesto de partida 40 mg de (+)-cis-7 β - [(R)-2-para-hidroxifenil-2-ter-butiloxi-carbonil-aminoacetamido] -4 α -metil-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo [4,2,0] oct-2-en-8-ona, que se obtiene por el pro-
25 cedimiento del Ejemplo 9. Así se obtienen 29,3 mg (85 %) del isómero menos polar del compuesto deseado.

$^{15}_D$: + 12,8° (tampón de fosfato 1M (pH 7,0), c = 0,5)

IR (KBr) $^{cm^{-1}}$
max : 3420, 3260, 1760, 1685

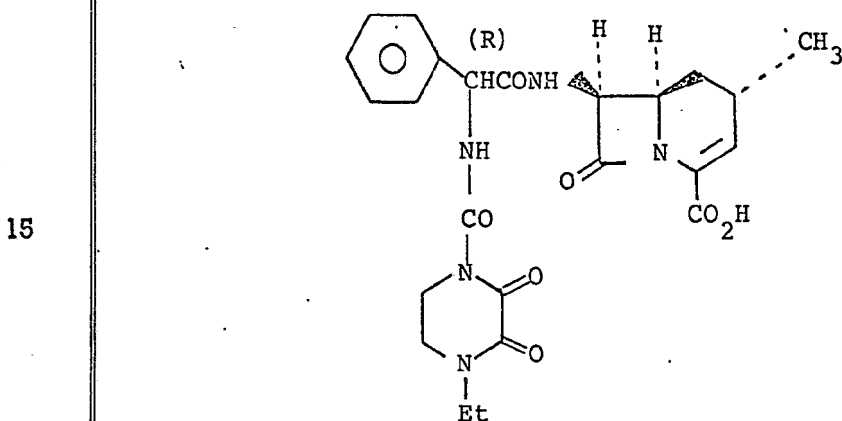
30 RMP (D₂O) (ppm): 7,35 (2H, d, J = 8,0), 6,96 (2H, d, J = 8,0), 6,10 (1H, d, J = 5,1), 5,45

1 (1H, d, J = 4,9), 5,11 (1H, s), 3,92 (1H, m),
2,45 (1H, m), 1,50-1,08 (2H, m), 1,01 (3H,
d, J = 7,1).

5 Dada la intensa actividad antimicrobiana, indicada en
la tabla incluida más adelante, se atribuye a este compuesto
la configuración absoluta 6(R)7(S).

EJEMPLO 45

10 Preparación de ácido 7 β -[(R)-2-fenil-2-(4-etil-2,3-di-
oxo-1-piperazinilcarbonilamino)acetamido]-4 α -metil-1-azabi-
ciclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:



20 En este ejemplo se sigue el procedimiento del Ejemplo
8, a excepción de que se utilizan como compuesto de partida
55 mg de (+)-cis-7 β -[(R)-2-fenil-2-(4-etil-2,3-dioxo-1-pipe-
razinilcarbonilamino)acetamido]-4 α -metil-2-ter-butiloxicar-
bonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona (el isómero menos
25 polar), obtenida por el procedimiento del Ejemplo 7. Así
se obtienen 35,7 mg (72 %) de un polvo blanco.

$$15 \quad \frac{15}{D} = -36,3^\circ \text{ (MeOH, } c = 1,0)$$

IR (KBr) cm^{-1} max : 3450, 3300, 1775, 1720, 1683, 1630.

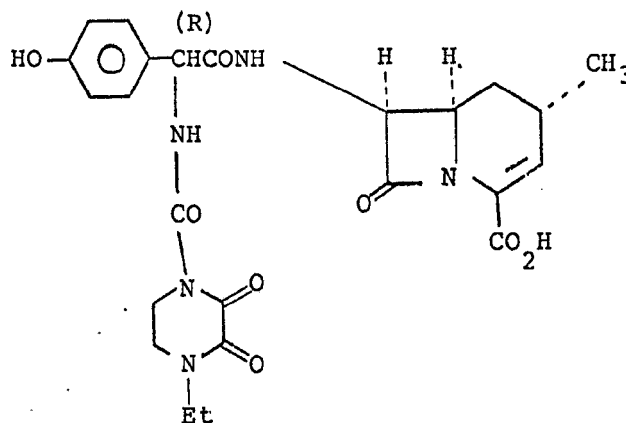
30 RMP (CD₃OD) (ppm): 9,90 (1H, d, J = 6,4), 7,80 (5H,
ancha), 6,39 (1H, d, J = 4,9), 5,46 (2H,
d, J = 4,9), 4,00 (2H, m), 3,85-3,40

(6H, m), 2,48 (1H, ancha), 1,20 (5H, m),
1,04 (3H, d, J = 7,4).

Dada la intensa actividad antimicrobiana, indicada en
la tabla incluida más adelante, se atribuye a este compuesto
la configuración absoluta 6(R)7(S).

EJEMPLO 46

Preparación de ácido 7 β -[(R)-2-para-hidroxifenil-2-(4-
etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)acetamido]-4 α -me-
til-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:



En este ejemplo se sigue el procedimiento del Ejemplo
8, a excepción de que se emplean como material de partida
57 mg de (+)-cis-7 β -[(R)-2-para-hidroxifenil-2-(4-etil-2,3-
dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)acetamido]-4 α -metil-2-ter-
butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obteni-
da por el procedimiento del Ejemplo 7. Se obtienen 40 mg
(78 %) de un polvo blanco.

$^{15}_D$: -7,1° (MeOH, c = 1,0)

IR (KBr) $^{cm^{-1}}$ _{max}: 3430, 3300, 1773, 1721, 1685, 1620.

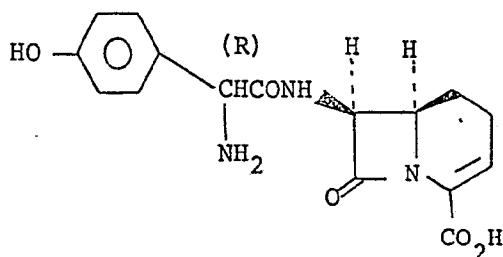
RMP (CD₃OD) (ppm): 7,28 (2H, d, J = 8,5), 6,78 (2H,
d, J = 8,5), 6,00 (1H, d, J = 5,1),
5,37 (1H, s), 5,36 (1H, d, J = 4,4),
4,00 (2H, m), 3,85-3,35 (6H, m), 2,40

(1H, ancha), 1,37-1,05 (5H, m), 1,01 (3H, d,
J = 6,8).

Dada la intensa actividad antimicrobiana, indicada en
la tabla incluida más adelante, se atribuye a este compuesto
la configuración absoluta 6(R)7(S).

EJEMPLO 47

Preparación de ácido 78-[(R)-2-para-hidroxifenil-2-ami-
noacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:



En este ejemplo se sigue el procedimiento del Ejemplo
6, a excepción de que se utilizan como material de partida
78 mg de (+)-cis-7-[(R)-2-para-hidroxifenil-2-ter-butiloxi-
carbonilaminoacetamido]-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabici-
clo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida por el procedimiento del
Ejemplo 5. Se obtienen 29,5 mg (80 %) de un isómero del com-
puesto deseado.

$$[\alpha]_{D}^{15} = +107,5^{\circ}$$

IR (KBr) max (cm⁻¹): 3.450, 3290, 3090, 1700 (hom-
bro), 1685, 1640.

RMP (D₂O) (ppm): 7,36 (2H, d, J 8,8), 6,95 (2H, d,
J = 8,8), 6,06 (1H, t, J = 3,9),
5,40 (1H, d, J = 4,6), 5,12 (1H, s),
3,84 (1H, m), 2,22 (2H, m), 1,62 (1H,
m), 1,12 (1H, m).

Dada la intensa actividad antimicrobiana, indicada en
la tabla incluida a continuación, se atribuye a este compues

1 to la configuración absoluta 6(R)7(S).

Las actividades antibacterianas de los compuestos de los Ejemplos 44, 45, 46 y 47 fueron determinadas por el método de dilución en agar de infusión de corazón (pH 7,2).

5 Los resultados se encuentran en la siguiente tabla:

Microorganismo	w	x	y	z
1	0,4	0,4	0,78	1,56
2	1,56	1,56	3,12	12,5
10 3	0,78	0,78	3,12	6,25
4	6,25	6,25	0,4	12,5
5	6,25	1,56	0,4	12,5
6	3,12	≤ 0,05	≤ 0,05	3,12
15 7	100	6,25	12,5	12,5
8	50	12,5	12,5	>100
9	12,5	3,12	0,78	50
20 10	25	3,12	3,12	50
11	100	≤ 0,05	≤ 0,05	>100
12	100	1,56	3,12	>100
13	>100	6,25	12,5	25
25 14	>100	50	25	>100
15	50	1,56	3,12	>100

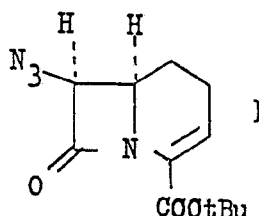
Los números 1 a 15 de microorganismos son los mismos indicados en las págs. 74 y 75.

30 w a z: los compuestos obtenidos en los Ejemplos 44 a 47, respectivamente.

1 Los siguientes Ejemplos de Referencia muestran realiza-
ciones prácticas de preparación de los compuestos de partida
utilizados en los ejemplos.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

5 Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxycarbonil-7-azido-
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona { el compuesto cis represen-
tado por la siguiente fórmula:



15 Este compuesto se obtiene de acuerdo con los siguientes
Procedimientos 1 y 2. En adelante, los términos cis y trans se
refieren a la estereoquímica en las posiciones 3 o 4 del anillo
de 2-azetidiona 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

20 En 25 ml de éter anhidro se disuelven 447 mg (1,78 mili-
moles) de α -aminodietilfosfonoacetato de ter-butilo (el com-
puesto tiene las siguientes propiedades: 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),
25 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-pen-
ten-1-al. La solución se agita a la temperatura ambiente du-
rante 1 hora y se agregan a la misma 200 mg de tamices mole-
culares (4A) (el producto de Wako Junyaku Co., Ltd., que se
utiliza también en todo lo que sigue) y 150 mg de sulfato mag-
30 nésico anhidro. La mezcla se agita durante una hora.

1 La mezcla de reacción se somete a filtración a presión
reducida y el filtrado se concentra a presión reducida para
obtener un producto oleoso amarillo pálido. Se agrega benceno
anhidro al producto y la mezcla se concentra a presión redu-
5 cida para obtener un producto oleoso amarillo pálido. La pre-
sencia de base de Schiff en el producto es confirmada por el
espectro de resonancia magnética nuclear. El producto se di-
suelve en 12,5 ml de ciclohexano y 12,5 ml de benceno anhi-
dro y se agregan a la solución 0,369 ml (2,66 milimoles) de
10 trietilamina y 200 mg de tamices moleculares 4A. Se agregan
gota a gota a la mezcla agitada a la temperatura ambiente, a
lo largo de hora y media, 319 mg (2,66 milimoles) de cloruro
de azidoacetilo disueltos en 12,5 ml de ciclohexano. La mez-
cla de reacción se agita durante 30 minutos y se diluye con
15 10 ml de benceno. La solución reaccionante se lava con una
solución diluída de ácido clorhídrico al 5 %, solución satu-
rada de bicarbonato sódico, agua desionizada y solución sa-
turada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico anhidro
y se concentra a presión reducida para obtener un producto
20 oleoso pardo que se identifica como producto crudo del com-
puesto deseado. El producto oleoso se carga en una columna re-
llena con 45 g de gel de sílice. La elución se realiza con
una mezcla de n-hexano y acetato de etilo (1:2) para obtener
dos tipos de isómeros. Las propiedades de los isómeros están
25 indicadas a continuación y son identificados como los isóme-
ros en las posiciones 3 y 4; se obtienen 345 mg del isómero
cis y 58 mg del isómero trans. Rendimiento total: 54,2 %.

Isómero cis:

30 IR(CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1775, 1770 (hombro), 1750, 1740
(hombro), 1645.

1 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).

5 Isómero trans:

IR(CHCl₃) ν_{max}^{cm⁻¹}: 2120, 1780, 1755, 1750 (hombro), 1650

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).

10 2) Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona.

15 Se disuelven 298 mg (0,716 milimoles) del éster ter-butilico del ácido cis-2-[4-(3-butenil)-3-azido-2-oxoazetidín-1-il]-2-dietilfosfonoacético, obtenido anteriormente, en
20 8,5 ml de dioxano y 2,5 ml de agua desionizada y se agregan 30 mg de tetróxido de osmio. La solución se agita durante 30 minutos. Se añaden 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, la solución reaccionante se extrae tres veces con 50 ml de éter. Los extractos etéreos se combinan y lavan con 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 se carga
25 en una columna rellena con 5 g de gel de sílice y 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 concentran para obtener 235 mg de un producto oleoso que es el isómero cis
30 del compuesto aldehído. El producto oleoso se disuelve en

1 15 ml de acetonitrilo anhidro. Se agregan a la solución
27,1 mg de hidruro sódico al 50 % (0,563 milimoles), en co-
rriente de nitrógeno y agitando a la temperatura ambiente.
5 Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla reaccionan-
te se vierte en 20 ml de una solución acuosa de ácido acéti-
co al 2 % y la solución se extrae cuatro veces con 50 ml de
éter. Los extractos etéreos se combinan y lavan con solución
saturada de cloruro sódico. La solución resultante se seca
con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida
10 para obtener 180 mg de un producto oleoso que se identifica
como producto crudo del compuesto cis deseado. El producto
oleoso se carga en 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
15 91 mg de cristales blancos del compuesto deseado. Rendimien-
to: 51 %. Las propiedades del compuesto son las siguientes.

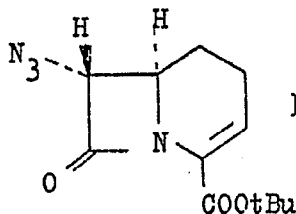
Punto de fusión: 64,5-65,5°C.

IR(CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2130, 1790, 1730, 1640.

RMN(CDCl₃) δ (ppm): 6,30 (1H, t, J = 4 Hz), 4,93 (1H,
20 d, J = 5 Hz), 3,80 (1H, q), 1,6-2,6
(4H, m), 1,52 (9H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Preparación de (+)-trans-2-ter-butiloxycarbonil-7-azi-
do-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona { el compuesto trans
25 representado por la siguiente fórmula:



1 Se disuelven 767 mg (1,84 milimoles) del éster ter-butí-
lico del ácido trans-2-[4-(3-butenil)-3-azido-2-oxoazetidín-
5 1-il]-2-dietilfosfonoacético, obtenido como en el Ejemplo
de Referencia 1-1), en 22 ml de dioxano y 6,5 ml de agua
desionizada y se agregan 100 mg de tetróxido de osmio. La
mezcla se agita durante 30 minutos. Se añaden 1,5 g (7,04 mi-
linoles) de peryodato sódico en polvo a la mezcla de reacción
negra a lo largo de 30 minutos. Después de agitar durante una
10 hora, la mezcla de reacción se extrae tres veces con 150 ml
de éter. Los extractos etéreos se combinan y secan con sul-
fato sódico anhidro. La solución resultante se concentra a
presión reducida para obtener un producto oleoso. Este últi-
mo se carga en una columna rellena con 20 g de gel de sílice
y la elución se realiza con una mezcla disolvente de benceno
15 y acetato de etilo (1:2). Se obtienen 561 mg de producto
oleoso de las fracciones que dan reacción positiva con la
2,4-dinitrofenilhidrazina. El producto es la forma trans del
aldhído. El producto se disuelve en 6 ml de acetonitrilo
anhidro y se agregan 61,4 mg de hidruro sódico al 50 %
20 (2,56 milimoles). La mezcla se calienta a una temperatura
de 50°C y se deja reaccionar durante 10 minutos. La mezcla
de reacción se vierte en 6 ml de una solución acuosa de áci-
do acético al 2 % y se extrae cuatro veces con 50 ml de éter.
Los extractos etéreos se combinan y secan con sulfato sódico
25 anhidro. La solución resultante se concentra a presión redu-
cida para obtener un producto oleoso. Este último se carga
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 ace-
tato de etilo (3,5:1). Se obtienen 218 mg de cristales blan-
30 cos del compuesto deseado. El compuesto se identifica como

1 la forma trans del compuesto deseado. Las propiedades del
compuesto son las siguientes:

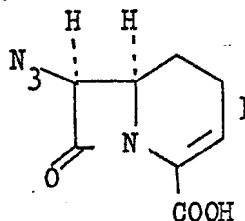
Punto de fusión: 80,5-81,5°C

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

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

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



15

Se disuelven 55 mg (0,224 milimoles) de la (+)-cis-2-
ter-butiloxicarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-
ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 1 en 2 ml de ácido
trifluoracético y la solución se deja en reposo a la tempe-
ratura ambiente durante 10 minutos. La solución se concentra
20 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. Las propiedades del
semisólido son las siguientes y se identifica como el ácido
25 carboxílico deseado. Rendimiento: 100 %.

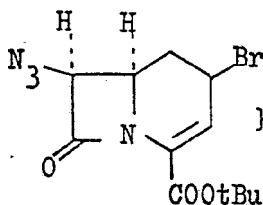
IR(CHCl₃) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1770 (hombro), 1760, 1715, 1635.

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).

30

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxycarbonil-4-bromo-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona { el compuesto cis representado por la siguiente fórmula:



Se disuelven 50 mg (0,203 milimoles) de (+)-cis-2-ter-butiloxycarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-ona, obtenida en el Ejemplo de Referencia 1, en 2 ml de cloroformo anhidro y se agregan 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 se diluye con 5 ml de cloroformo. La solución diluída se lava con 3 ml de agua y 3 ml de 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.

El producto se carga en una columna rellena con 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 de acuerdo con las siguientes propiedades. Rendimiento: 33 %.

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

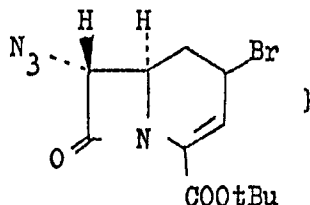
RMN(CDCl₃) δ (ppm): 6,33 (1H, d, J = 6 Hz), 5,07 (1H, d, J = 5 Hz), 4,93 (1H, m), 4,50-3,90 (1H, m), 2,50-1,72 (2H, m), 1,52 (9H, s).

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

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

5



10

Se disuelven 100 mg (0,407 milimoles) de (+)-trans-2-ter-butiloxicarbonil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida en el Ejemplo de Referencia 2, en 5 ml de tetracloruro de carbono anhidro y se agregan 72,4 mg de N-bromosuccinimida. La mezcla se calienta a reflujo y agitando durante 30 minutos. Después se añaden 10 ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lava con 5 ml de agua desionizada y 5 ml de solución saturada de cloruro sódico. La solución resultante se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener 102 mg de un producto oleoso. Este último se carga en 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).

15

20

Se obtienen 24 mg de un producto oleoso. El producto se identifica como el compuesto trans deseado mediante las siguientes propiedades. Rendimiento: 18,1 %.

25

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).

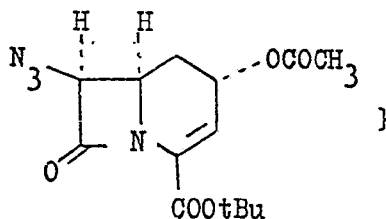
30

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-4 α -acetoxi-7 β -azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona (el compuesto cis representado por la siguiente fórmula:

5



10

Se disuelven 75 mg (0,219 milimoles) de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-4-bromo-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona (el compuesto cis obtenido en el Ejemplo de Referencia 4) en 2 ml de ácido acético. Protegiendo el sistema de reacción 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 como el compuesto cis deseado por las siguientes propiedades. Rendimiento: 72,1 %.

15

20

25

IR(CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2130, 1790, 1750, 1730 (hombro), 1635

RMN(CDCl₃) 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).

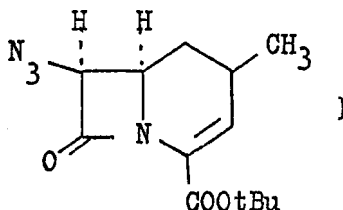
30

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

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 siguiente fórmula:

5



10

Este compuesto se produce 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-dietilfosfonoacético.

15

Se disuelven 2,13 g (8 milimoles) de α -aminodietilfosfonoacetato de ter-butilo en 80 ml de éter anhidro y se agregan con agitación 902 mg (9,2 milimoles) de 3-metil-4-pentenal. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora y se agregan 900 mg de tamices moleculares 4A y 700 mg de sulfato magnésico. Después de agitar durante hora y media, la mezcla de reacción se filtra a presión reducida, El filtrado resultante se concentra para obtener un producto oleoso amarillo pálido. Se agregan 30 ml de benceno anhidro al producto y la solución resultante se concentra de nuevo para obtener 2,82 g de un producto oleoso. La presencia de la base de Schiff en el producto 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 añaden gota a gota a la mezcla, a la temperatura ambiente y agitando, 1,43 g (12 milimoles) de cloruro de

20

25

30

1 azidoacetilo disueltos en 56 ml de ciclohexano seco, a lo
largo de hora y media. La mezcla se continúa agitando duran-
te 30 minutos y se agregan 30 ml de benceno. La mezcla se
transfiere a un embudo separador y se lava con 30 ml de ácido
5 cítrico al 10 %, 30 ml de solución saturada de cloruro só-
dico, 30 ml de bicarbonato sódico saturado y 30 ml de solu-
ción saturada de cloruro sódico, por este orden. La solución
resultante se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra
a presión reducida para obtener 2,8 g de un producto oleoso.
10 La presencia de una mezcla de dos isómeros principales en el
producto es corroborada por cromatografía en capa fina [gel
de sílice, n-hexano/acetato de etilo (1:1)]. El producto se
carga en una columna rellena con 300 g de gel de sílice y la
elución se realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y
15 acetato de etilo (1:1) para obtener 380 mg (rendimiento:
11,0 %) del isómero menos polar del compuesto deseado, 570
mg (rendimiento: 16,7 %) del isómero más polar del compues-
to deseado y 201 mg (rendimiento: 5,8 %) de una mezcla de
20 los dos isómeros.

Las propiedades de cada isómero son descritas a conti-
nuación. A partir de estos datos se identifica el isómero
más polar como isómero cis del compuesto deseado.

Isómero menos polar

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

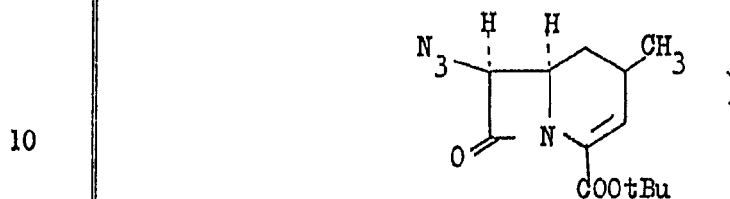
RMN(CDCl₃) δ (ppm): 5,40-6,10 (1H, m), 5,27-4,90 (2,5H,
m), 4,68 (0,5H, d), 4,23 (6H, m), 2,60-
1,77 (3H, m), 1,53 (9H, s), 1,37 (6H,
t, J = 7,0 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,0 Hz).

30 Isómero más polar (compuesto 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-2-ter-butiloxicarbonil-4-me-
til-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona (el compuesto
cis representado por la siguiente fórmula:



15 Se disuelven 240 mg (0,56 milimoles) del éster ter-bu-
tílico del ácido (+)-cis-2-[4-(2-metil-3-butenil)-3-azido-
2-oxoazetidín-1-il]-2-dietilfosfonoacético, obtenido en el
Ejemplo de Referencia 7-1), en 6,6 ml de dioxano y 2 ml de
20 agua desionizada. Se agregan 20 mg de tetróxido de osmio y
la mezcla se agita durante 10 minutos. Se añaden poco a po-
co 390 mg (1,82 milimoles) de peryodato sódico en polvo a
la solución reaccionante negra, a lo largo de 30 minutos.
25 Después de agitar durante 40 minutos, la solución reaccio-
nante se somete tres veces a extracción con 30 ml de éter y
se combinan los extractos. Los extractos combinados se lavan
con solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfa-
to sódico anhidro y se concentran para obtener 230 mg de un
30 producto oleoso. Este último se carga en una columna relle-
na con 6 g de gel de sílice y la elución se realiza con una
mezcla disolvente de benceno y acetato de etilo (1:2). Se
combinan las fracciones que dan reacción positiva con la
2,4-dinitrofenilhidrazina y se concentran para obtener 185 mg
de un producto oleoso que es la forma cis del aldehído. El

1 producto se disuelve inmediatamente en 8 ml de acetonitrilo
anhidro y se agregan a la solución 21,6 mg de hidruro sódico
al 50 % (0,45 milimoles), en corriente de nitrógeno y agitan-
do a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 30
5 minutos, la solución reaccionante se vierte en 15 ml de una
solución acuosa de ácido acético al 2 % y la solución mezcla-
da se somete a extracción dos veces con 20 ml de éter. Las
capas etéreas se lavan con una solución saturada de cloruro
sódico, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran
10 a presión reducida para obtener un producto oleoso. El pro-
ducto se identifica como forma cruda del compuesto cis de-
seado. El producto oleoso se carga en una columna rellena
con 20 g de gel de sílice y se realiza la elución con una
mezcla disolvente de n-hexano y acetato de etilo (3,5:1 en
15 volumen). Se obtienen 70 mg del compuesto deseado en forma
de producto oleoso incoloro que cristaliza al permanecer en
reposo. Las propiedades del producto están descritas a con-
tinuación. Rendimiento: 48,1 %.

20 IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1784, 1715, 1623.
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-
1,80 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,20 (3/5H,
25 d, J = 8,0 Hz), 1,13 (12/5H, d, J = 8,0 Hz).

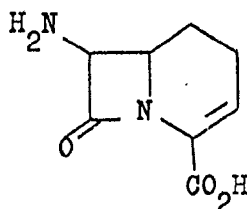
30 Los cristales obtenidos se identifican como una mezcla del
isómero 4 α -metilo y el isómero 4 β -metilo en una relación de
4:1 aproximadamente, mediante los valores del RMN dados ante-
riormente.

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

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

5



10

Se disuelven 91 mg de (+)-cis-2-carboxi-7-azido-1-aza-
bicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida en el Ejemplo de
Referencia 3, en 6,5 ml de etanol y se añaden 26 mg de pa-
ladio al 10 % en carbón. La mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente y a la presión atmosférica en corriente de hi-
drógeno durante 2 horas. La mezcla se somete a filtración
para separar el catalizador y el filtrado se 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 catalítica a la tem-
peratura ambiente y a la presión atmosférica durante 3 horas
y 50 minutos y después se filtra empleando un auxiliar de
filtración, Hyflo Super Cel. El filtrado se concentra a
presión reducida para obtener 88 mg (100 %) de un producto
semisólido. El producto se identifica como el compuesto ami-
no deseado teniendo en cuenta los siguientes datos.

15

20

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

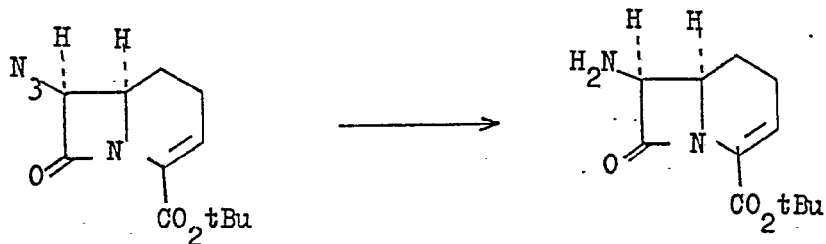
25

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

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

30

1



5

Se disuelven 178 mg (0,67 milimoles) de (+)-cis-7-azido-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida en el Ejemplo de Referencia 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 somete a filtración para separar el catalizador y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener el compuesto deseado en forma de producto oleoso amarillo.

10

15

Cantidad obtenida de producto: 159,5 mg.

Rendimiento: 100 %.

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

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).

20

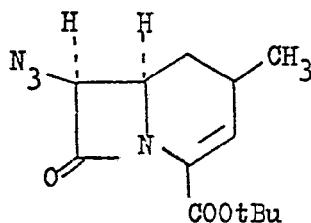
Cuando la reducción catalítica se lleva a cabo en etanol conteniendo un equivalente de ácido clorhídrico, se obtiene el hidrocloreuro del compuesto deseado.

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

25

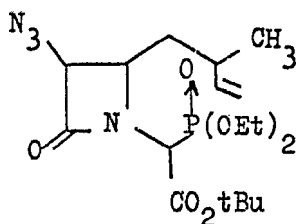
Preparación de (+)-cis-2-ter-butiloxicarbonil-4-metil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, representada por la siguiente fórmula:

30



1 Este compuesto se obtiene por los siguientes Procedimientos 1 y 2.

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



10 Se disuelven 2,13 g (8 milimoles) de α -aminodietilfosfonoacetato de ter-butilo en 80 ml de éter absoluto y se agregan con agitación 902 mg (9,2 milimoles) de 3-metil-4-pentenal. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora y se agregan 900 mg de tamices moleculares

15 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

20 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 añaden gota a gota y agitando a la temperatura ambiente 1,43 g (12 milimoles) de cloruro de azidoacetilo disueltos en 56 ml de ciclohexano seco, a lo largo de hora y media, y la mezcla se

25 agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se pasa a un embudo separador junto con 30 ml de benceno. La capa ben

30 cénica se lava con 30 ml de ácido cítrico al 10 %, 30 ml de

1 una solución saturada de cloruro sódico, 30 ml de bicarbonato
sódico saturado y 30 ml de solución saturada de cloruro
sódico. La solución resultante se seca con sulfato sódico
anhidro y se concentra a presión reducida para dar 2,8 g
5 de un producto oleoso. La presencia de dos isómeros en el
producto es detectada por cromatografía en capa fina {gel
de sílice, n-hexano y acetato de etilo (1:1)}. El producto
se carga en una columna rellena con 300 g de gel de sílice
y la elución se realiza con n-hexano y acetato de etilo
10 (1:1). Se obtienen 380 mg (rendimiento: 11,0 %) del isóme-
ro menos polar 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.

15 Las propiedades de cada isómero están indicadas a con-
tinuación. El isómero más polar se identifica como la for-
ma cis del compuesto deseado.

Isómero menos polar (forma trans)

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

20 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 (forma cis)

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

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).

30 2) Preparación de (+)-cis-7-azido-2-ter-butiloxicarbo-
nil-4-metil-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona.

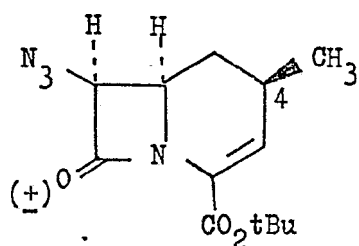
1 Se disuelven 240 mg (0,56 milimoles) del éster ter-butí-
lico del ácido (+)-cis-2-[4-(2-metil-3-butenil)-3-azido-2-
5 oxoazetidín-1-il]-2-dietilfosfonoacético, obtenido en el
Ejemplo de Referencia 10-1, en 6,6 ml de dioxano y 2 ml de
agua desionizada y se agregan 20 mg de tetróxido de osmio.
La mezcla 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, a lo largo de 30 minutos.
Después de agitar durante 40 minutos, la solución reaccio-
10 nante se somete tres veces a extracción con 30 ml de éter.
Las capas etéreas extraídas se combinan, se lavan con solu-
ción saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico
anhidro y se concentran para obtener 230 mg de un produc-
to oleoso. Este último se carga en una columna rellena de
15 6 g de gel de sílice y la elución se realiza con una mezcla
disolvente de benceno y acetato de etilo (1:2). Las fraccio-
nes que dan reacción positiva con la 2,4-dinitrofenilhidra-
zina se combinan y concentran para obtener 185 mg de un pro-
ducto oleoso, que es el aldehído del compuesto deseado. El
20 producto se disuelve inmediatamente en 8 ml de acetonitrilo
anhidro y se agregan al mismo 21,6 mg de hidruro sódico al
50 % (0,45 milimoles), a la temperatura ambiente y agitando
en corriente de nitrógeno. Después de agitar durante 30 mi-
nutos, la mezcla de reacción se vierte en 15 ml de una solu-
25 ción acuosa al 2 % de ácido acético y la mezcla 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 presión reduci-
da para obtener un producto oleoso. El producto se carga en
30 una columna rellena con 20 g de gel de sílice y la elución

1 se realiza con una mezcla disolvente de n-hexano y acetato
de etilo (3,5:1 en volumen). Se obtienen 70 mg del produc-
to deseado en forma de producto oleoso incoloro, con un ren-
dimiento del 48,1 %. El producto cristaliza al permanecer
5 en reposo. Las propiedades del producto son las siguientes.

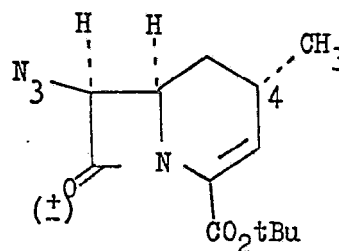
IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1784, 1715, 1623.

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),
10 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 Hz).

Basándose en los datos del espectro de RMN, los crista-
les obtenidos se identifican como una mezcla del isómero
4 α -metilo y el isómero 4 β -metilo en una relación de 1:1 apro-
ximadamente. Los compuestos pueden ser separados por cromatografía en 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, a la (+)-cis-7 β -
azido-4 β -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]
oct-2-en-8-ona y el isómero menos polar corresponde al isó-
mero 4 α -CH₃. Tienen las siguientes propiedades, respecti-
vamente.



isómero 4 β -CH₃



isómero 4 α -CH₃

1 Isómero 4 β -CH₃

Punto de fusión: 84,0-86,5°C

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

5 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

Punto de fusión: 82,0-84,0°C

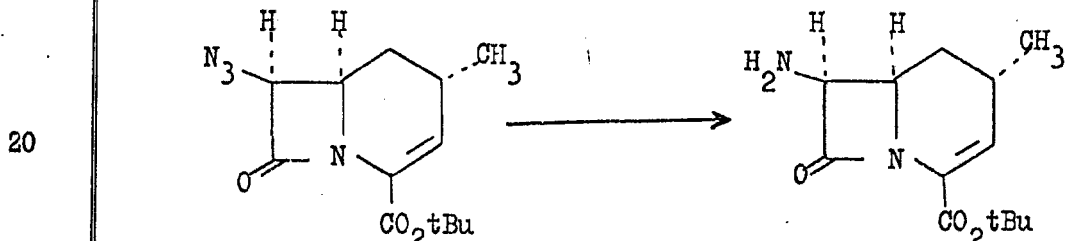
10 IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1790, 1721, 1630

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).

15

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

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



25

Se disuelven 255 mg (0,67 milimoles) de (+)-cis-7 β -azido-4 α -metil-2-ter-butiloxicarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida en el Ejemplo de Referencia 10-2) 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 catalítica durante hora y media y a filtración para separar el catalizador. Este último se lava con metanol. El filtrado y las aguas de lavado se combinan y concentran a presión reducida para obtener un producto oleoso amarillo

30

1 pálido. El producto se disuelve en 8 ml de acetato de etilo
y la solución se somete a extracción cinco veces con 3 ml de
ácido cítrico al 10 %. La capa acuosa se ajusta a pH 6-7 con
carbonato potásico para obtener una suspensión blanca. La
5 suspensión se extrae dos veces con 5 ml de acetato de etilo
y se lava con solución saturada de cloruro sódico. Las aguas
de lavado se secan con sulfato sódico anhidro para obtener
177 mg (76,6 %) de un producto oleoso.

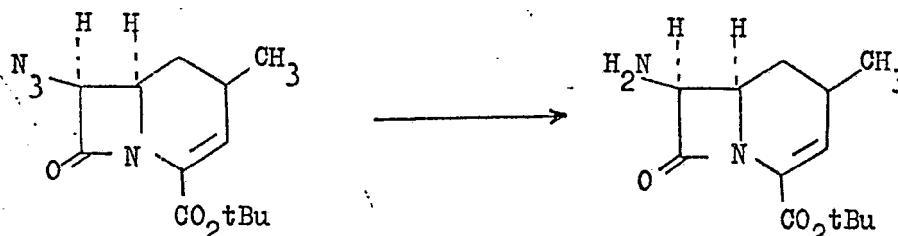
IR(CHCl₃) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3400, 1770, 1720, 1630.

10 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
(1H, m), 1,92 (2H, ancha), 1,80-1,60
(2H, m), 1,50 (9H, s), 1,31 (3H, d,
J = 7,0 Hz).

15 Cuando la hidrogenación catalítica se realiza con un
equivalente de ácido clorhídrico, se obtiene el hidrocloruro
del compuesto deseado.

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

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



30 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 de Referencia 10-2) como
isómero más polar, en 6 ml de etanol y se agregan 0,79 ml
(2,37 milimoles) de HCl 3N. La mezcla se somete a hidrogena-
ción con 200 mg de paladio al 10 % en carbón, durante 70 mi-

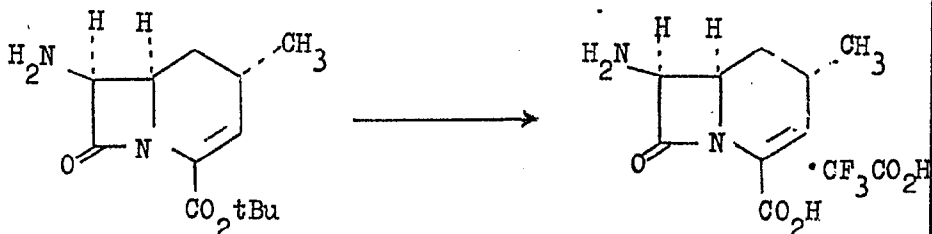
1 nutos. Se agrega metanol a la mezcla resultante para disolver
la sal depositada del compuesto deseado. El catalizador se
separa por filtración y el filtrado se concentra para obte-
ner un producto crudo. El producto se tritura bien con éter
5 y se filtra. El filtrado se seca para obtener 512 mg (75,4%)
del hidrocloreuro del compuesto deseado.

Punto de fusión: 216-221°C (desc.).

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

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



20 Se disuelven 196 mg (0,78 milimoles) de (+)-cis-7 β -ami-
no-4 α -metil-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-
2-en-8-ona, obtenida en el Ejemplo de Referencia 11, en
4,2 ml de diclorometano anhidro y se agregan 1,8 ml de áci-
do trifluoroacético agitando a la temperatura ambiente. Al
cabo de hora y media, la mezcla se concentra a presión re-
ducida. 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
25 (69,3 %) del compuesto deseado en polvo.

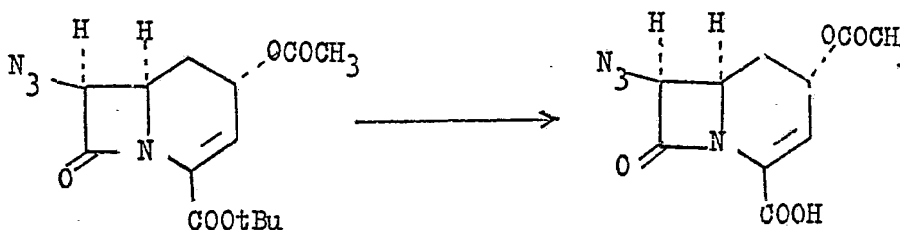
IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3460, 2980-2500, 1780, 1685, 1630.

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),
30 1,15 (3H, d, J = 8,0 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

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

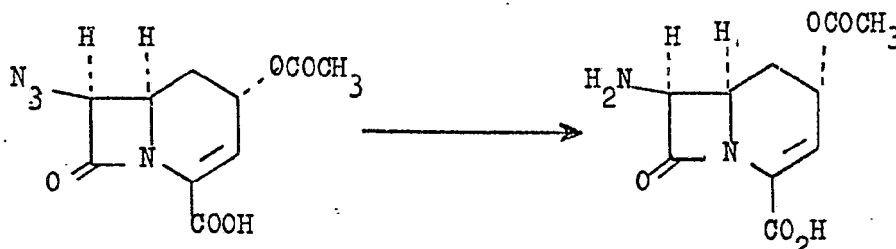
1) Preparación de ácido (+)-cis-7β-azido-4α-acetoxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico:



Se disuelven 179 mg de (+)-cis-7β-azido-4α-acetoxi-2-ter-butiloxycarbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida como en el Ejemplo de Referencia 6, en 3 ml de cloruro de metileno y 3 ml de ácido trifluoroacético. 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 son las siguientes:

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

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

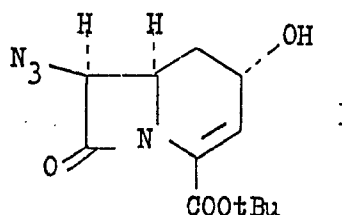


Se disuelven 145 mg del ácido (+)-cis-7β-azido-4α-acetoxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona-2-carboxílico, obtenido como en el Ejemplo de Referencia 14-1), en 14 ml de etanol y se agregan 40 mg de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se somete a hidrogenación catalítica a la presión atmosférica y agitando, durante una hora. La mezcla de reac-

1 ción se filtra y el filtrado se concentra para obtener 126 mg del compuesto deseado.

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

5 Preparación de (+)-cis-7 β -azido-2-ter-butoxicarbonil-4 α -hidroxi-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona {el compuesto cis representado por la siguiente fórmula:



15 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 de Referencia 1, en 8,8 ml de tetracloruro de carbono y se agregan 134,9 mg de N-bromosuccinimida y una cantidad catalítica 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 3 ml de agua y de solución saturada de cloruro sódico. La mezcla lavada se seca con sulfato sódico anhidro y se filtra. El filtrado se concentra para obtener un compuesto bromado oleoso que es el mismo producto oleoso del Ejemplo 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 de n-hexano y acetato de etilo (2:1). Los eluatos se concentran para obtener 86,4 mg del compuesto deseado en forma de cristales de color amarillo

20

25

30

1 pálido. Rendimiento: 40,7 %. Las propiedades de los cristales están indicadas a continuación.

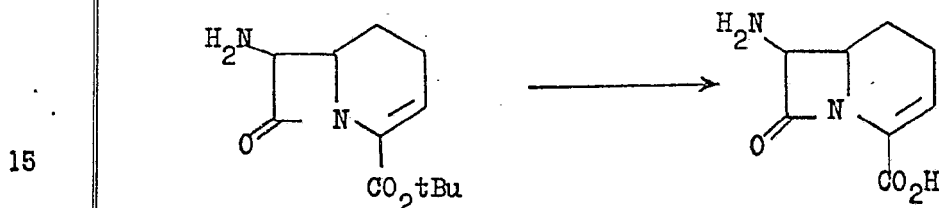
Punto de fusión: 100,0-101,0°C.

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

5 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).

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

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



20 Se disuelven 300 mg de (+)-cis-7-amino-2-ter-butiloxi-carbonil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona, obtenida como en el Ejemplo de Referencia 9, en 3,0 ml de cloruro de metileno y se agregan 3,0 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 1 hora y 20 minutos. Se concentra la mezcla de reacción y se agrega benceno al residuo. 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 continuación.

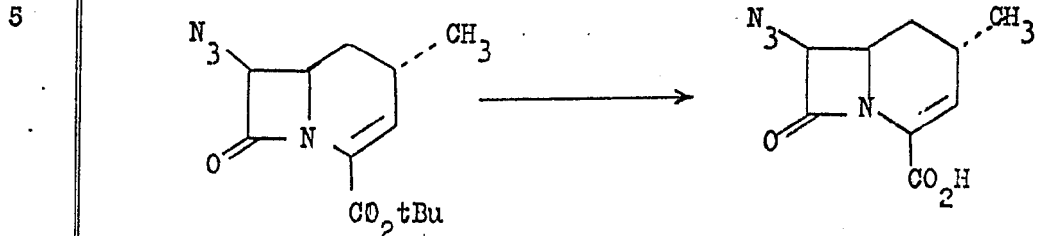
25 IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1780, 1680, 1630.

30 El trifluoroacetato anterior se disuelve en 2 ml de agua y se ajusta a pH 7,0 con bicarbonato sódico saturado para formar cristales. Así se recuperan por filtración 129 mg del compuesto deseado. Las propiedades del producto concuer-

1 dan con las del producto del Ejemplo de Referencia 8.

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

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



10 Se agregan 4 ml de ácido trifluoroacético a 238 mg (0,703 milimoles) de la (+)-cis-7 β -azido-2-ter-butiloxicarbonil-4 α -metil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 10 y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentra a 25°C a presión reducida. El concentrado se

15 extrae dos veces con 5 ml de benceno seco. Después se disuelven 255 mg del producto oleoso obtenido en 5 ml de acetato de etilo. La solución se extrae dos veces con 2 ml de carbonato potásico al 10 % y la capa acuosa se ajusta a pH aproximadamente 3 con HCl 0,5N. La solución se extrae dos veces con

20 5 ml de acetato de etilo y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación a presión reducida para obtener 166 mg del compuesto deseado en forma de producto oleoso. Rendimiento: 83,8 %. El producto cristaliza la permanecer en reposo.

25 Las propiedades del producto son las siguientes.

Punto de fusión: 121,5-123,0°C

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

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).

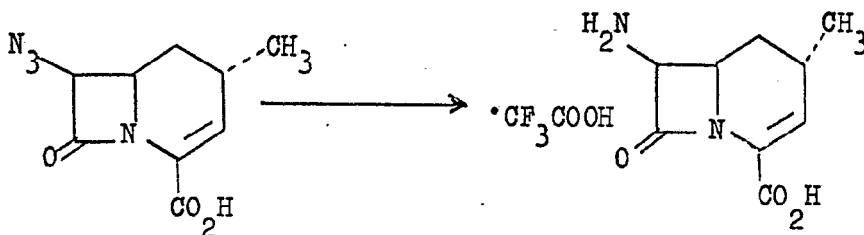
30

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

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

5



10

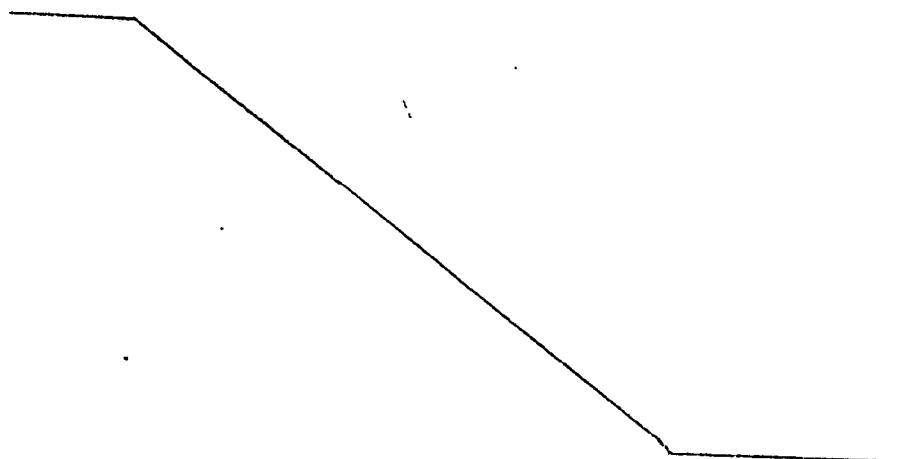
Se disuelven 200 mg de (+)-cis-7 β -azido-2-ter-butiloxycarbonil-4 α -metil-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-ona en 2 ml de agua y 2 ml de etanol, seguido de la adición de 75 mg de paladio al 10 % en carbón. La mezcla se agita en una corriente de hidrógeno gaseoso a la presión atmosférica. Al cabo de 20 horas, la mezcla de reacción se filtra a presión reducida. A la torta del filtro se agregan 2 ml de ácido trifluoracético. Después de separar el catalizador por filtración, el filtrado se concentra a presión reducida y se agregan 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 de Referencia 13.

15

20

25

30



1

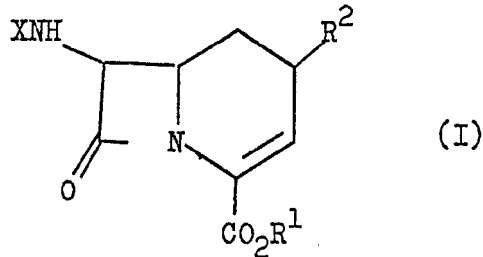
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

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

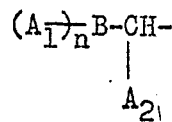
10



[donde X representa un grupo acilo representado por la fórmula general X¹CO, donde X¹ representa los cinco grupos siguientes:

15

1) un grupo cianometilo o un grupo representado por la fórmula general:



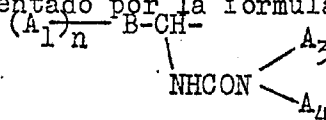
20

{donde B representa un carbociclo de 6 miembros insaturado, seleccionado entre ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros; A₁ representa un sustituyente seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, amino, aminometilo, metilsulfonamido y aciloxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono; n es un número de 0 a 5 y A₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino, hidroxilo, carboxilo o sulfoxilo } ,

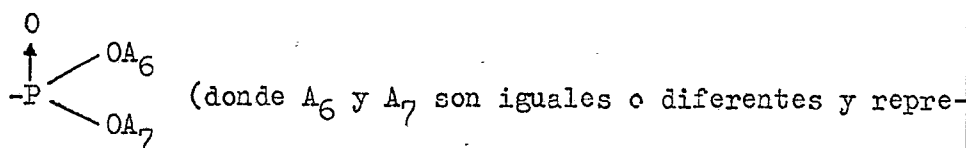
25

30

2) un grupo representado por la fórmula general

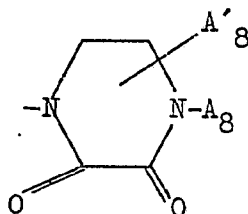


1 { donde A_1 , B y n tienen el significado dado anteriormente;
 5 A_3 y A_4 son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo representado por la fórmula general $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{A}_5$
 (donde A_5 es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono) o un grupo representado por la fórmula general



10 sentan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior de
 1 a 4 átomos de carbono o un metal alcalino) y $\text{-N} \begin{array}{l} \diagup A_3 \\ \diagdown A_4 \end{array}$
 también significa un grupo representado por la fórmula general

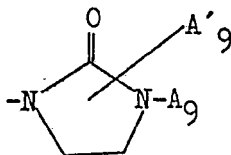
15



20

(donde A_8 y $A'8$ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono) o un grupo representado por la fórmula general

25



30

(donde A_9 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo metilsulfonilo o un grupo furfurilidenimino y $A'9$ representa un

1 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a
4 átomos de carbono) },

3) un grupo representado por la fórmula general



protegido, un grupo sulfoxilo o un grupo sulfoxilo pro-
tegido },

2') un grupo representado por la fórmula general:



{ donde A'_1 , A_3 , A_4 , B y n tienen el significado dado an-
teriormente },

3') un grupo representado por la fórmula general:



{ donde A'_1 , A_{10} , B y n tienen el significado dado ante-
riormente },

4') un grupo representado por la fórmula general:



25 { donde A'_1 , B y n tienen el significado dado anterior-
mente y A_{12} representa un átomo de hidrógeno, un grupo
alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
alquenilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un gru-
po alquinilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono, un
grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un gru-
po arilo, estando estos grupos sin sustituir o susti-
tuidos con sustituyentes adecuados seleccionados entre

30

1 un grupo carboxilo protegido, un grupo ciano, un grupo halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilocarbonilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono } ,

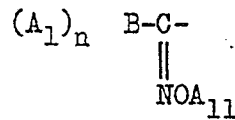
5') un grupo representado por la fórmula general:



{donde B'₁ representa un grupo trifluormetilo, un grupo cianometilo, un grupo representado por la fórmula general {donde A₁, B y n tienen el significado dado anteriormente y A₁₀ representa un grupo arilo sustituido o un heterociclo mono-, bi- o tri-cíclico } ,

10

4) un grupo representado por la fórmula general



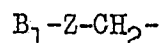
15

{donde A₁, B y n tienen el significado dado anteriormente y A₁₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono, alquino inferior de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o arilo, estando estos grupos no sustituidos o sustituidos con sustituyentes adecuados, seleccionados entre los grupos carboxilo, ciano, halógeno, carbamoilo y alquilocarbonilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono } ,

20

25

5) un grupo representado por la fórmula general

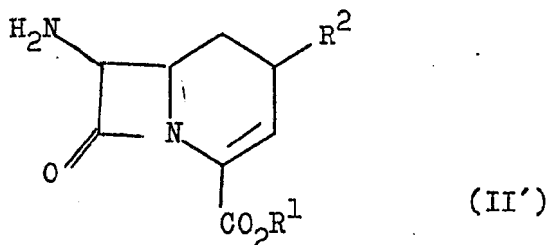


{donde B₁ representa un grupo trifluormetilo, un grupo cianometilo, un grupo representado por la fórmula general (A₁)_n-B-, donde A₁, n y B tienen el significado dado anteriormente y Z representa un átomo de oxígeno o

30

1 un átomo de azufre },
R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector
del ácido carboxílico, que está seleccionado entre un
grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo al-
5 quilo halogenado de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo
arilmétilo de 7 a 20 átomos de carbono que puede estar
sustituído en el anillo fenílico, un grupo sililo sus-
tituído y un grupo fácilmente eliminable in vivo enzi-
mática o no enzimáticamente y
10 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
inferior de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo aciloxi
inferior de 1 a 5 átomos de carbono]

y sus sales farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimien-
to consiste en someter a reacción de acilación los análogos
15 de cefalosporina representados por la fórmula general
(II'):



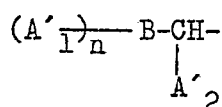
(donde R² y R¹ tienen el significado definido anteriormen-
te) o un compuesto funcionalmente equivalente (al que nos
referiremos como "compuesto 7-amino") con un ácido carboxí-
25 lico representado por la fórmula general (III):



[donde X² representa los cinco grupos siguientes:

1') un grupo cianometilo o un grupo representado por la
30 fórmula general:

1



5

10

15

{donde B y n tienen el significado dado anteriormente; A'₁ representa un sustituyente seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino protegido, un grupo aminometilo protegido, un grupo metilsulfonamido y un grupo aciloxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono y A'₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino protegido, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo carboxilo, un grupo carboxilo (A'₁)_n-B- donde A'₁, n y B tienen el significado definido anteriormente y Z representa un átomo de oxígeno o azufre}]

20

o un derivado reactivo del mismo y, si es necesario, desproteger el grupo protector del radical X²CO- y/o -COR¹ y, si es necesario, convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde los hidrógenos de las posiciones 6 y 7 en la fórmula (I) se encuentran en configuración "cis".

30

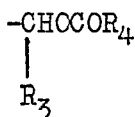
3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, donde R¹ es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde R¹ es un grupo ter-butilo.

5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, donde el grupo arilmetilo es un grupo bencilo, dife-

1 nilo o trifenilmetilo.

5 6. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, donde el grupo fácilmente eliminable in vivo enzimática o no enzimáticamente es un grupo representado por la fórmula general:



10 donde R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo fenilo y R^4 representa un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo.

15 7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, donde R^1 en el compuesto representado por la fórmula general (II') es un átomo de hidrógeno y, si es necesario, el grupo protector del radical $\text{X}^2\text{CO}-$ se elimina.

20 8. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, donde el grupo protector del radical $-\text{COOR}^1$ es eliminado y, si es necesario, el grupo protector del radical $\text{X}^2\text{CO}-$ es eliminado también.

9. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, donde R^2 es un átomo de hidrógeno.

25 10. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, donde R^2 es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde R^2 está en configuración α .

30 12. Un procedimiento según la reivindicación 11,

1 donde R^2 es un grupo metilo.

13. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, donde R^2 es un grupo acetoxi.

5 14. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 13, donde B es un grupo fenilo.

15 15. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 13, donde B es un grupo tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo o 5,6-dihidro-1,4-ditiin-2-ilo.

16. Un procedimiento según la reivindicación 15, donde B es un grupo furilo.

15 17. Un procedimiento según la reivindicación 15, donde B es un grupo tiazolilo.

18. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 17, donde A_1 es un átomo de hidrógeno.

20 19. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 17, donde A_1 es un grupo seleccionado entre hidroxilo, halógeno, amino, aminometilo o metilsulfonamido; A'_1 es un grupo seleccionado entre hidroxilo, hidroxilo protegido, halógeno, amino protegido, aminometilo protegido y metilsulfonamido y n es 1 o 2.

25 20. Un procedimiento según la reivindicación 14, donde A_1 es un grupo hidroxilo y A'_1 es un grupo hidroxilo o hidroxilo protegido.

30 21. Un procedimiento según la reivindicación 17, donde A_1 es un grupo amino y A'_1 es un grupo amino protegido y n es 1.

22. Un procedimiento según las reivindicaciones

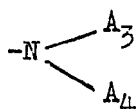
1 14 a 21, donde A_2 y A'_2 son átomos de hidrógeno.

23. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 21, donde A_2 es un grupo hidroxilo y A'_2 es un grupo hidroxilo o hidroxilo protegido.

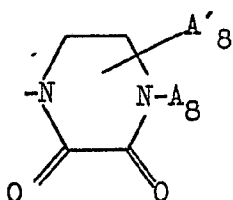
5 24. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 21, donde A_2 es un grupo amino y A'_2 es un grupo amino protegido.

25. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 21, donde el grupo representado por la fórmula general

10



es un grupo representado por la fórmula general



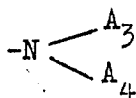
15

donde A_8 y A'_8 tienen el significado dado anteriormente.

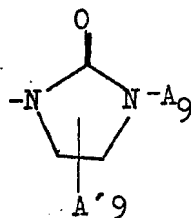
26. Un procedimiento según la reivindicación 25, donde A_8 es un grupo etilo y A'_8 es un átomo de hidrógeno.

27. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 21, donde el grupo representado por la fórmula general

20



es un grupo representado por la fórmula general



25

donde A_9 y A'_9 tienen el significado dado anteriormente.

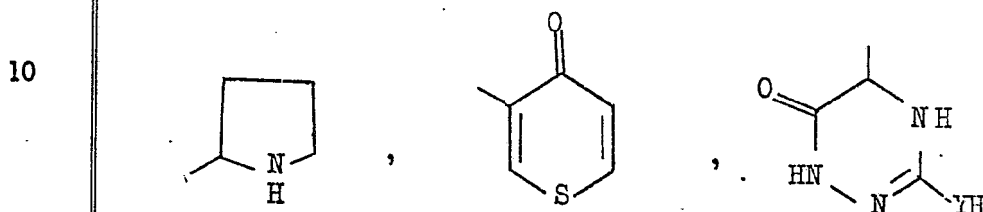
28. Un procedimiento según la reivindicación 27, donde A'_9 es un átomo de hidrógeno y A_9 es un grupo metil-

30

1 sulfonilo o furfurilidenimino.

29. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 21, donde A_{10} es un heterociclo mono-, bi- o tri-cíclico.

5 30. Un procedimiento según la reivindicación 29, donde el heterociclo mono- bi- o tri-cíclico está seleccionado entre el grupo representado por las formulas siguientes:



15 (donde Y es un átomo de oxígeno o azufre), un grupo 2-oxo-2H-1-benzopirano-3-ilo sustituido o no sustituido y un grupo naftiridinilo sustituido o no sustituido, cuyos sustituyentes están seleccionados entre los grupos representados por A_1 .

20 31. Un procedimiento según la reivindicación 30, donde el grupo naftiridinilo sustituido es el grupo representado por la fórmula



32. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 21, donde A_{11} y A_{12} son átomos de hidrógeno.

30 33. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 21, donde A_{11} y A_{12} son un grupo alquilo sustituido o

1 no sustituido, de 1 a 6 átomos de carbono.

34. Un procedimiento según la reivindicación 33, donde A_{11} y A_{12} son grupos metilo.

5 35. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 21, donde A_{11} y A_{12} son grupos alquenilo sustituido o no sustituido, de 2 a 4 átomos de carbono.

36. Un procedimiento según la reivindicación 35, donde A_{11} y A_{12} son grupos vinilo o alilo.

10 37. Un procedimiento según las reivindicaciones 32 a 36, donde los grupos representados por la fórmula $-OA_{11}$ y $-OA_{12}$ están en configuración "sin".

38. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, donde R^1 es un átomo de hidrógeno.

15 39. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 17, donde A_1 es un grupo seleccionado entre hidroxilo, halógeno, amino, aminometilo y metilsulfonamido y n es 1 o 2.

20 40. Un procedimiento según la reivindicación 14, donde A_1 es un grupo hidroxilo y n es 1.

41. Un procedimiento según la reivindicación 17, donde A_1 es un grupo amino y n es 1.

42. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 18 y 39 a 41, donde A_2 es un átomo de hidrógeno.

25 43. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 18 y 39 a 41, donde A_2 es un grupo hidroxilo.

44. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 18 y 39 a 41, donde A_2 es un grupo amino.

30 45. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 18 y 39 a 41, donde A_{11} es un grupo alquilo sustituido

1 o no sustituido, de 1 a 6 átomos de carbono.

46. Un procedimiento según la reivindicación 45, donde A_{11} es un grupo metilo.

5 47. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 a 18 y 39 a 41, donde A_{11} es un grupo alquenilo sustituido o no sustituido, de 2 a 4 átomos de carbono.

48. Un procedimiento según la reivindicación 47, donde A_{11} es un grupo vinilo o alilo.

10 49. Un procedimiento según las reivindicaciones 32 y 45 a 48, donde el grupo representado por la fórmula general $-OA_{11}$ tiene la configuración "sin".

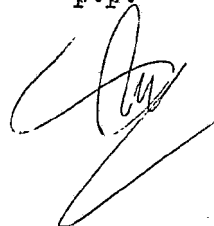
15 50. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANALOGOS DE CEFALOSPORINA.

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

20 Madrid, 23 de marzo 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30