

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ah
ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

ES

NUMERO	480.264/0
FECHA DE PRESENTACION	4-5-79

A1

PATENTE DE INVENCION

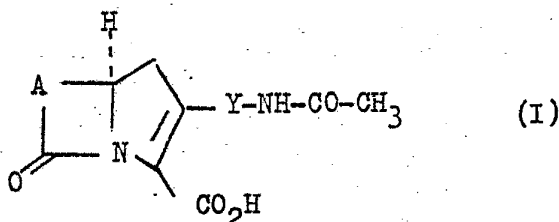
60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
18101/78	6-5-78	Gran Bretaña
24358/78	30-5-78	" "
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DERIVADA
	C07D 487/04 // A61K31/395	
67 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO 7-OXO-1-AZA-BICICLO [3.2.1] -HEPT-2-ENO-2-CARBOXILICO.		
68 SOLICITANTE (S)		
BEECHAM GROUP LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Beecham House, Breat West Road - Brentford, Middlesex - GRAN BRETAÑA.		
69 INVENTOR (ES)		
David Francis Corbett y Alfred John Eglinton, ambos de nacionalidad britanica.		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

CADUCADO

POOR
QUALITY

1 Las memorias de las patentes británicas números
 1.467.413, 1.489.235, y 1.483.142 describen antibióticos
 del tipo de carbapenem designados por MM4550, MM13⁰⁰² y
 MM17880. La memoria de la patente estadounidense número
 5 3.950.375 describe otro antibiótico de carbapenem denomi-
 nado tienamicina. La memoria de la patente belga nº 864.570
 describe antibióticos de carbapenem esencialmente puros que
 contienen sustituyentes 6-hidroxietilo. La patente belga
 nº 865.578 indica que un 2-(2-acetamidoetiltio)-3-carboxi-
 10 6-etil-7-oxo-1-carba-2-penem es un metabolito de Strepto-
myces A271. Ahora se ha hallado un grupo de antibióticos
 de carbapenem que son producidos semisintéticamente.

Esta invención proporciona los compuestos de fórmu-
 la (I):

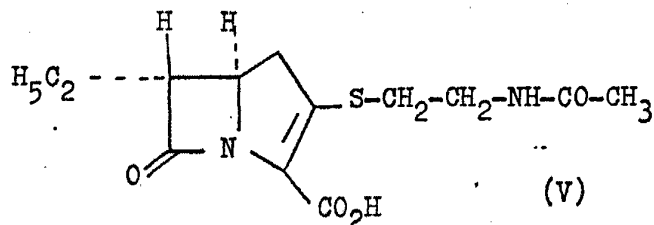
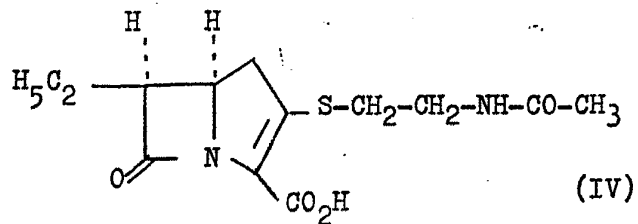
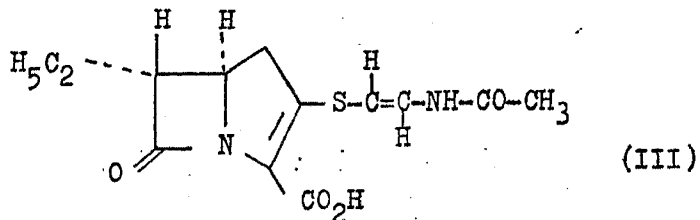
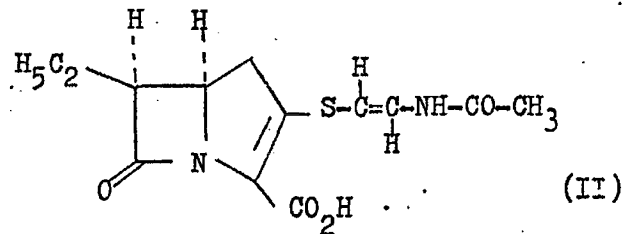


20 y sales y ésteres escindibles de los mismos, donde A es un
 grupo $>C=CH-CH_3$ ó $-CH-CH_2-CH_3$ e Y es un grupo $-S-CH_2-CH_2-$,
 $-S-CH=CH-$ ó $-SO-CH=CH-$, con exclusión del ácido (5R,6R)-3-
 (2-acetamidoetiltio)-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-
 2-en-2-carboxílico esencialmente puro, biológicamente pro-
 25 ducido, y sus sales. En el sentido utilizado aquí, el térmi-
 no "natural" significa que se ha obtenido como producto de
 un proceso microbiológico sin modificación química subsi-
 guiente del sustituyente de la posición 6.

30 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres
 donde A es un grupo $-CH-CH_2-CH_3$ se consideran agentes anti-
 bacterianos mientras que los compuestos de fórmula (I) y

1 sus sales y ésteres donde A es un grupo $-C=CH-CH_3$ se consi-
deran fundamentalmente intermediarios químicos aunque tam-
bién presentan actividad antibacteriana. Adecuadamente, Y
5 es un grupo $-S-CH_2-CH_2-$, $trans-S-CH=CH-$ o $trans-SO-CH=CH-$
o $cis-CH=CH-$.

Ciertos agentes antibacterianos preferidos dentro
de la fórmula (I) son los compuestos de fórmulas (II)-(V):



30 y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres hidrolizables in vivo, con la condición de que el compuesto de fórmula (V) o sus sales o ésteres haya sido químicamente producido (es decir, producido por modificación química del susti-

1 tuyente de la posición 6).

Los compuestos de fórmulas (II)-(V) son proporcionados adecuadamente en forma de un éster hidrolizable in vivo.

5 Los compuestos de fórmulas (II)-(V) son preferiblemente proporcionados en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o del ácido libre. Los compuestos de fórmulas (II)-(V) se encuentran preferiblemente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como sal farmacéuticamente aceptable de un metal alcalino o alcalino-térreo.

10 Las sales preferidas de los compuestos de fórmulas (II)-(V) son las sales de sodio y potasio.

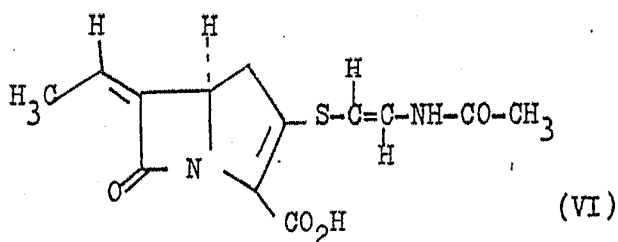
15 Los compuestos de fórmulas (II) y (III) son especialmente adecuados, de manera que ellos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres hidrolizables in vivo constituyen un aspecto especialmente adecuado de esta invención.

20 Como los compuestos de fórmulas (II)-(V) y más especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables se utilizan como medicamentos, es preferible que se obtengan en forma esencialmente pura, por ejemplo con una pureza del 80 % en peso/peso como mínimo y más adecuadamente del 90 % en peso/peso como mínimo.

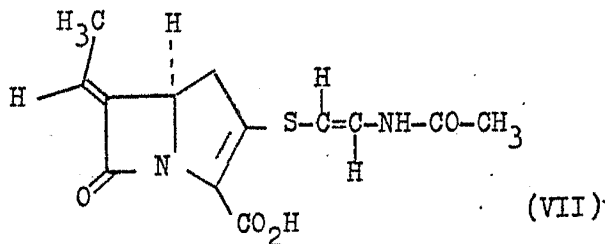
25 El compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ puede presentar la configuración cis o trans alrededor del anillo de β -lactama. Es preferible obtener la forma cis de estos compuestos esencialmente exenta de forma trans y la forma trans esencialmente exenta de forma cis.

30 Ciertos intermediarios preferidos de fórmula (I) son los compuestos de fórmulas (VI)-(IX):

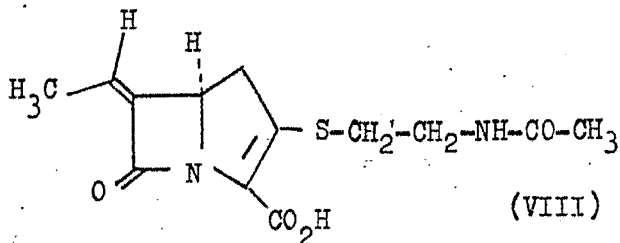
1



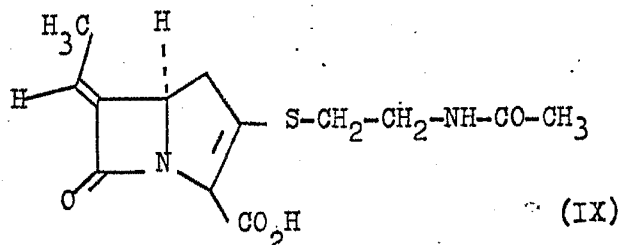
5



10



15



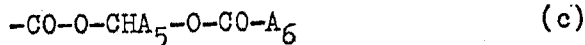
20

o una sal o éster escindible de los mismos.

La forma más adecuada de los compuestos de fórmulas (VI)-(IX) es la de éster escindible.

Con referencia a los compuestos de fórmulas (I)-(IX), el término éster incluye los compuestos donde el sustituyente de la posición 2 es de subfórmulas (a)-(d):

25



30



1 donde A_1 es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono,
un grupo alqueno de hasta 4 átomos de carbono, un grupo
alquino de hasta 4 átomos de carbono o un grupo alquilo de
5 hasta 6 átomos de carbono sustituido con un grupo alcóxido
de hasta 4 átomos de carbono, un grupo benciloxi, un grupo
fenoxi, un grupo acilo de hasta 4 átomos de carbono, un gru-
po alcoxicarbonilo de hasta 4 átomos de carbono o un grupo
benciloxicarbonilo o por hasta 3 átomos de halógeno; A_2 es
un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo fenilo o un
10 grupo metoxifenilo; A_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo
metilo, un grupo fenilo, un grupo metoxifenilo o un grupo
nitrofenilo; A_4 es un grupo fenilo, halofenilo, nitrofenilo
o metoxifenilo; A_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo meti-
lo; A_6 es un grupo alquilo de hasta 6 átomos de carbono, un
15 grupo alcoxi de hasta 6 átomos de carbono, un grupo fenilo,
un grupo fenoxi, un grupo bencilo o un grupo benciloxi; y
 A_7 es un grupo CH_2CH_2 , un grupo $\text{CH}=\text{CH}$, un grupo o-fenileno
o un grupo o-fenileno sustituido con uno o dos grupos metilo
o metoxi.

20 Los significados preferidos de A_1 son metilo, etilo,
propilo, butilo, alilo, etinilo, metoximetilo y benciloxime-
tilo.

25 Los significados preferidos de $\text{CA}_2\text{A}_3\text{A}_4$ son bencilo,
p-nitrobencilo, 2-p-nitrofenilpropilo, benzohidrilo y triti-
lo.

Los significados preferidos de A_6 son metilo, ter-
butilo y etoxi.

Los significados preferidos de A_7 son o-fenileno y
dimetoxi-o-fenileno.

30 Ciertos ésteres preferidos pueden seleccionarse en-

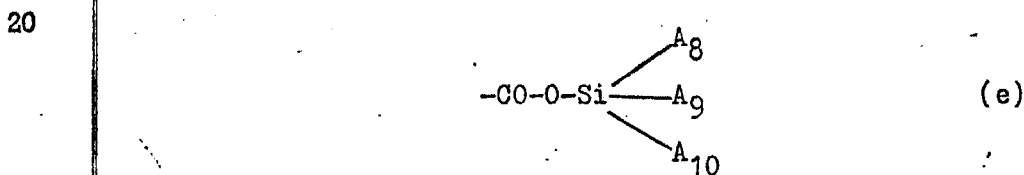
1 tre los ésteres metílico, metoximetílico, bencílico, p-nitro-
bencílico, acetoximetílico, pivaloiloioximetílico, ftalidílico
y α -etoxicarboniloxiético.

5 Un éster especialmente preferido, hidrolizable in vivo, es el éster ftalidílico.

El éster preferido escindible por medios químicos es el éster p-nitrobencílico.

10 Muchos de los ésteres anteriores pueden convertirse en el ácido libre o en sus sales por métodos químicos, tales como hidrólisis o hidrogenólisis. Por ejemplo, los ésteres de subfórmulas (b)-(d) pueden ser sometidos a hidrogenación y los ésteres de subfórmulas (a), (c) y (d) pueden ser sometidos a hidrólisis. Análogamente, los ésteres, especialmente los de subfórmulas (c) y (d), son hidrolizados biológicamente, por ejemplo in vivo.

15 Además de los ésteres convencionales anteriores, el término éster utilizado aquí también se extiende a los ésteres silícicos donde el sustituyente de la posición 2 es de subfórmula (e):



25 donde A_8 es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un grupo fenilo, A_9 es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un grupo fenilo y A_{10} es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono.

Un significado especialmente adecuado del radical $\text{SiA}_8\text{A}_9\text{A}_{10}$ es el grupo trimetilsililo.

30 Otro significado especialmente adecuado del radical $\text{SiA}_8\text{A}_9\text{A}_{10}$ es el grupo ter-butildimetilsililo.

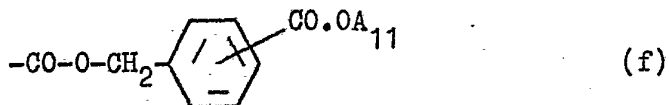
1

Otro significado especialmente adecuado del radical $\text{SiA}_8\text{A}_9\text{A}_{10}$ es el grupo ter-butildifenilsililo.

Los ésteres silílicos pueden ser preparados por reacción de un carboxilato con un cloruro de sililo apropiado.

5

Otro grupo de ésteres escindibles útiles son aquellos donde el grupo carboxilo esterificado es de subfórmula (f):



10

donde A_{11} es un grupo alquilo inferior.

Preferiblemente, el grupo alcoxicarbonilo CO_2A_{11} en la subfórmula (f) se encuentra en las posiciones 2 ó 4 del anillo bencénico, preferiblemente en la posición 4.

Preferiblemente A_{11} es un grupo metilo.

15

Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) donde el grupo carboxilo esterificado es de subfórmula (f) pueden ser desesterificados por electrolisis como se describe más adelante.

20

Los ésteres p-nitrobencílicos también pueden ser convenientemente desesterificados por electrolisis.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

Preferiblemente, A es $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

30

Preferiblemente, el compuesto de esta invención se encontrará en dicha composición en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de metal alcalino farmacéuticamente aceptable, una sal de metal alcalino-térreo farmacéuticamente aceptable o una sal con una base nitroge-

1 nada farmacéuticamente aceptable. Son sales especialmente
adecuadas las sales de sodio y potasio.

5 Un grupo de compuestos especialmente adecuados para la
inclusión en las composiciones de esta invención son los de
fórmulas (II)-(V), sus sales farmacéuticamente aceptables y
sus ésteres hidrolizables in vivo.

10 Las composiciones de esta invención pueden prepararse
por métodos convencionales de preparación de composiciones
de antibióticos y pueden adaptarse a la administración oral,
tópica o parenteral en la forma convencional.

Alternativamente, las composiciones de esta inven-
ción se encuentran en forma de dosis unitaria adecuada para
la administración por inyección.

15 Las dosis unitarias de acuerdo con esta invención con-
tienen normalmente de 50 a 500 mg de un compuesto de la in-
vención, por ejemplo alrededor de 62,5, 100, 125, 150, 200,
250 ó 300 mg. Estas composiciones pueden administrarse de
1 a 6 veces al día o, más convenientemente, 2, 3 ó 4 veces
al día de manera que la dosis diaria total para un adulto
20 de 70 kg es alrededor de 200 a 2000 mg, por ejemplo alrede-
dor de 400, 600, 750, 1000 ó 1500 mg.

25 Las composiciones de esta invención pueden utilizarse
para tratar las infecciones del tracto respiratorio, del
tracto urinario o de los tejidos blandos del hombre, la mas-
titis en el ganado vacuno o similares.

30 Los vehículos utilizados en las composiciones de esta
invención pueden ser diluyentes, ligantes, desintegrantes,
lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, preservati-
vos o similares, en la forma habitual. Así, son agentes ade-
cuados la lactosa, almidón, sacarosa, fosfato cálcico, sor-

1 bitol o similares, polivinilpirrolidona, goma arábica, gelatina, tragacanto o similares, almidón de patata o polivinilpolipirrolidona, estearato magnésico, laurilsulfato sódico o similares.

5 Las formas administrables por vía oral más adecuadas de las composiciones de esta invención son las dosis unitarias como tabletas o cápsulas.

10 Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas sinérgicas que están constituidas por una composición farmacéutica como la descrita anteriormente que también contiene una penicilina o una cefalosporina.

15 Las penicilinas adecuadas para su inclusión en las composiciones de esta invención son la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina o un pro-fármaco de las mismas, amoxicilina o un pro-fármaco de la misma, carbenicilina o un pro-fármaco de la misma, ticarcilina o un pro-fármaco de la misma, suncilina, sulbenicilina, azlocilina, mezlocilina o similares.

20 Son penicilinas especialmente adecuadas para su inclusión en las composiciones administrables por vía oral de esta invención la ampicilina y sus pro-fármacos administrables por vía oral, la amoxicilina y sus pro-fármacos administrables por vía oral y los pro-fármacos administrables por vía oral de la carbenicilina. Así, son penicilinas especialmente
25 adecuadas el anhidrato de ampicilina, el trihidrato de ampicilina, la ampicilina sódica, el hidrocloreuro de talampicilina, el hidrocloreuro de pivampicilina, el hidrocloreuro de bacampicilina y similares; el trihidrato de amoxicilina
30 y amoxicilina sódica; y las sales sódicas de los α -ésteres

1 fenílico y 5-indanílico de la carbenicilina.

Una penicilina preferida para su inclusión en las composiciones oralmente administrables de esta invención es el trihidrato de amoxicilina. Otra penicilina preferida para su inclusión en las composiciones oralmente administrables de esta invención es el trihidrato de ampicilina.

5 Son penicilinas especialmente adecuadas para su inclusión en las composiciones administrables por inyección de esta invención las sales inyectables como la sal sódica de ampicilina, amoxicilina, carbenicilina y ticarcilina.

10 Una penicilina preferida para su inclusión en las composiciones administrables por inyección de esta invención es la amoxicilina sódica. Otra penicilina preferida para su inclusión en las composiciones administrables por inyección de esta invención es la ampicilina sódica.

15 Son cefalosporinas especialmente adecuadas para su inclusión en las composiciones de esta invención la cefaloridina, cefalexina, cefradina, cefazolina y cefalotina.

20 Una cefalosporina especialmente adecuada para su inclusión en las composiciones administrables por vía oral de esta invención es la cefalexina.

25 Son cefalosporinas especialmente adecuadas para su inclusión en las composiciones administrables por inyección de esta invención la cefaloridina, la cefazolina y la cefradina, generalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la sal sódica.

30 La relación ponderal entre el compuesto de esta invención y la penicilina o cefalosporina está generalmente comprendida entre 10:1 y 1:10, más habitualmente entre 5:1 y 1:5 y normalmente entre 3:1 y 1:3.

1 La penicilina o la cefalosporina se utilizan generalmente en la cantidad administrada convencionalmente.

Los compuestos de fórmula (I) donde A es un grupo $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ y sus sales y ésteres pueden ser preparados por
5 reducción del correspondiente compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$.

Por consiguiente, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) donde A es un grupo $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ o una sal o un éster escindible del mismo, cuyo procedimiento consiste en reducir un compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$, o una sal o un éster escindible del mismo, y después, si se desea, desesterificar el grupo carboxílico esterificado.
10

15 La reducción se realiza generalmente sobre un éster del etiliden-derivado de fórmula (I).

La reducción puede ser efectuada por hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble, como paladio u óxido de platino. El catalizador preferido es el óxido de platino.
20

Puede utilizarse una presión de hidrógeno baja, media o elevada y hemos encontrado conveniente utilizar una presión de hidrógeno aproximadamente igual a la atmosférica.
25

Los disolventes adecuados para la reacción de hidrogenación son tetrahidrofurano, acetato de etilo y similares o mezclas de los mismos, opcionalmente en mezcla con agua.

La reacción de hidrogenación conduce predominantemente al compuesto etílico de fórmula (I) que presenta la configuración cis alrededor del anillo de β -lactama [por ejemplo, los compuestos de fórmulas (II) y (IV)] con sólo una
30

1 pequeña proporción del isómero trans.

El compuesto deseado puede obtenerse de la mezcla de reacción por evaporación a vacío de la mezcla de reacción filtrada. El producto inicial puede ser purificado cromatográficamente, por ejemplo sobre sílice utilizando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo o similar.

5 La reducción de un etiliden-derivado de fórmula (I) también puede realizarse empleando un borohidruro.

El borohidruro sódico ha resultado especialmente adecuado en este procedimiento.

10 Normalmente la reacción se efectúa a una temperatura ligeramente reducida, por ejemplo entre -10 y $+10^{\circ}\text{C}$, en un disolvente como etanol/piridina o tetrahidrofurano acuoso.

15 La reducción con borohidruro conduce a la formación del etil-derivado de fórmula (I) que se encuentra predominantemente en la configuración trans alrededor del anillo de β -lactama [por ejemplo, los compuestos de fórmulas (III) y (V)] con sólo una pequeña proporción del isómero cis.

20 El producto requerido puede obtenerse de la mezcla de reacción por métodos convencionales, por ejemplo por adición de acetato de etilo, lavado con agua y evaporación de la capa orgánica. El producto puede ser purificado, si se desea, por ejemplo por cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo y/o éter de petróleo o similares.

25 Los cis-etil-derivados de fórmula (I) pueden ser separados de cualquier pequeña cantidad de los isómeros trans (o viceversa) por cromatografía repetida.

30 Los compuestos requeridos pueden distinguirse por sus espectros de resonancia magnética nuclear. Las constantes de acoplamiento protónico 5-CH/6-CH son del orden

1 de 2-3 Hz en los compuestos trans y de 4-6 Hz en los compuestos cis.

5 Alternativamente, los isómeros individuales pueden ser identificados por técnicas de determinación de la estructura tales como cristalografía de rayos X.

10 Si se requiere el compuesto de fórmula (I) propiamente dicho o una sal del mismo, puede ser preparado a partir de un éster hidrogenolizable o hidrolizable por hidrogenación suave o hidrólisis suave. En general, se prefiere hidrogenar un éster p-nitrobencílico para producir el ácido original o su sal. Esta hidrogenación se realiza convenientemente empleando una presión de hidrógeno igual a la atmosférica y un catalizador de paladio en carbón. Los disolventes adecuados son el dioxano acuoso y otros disolventes similares. Si se requiere una sal, puede ser producida generalmente por métodos convencionales mediante la adición de la cantidad deseada de una base, por ejemplo una solución acuosa de un bicarbonato, carbonato o similar. El producto deseado puede obtenerse por evaporación de los disolventes.

20 Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden ser purificadas por cromatografía, por ejemplo sobre un agente filtrante gelificado como Biogel P2 (Biogel P2 es la marca registrada del gel de poliacrilamida suministrado por Biorad). Los disolventes adecuados son agua, alcoholes inferiores acuosos como metanol acuoso y etanol acuoso o similares.

25
30 Esta invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, cuyo procedimiento consiste en electrolizar el éster correspondiente, donde el grupo carboxilo esteri-

1 ficado es un grupo de subfórmula (f) definida anteriormente
o un grupo p-nitrobenziloxycarbonilo.

 Preferiblemente, la electrolisis se realiza sobre un
éster p-metoxicarbonilbencílico.

5 La electrolisis se realizará utilizando las condicio-
nes habituales, por ejemplo, en un disolvente aprótico iner-
te, empleando mercurio, plomo, platino o carbono como cátodo
y plomo, platino o carbono como ánodo y utilizando como elec-
trolito un haluro o tetrafluorato de tetra-alquilamonio.

10 Hemos encontrado especialmente conveniente realizar
la electrolisis en el compartimiento catódico de una célula
dividida con un electrodo de mercurio, empleando dimetilfor-
mamida como disolvente, yoduro o tetrafluorato de tetra-
butilamonio 0,1 M como electrolito, en presencia de ácido
15 acético para combinarse con cualquier radical aniónico for-
mado en la electrolisis, a un potencial de aproximadamente
- 1,9V respecto al electrodo patrón de calomelanos para la
escisión de los ésteres p-metoxicarbonilbencílicos o alre-
dedor de -1,3V para los ésteres p-nitrobencílicos.

20 El producto de la reacción de electrolisis puede ser
recuperado de forma convencional, por ejemplo convirtiendo
el compuesto en la sal sódica utilizando una resina cambia-
dora de ión (v.g. Amberlite IR 120, forma Na) y purificando
la sal, por ejemplo por cromatografía de gel sobre un mate-
25 rial como Biogel P-2. Alternativamente, el producto de la
electrolisis puede ser adsorbido en una resina como Amberli-
te IRA 458, después eluido con una solución de cloruro sódico,
siendo desalificado el eluato para dar una solución de
la sal sódica del compuesto de fórmula (I). La sal del com-
30 puesto de fórmula (I) puede ser obtenida en forma sólida

1

separando el disolvente (por ejemplo, por liofilización o secado por atomización) o mediante precipitación con un disolvente.

5

Esta invención también proporciona procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) definido anteriormente, donde A es $-O=CH.CH_3$ o una sal o éster escindible del mismo, cuyo procedimiento consiste en:

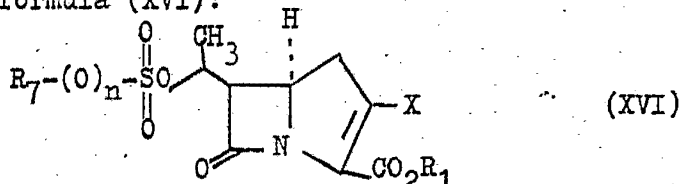
10

(a) eliminar los elementos de un compuesto de fórmula (XV):



15

donde R_7 es un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo inferior y n es 0; o bien R_7 es un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo inferior o un catión y n es 1, de un compuesto de fórmula (XVI):



20

donde X es el definido en la fórmula (I); CO_2R_1 es un grupo éster escindible y R_7 y n son los definidos en la fórmula (XV).

25

La forma más adecuada de eliminar los elementos de un compuesto de fórmula (XV) es por tratamiento de un compuesto de fórmula (XVI) con una base en un medio aprótico. La base empleada será una base de baja nucleofilia de manera que en general no son adecuadas las aminas primarias y secundarias. Las bases adecuadas son las bases inorgánicas en polvo como los carbonatos, bicarbonatos o hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo el carbonato potásico en polvo

30

1

o los hidruros o 1,5-diazabicyclo.[5.4.0] undec-5-eno. Los disolventes adecuados para esta reacción son dimetilformamida, hexametilfosforamida, diclorometano, tetrahidrofurano y similares.

5

10

15

La eliminación puede realizarse a una temperatura no extrema, tal como desde -20° a $+70^{\circ}\text{C}$, por ejemplo de 10° a 25°C . La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a la temperatura ambiente. La eliminación de un compuesto de fórmula (XV) de un éster de un compuesto trans de fórmula (XVI) conduce a la preparación de un isómero Z o E,Z del etiliden-derivado, mientras que la eliminación de un éster de un compuesto cis de fórmula (XVI) conduce a la preparación del correspondiente isómero E o E,Z.

20

25

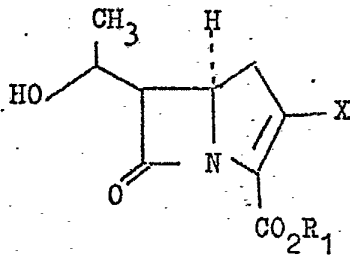
30

El producto deseado puede obtenerse de la mezcla de reacción por concentración a vacío, dilución con un disolvente orgánico no miscible con agua, como acetato de etilo y separación de las impurezas por lavado con agua. La capa orgánica puede ser evaporada de nuevo a vacío para dar el compuesto de fórmulas (VIII) o (IX) o una mezcla de los mismos. Estos compuestos pueden ser purificados después y/o separados cromatográficamente, si se desea, por ejemplo sobre gel de sílice, empleando como eluyente acetato de etilo, éter de petróleo, cloroformo, etanol o similares y mezclas de los mismos, o

1 bien

(b) la eliminación de los elementos del agua de un compuesto de fórmula (XVII):

5



(XVII)

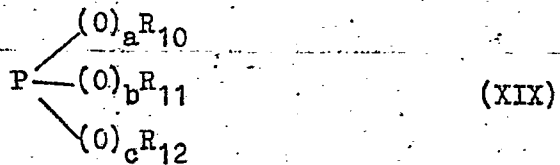
donde X es el definido en la fórmula (I) y CO_2R_1 es un grupo éster escindible, en presencia de un compuesto de fórmula (XVIII):

10



donde R_8 y R_9 son independientemente alquilo inferior, arilo o alquil(inferior)arilo y un compuesto de fórmula (XIX):

15



donde a, b y c son independientemente 0 ó 1 y R_{10} , R_{11} y R_{12} son independientemente alquilo inferior, arilo o alquil(inferior)arilo.

20

En los compuestos de fórmula (XVIII), R_8 y R_9 están seleccionados preferiblemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo y bencilo, siendo preferidos los grupos etilo y ter-butilo.

25

Frecuentemente conviene que R_8 y R_9 representen el mismo grupo.

Los compuestos preferidos de fórmula (XIX) son las triarilfosfinas y los fosfitos de trialquilo. Los grupos R_{10} , R_{11} y R_{12} preferidos son metilo, etilo, n-propilo, n-butilo,

30

1 bencilo, fenilo y metoxifenilo. Convenientemente, R_{10} , R_{11} y R_{12} representan el mismo grupo. Un compuesto especialmente preferido de fórmula (XIX) es la trifenilfosfina.

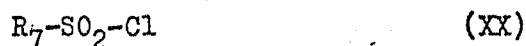
5 En general, se utilizan alrededor de dos equivalentes de los compuestos de fórmulas (XVII), (XVIII) y (XIX) por mol de compuesto (XVII).

10 La reacción de eliminación se lleva a cabo generalmente a una temperatura no extrema, por ejemplo entre -20 y $+100^{\circ}\text{C}$. Hemos hallado conveniente comenzar la reacción a temperaturas reducidas, tal como 0°C , y después dejar que aumente la temperatura hasta aproximadamente la ambiente.

15 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico inerte. Los disolventes adecuados son tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, benceno y similares.

Una vez completada la reacción, el producto puede ser obtenido por lavado con agua, evaporación del disolvente y cromatografía, como se ha indicado antes.

20 Los compuestos de fórmula (XVI) donde n es 0 pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XX):



o un equivalente químico del mismo, donde R_7 es el definido en la fórmula (XVI).

25 Los equivalentes químicos adecuados de los compuestos de fórmula (XX) son los correspondientes bromuros, anhídridos y similares.

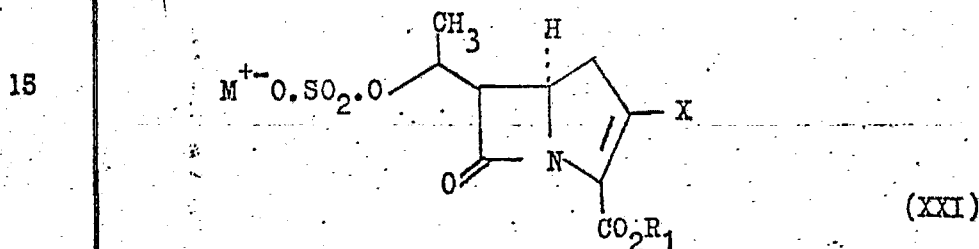
30 En general, la reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptor de ácido que se combina con el ácido generado por la reacción. Los aceptores de ácido adecuados son las aminas terciarias como trietilamina y similares y las bases inor-

1 gánicas sólidas en polvo como carbonato potásico o simila-
res.

5 La reacción se lleva a cabo normalmente en un medio no
hidroxílico, tal como un halohidrocarburo, como diclorometano
o similar, a temperatura reducida, tal como de -20° a
 10°C , por ejemplo entre -10° y 0°C .

10 Cuando la reacción ha terminado, puede obtenerse el pro-
ducto desecado lavando la fase orgánica para eliminar las im-
purezas solubles en agua y después evaporando la fase orgá-
nica seca. El producto puede ser purificado cromatográfica-
mente, si se desea.

Los diésteres de fórmula (XVI) donde n es 1 pueden ser
preparados por esterificación de una sal de fórmula (XXI):



20 donde X y R_1 son los definidos en las fórmulas (VIII) y
(IX) y M^+ es un catión.

Convenientemente, M^+ es un ión metálico alcalino, tal
como un ión sodio o un ión amonio cuaternario.

25 La esterificación se lleva a cabo generalmente emplean-
do un agente esterificante potente, tal como un compuesto de
fórmula (XXII):



en un disolvente no hidroxílico, tal como diclorometano.

30 Los compuestos (I) donde Y es un grupo cis-S-CH=CH-
pueden ser preparados por isomerización del correspondiente

1 compuesto donde Y es un grupo trans-S-CH=CH- por contacto del
compuesto con una sal mercúrica, en presencia de un disolven-
te inerte.

5 Las sales mercúricas adecuadas son el cloruro, bromuro,
yoduro, sulfato y acetato.

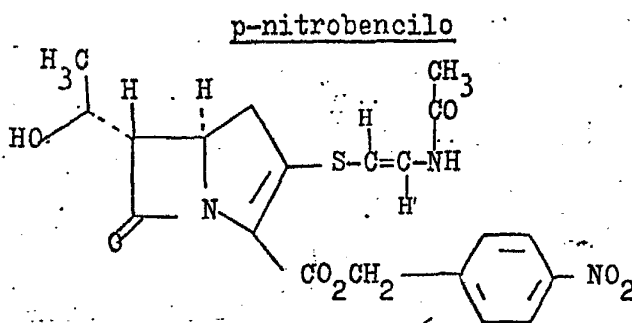
Los disolventes adecuados son acetonitrilo, acetona,
diclorometano, cloroformo y agua.

10 Generalmente la reacción se lleva a cabo a temperatu-
ra moderada, tal como de -30 a +50°C, siendo conveniente la
temperatura ambiente.

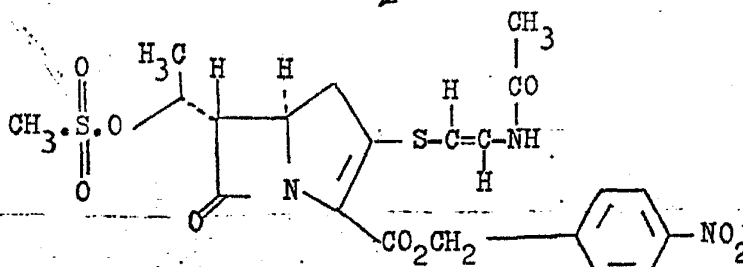
EJEMPLO 1

(5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-metilsulfonil-
oxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de

15



20



25

(e 1)

(e 2)

30

Se suspenden 147 mg de (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoetenil-
tio]-6-[(S)-1-hidroxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-
en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 1) en 5 ml de dicloro-
metano conteniendo 100 mg de trietilamina y la mezcla se en-

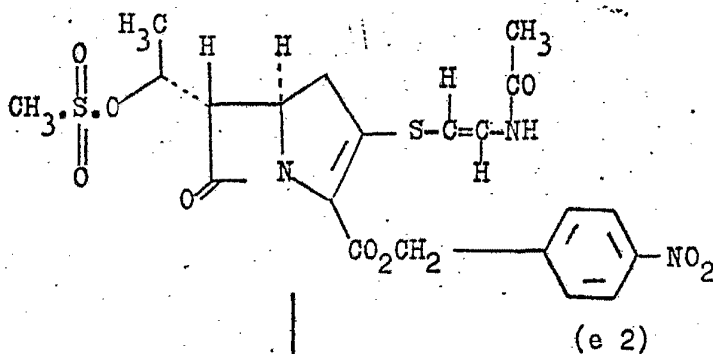
1 fría a 0°. Mientras se agita la mezcla a 0°, se agregan gota
a gota a lo largo de 5 minutos 75 mg de cloruro de metano-
sulfonilo en 2,6 ml de diclorometano y después la solución
5 se agita a una temperatura comprendida entre 0° y -10°C du-
rante 25 minutos más. La solución se diluye con 10 ml de di-
clorometano y se lava con 20 ml de agua fría, 20 ml de tam-
pón de fosfato (pH 3,1) y 20 ml de una solución de bicarbona-
to sódico al 5 %. La capa orgánica se seca sobre sulfato mag-
nésico y se evapora para dar un sólido que se tritura con
10 éter y se recoge por filtración para dar 130 mg de (5R,6S)-
3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-metilsulfoniloxietil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitro-
bencilo (e 2); ν_{\max} (KBr): 1775, 1690, 1620, 1520, 1340,
1270 y 1175 cm^{-1} .

15

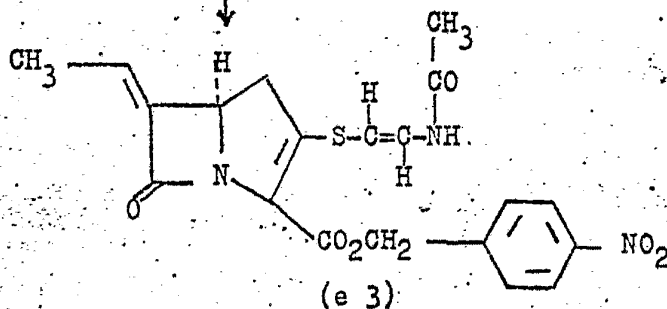
EJEMPLO 2

(5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-aza-
bicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo

20



25



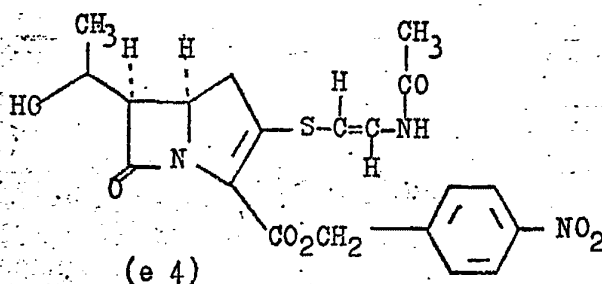
30

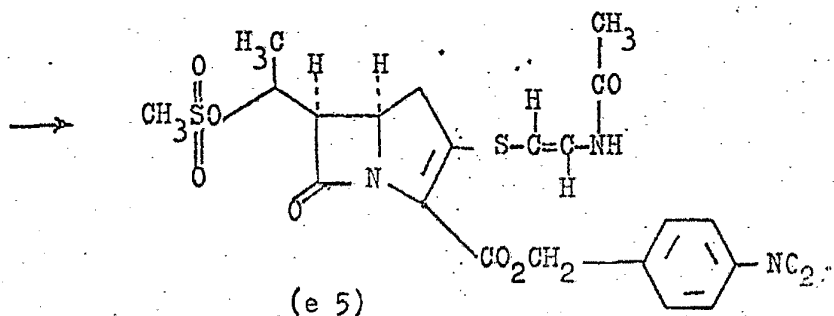
1 Se agitan a la temperatura ambiente, durante 30 minutos,
100 mg de (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-me-
5 tilsulfoniloxietyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-
carboxilato de p-nitrobencilo (e 2) y 62 mg de carbonato po-
tásico anhidro en polvo en 2 ml de dimetilformamida. La mez-
cla se concentra a vacío y después el producto se reparte en
20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. La capa orgánica
se lava dos veces con 20 ml de agua y una vez con 20 ml de
10 salmuera y después se seca sobre sulfato magnético y se eva-
pora a vacío. El residuo se cromatografía rápidamente sobre
gel de sílice empleando acetato de etilo como eluyente para
15 dar 39 mg de (5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etili-
den-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de
p-nitrobencilo (e 3) en forma de espuma. ν_{\max} (CH₂Cl₂): 1770,
1705 y 1625 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 2,05 (6H, ancha, s. + d, CH₃CO y
CH₃CH), 3,04 (2H, m, centro de AA'X, 4-CH₂), 4,61 (1H, t an-
cho, J 8,5 Hz, 5-CH), 5,18 y 5,46 (cada 1H, d, J 14 Hz,
20 CH₂Ar), 5,82 (1H, d, J 13,5 Hz, =CH.S), 5,90 (1H, m, CH₃CH),
7,15 (1H, dd, J 10,5 y 13,5 Hz, NHCH=), 7,58 y 8,13 (cada
2H, d, J 9Hz, ArCH₂) y aproximadamente 8,05 (1H, d ancho,
NH).

EJEMPLO 3

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-metilsulfonil-
oxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de

p-nitrobencilo





10

15

20

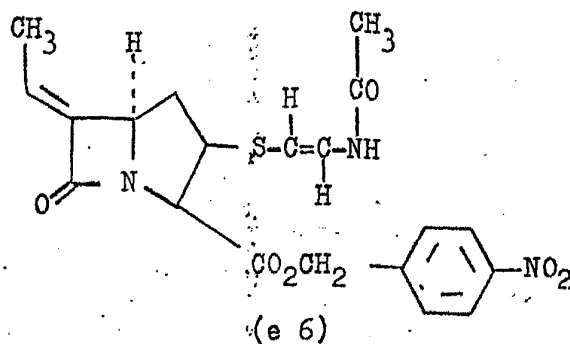
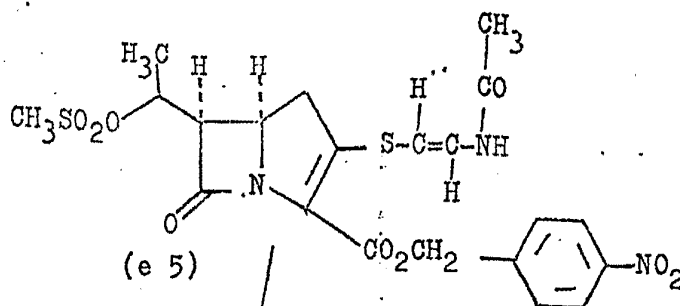
25

30

Se suspenden 100 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-hidroxietyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 4) en 6 ml de diclorometano conteniendo 45 mg de trietilamina. Se enfría la mezcla a 0° y se agregan gota a gota, a lo largo de 5 minutos, 38,4 mg de cloruro de metanosulfonilo en 1,3 ml de diclorometano. Al cabo de 25 minutos a 0°, se agregan a la solución 15 mg adicionales de trietilamina y 13 mg adicionales de cloruro de metanosulfonilo. Al cabo de otros 10 minutos, la solución se diluye con 10 ml de diclorometano y se lava con 20 ml de agua fría, 20 ml de tampón de fosfato (pH 3,1) y 20 ml de solución de bicarbonato sódico al 5 %. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar 107 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-metilsulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 5) en forma de espuma amarilla. ν_{\max} (CH₂Cl₂): 1780, 1700, 1625, 1525, 1350, 1330 y 1175 cm⁻¹.

EJEMPLO 4

(5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo



15

20

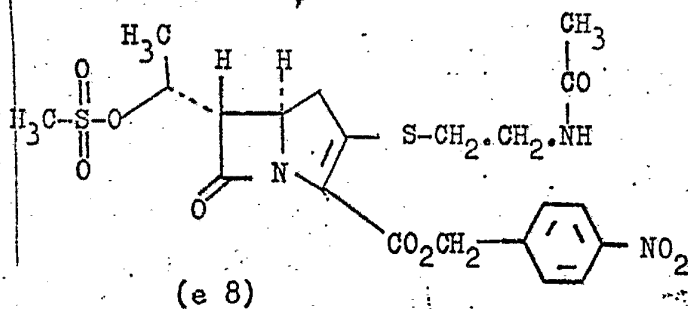
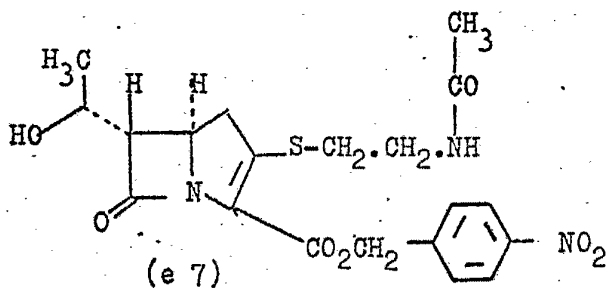
25

30

Se tratan 100 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetenil-
tio]-6-[(S)-1-metilsulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabiciclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 5) con
carbonato potásico en dimetilformamida, como se ha descrito
en el Ejemplo 2. El producto (18 mg) es (5R,6E)-3-[(E)-2-
acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabiciclo[3.2.0]-
hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 6). ν_{\max}
(CH_2Cl_2): 1775, 1700 y 1625 cm^{-1} . δ (CDCl_3): 1,81 (3H, d,
J 7 Hz, CH_3CH), 2,05 (3H, s, CH_3CO), 3,05 (2H, m, centro de
ABX, 4- CH_2), 4,70 (1H, t ancho, J 9 Hz, 5- CH), 5,20 y 5,48
(cada 1 H, d, J 14 Hz, CH_2Ar), 5,85 (1H, d, J 13,5 Hz,
s, $\text{CH}=\text{CH}$), 6,37 (1H, qd, J 7 y aproximadamente 1 Hz, CH_3CH),
7,15 (1H, dd, J 13,5 y 10 Hz, $\text{NH}\cdot\text{CH}=\text{CH}$), aproximadamente 7,6
(1H, NH), 7,60 y 8,15 (cada 2H, d, J 9 Hz, ArCH_2).

EJEMPLO 5

(5R,6S)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(S)-1-metilsulfoniloxi-
etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de
p-nitrobencilo



20

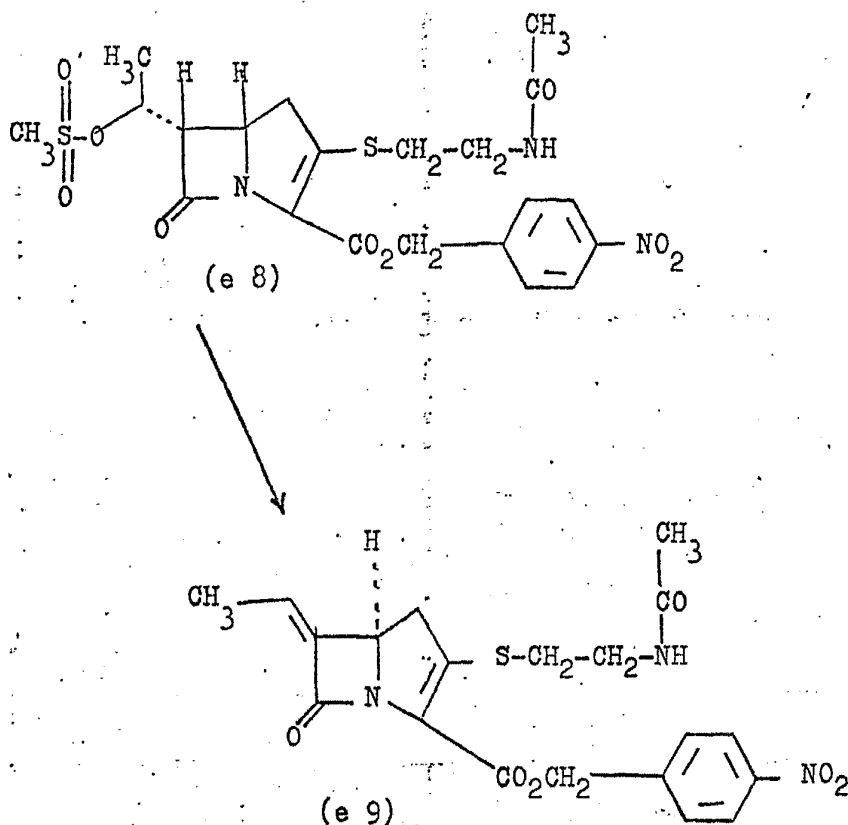
Se tratan 100 mg de (5R,6S)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-
[(S)-1-hidroxi-etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-
carboxilato de p-nitrobencilo (e 7) con cloruro de metano-
sulfonilo y trietilamina en diclorometano, como se ha des-
crito en el Ejemplo 1. Después del tratamiento, por evapo-
ración de la solución en diclorometano se obtienen 112 mg
de (5R,6S)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(S)-1-metilsulfonil-
oxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato
de p-nitrobencilo (e 8) en forma de espuma. ν_{\max} (CH₂Cl₂):
1785, 1700 hombro, 1680, 1525, 1350, 1335 y 1175 cm⁻¹.

25

30

EJEMPLO 6

(5R,6Z)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-etiliden-7-oxo-1-azabici-
clo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo

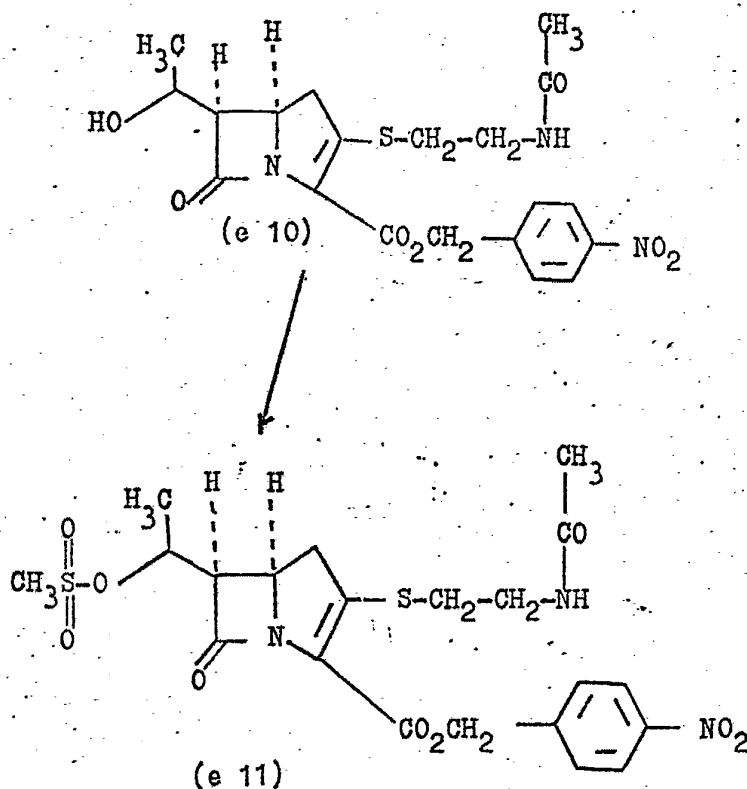


Se tratan 110 mg de (5R,6S)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-
[[S]-1-metilsulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-
2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 8) con 100 mg de
 K_2CO_3 en 3 ml de dimetilformamida, durante 1 hora. Por tra-
tamiento y cromatografía como se ha descrito en el Ejemplo 2,
se obtienen 33 mg de (5R,6Z)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-eti-
liden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de
p-nitrobencilo (e 9) en forma de goma. ν_{max} (CH_2Cl_2): 1770,
1700 y 1680 cm^{-1} . δ ($CDCl_3$): 1,92 (3H, s, CH_3CO), 2,04 (3H,
d, J 7 Hz, CH_3CH), aproximadamente 2,9-3,5 (6H, m, NCH_2CH_2S
y 4- CH_2), 4,67 (1H, t ancho, J 8,5 Hz, 5- CH), 5,17 y 5,46
(cada 1 H, d, J 14 Hz, $ArCH_2$), 5,92 (1H, q, J 7 Hz, CH_3CH),

aproximadamente 6,05 (1H, ancho, NH), 7,58 y 8,13 (cada 2H, d, J 9 Hz, ArCH₂).

EJEMPLO 7

(5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(S)-1-metilsulfoniloxietyl]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitro-
bencilo

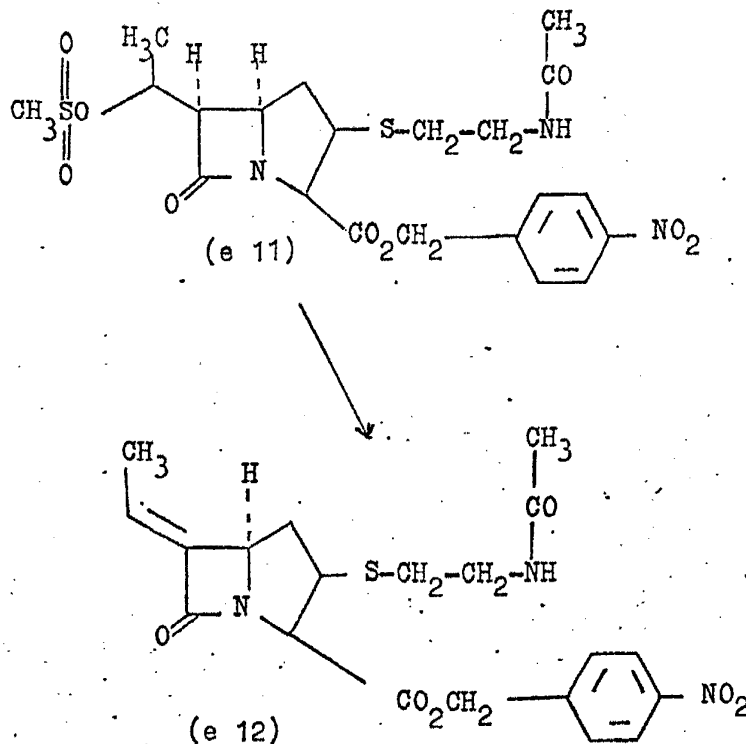


Se tratan 80 mg de (5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-(1-hidroxietil)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 10) con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en diclorometano, como se ha descrito en el Ejemplo 1. Después del tratamiento, por evaporación de la solución en diclorometano se obtienen 67 mg de (5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(S)-1-metilsulfoniloxietyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 11) en forma de espuma de color amarillo pálido. v_{max} .

(CH₂Cl₂): 1780, 1700, 1675, 1425, 1245 y 1175 cm⁻¹.

EJEMPLO 8

(5R,6E)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo

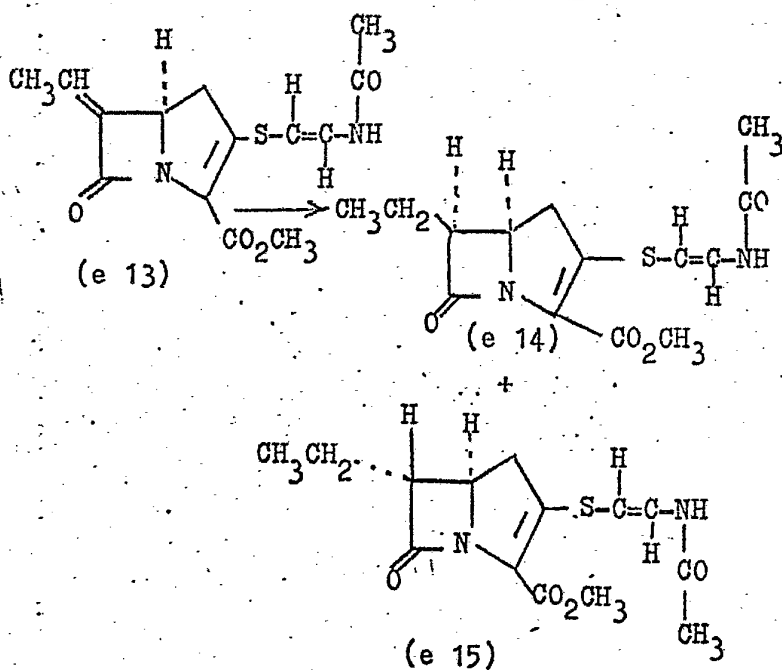


Se agitan 67 mg de (5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-
[[S]-1-metilsulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-
2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 11) con 70 mg de car-
bonato potásico en 2 ml de dimetilformamida a la temperatura
ambiente, durante 1 hora. Por tratamiento como en el Ejem-
plo 2 se obtiene un residuo que se tritura con acetato de
etilo/éter para dar un sólido que se recoge por filtración.
El sólido (10 mg) se identifica como (5R,6E)-3-(2-acetamido-
etiltiltio)-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-
carboxilato de p-nitrobencilo (e 12). δ (DMF-d₇): aproxima-
damente 1,85 (3H, d, CH₃CH), 1,87 (3H, s, CH₃CO), aproxima-
damente 2,7-3,5 (6H, m, NCH₂CH₂S y 4-CH₂), 4,85 (1H, t ancho,

J 9 Hz, 5-CH), 5,29 y 5,53 (cada 1 H, d, J 14 Hz, CH₂Ar), 6,38 (1H, q ancho, J 7 Hz, CH₃CH), 7,76 y 8,20 (cada 2H, d, J 9 Hz, ArCH₂) y aproximadamente 8,0 (1H, NH).

EJEMPLO 9

(5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo y (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo

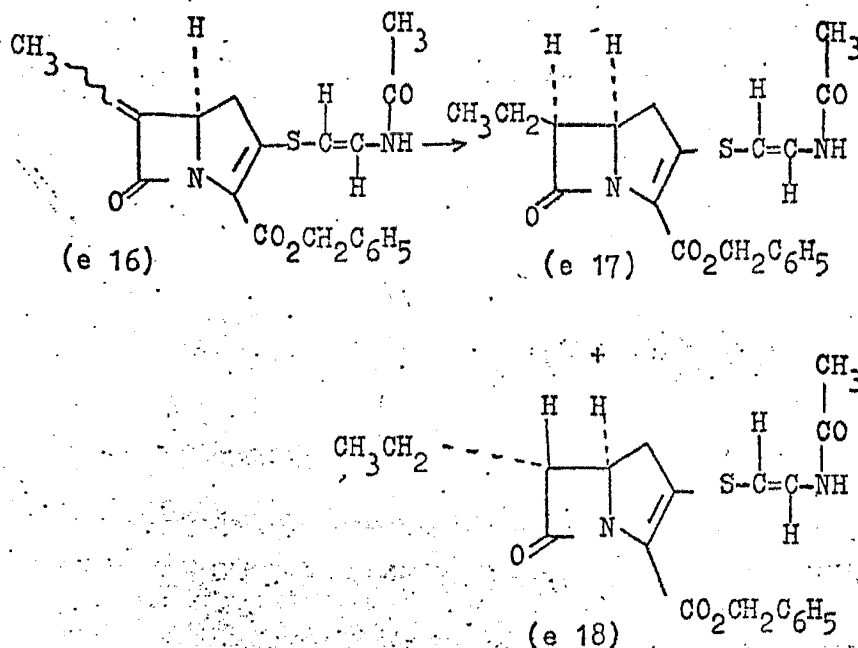


Se disuelven 200 mg de (5R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo (e 13) en 20 ml de tetrahidrofurano y la solución se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica durante 15 horas, en presencia de 200 mg de catalizador de óxido de platino. La mezcla se filtra sobre Celite y el filtrado se evapora a vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice empleando como eluyente mezclas de acetato de etilo/ciclohexano. El producto mayoritario está constituido por una mezcla de (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoete-

1 niltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxi-
lato de metilo (e 14) y el isómero (5R,6R) (e 15) (aproxima-
damente 4:1). ν_{\max} (CHCl₃): 3300 ancho, 1775, 1700 y 1625
cm⁻¹. ν_{\max} (EtOH): 322 y 225 nm. δ (CDCl₃) [isómero (5R,6R)]:
5 0,98 (3H, t, J 7,5 Hz, CH₃CH₂), aproximadamente 1,75 (2H,
m, CH₃CH₂CH), 2,04 (3H, s, CH₃CO), 2,90 (2H, d, J 9 Hz, 4-
CH₂), 3,46 (1H, m, 6-CH), 3,78 (3H, s, CO₂CH₃), 4,20 (1H,
dt, J 9 y 6 Hz, 5-CH), 5,87 (1H, d, J 14 Hz, S-CH=CH), 7,18
10 (1H, dd, J 14 y 10 Hz, CH=CH-NH), 8,25 (1H, d ancho, J 10 Hz,
NH). δ (CDCl₃) [isómero (5R,6S)]: como para el isómero (5R,
6R) a excepción de 1,01 (3H, t, J 7,5 Hz, CH₃CH₂), aproxima-
damente 3,05 (3H, m, 4-CH₂ y 6-CH), 3,85 (1H, td, J 9 y 3 Hz
5-CH) y 5,85 (1H, d, J 14 Hz, S-CH=CH).

EJEMPLO 10

15 (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabici-
clo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo y (5R,6R)-3-
[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-
hept-2-en-2-carboxilato de bencilo



1 Se hidrogenan 159 mg de (5R)-3-[(E)-2-acetamidoete-
niltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-
5 carboxilato de bencilo (e 16) sobre 160 mg de catalizador
de óxido de platino en 20 ml de acetato de etilo, durante
18 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a va-
cío para dar una goma que se cromatografía sobre gel de sí-
lice utilizando éter de petróleo/acetato de etilo en una
10 elución de gradiente. El primer producto eluido es el (5R,
6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 17) en forma
de aceite incoloro (41 mg). ν_{\max} (CHCl₃): 3300 ancha, 1775,
1695 y 1625 cm⁻¹. λ_{\max} (EtOH): 322 y 226 nm. δ (CDCl₃):
0,94 (3H, t, J 7 Hz, CH₃CH₂), 1,3-1,9 (2H, m, CH₂CH₂CH),
1,98 (3H, s, CH₃CO), 2,85 (2H, d, J 9 Hz, 4-CH₂), 3,40 (1H,
15 m, 6-CH), 4,14 (1H, dt, J 6 y 9 Hz, 5-CH), 5,20 (2H, centro
de AA', alas a δ 5,05 y 5,35, CH₂Ph), 5,81 (1H, d, J 14 Hz,
SCH=), 7,03 (1H, dd, J 14 y 11 Hz, NHCH=), 7,28 (5H, m,
PhCH₂) y 8,03 (1H, d ancho, J 11 Hz, NH).

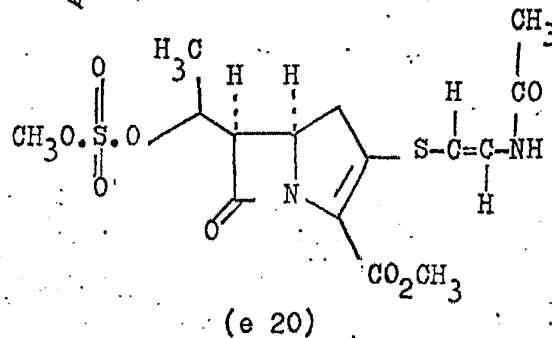
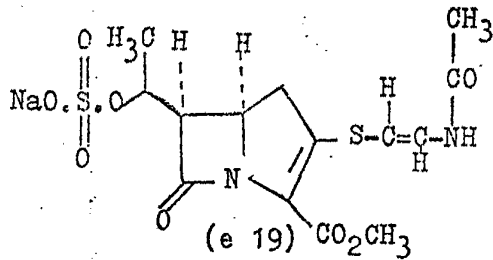
20 Las fracciones posteriores de la columna se combinan
para dar una mezcla del isómero (5R,6S) (e 17) y el isómero
(5R,6R) (e 18) (aproximadamente 1:1) en forma de aceite
(48 mg). El espectro de RMP de la mezcla presenta las si-
guientes señales debidas al compuesto (e 18) así como las
25 características del compuesto (e 17): δ (CDCl₃): entre otros
0,97 (3H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃), aproximadamente 3,0 (2H, m,
6-CH y 4-CH₂), 3,81 (1H, dt, J 2,5 y 9 Hz, 5-CH) y 5,78
(1H, d, J 14 Hz, S.CH=).



30

EJEMPLO 11

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-metoxisulfoniloxi-
etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxila-
to de metilo



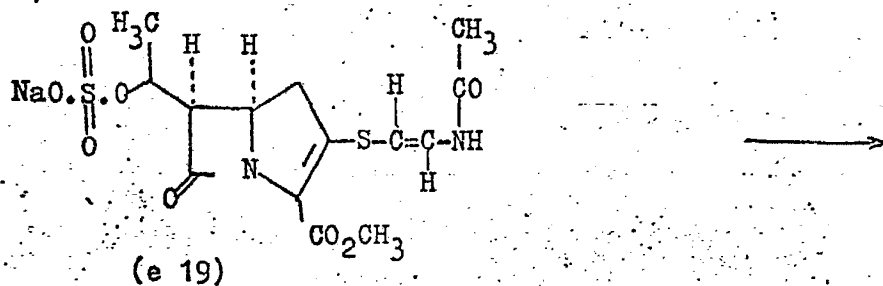
Se tratan 100 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-metoxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno sódico (e 19) en 2 ml de agua con 93 mg de cloruro de cetilbencildimetilamonio en 2 ml de diclorometano. Después de sacudir y separar, la capa diclorometánica se seca sobre sulfato magnésico y el diclorometano se elimina por evaporación. Se agrega tolueno al residuo y después se evapora el tolueno para dejar la sal seca de bencildimetil-n-hexadecilamonio de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-sulfonato-oxietil]-7-oxo-2-metoxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 21). Este producto se recoge después en 2 ml de diclorometano seco y se tra-

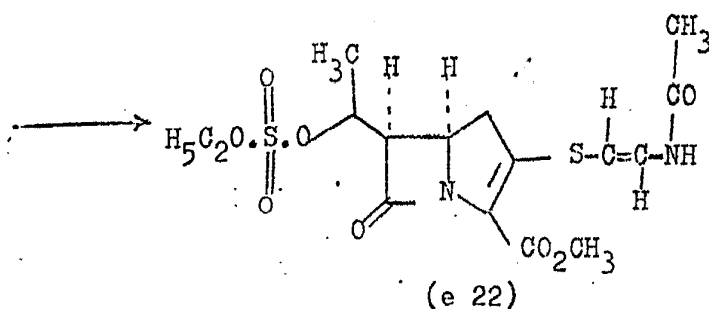
1 ta con 42 mg de tetrafluoroborato de trimetiloxonio y se agita
la mezcla. El tetrafluoroborato de trimetiloxonio se disuelve
lentamente y al cabo de 1 hora aproximadamente se deposita
5 un sólido de la mezcla de reacción. Después se separa el di-
clorometano por evaporación; se agregan al residuo 10 ml de
acetato de etilo y la mezcla se tritura y filtra. El acetato
de etilo se lava posteriormente con 5 ml de agua, segui-
do de 5 ml de salmuera y después se seca sobre sulfato mag-
10 nésico y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel
de sílice empleando acetato de etilo como disolvente elu-
yente, para dar 10 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetenil-
tio]-6-[(S)-1-metoxisulfoniloxi-etil]-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo (e 20). ν_{max}
15 (CHCl₃): 1785, 1705, 1625 cm⁻¹.

En otro experimento, la sal intermedia de cetilbencil-
dimetilamonio se disuelve en 2 ml de diclorometano seco y
se trata con 50 mg de hexafluorofosfato de trimetiloxonio.
Después de agitar durante hora y media, la cromatografía en
20 capa fina indica la formación del éster dimetílico (e 20).

EJEMPLO 12

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-etoxisulfonil-
oxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato
de metilo





10

15

20

25

30

Se prepara la sal de bencildimetil-n-hexadecilamonio (e 21) a partir de la sal sódica (e 19), como se ha descrito en el Ejemplo 11. Esta se recoge en 2 ml de diclorometano seco, se enfría en un baño de hielo y se agregan 55 mg de tetrafluoroborato de trietiloxonio bajo éter. La mezcla se agita en frío durante 30 minutos. Después se evapora el diclorometano. Se agrega 1 ml de acetato de etilo al residuo y la suspensión resultante se introduce en una columna de 6 g de gel de sílice (230-400 mallas ASTM). La columna se eluye con acetato de etilo. Las primeras fracciones dan el producto requerido, contaminado por un material que no se redissuelve en acetato de etilo. La impureza se separa por filtración y la solución resultante en acetato de etilo se evapora para dar 50 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetil-tio]-6-[(S)-1-etoxisulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo (e 22). ν_{\max} (CHCl_3): 1785, 1700, 1625, 1260 y 1195 cm^{-1} . ν_{\max} (CH_2Cl_2): 1790, 1705, 1625, 1200 cm^{-1} . δ (CDCl_3): 1,44 (3H, t, J 7 Hz CH_3CH_2), 1,64 (3H, d, J 6 Hz, 9- CH_3CH), 2,08 (3H, s, CH_3CO), 3,01 (1H, dd, J 18 y 9 Hz, 4- $\text{CH}_A\text{H}_B\text{-CH}$), 3,23 (1H, dd, J 18 Hz y 9 Hz, 4- $\text{CH}_A\text{H}_B\text{-CH}$), 3,84 (3H, s, CO_2CH_3), 3,73-3,91 (1H, m, 6- CH), 4,35 (2H, q, J 7 Hz, OCH_2CH_3), 4,28-4,47 (1H, m, 5- CH), 5,03 (1H, dq, J 9 y 6 Hz, 8- CH), 5,85 (1H, d, J 14 Hz, S. $\text{CH}=\text{CH}$), 7,30 (1H, dd, J 14 y 10 Hz, NH. $\text{CH}=\text{CH}$)

8,18 (1H, d, J 10 Hz, CONHCH=) ppm.

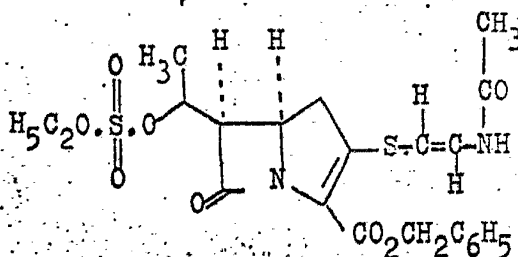
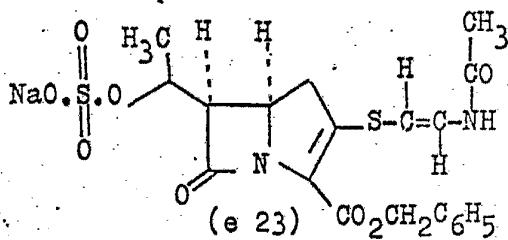
En un experimento alternativo, se tratan 110 mg de la sal sódica (e 19) en suspensión en 5 ml de diclorometano con 0,5 ml de una solución de tetrafluoborato de trietiloxonio en diclorometano que contiene 100 mg/ml.

Al cabo de 45 minutos, se agregan otros 0,1 ml de la solución de tetrafluoborato de trietiloxonio y después, al cabo de otros 10 minutos, se agregan 0,1 ml de la solución. Transcurrido 1 minuto más, la mezcla de reacción se diluye hasta 10 ml, se lava con 5 ml de salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-etoxisulfonyloxi]etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo (e 22) (75 mg).

EJEMPLO 13

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-etoxisulfonyloxi]etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato

de bencilo



(e 24)

1 Se tratan 580 mg de la sal sódica de (5R,6R)-3-[(E)-
2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-
5 benciloxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 23) (con-
teniendo algunas impurezas inorgánicas) en 10 ml de agua
con 440 mg de cloruro de cetilbencildimetilamonio en dicloro-
rometano. Después de sacudir y separar, la capa de dicloro-
metano se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para
dar la sal de cetilbencildimetilamonio de (5R,6R)-3-[(E)-
10 2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-
benciloxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 25). Es-
ta sal se disuelve en 10 ml de diclorometano seco, se en-
fría a 0° y se agregan 250 mg de tetrafluoroborato de trietil-
oxonio bajo éter y 2 ml de diclorometano. La mezcla se agi-
15 ta a 0° durante 30 minutos y después a la temperatura am-
biente durante hora y media. Se separa el disolvente por eva-
poración y el residuo se cromatografía sobre 6 g de gel de
sílice (230-400 mallas, ASTM), empleando acetato de etilo
como eluyente. Con esto no se consigue purificar completa-
mente, de manera que el producto se recromatografía sobre
20 30 g de gel de sílice (230-400 mallas, ASTM), eluyendo con
5 ml de diclorometano seguido de mezclas de acetato de eti-
lo/éter de petróleo (p.e. 60-80°): 1:1 (100 ml), 3:1 (100
ml) y después acetato de etilo puro. Combinando y evaporan-
do las fracciones adecuadas, se obtienen 153 mg de (5R,6R)-
25 3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-etoxisulfoniloxietil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de benci-
lo (e 24). ν_{\max} (CH₂Cl₂): 1785, 1705, 1620 y 1200 cm⁻¹.
 δ (CDCl₃): 1,38 (3H, t, J 7 Hz, CH₃CH₂), 1,63 (3H, d, J
6 Hz, 9-CH₃CH), 2,03 (3H, s, COCH₃), 2,95 (1H, dd, J 18 y

1 9 Hz, 4-CH_AH_BCH), 3,27 (1H, dd, J 18 y 9 Hz, 4-CH_AH_BCH),
3,76 (1H, dd, J 10 y 6 Hz, 6-CH), aproximadamente 4,1-4,4
(1H, m, S-CH), 4,28 (2H, q, J 7 Hz, OCH₂CH₃), 4,8-5,15 (1H,
5 m, 8-CH), 5,23 (2H, s, OCH₂Ph), 5,78 (1H, d, J 14 Hz, SCH=CH),
7,08-7,50 (6H, m, NHCH=CH, 5 x Ar-H), 8,22 (1H, d, J 11 Hz,
CONH).

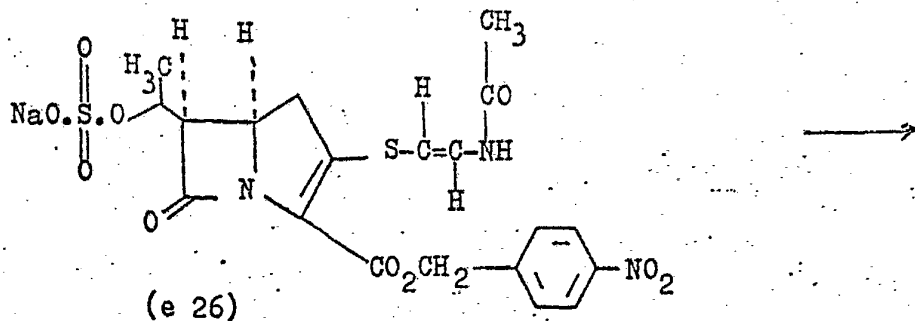
10 En otro experimento, se tratan 100 mg de la sal só-
dica (e 21) en 5 ml de diclorometano seco con 0,40 ml de una
solución que contiene 100 mg de tetrafluorato de trietil-
oxonio en cada ml de diclorometano. Al cabo de 20 minutos,
se agrega otra parte alícuota de 0,1 ml de la solución de te-
trafluorato de trietiloxonio y la mezcla se agita durante
15 minutos más. Después la mezcla se lava con salmuera, se
seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 90 mg del
15 diéster monobencílico-monoetílico (e 25).

EJEMPLO 14

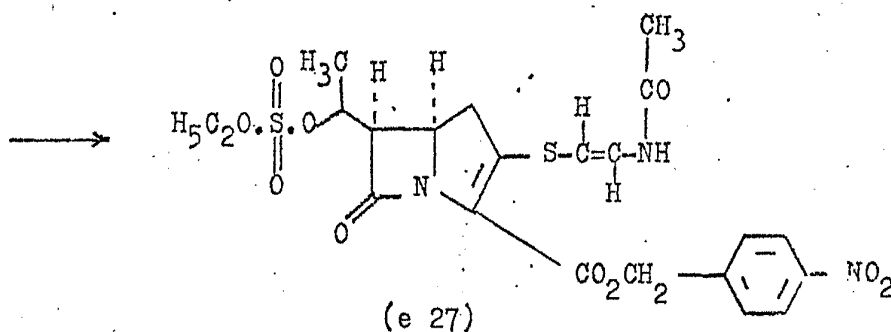
(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-etoxisulfonil-
oxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de

p-nitrobencilo

20



30



10

15

20

25

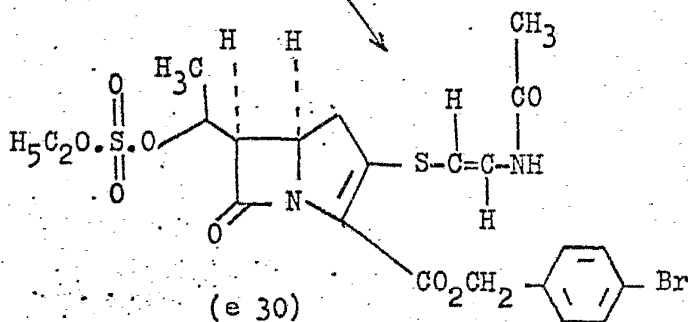
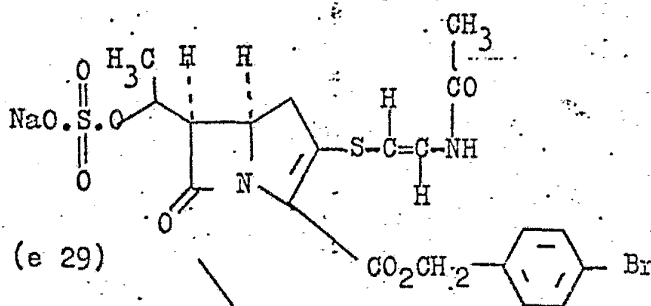
30

Se sacude una mezcla de 210 mg de la sal sódica de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-sulfonato-oxi-etil]-7-oxo-2-p-nitrobenciloxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-eno (e 26) y 160 mg de cloruro de cetilbencildimetilamonio en 10 ml de diclorometano y 10 ml de agua, se separa la capa de diclorometano, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar la sal de cetilbencildimetilamonio de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-sulfonato-oxi-etil]-7-oxo-2-p-nitrobenciloxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-eno (e 28). Esta sal se recoge en 2 ml de diclorometano seco y se trata con 0,7 ml de una solución que contiene 100 mg de tetrafluoroborato de trietiloxonio en 1 ml de CH₂Cl₂. Al cabo de 30 minutos, se agregan otros 0,1 ml de la solución de tetrafluoroborato y al cabo de otros 5 minutos, la mezcla resultante se cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (230-400 mallas, ASTM), eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano. Así se obtiene el diéster requerido. Algunas de las fracciones se evaporan y el aceite residual se cristaliza en acetato de etilo/ciclohexano para dar 61 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(S)-1-etoxisulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 27), p.f. 125-128° (desc.). $[\alpha]_{20}^D -183,9^\circ$ (c 1,0 %, CHCl₃). (Encontrado: C, 47,56; H, 4,54;

1 N, 7,59. $C_{22}H_{25}N_3O_{10}S_2$ requiere: C, 47,56; H, 4,54; N, 7,569).
5 ν_{max} (CH_2Cl_2): 1780, 1700 y 1620 cm^{-1} . δ ($CDCl_3$): 1,38 (3H,
t, J 7 Hz, CH_3CH_2), 1,62 (3H, d, J 6 Hz, CH_3CH), 2,04 (3H,
s, CH_3CO), 2,99 (1H, dd, J 19 y 10 Hz, H_A de ABX), 3,25 (1H,
10 dd, J 19 y 9 Hz, H_B de ABX), 3,78 (1H, d, J 10 y 5,5 Hz,
 $CH.CH.CH$), 4,28 (2H, q, J 7 Hz, CH_3CH_2), aproximadamente
5,2 (1H, m, $CHCH_2$), 4,98 (1H, m, CH_3CHCH), 5,16 y 5,42 (ca-
da 1 H, d, J 14 Hz, CH_2Ar), 5,78 (1H, d, J 13,5 Hz, $CH=CHS$),
7,20 (1H, dd, J 13,5 y 10 Hz, $NHCH=C$), 7,53 y 8,11 (cada
2H, d, J 9 Hz, protones aromáticos) y 8,26 (1H d, J 101 NH)
ppm.

EJEMPLO 15

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-etoxisulfonil-
oxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato
15 de p-bromobencilo

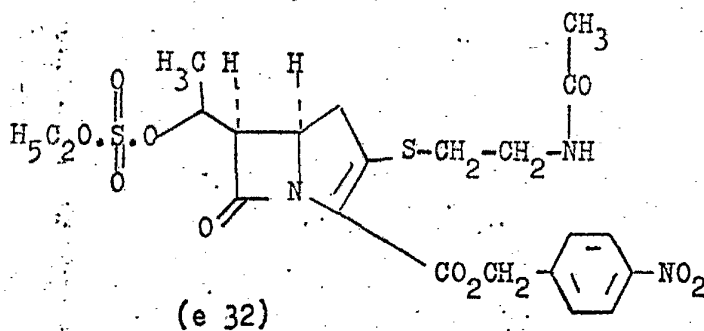
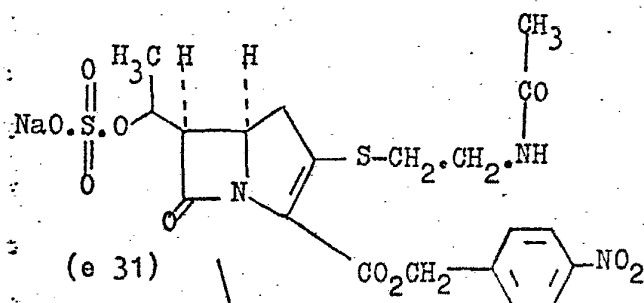


30

1 Se agitan 200 mg de la sal sódica de (5R,6R)-3-[(E)-
acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-sulfonato-oxietil]-7-oxo-2-p-bro-
5 mobenciloxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 29) sus-
pendidos en 10 ml de diclorometano y se agregan 0,65 ml de
una solución que contiene 100 mg de tetrafluorato de tri-
etiloxonio en 1 ml de diclorometano. La mezcla se agita du-
rante 35 minutos, después se agregan otros 0,1 ml de la solu-
ción de tetrafluorato de trietiloxonio y, después de agitar
durante 10 minutos más, la mezcla de reacción se introduce en
10 una columna de 10 g de gel de sílice (230-400 mallas, ASTM)
y se eluye con acetato de etilo/ciclohexano 8:2. Por evapora-
ción se obtienen 92 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetenil-
tio]-6-[(S)-1-etoxisulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-
15 hept-2-en-2-carboxilato de p-bromobencilo (e 30) que se cris-
taliza en acetato de etilo/ciclohexano para dar cristales,
p.f. 121-124° (desc.). Encontrado: C, 44,79; H, 4,40; N,
4,86. $C_{22}H_{25}BrN_2O_8S_2$ requiere: C, 44,82; H, 4,27; N, 4,76 %.
[α]_D²⁰ -124,9 (CHCl₃, c 1,0). v_{max} (EtOH): 325 (ϵ_{max} 17340),
227 (24.300) nm. v_{max} (CH₂Cl₂): 1785, 1705, 1625, 1195 cm⁻¹.
20 δ (CDCl₃): 1,41 (3H, t, J 7 Hz, CH₃CH₂), 1,63 (3H, d, J 6 Hz,
CH₃CH), 2,04 (3H, s, COCH₃), 2,98 (1H, dd, J 18,5 y 10 Hz,
H_A del sistema ABX), 3,24 (1H, dd, J 18,5 y 9 Hz, H_B del sis-
tema ABX), 3,76 (1H, dd, J 10 y 5,5 Hz, CH₂CH), 4,1-4,4
(1H, m, CH₂CH₂), 4,28 (2H, q, J 7 Hz, OCH₂CH₃), 4,7-5,2
25 (1H, m, CH₃CH₂CH), 5,07 y 5,24 (2H, AB_q, J 13 Hz), 5,76
(1H, d, J 13,5 Hz, SCH=CH), 7,08-7,5 (1H, m, NHCH=CH), 7,22
(2H, d, J 9 Hz, 2 x Ar-H), 7,41 (2H, d, J 9 Hz, 2 x Ar-H),
7,98 (1H, d, J 10 Hz, CONHCH=) ppm.

EJEMPLO 16

(5R,6R)-3-(2-acetamidoetil)tio)-6-[(S)-1-etoxisulfoniloetil]-
 7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitro-
 bencilo



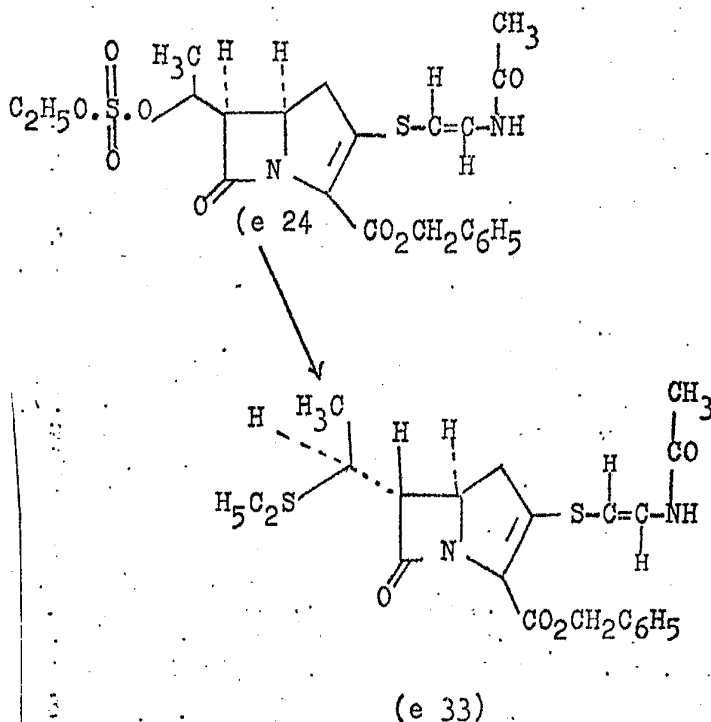
15

20 Se prepara (5R,6R)-3-(2-acetamidoetil)tio)-6-[(S)-1-etoxisulfoniloetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 32) (rendimiento: 31 %) por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 14. El diéster (e 32) se cristaliza en etanol caliente para dar pequeñas agujas, p.f. 126-128° (Encontrado: C, 47,5; H, 5,0; N, 7,5 %. C₂₂H₂₇N₃O₁₀S₂ requiere: C, 47,4; H, 4,9; N, 7,5 %). λ_{max} (EtOH): 318 (ε_{max} 13.600) y 270 (11.900) nm. ν_{max} (KBr): 1765, 1690 y 1645 cm⁻¹.

25

30

1 (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(R)-1-etiltioetil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxilato de bencilo y
(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-etiltioetil]-
5 7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxilato de bencilo

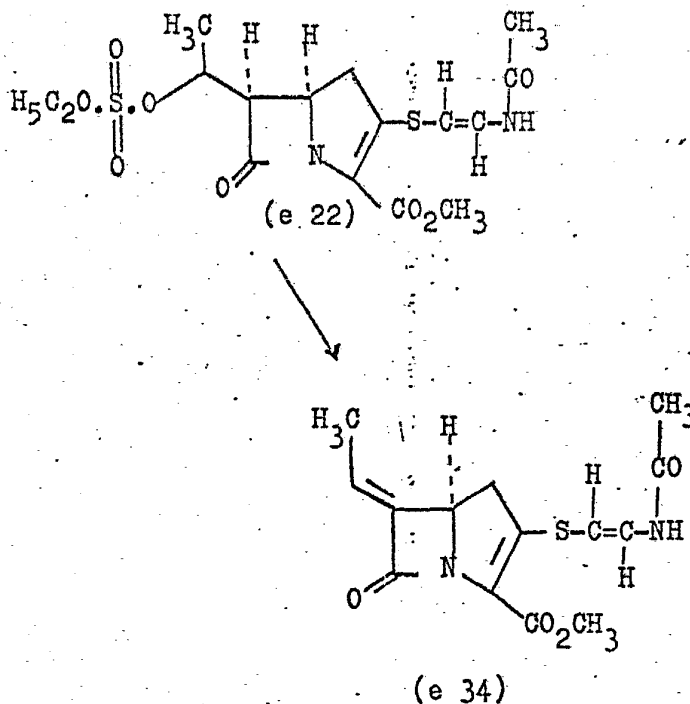


Se tratan 235 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoete-
niltio]-6-[(S)-1-etoxisulfoniloetil]-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 24) en 4 ml de
dimetilformamida con 32 mg de carbonato potásico finamente
pulverizado y se enfría a -60° . Se agregan a la mezcla 1,43
ml de una solución que contiene 20 mg de etanotiol por ml
de dimetilformamida y se continúa agitando mientras se deja
que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente.
Al cabo de 4 horas a la temperatura ambiente, la solución se
agrega sobre 50 ml de acetato de etilo y se lava tres veces
con una mezcla de 15 ml de agua y 30 ml de salmuera. La capa
orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para
dar una goma que se cromatografía sobre 20 g de gel de síli-

1 ce (230-400 mallas, ASTM), eluyendo con mezclas de acetato
de etilo/ciclohexano de esta forma: 3:7 (100 ml), 4:6
(50 ml), 1:1 (200 ml), 3:1 (200 ml) y finalmente acetato de
5 etilo. Por último se eluyen 17 mg de un isómero del com-
puesto del título (e 33), seguido de una mezcla de dos isó-
meros: 25 mg del compuesto del título (e 33) y después 21
mg del segundo isómero del compuesto del título (e 33).

EJEMPLO 18

10 (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-
azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo

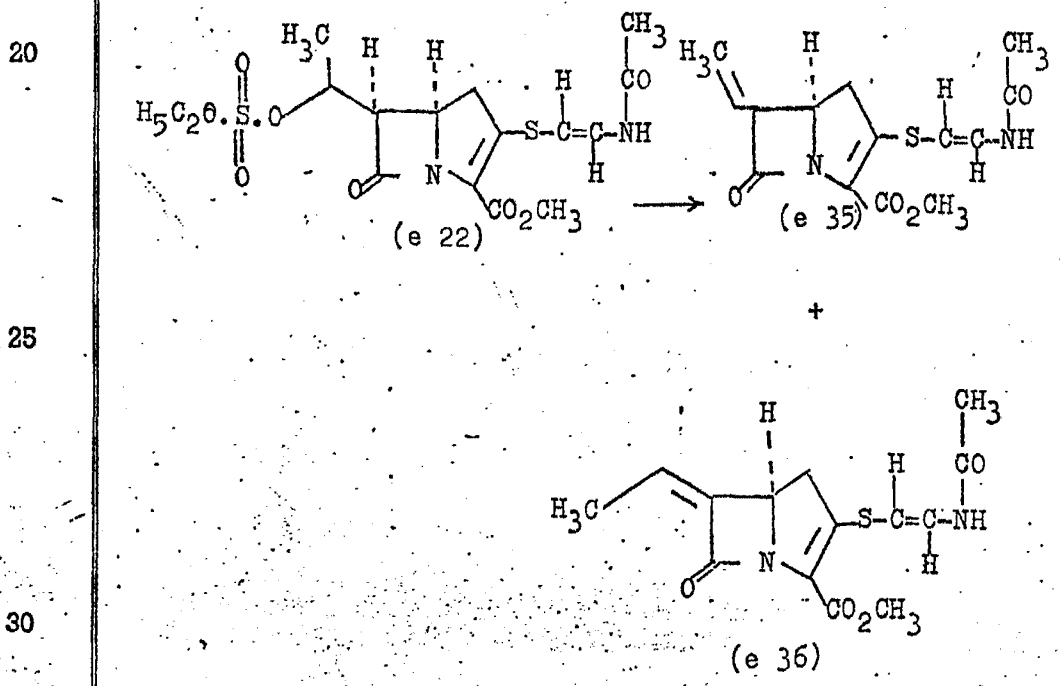


Se recogen 42 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoete-
niltio]-6-[(S)-1-etoxisulfoniloxietyl]-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo (e 22) en 2 ml de
etanol y se tratan con 50 mg de acetato potásico anhidro.
Al cabo de 90 minutos, se separa el disolvente por evapora-
ción y el producto se disuelve en 10 ml de acetato de etilo,
se lava con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera y después se

1 seca sobre sulfato magnésico y se evapora. Los espectros IR
y UV del material crudo indican que se ha formado el etili-
den-derivado. Este se purifica por cromatografía en gel de
sílice para dar 14 mg de (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-
5 6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato
de metilo (e 34). ν_{max} (CH₂Cl₂): 1780, 1705, 1625 cm⁻¹.
 δ [CDCl₃ + una gota de (CD₃)₂CO]: 1,79 (3H, d, J 7 Hz, CH₃CH=),
2,02 (3H, s, CH₃CO), 2,90 (1H, dd, J 18 Hz y 8,5 Hz, H_A de
ABX), 3,16 (1H, dd, J 18 y 9,5 Hz, H_B de ABX), 3,78 (3H, s,
10 OCH₃), 4,69 (1H, t ancho, CH₂CH₂), 5,84 (1H, d, J 14 Hz,
SCH:CH), 6,33 (1H, q ancho, J 7 Hz, CH₃CH=), 7,18 (1H, dd,
J 14 y 10 Hz, NH.CH=CH), 8,86 (1H, d ancho, J 10 Hz,
CONO.CH) ppm.

EJEMPLO 19

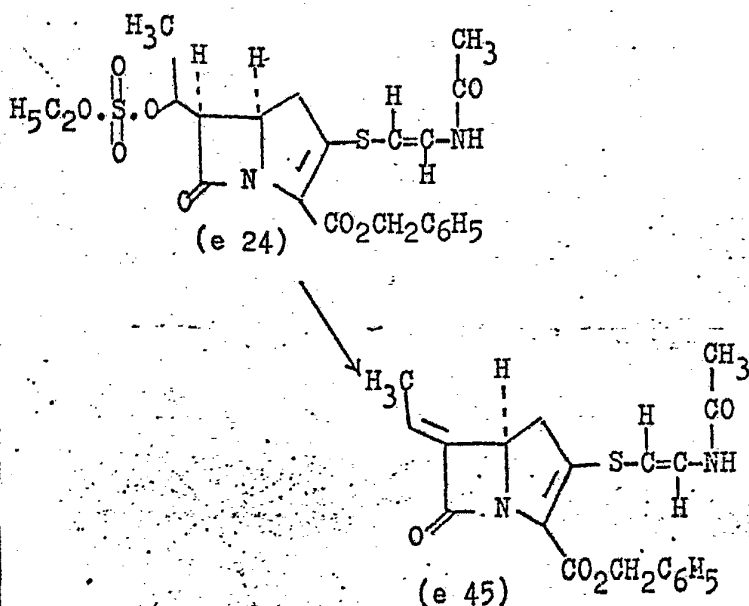
15 (5R,5E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-aza-
bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo y (5R,6Z)-
3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo



1 Se recogen 86 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetenil-
tio]-6-[(S)-1-etoxisulfoniloetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-
hept-2-en-2-carboxilato de metilo (e 22) en 3 ml de dicloro-
metano y se tratan con 33 mg de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-
5-eno (DBU) en 3,3 ml de diclorometano, agregado gota a gota.
5 Al cabo de 15 minutos, se añaden 3 mg más de DBU en 0,3 ml
de diclorometano y se continúa agitando durante 10 minutos.
Después la solución se lava con 5 ml de agua y a continuación
se cromatografía en gel de sílice para dar 21 mg de (5R,6E)-
10 3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo y (5R,6Z)-3-[(E)-
2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-
hept-2-en-2-carboxilato de metilo como mezcla de isómeros Z
y E (e 35 y e 36). v_{max} (CH₂Cl₂): 1775, (ancho), 1705, 1620
15 cm⁻¹.

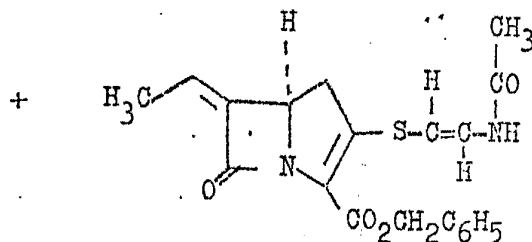
EJEMPLO 20

(5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-aza-
bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo y (5R,6Z)-
3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo-
20 [3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo



1

5



(e 37)

10

15

20

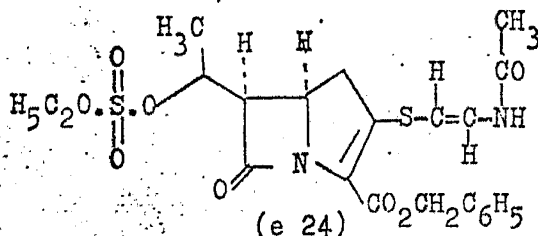
De forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19, se trata el (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(E)-1-etoxisulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 24), preparado a partir de 100 mg de la sal sódica de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-benciloxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 23) como se ha descrito en el Ejemplo 13 con 35 mg de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno, para dar 30 mg de (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo y (5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 45 y e 37). El espectro de RMN [CDCl₃ + (CD₃)₂SO] indica que el grupo etilideno se encuentra en gran parte en la forma E (e 45) pero también hay presente algo de forma Z (e 37).

EJEMPLO 21

25

(5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo y (5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo

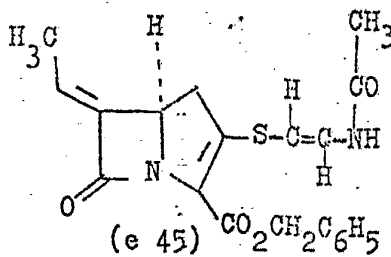
30



(e 24)

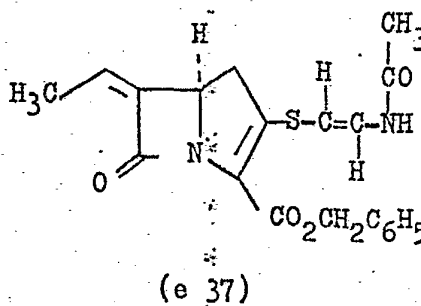
1

5



+

10



15

20

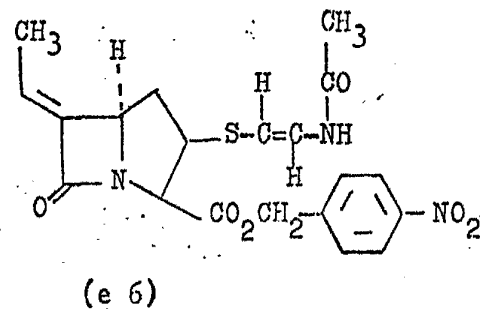
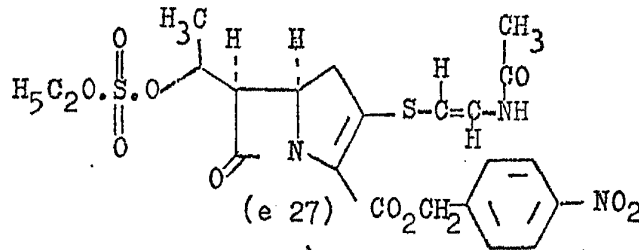
25

30

Se tratan 18 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-etoxisulfoniloetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo en 0,75 ml de diclorometano con un total de 0,16 ml de una solución que contiene 100 mg de trietilamina en 1 ml de diclorometano, agregado en partes alícuotas iguales a lo largo de 90 minutos. La mezcla se agita durante 90 minutos más, se lava con 5 ml de agua y se seca sobre sulfato magnésico. Después se separa el disolvente por evaporación para dar 12 mg de (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo y (5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 45 y e 37) en forma de mezcla 1:2.

EJEMPLO 22

(5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo



Se tratan 109 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-etoxisulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 32) en 2 ml de dimetilformamida con 100 mg de carbonato potásico durante 90 minutos.

Se separa el disolvente por evaporación y el residuo se disuelve en 10 ml de acetato de etilo y se lava con 10 ml de agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se separa el disolvente por evaporación. El residuo se cromatografía en gel de sílice (230-400 mallas, ASTM) para dar 60 mg de (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 6). ν_{\max} (CHCl₃): 1770 (ancha), 1700, 1625 cm⁻¹.

1 δ (DMF- d_7): 1,82 (3H, d, J 7 Hz, CH_3CH), 1,98 (3H, s, CH_3CO),
3,0-3,5 (2H, ABX, CH_2CH), 4,83 (1H, t ancho, J 9 Hz, CH_2CH),
5,30 y 5,54 (cada 1 H, d, J 14 Hz, CH_2Ar), 5,96 (1H, d,
5 J 13,5 Hz, $\text{CH}=\text{CHS}$), 6,38 (1H, dq, J 1 y 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}$), 7,16
5 (1H, dd, J 13,5 y 10 Hz, $\text{CH}=\text{CHNH}$), 7,77 y 8,21 (cada 2H, d,
J 9 Hz, protones aromáticos).

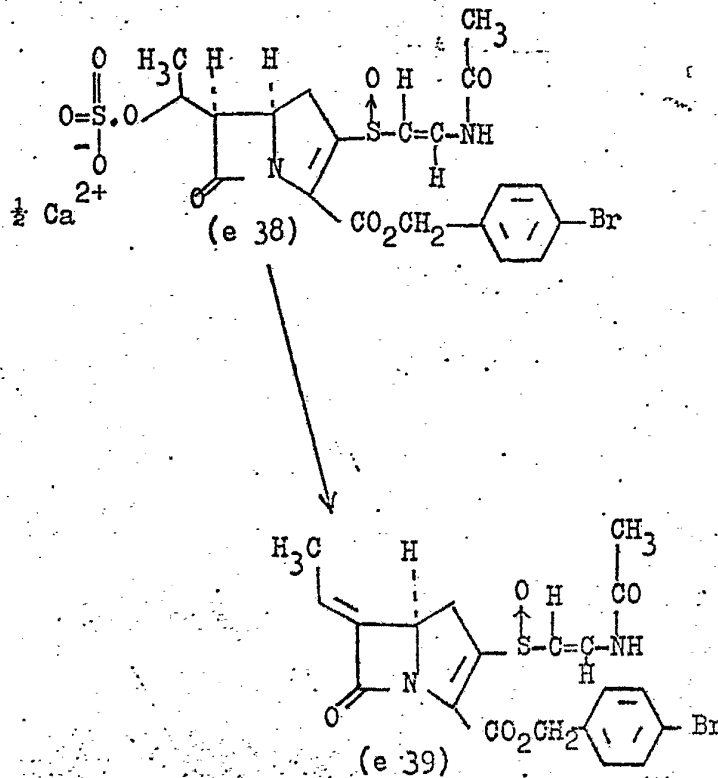
La conversión anterior de (e 27) en (e 6) también se realiza por un método análogo al del Ejemplo 18, con un rendimiento del 67 %.

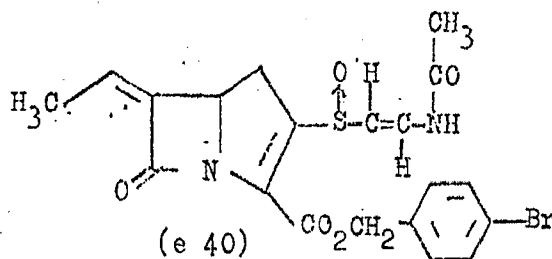
10 EJEMPLO 23

(5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoetenilsulfinil]-6-etiliden-7-oxo-
1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-bromobencilo

y (5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoetenilsulfinil]-6-etiliden-7-oxo-

15 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-bro-
mobencilo





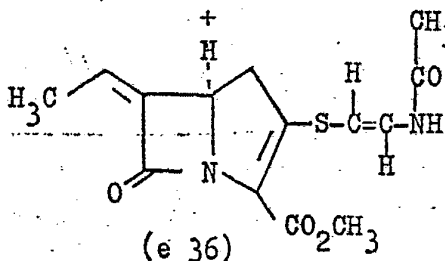
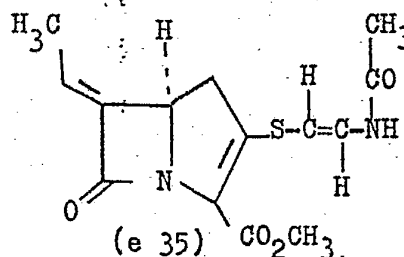
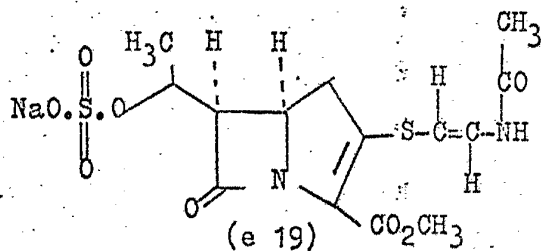
Se calientan a reflujo 180 mg de la sal cálcica de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetenilsulfinil]-6-[(S)-1-sulfonato-oxietil]-7-oxo-2-p-bromobenciloxycarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 38) en 20 ml de dioxano que contiene Amberlite IRC 50 (Na) (la forma sódica de una resina cambiadora de ión de tipo carboxilato) (3,0 g) durante 1 hora 45 minutos. Después la solución se enfría, se filtra y el disolvente se evapora para dar 80 mg de una goma. Esta se cromatografía sobre 10 g de gel de sílice, eluyendo con mezclas de cloroformo/etanol para dar 5 mg de una mezcla de (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoetenilsulfinil]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-bromobencilo y (5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoetenilsulfinil]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-bromobencilo (e 39 y e 40). ν_{\max} (CDCl₃): 1785, 1710, 1630 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 1,85 (3H, d, J 8 Hz), 2,08 (3H, s), 2,9-3,8 [2H, m (AB de un sistema ABX)], 4,8 (1H, t ancho, J aproximadamente 9 Hz), 5,22 (2H, s), 6,2 (1H, d, J 15 Hz), 6,48 (1H, q ensanchado, J aproximadamente 8 Hz), 7,1-7,6 (5H, m), 8,35 (1H, d, J 9 Hz), ppm.

Un espectro de masas del producto muestra un ión a m/e 363,01034 correspondiente a C₁₆H₁₄BrNO₄ (requiere m/e 363,01066), es decir (M⁺ - SCH:CHNHCOCH₃ + H).

1 El espectro de RMN indicado es el del isómero (E) que es el producto principal de la reacción.

EJEMPLO 24

5 (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo y (5E,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo

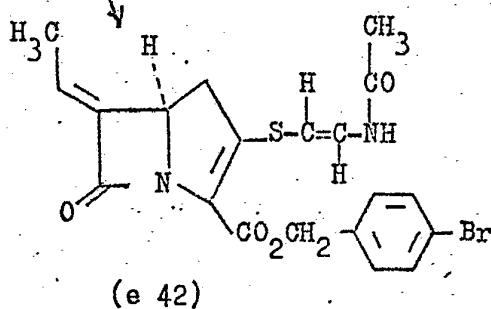
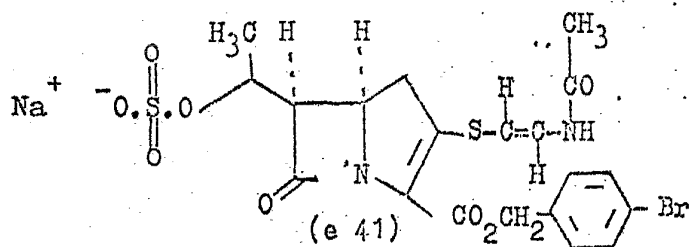


30 Se agitan 370 mg de la sal sódica de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-metoxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 19) en 6 ml

1 de dimetilformamida con 560 mg de carbonato potásico anhidro,
a la temperatura ambiente, durante 20 horas. La mayor parte
de la dimetilformamida se separa por evaporación y el produc-
to se reparte en 25 ml de cloroformo y 25 ml de agua. La ca-
5 pa orgánica se lava con 3 ml de agua, se seca sobre sulfato
magnésico y se evapora. Por cromatografía del producto sobre
gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo como elu-
yente), se obtienen 160 mg de una mezcla de (5R,6E)-3-[(E)-2-
2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-
10 hept-2-en-2-carboxilato de metilo y (5R,6Z)-3-[(E)-2-aceta-
midoetiltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-
2-carboxilato de metilo (e 35 y e 36) (aproximadamente e 35
y e 36 3:1). ν_{\max} (CHCl₃): 1770 (CO de β -lactama), 1700 y
1625 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 1,79 (3H, d, J 7,5 Hz, CH₃CH), 1,98 y
15 2,04 (3H, cada s, CH₃CO para los isómeros Z y E, respectiva-
mente), 3,00 y 3,05 (2H, cada d, J 9 y 10 Hz, 4-CH₂ para los
isómeros E y Z, respectivamente), 3,80 (CH₃O₂C), 4,65 (1H, m,
5-CH), 5,85 (1H, d, J 14 Hz, SCH=), aproximadamente 5,85 y
20 6,33 (1H, cada qd, J 7,5 y aproximadamente 1 Hz, CH₃.CH para
los isómeros Z y E, respectivamente), 7,15 (1H, dd, J 14 y
10 Hz, NHCH=) y 8,02 ancho (1H, d, J 10 Hz, NH). (Encontra-
do: M⁺, 308,08288. C₁₄H₁₆N₂O₄S requiere: 308,08307).

EJEMPLO 25

25 (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-aza-
bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-bromobencilo y
(5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-aza-
bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-bromobencilo



15

20

25

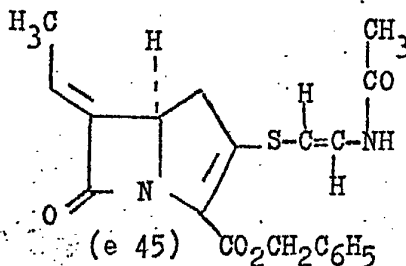
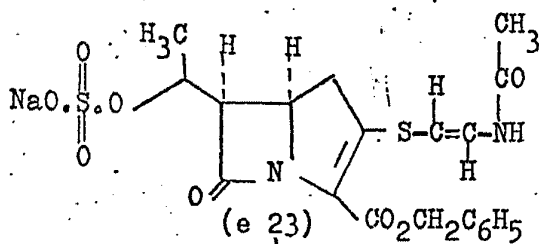
30

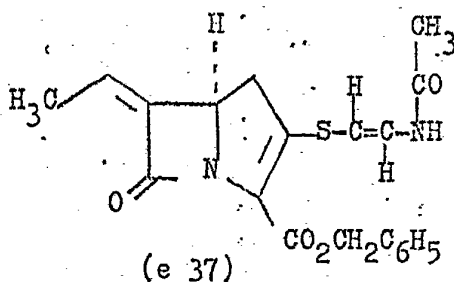
Se agitan a la temperatura ambiente 300 mg de la sal sódica de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-p-bromobenciloxycarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 41) en 10 ml de dimetilformamida con 400 mg de carbonato potásico anhidro, durante 20 horas. La mayor parte de la dimetilformamida se separa por evaporación y el producto se diluye con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava tres veces con 20 ml cada vez de agua y una vez con 20 ml de salmuera y después se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación se obtiene un producto que se fracciona en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente) para dar 104 mg de una mezcla de (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-bromobencilo y (5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-

1 azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-bromobencilo
(e 42) (aproximadamente 2:7). ν_{\max} (CHCl_3): 1770, 1700 y
1625 cm^{-1} . δ (CDCl_3): 1,77 (3H, d, J 7,5 Hz, CH_3CH), 2,02
5 (3H, s, CH_3CO), 2,98 y 3,03 (2H, cada d, J 8 y 9 Hz, 4- CH_2
para los isómeros E y Z, respectivamente), 4,60 (1H, m, 5-
CH), 5,08 y 5,17 (2H, ABq, J 13 Hz, CO_2CH_2), 5,82 (1H, d,
J 14 Hz, SCH=), 5,88 y 6,34 (1H, cada qd, J 7,5 y aproxima-
damente 1 Hz, para los isómeros Z y E, respectivamente).
7,0-7,5 (5H, m, NHCH= y $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$) y 7,85 ancha (1H, d, J
10 11 Hz, NH). (Encontrado: M^+ , 462,02042. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{SBr}$ re-
quiere: 462,02493).

EJEMPLO 26

15 (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-aza-
bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo y (5R,6Z)-
3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo





1

5

10

15

20

25

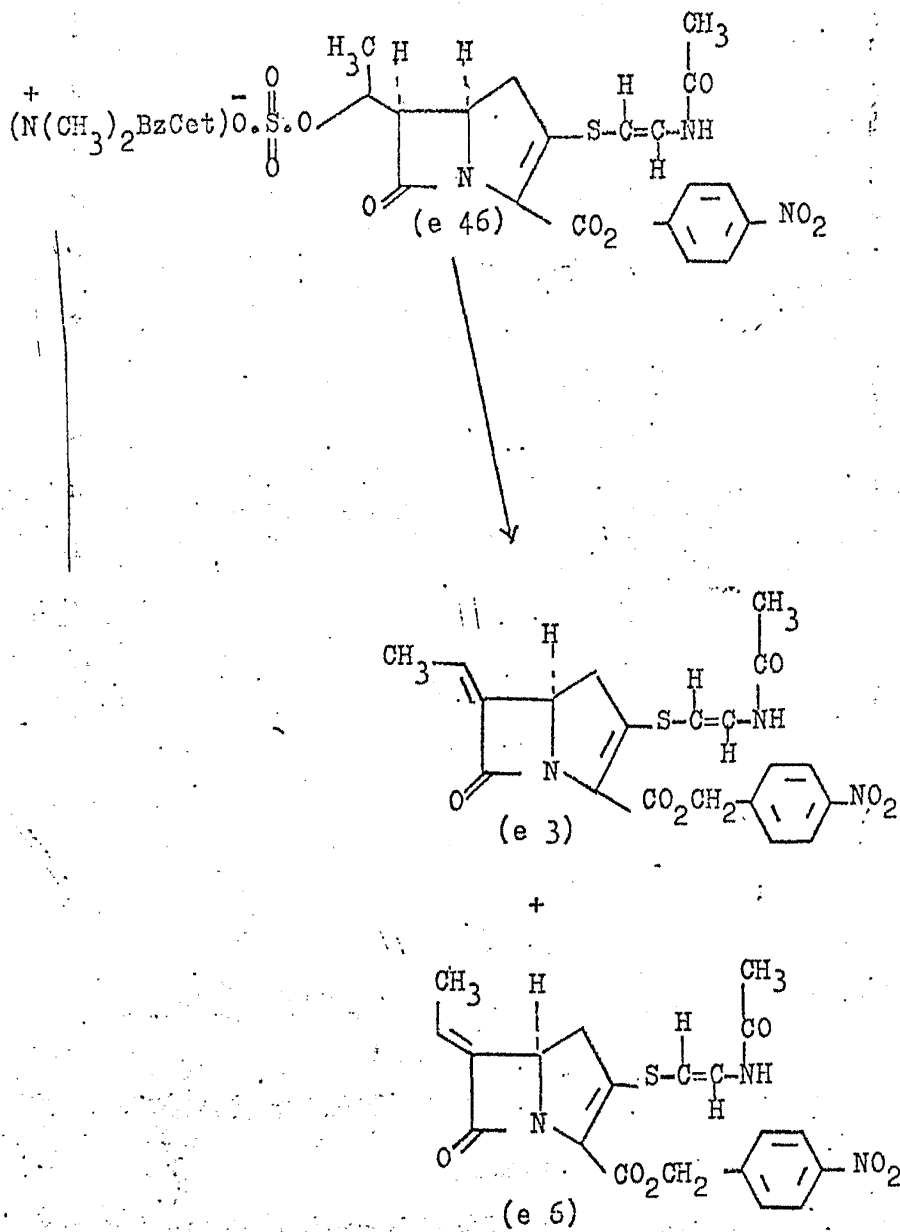
30

Se agita fuertemente el compuesto (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetiltio]-6-[sodio (S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 23) con 750 mg de carbonato potásico en 10 ml de dimetilformamida, durante 20 horas. La mezcla se concentra a vacío y el residuo se extrae con cloroformo. La solución orgánica se lava cinco veces con 20 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar el producto crudo en forma de espuma. El producto se cromatografía sobre sílice (acetato de etilo como eluyente) para dar 122 mg de (5R)-3-[(E)-2-acetamidoetiltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 45 y e 37), donde la relación de isómero E a isómero Z es aproximadamente 3,5:1. ν_{\max} (CHCl₃): 3300 (ancho), 1770, 1700 y 1630 cm⁻¹. λ_{\max} (EtOH): aproximadamente 332 hombro y 311 nm. δ (COCl₂) isómero E: 1,76 (3H, d, J 8 Hz, CH₃CH), 2,00 (3H, s, CH₃CO), 2,98 (2H, d, J 9 Hz 4-CH₂), 4,60 (1H, m, 5-CH), 5,24 (2H, centro de AA', alas a 5,09 y 5,39, CH₂Ph), 5,81 (1H, d, J 14 Hz, SCH=), 6,32 (1H, dq, J 8 y 1 Hz, CH₃CH), 7,14 (1H, dd, J 14 y 10 Hz, NHCH=), 7,30 (5H, m, PhCH₂) y 7,96 (1H, ancha, d, J 10 Hz, NH); el isómero Z es como el isómero E a excepción de: 2,0 (3H, d, J 8 Hz, CH₃CH), 3,02 (2H, d, J 9 Hz, 4-CH₂) y aproximadamente 5,85 (1H, dq, J 8 y 1 Hz, CH₃CH). Encontrado: M⁺, 384, 1153.

$C_{20}H_{20}N_2O_4S$ requiere: 384,1144.

EJEMPLO 27

(5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-
azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo
y (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-
azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo



10

15

20

25

30

1 Se disuelven 1,85 mg de la sal de bencildimetil-n-hexadecilamonio de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-
5 [[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-p-nitrobenciloxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 46) en 40 ml de cloruro de metileno y la solución se enfría a -15° . Se agrega una solución de 0,634 g de DBU en 10 ml de cloruro de metileno y se continúa agitando a -10° durante 3,5 horas. La solución orgánica se lava tres veces con 20 ml de salmuera cada vez, después se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo primero con éter de petróleo/acetato de etilo (1:4) y después con acetato de etilo para dar 0,46 g de (5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo y (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 3 y e 6), donde la relación de isómero E a isómero Z es alrededor de 1:1,2. Por trituración de la mezcla de producto bajo acetato de etilo se obtiene un sólido amarillo pálido (Encontrado: C, 55,8; H, 4,5; N, 9,7 %; M^+ , 429,0999. $C_{20}H_{19}N_3O_6S$ requiere: C, 55,9; H, 4,5; N, 9,8 %; M^+ 429,0994). ν_{max} (KBr): 1760, 1690 y 1620 cm^{-1} . λ_{max} (EtOH): 340 hombro (11.000), 310 (13.400) y 268 nm (17.400). δ (DMF- d_7): 1,82 y 2,00 (total 3H, cada d, J 7 Hz, CH_3CH para los isómeros E y Z, respectivamente), aproximadamente 1,98 (3H, s, CH_3CO), aproximadamente 3,2 (2H, m $\text{CH}_2\text{C.S}$), 4,60-5,00 (1H, m, CH_2CH_2), 5,31 y 5,54 (cada 1H, d, J 14 Hz, CH_2Ar), 5,95 (1H, d, J 13,5 Hz, S. $\text{CH}=\text{CH}$), 6,12 (dq, J-7 y 0,5 Hz, CH_3CH para el isómero Z), 6,38 (dq, J 7 y 1 Hz, CH_3CH para el isómero E), 7,15 (1H, dd, J 13,5 y 10,5 Hz, NH. $\text{CH}=\text{CH}$), 7,77 y 8,22 (cada 2H, d,

10

15

20

25

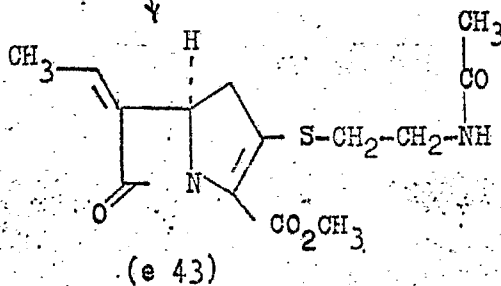
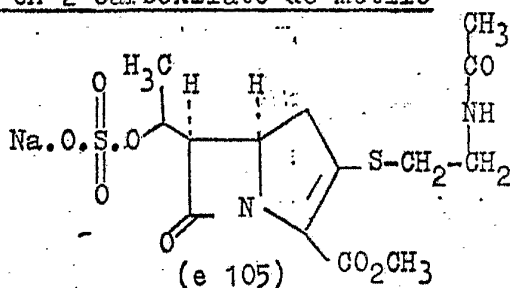
30

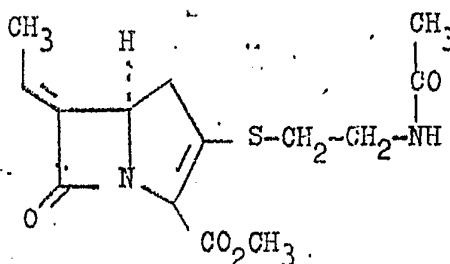
8,25 (1H, d ancho, J 10,5 Hz, NH).

El segundo lote de producto, obtenido combinando las fracciones centrales, es una mezcla de los isómeros E y Z (e 35 y e 36) (0,07 g), mientras que el tercer lote, constituido por las últimas fracciones, contiene solamente el isómero E (e 35) (0,028 g). δ (CDCl₃): 1,81 (3H, d, J 7,5 Hz, CH₃CH), 2,05 (3H, s, CH₃CO), 2,93 (1H, dd, J 17 y 8,5 Hz, H_A de ABX), 3,17 (1H, dd, J 17 y 10 Hz, H_B de ABX), 3,80 (3H, s, CH₃O₂C), 4,70 (1H, t ancho, J 9 Hz, H_X de ABX), 5,87 (1H, d, J 14 Hz, S.CH=CH), 6,36 (1H, dq, J 7,5 y 1 Hz, CH₃CH.NH) y 8,23 (1H, d ancho, J 10 Hz, NH).

EJEMPLO 29

(5R,6E)-3-(2-acetamidoetil)-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo y (5R,6Z)-3-(2-acetamidoetil)-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo



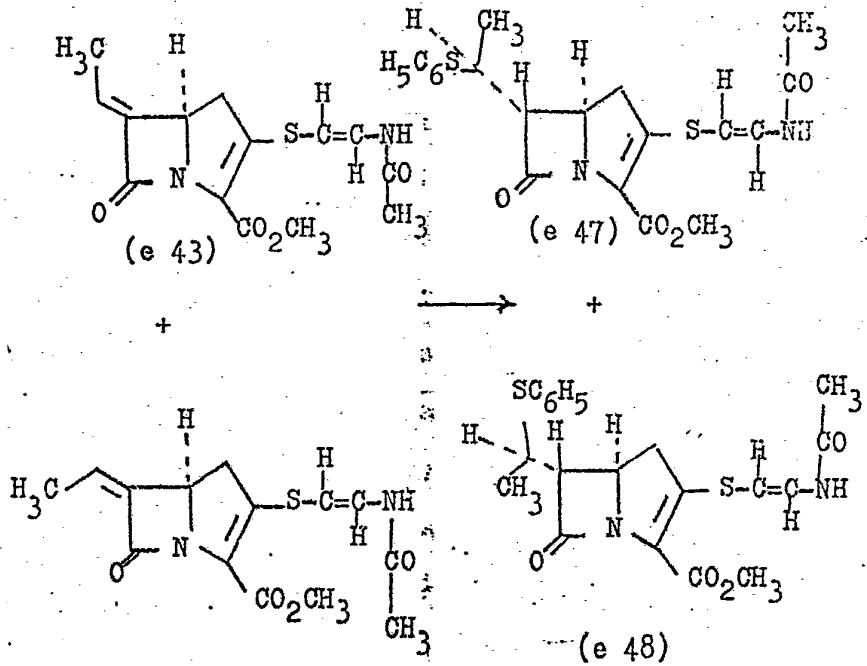


(e 44)

Se agitan a la temperatura ambiente 340 mg de (5R,6R)-
2-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[sodio (S)-1-sulfonatooxietil]-7-
oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de metilo
(e 105) a la temperatura ambiente con carbonato potásico en
10 ml de dimetilformamida, durante 24 horas. Se separa el
disolvente por evaporación y el residuo se reparte en 40 ml
de acetato de etilo y 40 ml de agua. La capa orgánica se lava
tres veces con 20 ml de agua cada vez y una vez con 20
15 ml de salmuera y después se seca sobre sulfato magnésico y
se evapora para dar 74 mg de una goma que está constituida
en gran parte por los etiliden-derivados (e 43 y e 44). Es-
te material se cromatografía sobre gel de sílice empleando
acetato de etilo como eluyente. Por elución se obtienen
20 40 mg de los etiliden-derivados (e 43 y e 44) (alrededor de
1:1). (Encontrado: M⁺, 310,0979; C₁₄H₁₈N₂O₄S requiere:
310,0987. ν_{\max} (CHCl₃): 3450 ancho, 1770, 1705 y 1670 cm⁻¹
 δ (CDCl₃) (isómero E): 1,84 (3H, d, J 7,5 Hz, CH₃.CH), 1,98
(3H, s, CH₃CO), 2,8-3,6 (6H, m, CH₂.C.S.CH₂CH₂N), 3,87 (3H,
25 s, CH₃O₂C), 4,77 (1H, m, CH₂.CH₂.CS), 6,25 (1H, ancha, NH),
y 6,45 (1H, dq, J, 7,5 y 1,5 Hz, CH₃CH=); (isómero Z): como
para el isómero E a excepción de: 2,07 (3H, dd, J 7,5 y
1 Hz, CH₃.CH=) y 6,01 (1H, dq, J 7,5 y 0,5 Hz, CH₃CH=).

EJEMPLO 30

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(R)-1-feniltioetil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxilato de metilo y
(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-feniltioetil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxilato de metilo

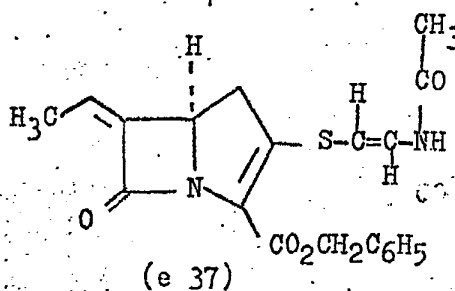
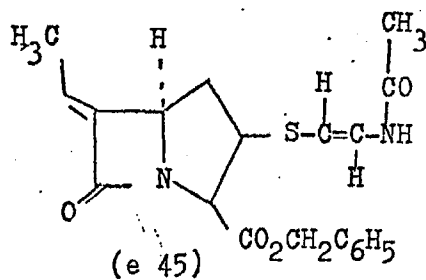


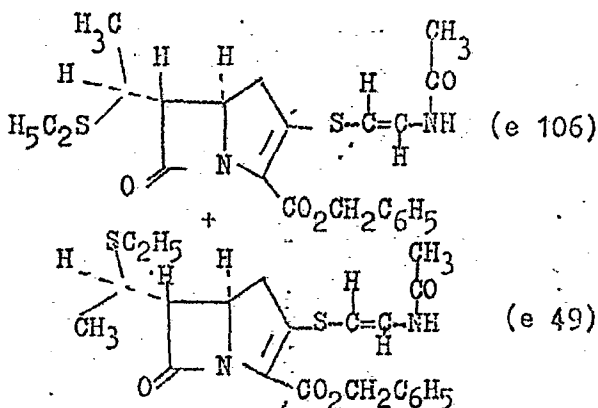
Se disuelven 0,1 g de una mezcla de (5R,6E)-3-[(E)-
2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-
hept-2-en-2-carboxilato de metilo y (5R,6Z)-3-[(E)-2-aceta-
midoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-
en-2-carboxilato de metilo (e 35 y e 36) en 3 ml de dimetil-
formamida y la solución se enfría a -10° . A la solución agi-
tada se agregan 0,023 g de carbonato potásico anhidro y des-
pués 0,036 g de tiofenol. Al cabo de 40 minutos a -10° , se
agregan 15 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lava
con 15 ml de salmuera, dos veces con 15 ml de agua y de nue-
vo con 15 ml de salmuera antes de secar sobre sulfato magné-
sico y evaporar para dar el producto crudo. Por cromatogra-

1 fía sobre gel de sílice, empleando mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo (gradiente de elución desde acetato de etilo/éter de petróleo 3:7 hasta acetato de etilo puro) para dar 0,02 g de una mezcla de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetenil-
5 tio]-6-[(R)-1-feniltioetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxilato de metilo y el correspondiente 6-[(S)-1-feniltioetil]-estereoisómero (e 48 y e 47). Encontrado: M⁺, 418,1024; C₂₀H₂₂N₂O₄S₂ requiere: 418,1021. v_{max} (CHCl₃): 1780, 1700 y 1625 cm⁻¹. λ_{max} (EtOH): 321 y 221 nm. δ (CDCl₃): 1,35 y 1,42 (total 3H, cada d, J 6 Hz, CH₃CH), 2,05 (3H, s, CH₃CO), 2,6-4,2 (5H, m, CH₃.CH.CH.CH.CH₂), 3,77 (3H, s, CH₃O₂C), (1H, d, J 13,5, CH=CH.S), 7,17 (1H, dd, J 13,5 y 10,5 Hz, CH=CHNH), 7,28 (5H, ancha, m, PhS) y 8,27 (1H, d ancho, J 10,5 Hz, NH).

15 EJEMPLO 31

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetenil-
20 tio]-6-[(R)-1-etiltioetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo y (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetenil-
tio]-6-[(S)-1-etiltioetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo





Se disuelven 0,30 g de una mezcla de (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo y (5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 45 y e 37) en 5 ml de dimetilformamida y la solución se enfría a -20° . A la solución agitada se agregan 0,054 g de carbonato potásico anhidro y después 4 gotas de etanotiol (estimado como 1 equivalente). Al cabo de 25 minutos a -20° , la solución se diluye con 30 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lava con 10 ml de solución acuosa de carbonato potásico, 30 ml de agua y 30 ml de salmuera. Por evaporación de la solución secada sobre sulfato magnésico se obtiene un residuo que se cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente éter de petróleo/acetato de etilo. El producto principal (0,169 g) es una mezcla isomérica del etiltio-derivado (e 106 y e 49).

Los 2 isómeros se separan mediante una combinación de cromatografía adicional en gel de sílice (utilizando un gradiente de elución comenzando con acetato de etilo/éter de petróleo 2:3 y acabando con acetato de etilo) y cristalización en acetato de etilo/éter de petróleo. El isómero menos polar se obtiene en forma de sólido cristalino blanco; p.f. 191-193. (Encontrado: C, 58,9; H, 5,7; N, 6,1 %.

$C_{22}H_{26}N_2O_4S_2$ requiere: C, 59,2; H, 5,9; N, 6,3 %). λ_{max}

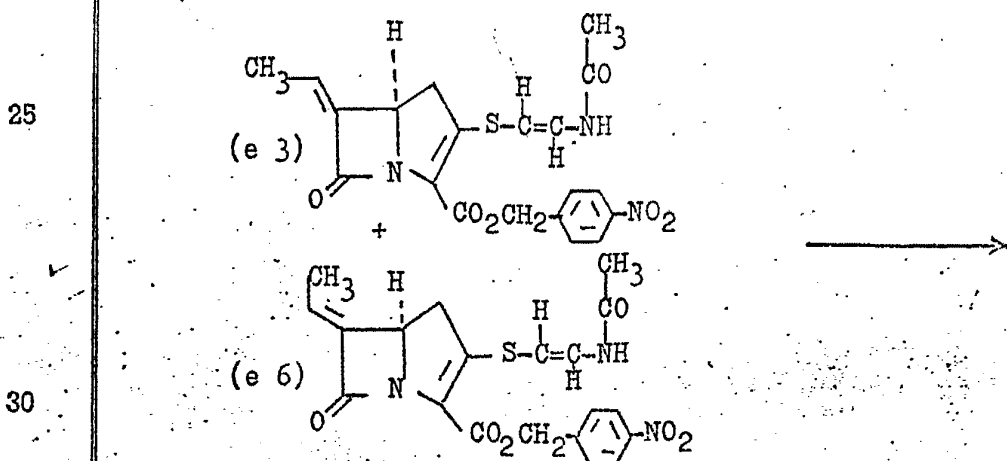
1 (EtOH): 325 (15.400) y 229 (14.900) cm^{-1} . ν_{max} (KBr): 1780,
1710, 1680 y 1620 cm^{-1} . δ (DMF- d_7): 1,19 (3H, t, J 7 Hz,
5 CH_3CH_2), 1,37 (3H, d, J 6,5 Hz, CH_3CH), 1,98 (3H, s, CH_3CO),
2,60 (2H, q, J 7 Hz, CH_2CH_3), 3,20 (2H, d, J 9 Hz, CHCH_2),
aproximadamente 3,5 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}\cdot\text{CH}\cdot\text{CH}$), 4,07 (1H, dt, J
3 y 9 Hz, CHCHCH_2), 5,24 (2H, centro de AB, alas a 5,09 y
5,38, PhCH_2), 5,92 (1H, d, J 14 Hz, S. $\text{CH}=\text{CH}$), 7,13 (1H, dd,
J 10 y 14 Hz, $\text{NH}\cdot\text{CH}=\text{CH}$), 7,25-7,55 (5H, m, PhCH_2).

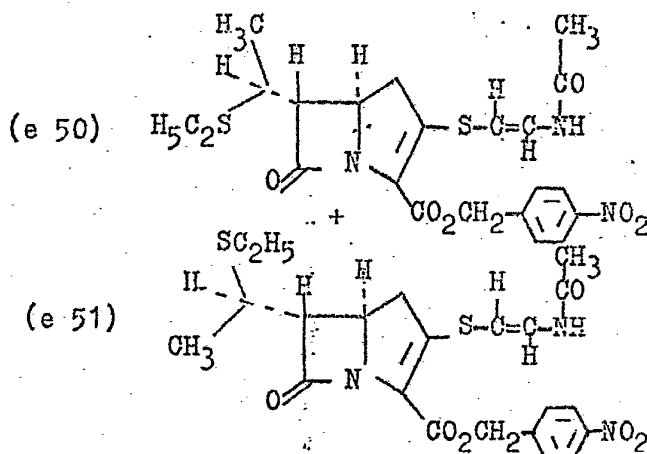
El isómero más polar se aísla en forma de gema;
10 ν_{max} (CHCl_3): 1780, 1700 y 1625 cm^{-1} . δ (CDCl_3): 1,22 (3H,
t, J 7 Hz, CH_3C), 1,33 (3H, d, J 6,5 Hz, CH_3CH), 2,00 (3H,
s, CH_3CO), 2,54 (2H, q, J 7 Hz, CH_2CH_3), 2,7-3,4 (3H, m,
15 CH_2CH y $\text{CH}\cdot\text{SET}$), 3,38 (1H, dd, J 3 y 6 Hz, $\text{CH}\cdot\text{CHCH}$), 4,03
(1H, m, CHCH_2), 5,23 (2H, centro de AB, con alas a 5,08 y
5,38, CH_2Ph), 5,80 (1H, d, J 13,5 Hz, $\text{CH}=\text{CHS}$), 7,0-7,5 (6H,
m, PhCH_2 + $\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{NH}$) y 7,92 (1H, d, J 10 Hz, NH).

EJEMPLO 32

20 (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(R)-1-etiltioetil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitro-
bencilo y (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-etil-
tioetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de

p-nitrobencilo





Se disuelven 0,420 g de una mezcla de (5R,6Z)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo y (5R,6E)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 3 y e 6) en 5 ml de dimetilformamida y la solución se enfría a -20° . Se agregan a la solución 0,068 g de carbonato potásico anhidro y después 0,058 g de etanotiol y se agita a -20° durante 20 minutos. La solución se diluye con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con 10 ml de solución acuosa de carbonato potásico, tres veces con 30 ml de agua y una vez con 30 ml de salmuera. Por evaporación de la solución secada sobre sulfato magnésico se obtiene un producto crudo que se cromatografía sobre gel de sílice empleando como eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 \rightarrow 1:4.

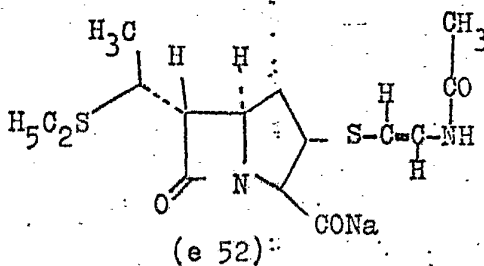
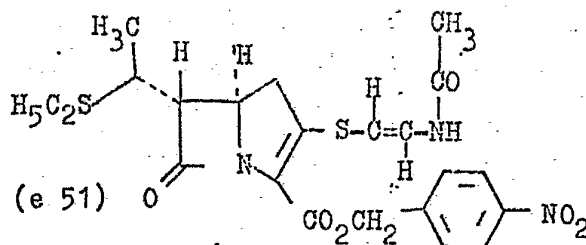
El primer componente eluido de la columna es el isómero menos polar del etiltio-derivado que se obtiene en forma de sólido cristalino amarillo pálido cristalizando en acetato de etilo/éter de petróleo (0,099 g), p.f. $195-198^{\circ}$. (Encontrado: C, 53,6; H, 5,1; N, 8,6 %. $C_{22}H_{25}N_3O_6S_2$ requiere: C, 53,8; H, 5,1; N, 8,6 %). λ_{max} (EtOH): 327 (13.800), 266 (14.100) y 220 (14.000). ν_{max} (KBr): 1775, 1690 ancha, y 1620 cm^{-1} . δ (DMF- d_7): 1,20 (3H, t, J 7 Hz,

1 CH_3CH_2), 1,39 (3H, d, J 6,5 Hz, CH_3CH), 1,99 (3H, s, CH_3CO),
2,62 (2H, q, CH_2CH_3), 3,25 (2H, d, J 9 Hz, CH_2CH), aproxi-
madamente 3,4 (1H, m, $\text{CH}\cdot\text{SEt}$), 3,53 (1H, dd, J 8,5 y 3 Hz,
5 $\text{CHCH}\cdot\text{CH}$), 4,12 (1H, dt, J 3 y 9 Hz, $\text{CH}\cdot\text{CH}_2$), 5,30 y 5,53
(cada 1H, d, J 14 Hz, ArCH_2), 5,95 (1H, d, J 13,5 Hz, $\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{S}$),
7,14 (1H, dd, J 10 y 13,5 Hz, $\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{NH}$), 7,75 y 8,21
(cada 2H, d, J 9 Hz, protones aromáticos).

Continuando la elución se obtiene un producto cons-
tituido por ambos isómeros (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetenil-
10 tio]-6-[(R)-1-etiltioetil]-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-
2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo y (5R,6R)-3-[(E)-2-ace-
tamidoeteniltio]-6-[(S)-etiltioetil]-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 51 y
e 50) (0,174 g). Esta mezcla se cromatografía en gel de sí-
lice para dar una muestra pura del isómero más polar en for-
ma de espuma de color amarillo pálido. ν_{max} (CHCl_3): 1780,
15 1700 y 1620 cm^{-1} . δ (DMF-d_7): 1,19 (3H, t, J 7 Hz, CH_3CH_2),
1,31 (3H, d, J 6,5 Hz, CH_3CH), 1,98 (3H, s, CH_3CO), 2,61
(1H, q, J 7 Hz, CH_2CH_3), 3,24 (2H, d, J 9 Hz, CH_2CH); apro-
ximadamente 3,4 (1H, m, $\text{CH}\cdot\text{SEt}$), 3,75 (1H, dd, J 3 y 6 Hz,
20 CHCHCH), 4,15 (1H, dt, J 3 y 9 Hz, CHCH_2), 5,29 y 5,53 (ca-
da 1H, d, J 14 Hz, CH_2Ar), 5,95 (1H, d, J 13,5 Hz, $\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{S}$),
7,14 (1H, dd, J 13,5 y 10,5 Hz, $\text{NHCH}=\text{CH}$), 7,75 y 8,20 (ca-
da 2H, d, J 9 Hz, protones aromáticos) y 10,29 (1H, d an-
cho, J 10,5 Hz, NH).

EJEMPLO 33

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(1-etiltioetil)-7-oxo-
1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato sódico



15

20

25

30

Se agregan 98 mg del etiltio-derivado del Ejemplo 32 (isómero menos polar) a 0,150 g de paladio "sin reducir" al 5 % en carbón que ha sido previamente hidrogenado durante 0,5 horas en una mezcla de 7,0 ml de dioxano y 3,5 ml de agua. La mezcla se hidrogena durante 3,25 horas más antes de agregar una solución de 17 mg de bicarbonato sódico en 1 ml de agua. Se filtra la mezcla a través de Celite, lavando bien con 5 ml de agua y 5 ml de dioxano. La solución se concentra por evaporación hasta un volumen de unos 10 ml y después se extrae tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. La capa acuosa se evapora a vacío, después se evapora desde 10 ml de etanol y finalmente desde 10 ml de tolueno. Se obtiene el (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(1-etiltio-

1 etil)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxilato sódico
(e 52) en forma de sólido amarillo. v_{\max} (EtOH): 308 y 228
nm. λ_{\max} (KBr): 1750 (β -lactama, 1670 (amida) y 1600 cm^{-1}
(ancha - CO_2).

5 La sal sódica presenta el siguiente espectro anti-
bacteriano cuando se somete al ensayo habitual de la concen-
tración mínima de inhibición (CMI) en agar DST + 5 % de san-
gre de caballo:

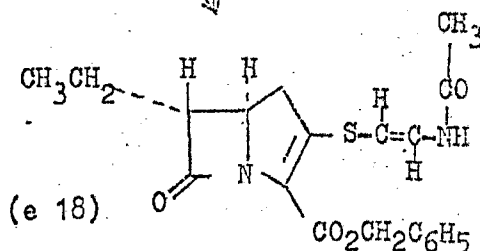
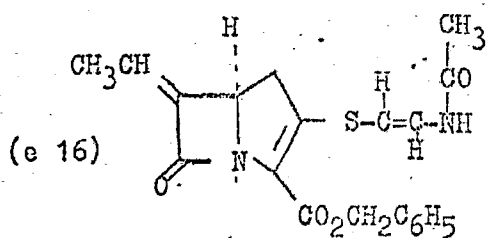
	Citrobacter freundii E8	3,1
10	Enterobacter cloacae M1	12,5
	E. coli 0111	3,1
	Klebsiella aerogenes A	0,8
	Proteus mirabilis 0977	12,5
	Proteus morgani I 580	12,5
15	Proteus rettgeri WM 16	6,25
	Proteus vulgaris WO 91	6,25
	Ps. aeruginosa A	100
	Salmonella typhimurium CT10	6,25
	Serratia marcescens US20	6,25
20	Shigella sonnei MB 11967	3,1
	Staph. aureus Oxford	0,8
	Staph. aureus Russell	0,8
	Staph. aureus 1517	6,25
	Strep. faecalis I	50

25

EJEMPLO 34

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabici-
clo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato de bencilo

30



15

20

25

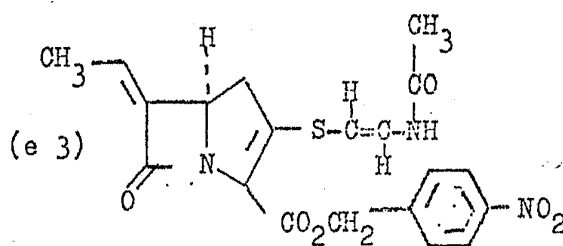
30

Se disuelven 100 mg de (5R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 16) en una mezcla de 2 ml de etanol y 1 ml de piridina y la solución se enfría a -5° . Se agregan a la solución 9,9 mg de borohidruro sódico y después se agita a -5° durante hora y media. Se añaden 20 ml de acetato de etilo y la solución orgánica se lava sucesivamente con 10 ml de agua, dos veces con 10 ml de tampón de fosfato a pH 3, 10 ml de solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y 10 ml de salmuera. La solución orgánica secada sobre sulfato magnésico se concentra a vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice, empleando un gradiente de elución de mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo (3:7 \rightarrow 1:9). Se combinan las fracciones requeridas y se evaporan a vacío para dar 17 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 18). λ_{\max} (EtOH): 325 y 228 nm. ν_{\max} (CHCl₃): 1775,

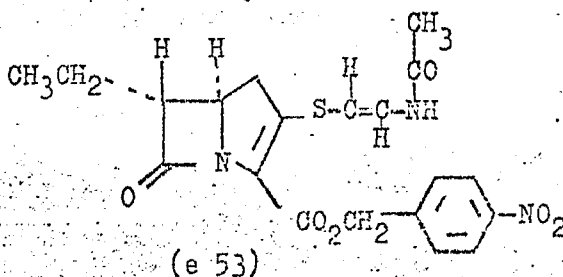
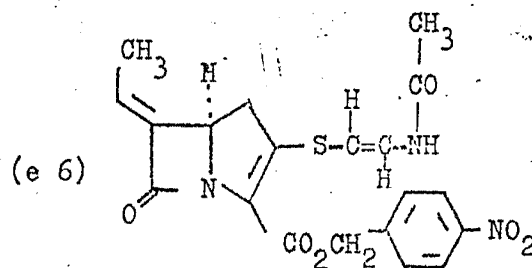
1 1700. y 1625 cm^{-1} . δ (CDCl_3): 1,02 (3H, t, J 7 Hz, CH_3CH_2),
1,6-1,95 (2H, m, CH_2CH_3), 2,8-3,3 (3H, m, 4- CH_2 y 6- CH),
3,87 (1H, dt, J 3 y 9 Hz, 5- CH), 5,27 (2H, centro de AB con
5 alas a 5,12 y 5,43, CH_2Ph), 5,85 (1H, d, J 13 Hz, = CH.S),
5 6,95-7,55 (6H, m, = CH.N y protones aromáticos) y 7,8 (1H,
d ancho, J 10 Hz, NH).

EJEMPLO 35

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo-
clo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo



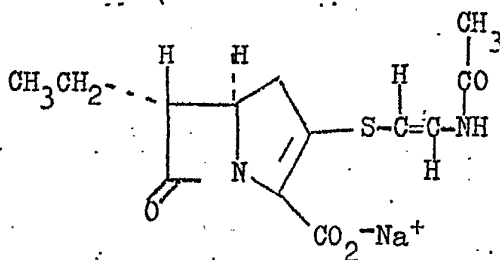
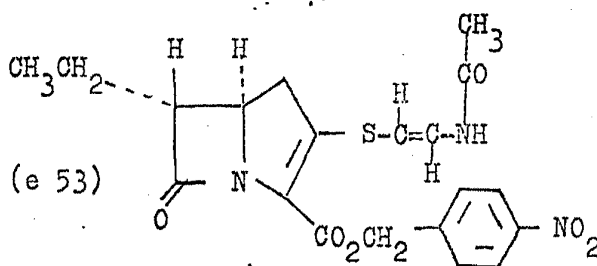
+



1 Se disuelven 155 mg de (5R)-3-[(E)-2-acetamidoete-
niltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-car-
boxilato de p-nitrobencilo (e 3 y e 6) en 10 ml de tetrahi-
drofurano. La solución se enfría a -10° y se le agrega una
5 solución de 55 mg de borohidruro sódico en 0,5 ml de solu-
ción tampón a pH 7. La solución se calienta a 5° y se mantie-
ne a esa temperatura durante hora y media. Se añaden 30 ml
de acetato de etilo y la solución orgánica se lava con 30 ml
de agua y 20 ml de salmuera. La solución se seca sobre sul-
10 fato magnésico y se evapora a vacío. El producto se cromato-
grafía en gel de sílice empleando mezclas de éter de petró-
leo/acetato de etilo (2:3 \rightarrow 1:9) como eluyente. Se combinan
las fracciones adecuadas y se evaporan a vacío para dar
15 40 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-
1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobenci-
lo (e 53) en forma de aceite. λ_{\max} (EtOH): 325, 263 y 231
nm. ν_{\max} (CHCl₃): 1775, 1700 y 1625 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 1,03
(3H, t, J 7 Hz, CH₃CH₂), aproximadamente 1,6-1,95 (2H, m,
20 CH₂CH₃), 2,06 (3H, s, CH₃CO), 2,75-3,4 (3H, m, 4-CH₂ y 6-CH)
3,91 (1H, dt, J 3 y 9 Hz, 5-CH), 5,22 y 5,48 (cada 1H, d,
J 9 Hz, CH₂Ar), 5,88 (1H, d, J 14 Hz, =CH-S), 7,20 (1H, dd,
J 11 y 14 Hz, =CH-N), 7,63 y 8,19 (cada 2H, d, J 8,5 Hz,
protones aromáticos) y 8,05 (1H, d ancho, J 11 Hz, NH).
25 (Encontrado: M⁺, 431,1179, C₂₀H₂₁N₃O₆S requiere: M⁺,
431,1150).

EJEMPLO 36

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato sódico



(e 54)

15

20

25

30

Se agrega una solución de 40 mg del éster del Ejemplo 35 (e 53) en 3 ml de dioxano acuoso al 20 % a una mezcla de paladio al 5 % en carbón y 6 ml de dioxano acuoso al 20 %, que ha sido previamente hidrogenada a 20° y a la presión atmosférica durante media hora. Se prosigue la hidrogenación durante 4 horas y después se agregan 8 mg de bicarbonato sódico. La mezcla se filtra a través de Hyflo, lavando bien con agua y la solución acuosa se concentra a vacío hasta un volumen de 10 ml. La solución acuosa se lava tres veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo y después se concentra a un volumen de 3 ml. A continuación la solución se cromatografía en una columna de 15 x 2,5 cm de Biogel P2, eluyendo con agua desionizada. Las fracciones se controlan por ultravioleta y las que presentan un cromóforo a λ_{\max} (H₂O) 307 y 226 nm contienen (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-

1 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato sódico (e 54).

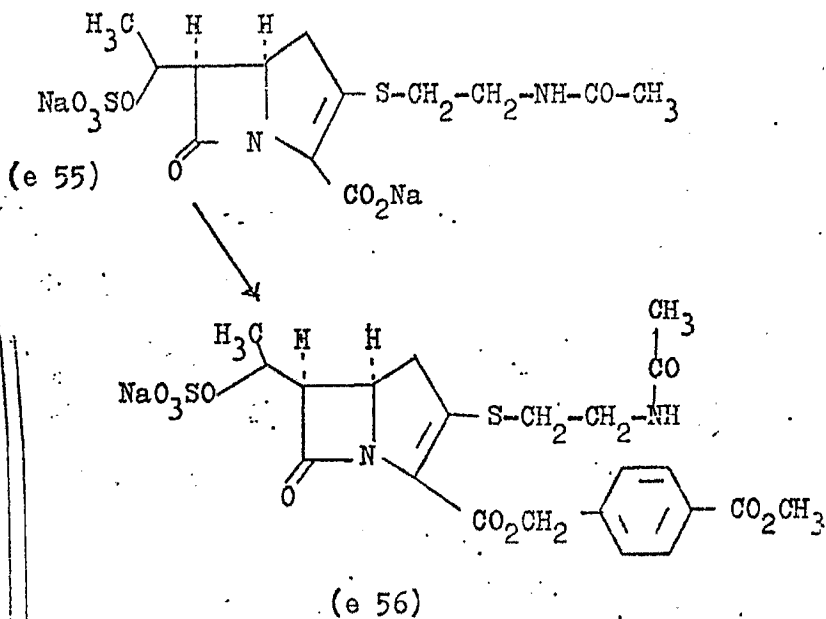
Se determinaron las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) del compuesto (e 54) utilizando un sustrato normalizado de agar DST + 10% de sangre de caballo. En los ensayos se utilizó un inóculo no diluido de bacterias. Los resultados están dados a continuación.

	<u>Organismo</u>	<u>CMI (µg/ml)</u>
	Citrobacter freundii E8	12,5
	Enterobacter cloacae N1	25
10	Escherichia coli 0111	3,1
	Escherichia coli JT 39	3,1
	Klebsiella aerogenes A	3,1
	Proteus mirabilis C977	25
	Proteus morgani I580	25
15	Proteus rettgeri WM16	25
	Proteus vulgaris W091	25
	Pseudomonas aeruginosa A	>50
	Salmonella typhimurium CT10	3,1
	Serratia marcescens US20	12,5
20	Shigella sonnei MB 11967	3,1
	Bacillus subtilis A	0,8
	Staphylococcus aureus Oxford	0,4
	Staphylococcus aureus Russell	0,4
	Staphylococcus aureus 1517	12,5
25	Streptococcus faecalis I	25
	Streptococcus pneumoniae CN33	0,1
	Streptococcus pyogenes CN10	0,2
	E. coli ESS	0,4

30

EJEMPLO 37

Sal sódica de (5R,6R)-3-(2-acetamidoetil)tio)-6-[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-p-metoxicarbonilbenciloxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno



Se suspenden 2,93 g de la disal (e 55) en 50 ml de dimetilformamida y se tratan con 4,5 g de 4-bromometil-benzoato de metilo. Al cabo de 3 horas, se separa el disolvente a vacío y el aceite residual se suspende en 70 ml de CHCl_3 y se agregan 20 g de gel de sílice (230-400 mallas). Se separa el cloroformo a vacío y el residuo se suspende de nuevo en 30 ml de cloroformo y se carga en una columna de gel de sílice (100 g, mezcla 2:1 de 230-400 mallas y menos de 230 mallas). La columna se eluye con 200 ml de cloroformo, 100 ml de una mezcla 3:7 de etanol/cloroformo, 500 ml de una mezcla 4:6 de etanol/cloroformo y etanol/cloroformo 1:1, para dar 2,06 g de la sal sódica de (5R,6R)-3-(2-acetamidoetil)tio)-6-[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-p-metoxicarbonilbenciloxi-

1

5

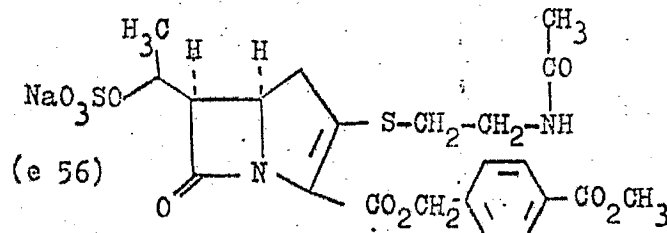
carbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 56). λ_{\max} (H₂O): 317 (ϵ 10.100) y 234 (ϵ 15.900) nm. ν_{\max} (KBr): 1790, 1750, 1718, 1700, 1650 cm⁻¹. δ (DMSO - d₆): entre otros 1,38 (3H, d, J 6 Hz, CH₃CH), 1,80 (3H, s, CH₃CO), 3,83 (3H, s, COCH₃), 4,0-4,6 (2H, m, CH₃CH y C5-H), 5,20 y 5,37 (2H, ABq, J 15 Hz, CH₂Ar), 7,56 y 7,96 (cada 2H, d, J 8 Hz, C₆H₄), 8,1. (ancha, NH).

EJEMPLO 38

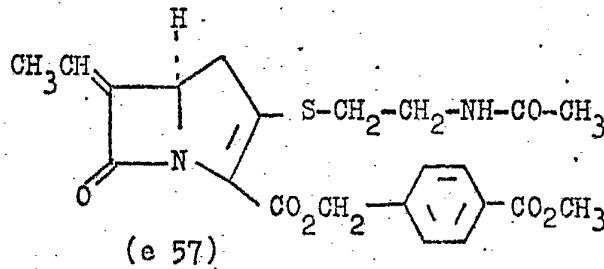
10

(5R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(E,Z)-etiliden]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo

15



20



25

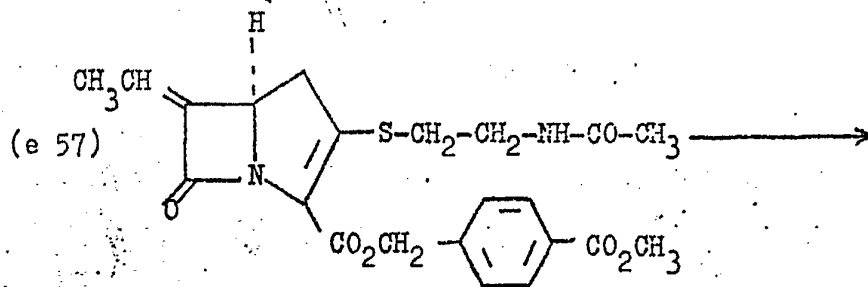
30

Se sacuden 164 mg del monoéster (e 56) en 10 ml de agua con 115 mg de cloruro de bencildimetil-n-hexadecilamónio en 10 ml de CH₂Cl₂. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar la sal de amonio cuaternaria. Esta se redisuelve en 4 ml de

1 CH₂Cl₂, se enfría en un baño de hielo y se trata con 90 mg
de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU) en 1 ml de CH₂Cl₂.
La mezcla de reacción se agita durante 3 horas y después se
lava con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera diluida. La capa
5 orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para
dar una goma que se cromatografía sobre 5 g de gel de sílice
(230-400 mallas), eluyendo con CHCl₃ seguido de CHCl₃/EtOH
95:5 para dar 22 mg de 3-(2-acetamidoetiltio)-6-[(E,Z)-etiliden]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-
10 metoxicarbonilbencilo (e 57). ν_{\max} (CH₂Cl₂): 3450, 1767,
1720, 1687 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 1,82 y 2,05 (total 3H, cada d,
J aproximadamente 7,5 Hz, CH₃CH, E y Z, relación aproximadamen-
te 2:1), 1,94 (3H, s, CH₃CO), 2,6-3,6 (6H, m, SCH₂, CH₂NH,
4-CH₂), 3,88 (3H, s, CO₂CH₃), 4,5-4,9 (1H, m, C5-H), 5,23 y
15 5,45 (2H, ABq, J 15 Hz, CH₂Ar), 5,95 y 6,41 (total 1H, cada
q ancho, J aproximadamente 7,5 Hz, CH₃CH, Z y E), 6,1 (1H,
ancha, NH), 7,55 y 8,01 (cada 2H, d, J 8 Hz, C₆H₄).

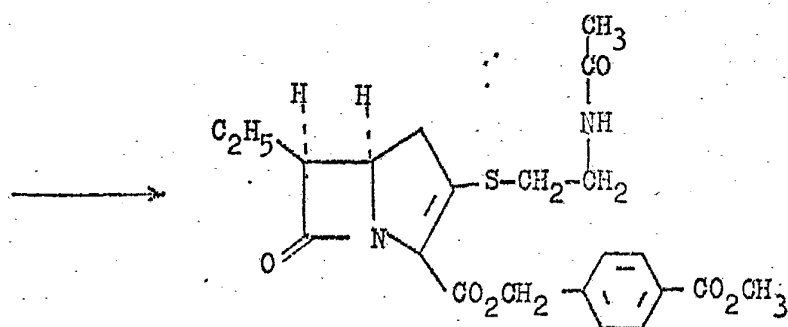
EJEMPLO 39

20 (5R,6S)-3-(2-acetamidoetiltio)-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonil-
bencilo



1

5



(e 58)

10

15

20

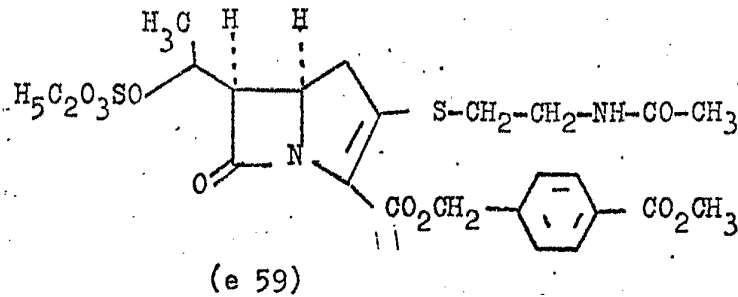
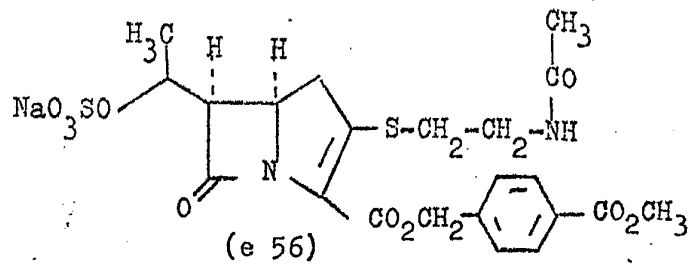
25

Se hidrogenan 20 mg de 3-(2-acetamidoetiltilio)-6-[(E, Z)-etiliden]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo (e 57) en 10 ml de acetato de etilo sobre 25 mg de PtO_2 , durante 18 horas a la presión atmosférica. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se cromatografía sobre 5 g de gel de sílice (230-400 mallas), eluyendo con acetato de etilo/2 % etanol y recogiendo fracciones de 2 ml. Se combinan las fracciones 31-39 y se evaporan a vacío para dar 6,6 mg de (5R,6S)-3-(2-acetamidoetiltilio)-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo (e 58). λ_{max} (EtOH): 317 y 233 nm. ν_{max} (CH_2Cl_2): 3450, 1780, 1720, 1680 cm^{-1} . δ ($CDCl_3$): 1,05 (3H, t, J aproximadamente 7 Hz, CH_3CH_2), 1,5-1,8 (2H, m, CH_3CH_2), 1,96 (3H, s, CH_3CO), 2,8-3,7 (7H, m, SCH_2 , CH_2NH , 4- CH_2 , C6-H), 3,90 (3H, s, CO_2CH_3), 4,0-4,5 (1H, m, C5-H), 5,16 y 5,42 (2H, ABq, J aproximadamente 14 Hz, CH_2Ar), 5,8 (1H, s, ancho, NH), 7,50 y 8,00 (cada 2H, d, J 8 Hz, C_6H_4). Encontrado: M^+ 446,1539; $C_{22}H_{26}N_2O_6S$ requiere: M^+ 446,1509.

30

EJEMPLO 40

(5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(S)-1-etoxisulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo



Método I

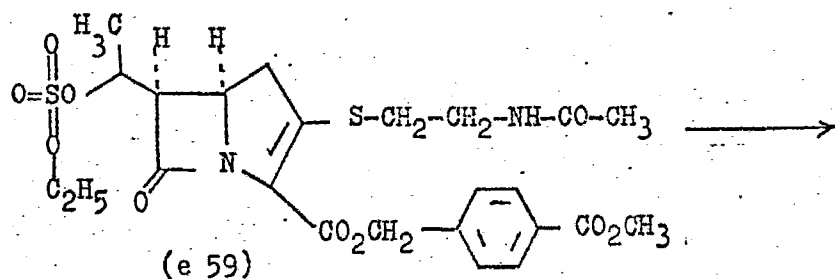
Se suspenden 50 mg de la sal sódica de (5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-p-metoxicarbonilbenciloxycarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 56) en 2 ml de CH₂Cl₂ seco y se tratan con 0,19 ml de una solución de Et₃OBF₄ en CH₂Cl₂ (100 mg/ml). La mezcla se agita durante tres cuartos de hora, después se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar (5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(S)-1-etoxisulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo. (e 59)

1 Método II

5 Se sacuden 50 mg de la sal sódica de (5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-2-p-metoxycarbonilbenciloxicarbonil-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 56) en 5 ml de agua con 40 mg de (n-C₁₆H₃₃)-(C₆H₅CH₂)-(CH₃)₂-N⁺Cl⁻ en 10 ml de CH₂Cl₂. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar la sal de amonio cuaternaria. Esta se sacude en CH₂Cl₂ seco y se trata con 0,19 ml de una solución de Et₃OBf₄ en CH₂Cl₂ (100 mg/ml). Al cabo de media hora, se agregan otros 0,05 ml de la solución de Et₃OBf₄. Al cabo de 5 minutos, la solución se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar (5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(S)-1-etoxisulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 59), contaminado con el tetrafluoroborato de amonio cuaternario.

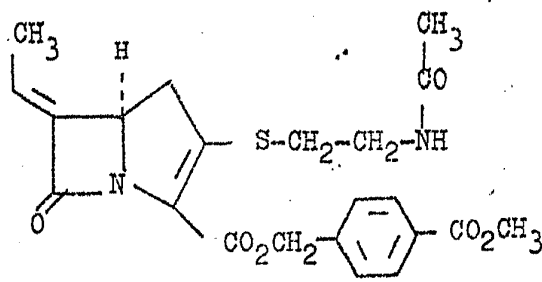
15 EJEMPLO 41

20 (5R)-3-(2-acetamidoetiltiltio)-6-[(E)-etiliden]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo



1

5



(e 60)

10

15

20

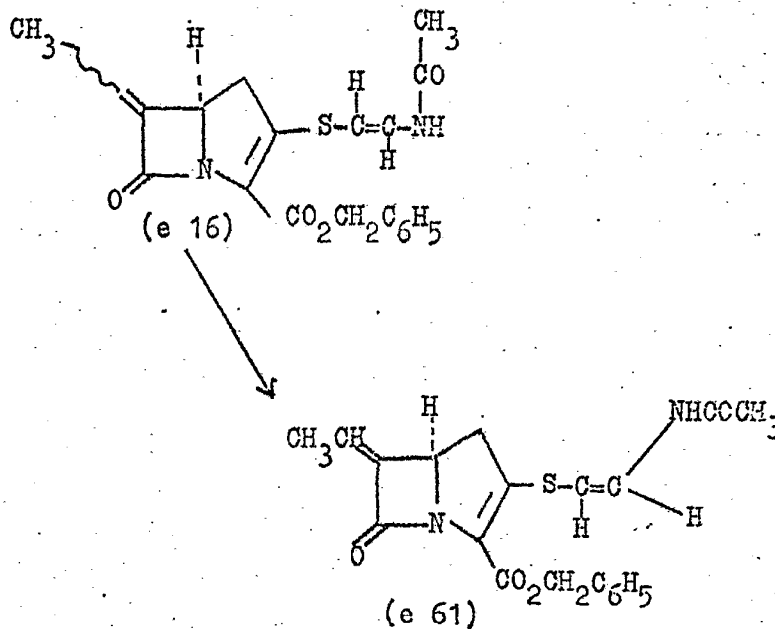
25

30

El compuesto (5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltio)-6-[(S)-1-etoxisulfoniloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo del Ejemplo 40, Método II, se recoge en 2 ml de dimetilformamida y se trata con 50 mg de carbonato potásico en polvo. La mezcla se agita durante hora y media, después se evapora el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua y se sacude. Se separa la capa de acetato de etilo, se lava tres veces con 10 ml de agua y después con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío. El residuo se cromatografía sobre 3 g de gel de sílice (230-400 mallas) eluyendo con acetato de etilo/4 % etanol para dar, después de evaporar el disolvente, 8,2 mg de (5R)-3-(2-acetamidoetiltio)-6-[(E)-etiliden]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo (e 60).
 δ (CDCl₃): 1,89 (3H, d, J 7 Hz, CH₃CH), 1,95 (3H, s, CH₃CO), 2,7-3,7 (6H, m, SCH₂, CH₂NH, 4-CH₂), 3,90 (3H, s, CO₂CH₃), 4,75 (1H, t ancho, J aproximadamente 9 Hz, 5-CH), 5,22 y 5,43 (2H, ABq, J aproximadamente 14 Hz, CH₂Ar), 5,8 (1H, ancha, NH), 6,40 (1H, dq, J aproximadamente 1 y 7 Hz, CH₃CH), 7,52 y 8,00 (cada 2H, d, J 8 Hz, C₆H₄).

EJEMPLO 42

(5R)-3-[(Z)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(EZ)-etiliden]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo

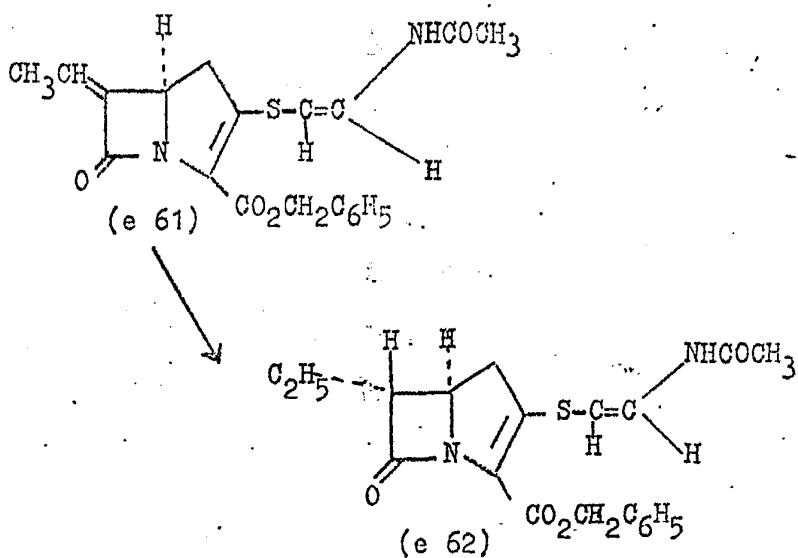


Una solución de 40 mg de (5R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo [mezcla aproximadamente 1:1 de los isómeros (E)- y (Z)-etilideno] en 0,5 ml de acetonitrilo acuoso al 20 % se agita con 27 mg de cloruro mercúrico a la temperatura ambiente, durante 5 minutos. La solución se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se lava dos veces con solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera. La solución se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo. (60-80°)/acetato de etilo (1:4) para dar 15 mg de (5R)-3-[(Z)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(EZ)-etiliden]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 61) (mezcla de isómeros aproximadamente 1:1), en forma de goma. λ_{\max} (EtOH): 312 y 223 nm. ν_{\max} (CHCl₃): 3410, 1770,

1 1700 y 1630 cm^{-1} . δ (CDCl_3): 1,78 y 2,03 [3H, cada d, J 7 Hz, CH_3CH para los isómeros (6E) y (6Z), respectivamente], 2,07 (3H, s, CH_3CO), 2,75-3,30 (2H, m, 4- CH_2), 4,50-4,80 (1H, m, 5- CH), 5,05-5,47 (3H, m, CH_2Ph y $\text{SCH}=\text{}$), 5,91 y 6,38 [1H, cada dq, J aproximadamente 1 y 7 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_3$ para los isómeros (6Z) y (6E), respectivamente], 7,15-7,6 (6H, m, C_6H_5 y $=\text{CHN}$) y 7,94 (1H, d ancho, NH).

EJEMPLO 43

10 (5R,6R)-3-[(Z)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo



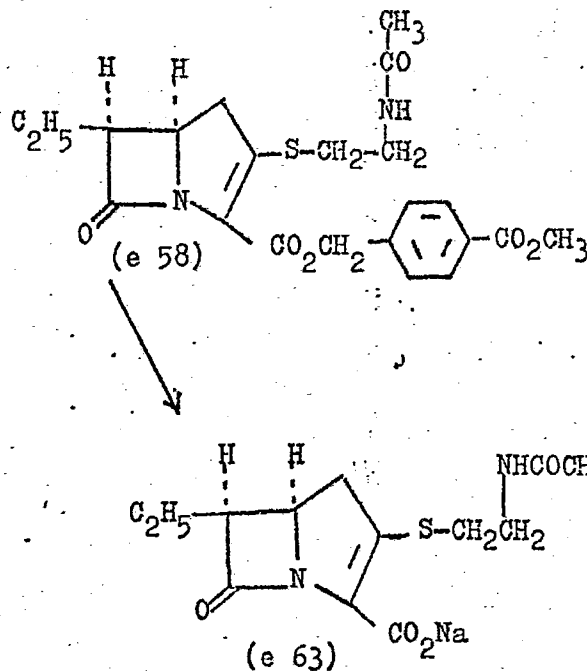
25 A una solución de 25 mg de (5R)-3-[(Z)-2-acetamidoeteniltio]-5-[(EZ)-etiliden]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 61) en 1 ml de tetrahydrofurano a -5° se agrega una solución de 9 mg de borohidruro sódico en 0,1 ml de solución acuosa tampón a pH 7. La mezcla se deja calentar a 5°C y después se deja en reposo durante media hora. Se añaden 20 ml de acetato de etilo y la solución orgánica se lava con agua y salmuera. Por evaporación de la

30 solución secada sobre sulfato magnésico se obtiene un resi-

1
5
duo que se cromatografía sobre gel de sílice, empleando como eluyente éter de petróleo (60-80°)/acetato de etilo 2:3. El primer componente eluido es el (5R,6R)-3-[(Z)-2-acetamido-etiltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo (e 62) (3 mg). λ_{\max} (EtOH): 324 nm. ν_{\max} (CHCl₃): 3410, 1775, 1700 y 1630 cm⁻¹.

EJEMPLO 44

(5R,6S)-3-(2-acetamidoetiltio)-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato sódico



25
30
Se agregan 18 mg de (5R,6S)-3-(2-acetamidoetiltio)-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo (e 58) al compartimiento catódico de una célula electroquímica de dos compartimientos divididos, tipo H, con un cátodo de mercurio y un ánodo de platino. La célula contiene como electrolito n-Bu₄NI 0,1M en dimetilformamida desgasificado. El volumen del catolito es alrededor

1 de 15 ml (se agregan unos 10 mg de ácido acético glacial) y
el volumen del anolito es alrededor de 8 ml. Se emplea un
potenciostato para fijar el potencial del cátodo en -1,9V
5 respecto al electrodo de calomelanos patrón y la corriente
inicial, alrededor de 56 mA, desciende a unos 15 mA al cabo
de unos 15 minutos. Se saca el cátodo de la célula y el di-
solvente se evapora a vacío. El residuo se recoge en 10 ml
de CH₂Cl₂ y se lava con 10 ml de agua. Se separa la fase
acuosa y se lava con CH₂Cl₂. La fase acuosa, que contiene la
10 sal de tetrabutilamonio correspondiente al compuesto (e 63)
se hace pasar por una columna de Amberlite IR 120 (forma Na)
(17 x 1 cm) y el eluato se reduce de volumen por evaporación
a vacío. El residuo se pasa por una columna de Biogel P-2 pa-
ra dar fracciones que contienen (5R,6S)-3-(2-acetamidoetil)-
15 6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato só-
dico (e 63) con una λ_{max} 298 nm.

Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de
este compuesto se determinaron utilizando un sustrato normali-
zado de agar DST + 10 % de sangre de caballo. Los resultados
20 están indicados a continuación.

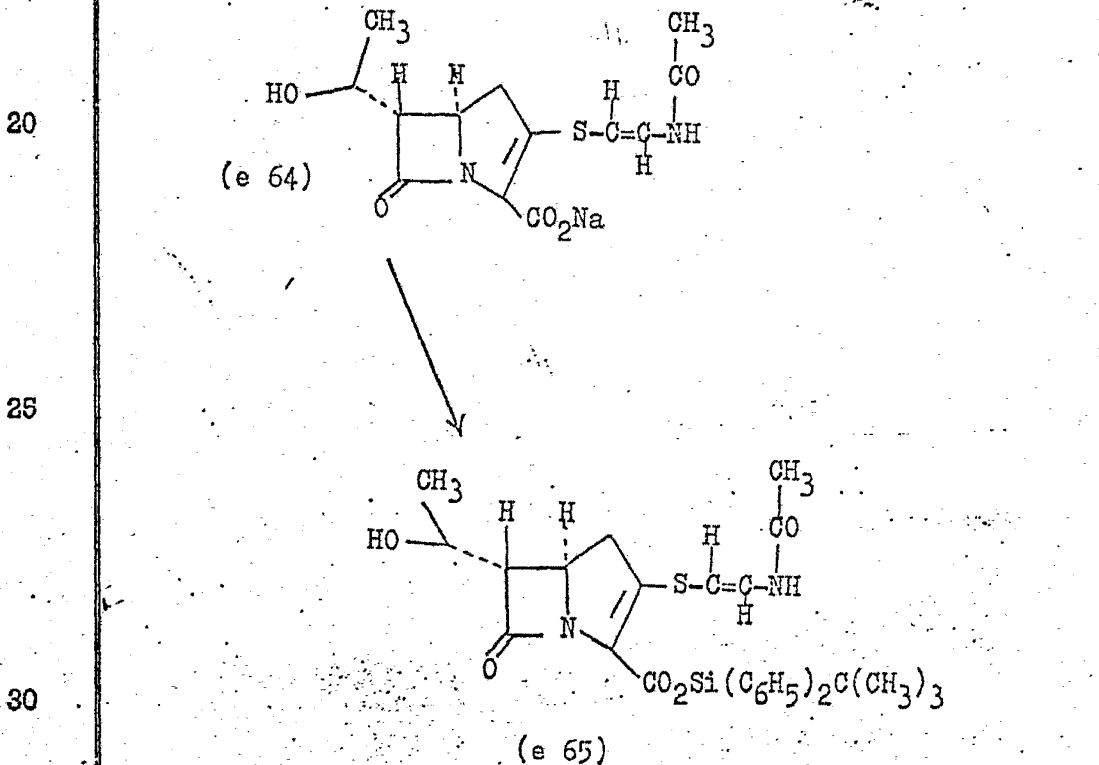
Organismo	CMI (μ g/ml)
Citrobacter freundii E8	2,5
Enterobacter cloacae N1	20
Escherichia coli O111	2,5
25 Escherichia coli JT 39	10
Klebsiella aerogenes A	1,2
Proteus mirabilis C977	10
Proteus morgani I580	40
Proteus rettgeri WM16	10
30 Proteus vulgaris W091	5,0

	<u>Organismo</u>	<u>CMI (μE/ml)</u>
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A	>40
	<i>Salmonella typhimurium</i> CT10	2,5
	<i>Serratia marcescens</i> US20	10
5	<i>Shigella sonnei</i> MB 11967	2,5
	<i>Bacillus subtilis</i> A	-
	<i>Staphylococcus aureus</i> Oxford	0,6
	<i>Staphylococcus aureus</i> Russell	0,6
	<i>Staphylococcus aureus</i> 1517	10
10	<i>Streptococcus faecalis</i> I	40
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> CN33	NG
	<i>Streptococcus pyogenes</i> CN10	0,1
	<i>E. coli</i> ESS	1,2

EJEMPLO 45

15 (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoetenil]tio]-6-[(1S)-1-hidroxietyl]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de ter-butil-

difenilsililo



1 Método I

Una mezcla de 50 mg de (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamido-
eteniltio]-6-[(S)-1-hidroxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-
hept-2-en-2-carboxilato sódico (e 64) (pureza 50 %) y 5 ml
5 de tetrahidrofurano seco conteniendo dos gotas de 15-corona-
5-corona-éter y tamices moleculares 3A se trata con 30 mg
de ter-butilclorodifenilsilano. Después de agitar a la tem-
peratura ambiente durante 20 horas, se evapora a vacío el
tetrahidrofurano y la mezcla se introduce en una columna de
10 g de gel de sílice y la columna se eluye con 10 ml de clo-
roformo seguido de una mezcla de cloroformo/etanol 4:1. Se
combinan las fracciones que contienen el éster y se evaporan
para dar 20 mg de (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-
15 [(S)-1-hidroxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-
carboxilato de ter-butildifenilsililo (e 65) en forma de
aceite. ν_{\max} (CH₂Cl₂): 1785, 1700, 1685, 1625 cm⁻¹. δ (CDCl₃)
1,13 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,27 (3H, d, J 6 Hz, CH₃CH), 1,77 (3H,
s, CH₃CO), 2,7-3,2 (2H, m, 4-CH₂), 3,22 (1H, m, se agudiza
a dd por intercambio con D₂O; J₁ aproximadamente 5 Hz, J₂
aproximadamente 3 Hz, 6-CH), 3,6 (1H, ancha, intercambia con
D₂O, OH), 3,9-4,3 (2H, m, 5-CH, 8-CH), 5,60 (1H, d, J 14 Hz
SCH=), 7,02 (1H, dd, J₁ 14 Hz, J₂ 10 Hz, d, J 14 Hz por in-
tercambio con D₂O, CH=CHNH), 7,3-7,8 (10H, Ar-H), 8,34 (1H,
d ancho, intercambio con D₂O, NH) ppm. El espectro UV presen-
25 ta un máximo a 328 nm aproximadamente.

30 Método II

Se agitan 50 mg de la sal sódica (e 64) (pureza 50%)
en 2 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) con 200 mg de tamices
moleculares 3A, durante tres cuartos de hora. Después se agre-
gan 50 mg de ter-butilclorodifenilsilano y la mezcla se agita

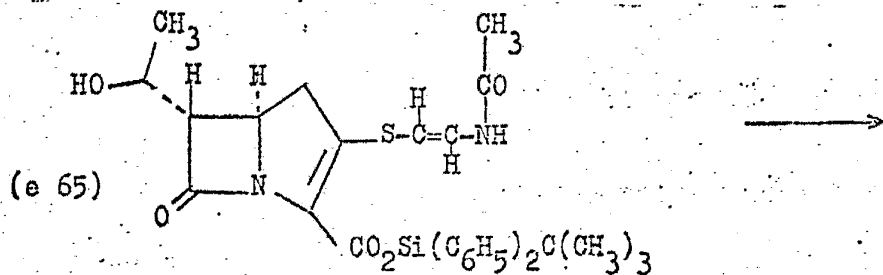
1 durante 15 minutos. La mayor parte de la dimetilformamida se
separa después por evaporación a vacío. Se agrega acetato
de etilo, se filtra la mezcla a través de Celite y la solu-
5 ción resultante se lava con solución acuosa diluida de bi-
carbonato sódico y después con agua. La capa de acetato de
etilo se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío
para dar el éster crudo. Por cromatografía sobre gel de sí-
lice se obtiene (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(1S)-
10 1-hidroxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxi-
lato de ter-butildifenilsililo puro (e 65).

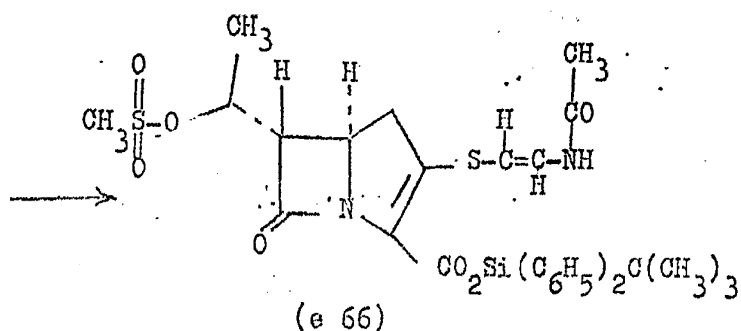
Método III

15 Se agitan 50 mg de la sal sódica (e 64) (pureza 50%)
en 3 ml de acetonitrilo con 150 mg de tamices moleculares
3A y dos gotas de 15-corona-5-corona-éter, durante 1 hora.
Se agregan alrededor de 40 mg de ter-butilclorodifenilsilano
y se continúa agitando durante 1 hora. La mezcla de
reacción se trata como en el Método I para dar 13 mg de
20 (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(1S)-1-hidroxietil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de ter-butil-
difenilsililo (e 65).

EJEMPLO 46

(5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(1S)-1-metilsulfo-
niloxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxila-
to de ter-butildifenilsililo





Se enfrían a -20°C 45 mg de (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(1S)-1-hidroxietyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato de ter-butildifenilsililo (e 65) en 1 ml de CH_2Cl_2 y se trata con 0,13 ml de una solución de trietilamina en CH_2Cl_2 (100 mg/ml), seguido de 0,11 ml de una solución de cloruro de metanosulfonilo en CH_2Cl_2 (100 mg/ml). La mezcla se agita mientras se mantiene la temperatura entre -20° y 0°C durante 6 horas. Después la mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con agua y después con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice (3-4 g, 230-400 mallas, ASTM) para dar 20 mg de (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(1S)-1-metilsulfoniloxyetyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de ter-butildifenilsililo (e 66). ν_{max} : 3440, 1785, 1700, 1685 (hombro), 1625 cm^{-1} . δ (CDCl_3): 1,12 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,54 (3H, d, J aproximadamente 6 Hz, CH_3CH), 1,84 (3H, s, COCH_3), 3,00 (5H, s superpuesto sobre m, CH_3SO_3 , 4- CH_2), 3,4-3,6 (1H, m, dd, J 3 y 5 Hz por intercambio con D_2O , 6- CH), 4,0-4,3 (1H, m, 5- CH), 4,9-5,3 (1H, m, 8- CH), 5,64 (1H, d, J 14 Hz, $\text{SCH}=\text{CH}$), 7,08 (1H, dd, J 14 y 10 Hz, d, J 14 Hz por intercambio con D_2O , CHNH), 7,2-7,8 (10H, m, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 7,90 (1H, d, J 10 Hz, intercambia con D_2O , NH) ppm.

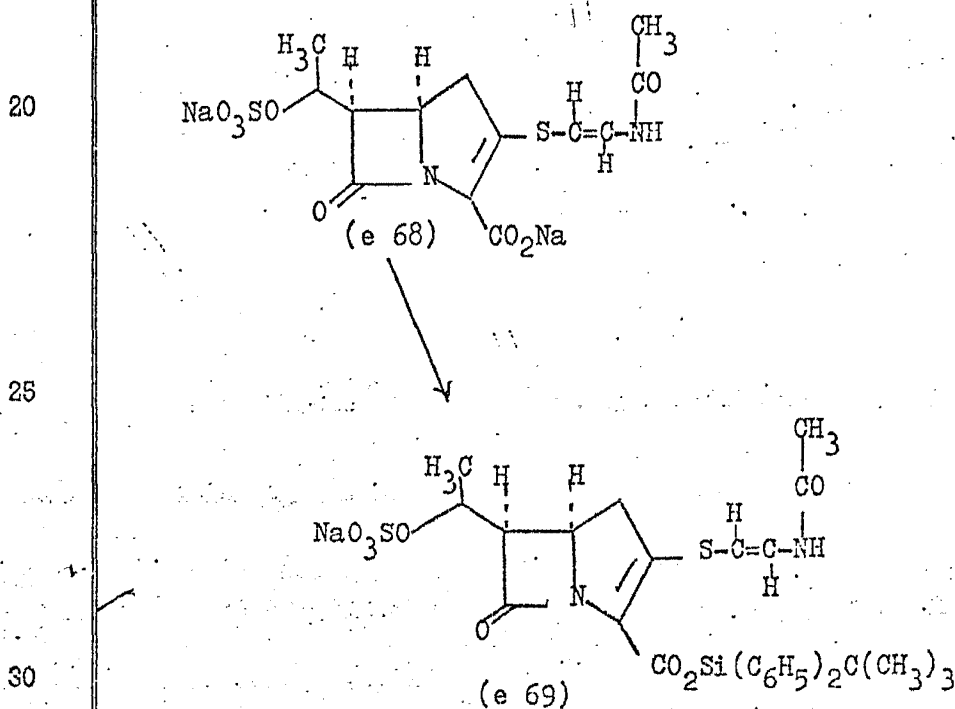
1 δ (CDCl₃ + D₂O): 1,11 [9H, s C(CH₃)₃], 1,85 (3H, s, CH₃CO),
2,05 (3H, d, J aproximadamente 7 Hz, CH₃CH), 3,7-3,3 (2H,
5 m, 4-CH₂), 4,4-4,7 (1H, m, 5-CH), 5,65 (1H, d, J. 14 Hz,
SCH=CH), 5,83 (1H, q ensanchado, J aproximadamente 7 Hz,
CH₃CH), 7,00 (1H, d, J 14 Hz, CHNH), 7,2-7,8 (10H, m, Ar-H).

Método II

Se preparan 150 mg del mesilato (e 66) a partir de
290 mg del hidroxido-derivado como se ha descrito en el Ejem-
plo 46 y se convierte en el etiliden-derivado como en el
10 Método I. Por cromatografía sobre 8 g de gel de sílice
(230-400 mallas, ASTM), utilizando un gradiente de elución
desde 50 % acetato de etilo/ciclohexano hasta acetato de
etilo puro, se obtienen 21 mg del etiliden-derivado (e 67).

EJEMPLO 48

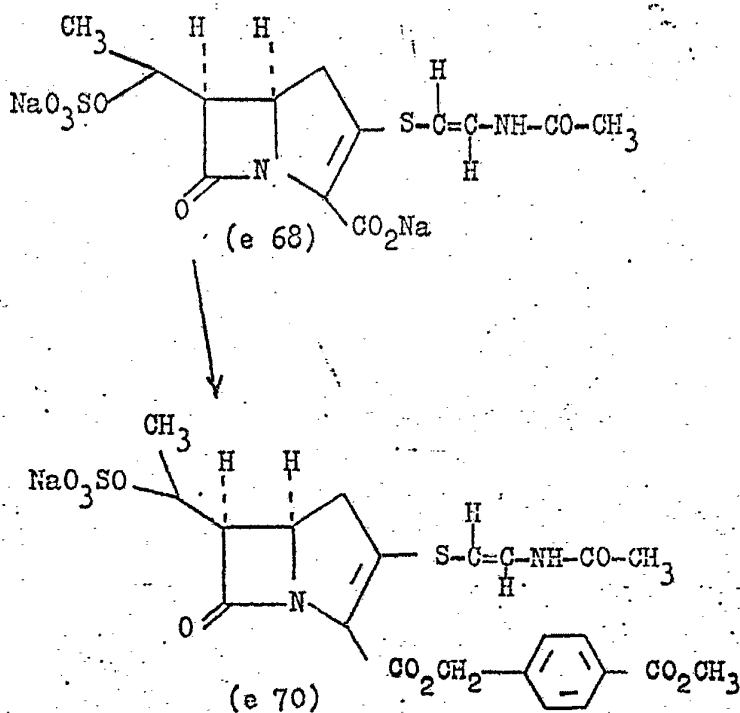
15 (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetniltio]-6-[sodio (S)-1-sulfona-
tooxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato
de ter-butildifenilsililo



1 Se tratan 200 mg de la sal disódica (e 68) en 2 ml de
N,N-dimetilformamida (DMF) con 133 mg de ter-butilclorodi-
fenilsilano en 1 ml de DMF. Al cabo de 30 minutos, se evapo-
5 ra a vacío la DMF y el residuo se carga en una columna de
gel de sílice (18 g) y se eluye con $\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (3:2). Se
combinan las fracciones relevantes y se evaporan a vacío,
se agrega tolueno al residuo y se evapora para dar 40 mg de
10 (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[sodio (S)-1-sulfona-
tooxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato
de ter-butildifenilsililo (e 69) en forma sólida. ν_{max} (KBr):
1770, 1670, 1520 cm^{-1} . λ_{max} (EtOH): 328 (13.200); 218
(26.000) nm.

EJEMPLO 49

15 Sal sódica de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(1S)-
1-hidroxisulfoniloxietil]-2-p-metoxicarbonilbenciloxicarbo-
nil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno

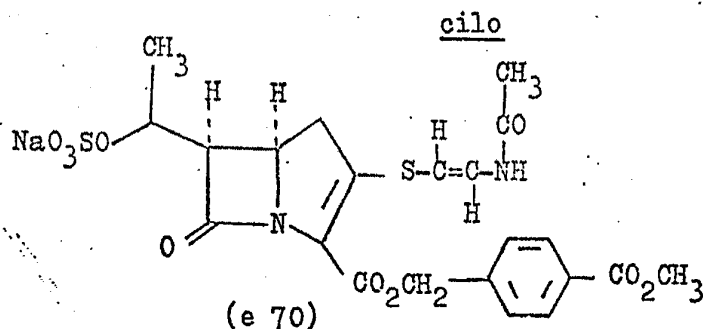


30

1 Se tratan 3,50 g de la sal disódica (e 68) en 30 ml
de N,N-dimetilformamida (DMF) con 5,5 g (tres equivalentes)
de 4-bromometilbenzoato de metilo. Al cabo de 2,5 horas se
5 separa la DMF a vacío y el residuo se suspende en 100 ml de
cloroformo y se carga en una columna de gel de sílice (90 g).
Después la columna se eluye con mezclas de cloroformo/eta-
nol: 65:35 (400 ml), 60:40 (400 ml) y finalmente 40:60. Se
combinan las fracciones que contienen el éster y los disol-
ventes se separan a vacío para dar 2,5 g de la sal sódica
10 de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(1S)-1-hidroxisul-
foniloxietil]-2-p-metoxicarbonilbenciloxicarbonil-7-oxo-
1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 70). ν_{\max} (KBr): 1770,
1715-1690, 1620, 1280 cm^{-1} . El espectro de absorción ultra-
violeta presenta máximos a 323 y 233-nm.

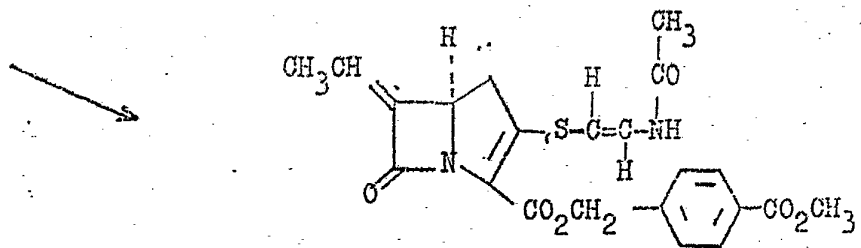
15 EJEMPLO 50

3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(EZ)-etiliden-7-oxo-1-azabi-
ciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilben-



25

30



Método I

Se enfrían a unos 4° (baño de hielo) 340 mg de la sal
 sódica de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(1S)-1-hi-
 droxisulfoniloetil]-2-p-metoxicarbonilbenciloxicarbonil-7-
 oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno (e 70) en 6 ml de DMF y 6 ml de THF,
 Se agregan unos 300 mg de tamices moleculares 3A y la mezcla se agita du-
 rante 15 minutos. Se añaden 109 mg de hidruro potásico (dispersión al
 24% en aceite) en suspensión en 2 ml de THF y la mezcla se
 agita durante 12 minutos má s. Se añaden
 acetato de etilo y salmuera diluída y se separan las capas.
 La capa de acetato de etilo se lava tres veces con agua y
 después con salmuera y se seca sobre sulfato magnésico y se
 evapora a vacío. El residuo se cromatografía sobre 18 g de
 gel de sílice, eluyendo con 10 ml de diclorometano, después
 con 100 ml de acetato de etilo y después con acetato de eti-
 lo que contiene un 4 % de etanol, para dar 17 mg de 3-[(E)-
 2-acetamidoeteniltio]-6-(E,Z)etiliden-7-oxo-1-azabicyclo-
 [3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo
 (e 71). λ_{max} (EtOH): 310 (12.900), 231 (36.800) nm.
 ν_{max} (CH₂Cl₂): 1765, 1715, 1700, 1620 cm⁻¹. (M⁺ m/e
 442, 1185. C₂₂H₂₂N₂O₆S requiere: m/e 442, 1196). El espectro
 de RMN indica que el producto es una mezcla de isómeros E y
 Z-etilideno.

Método II

Se enfrían en un baño de hielo 560 mg del éster
 (e 70) en 10 ml de DMF seca y 10 ml de THF seco y se agita

1 con tamices moleculares 3A. Después la mezcla enfriada se
trata con 38 mg de hidruro sódico (dispersión al 50 % en
aceite) suspendidos en 2 ml de THF seco. La mezcla se agita
5 durante 2,75 horas. Se agregan unos 150 ml de acetato de
etilo, 50 ml de salmuera saturada y 50 ml de agua y la mez-
cla se trata por una vía similar a la del Método I para dar
71 mg del etiliden-derivado (e 71).

Método III

10 Se tratan 100 mg del éster (e 70) en 10 ml de agua
con un equivalente de cloruro de bencildimetil-n-hexadecil-
amonio en 10 ml de diclorometano. Después de sacudir se se-
para la capa de CH_2Cl_2 , se seca sobre sulfato magnésico y
se evapora a sequedad para dar la sal de amonio monocuater-
15 nario del éster. Este se recoge en 4 ml de diclorometano y
se trata con 0,2 ml de una solución de tetrametilguanidina
en CH_2Cl_2 (100 mg/ml). La mezcla se agita en frío (baño de
hielo) durante 15 minutos y después a la temperatura ambien-
te. Al cabo de 2,5 horas, se agregan otros 0,2 ml de la so-
20 lución de tetrametilguanidina y se continúa agitando duran-
te 1 hora más. La mezcla de reacción se trata lavándola con
agua, secando sobre sulfato magnésico la solución en CH_2Cl_2 ,
evaporando y cromatografiando como en el Método I para dar
25 18 mg del etiliden-derivado (e 71).

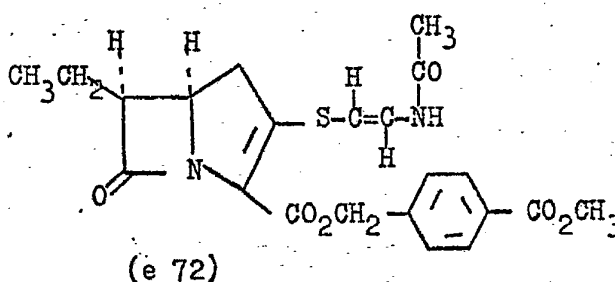
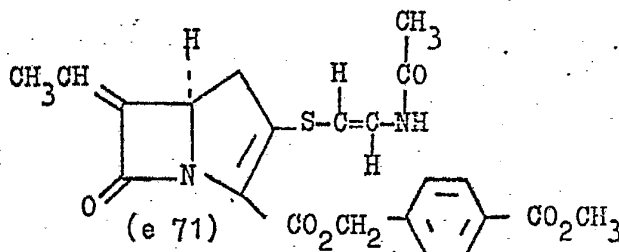
Método IV

Se calientan a 70°C , 500 mg del éster (e 70) en 7 ml
de DMF, en presencia de 750 mg de K_2CO_3 en polvo. Al cabo
de 4 horas, la cromatografía en capa fina indica que la
reacción es casi completa. Se añaden 50 ml de acetato de
30 etilo y 20 ml de agua y, después de separar, la capa acuosa

1 se extrae de nuevo con acetato de etilo. Se combinan las ca-
pas de acetato de etilo, se lavan tres veces con 20 ml de
agua y una vez con 10 ml de salmuera, se secan sobre sulfato
5 de sílice de forma similar a la descrita en el Método I para
dar 67 mg del etiliden-derivado (e 71).

EJEMPLO 51

(5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabici-
10 clo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonil-
bencilo



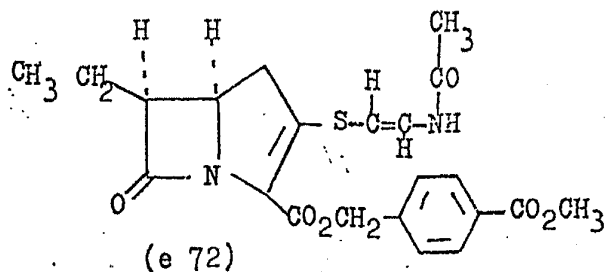
Se hidrogenan a la presión atmosférica 107 mg de
(5R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(E,Z)-etiliden-7-oxo-1-
azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbo-
nilbencilo (e 71) en 25 ml de acetato de etilo, sobre 150 mg
30 de PtO₂, durante 3 horas. Después se agregan 60 mg más de

1 PtO₂ y se continúa hidrogenando durante 18 horas más. El ca-
talizador se separa por filtración, se evapora el acetato
de etilo y el residuo se cromatografía en 6 g de gel de sí-
lice, eluyendo con acetato de etilo para dar 13,8 mg de (5R,
5 6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo
(e 72). ν_{\max} (CH₂Cl₂): 1787, 1720, 1710 (hombro), 1625 cm⁻¹.
 δ (CDCl₃): 0,98 (3H, t, J 7 Hz, CH₃CH₂), 1,5-1,9 (2H, m,
CH₃CH₂CH), 2,03 (3H, s, CH₃CO), 2,90 (2H, d, J 9 Hz, 4-CH₂),
10 3,4-3,7 (1H, m, 6-CH), 3,87 (3H, s, CH₃O), 4,0-4,4 (1H, dt,
J 6 y 9 Hz, 5-CH), 5,20 y 5,40 (2H, ABq, J 16 Hz, CO₂CH₂),
5,88 (1H, d, J 15 Hz, S.CH=CH), 7,21 (1H, dd, J 15 y 10 Hz,
CH=CH.NH), 7,49 y 8,00 (cada 2H, d, J 8 Hz, C₆H₄), 7,86 (1H,
15 d ancho, J 10 Hz, CH.NH). El espectro UV presenta picos a
325 y 236 nm. El espectro de RMN indica que también hay pre-
sentes trazas del isómero 5R,6R.

EJEMPLO 52

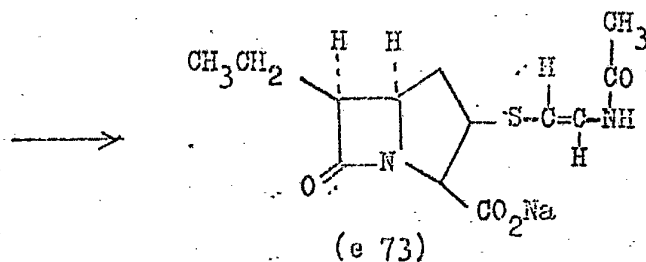
(5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo-
clo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato sódico

20



25

30



10

15

20

25

30

Se agregan 64 mg de (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-metoxicarbonilbencilo (e 72) en solución en $(n-C_4H_9)_4NBF_4$ 0,1M en DMF seca al compartimiento catódico de una célula electroquímica cilíndrica dividida, con un cátodo de mercurio y un ánodo de platino. El volumen del electrolito en el compartimiento catódico es alrededor de 25 ml y en el compartimiento anódico alrededor de 10 ml. Se agregan 12 mg de ácido acético al compartimiento catódico y 250 mg de etanol al compartimiento anódico. La célula se desgasifica haciendo pasar argón durante 30 minutos. Se conecta el potencióstato para mantener el potencial del cátodo en -1,9V frente al electrodo de calomelanos patrón. La corriente inicial (40 mA) desciende a unos 5 mA al cabo de 25 minutos. El disolvente se expulsa del catolito por evaporación a vacío y el aceite residual se recoge en 20 ml de CH_2Cl_2 y se extrae con 15 ml de agua conteniendo 100 mg de tetrafluoborato sódico. El extracto acuoso se lava con CH_2Cl_2 y después se pasa por una columna de Amberlite IR 120 (1 x 20 cm) en la forma sódica. El volumen del eluato se reduce a unos 5 ml por evaporación a vacío y se carga en una columna de Biogel P-2 (18 x 3 cm). Por elución con agua se obtienen fracciones que contienen (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato sódico (e 73) λ_{max} 308 nm.

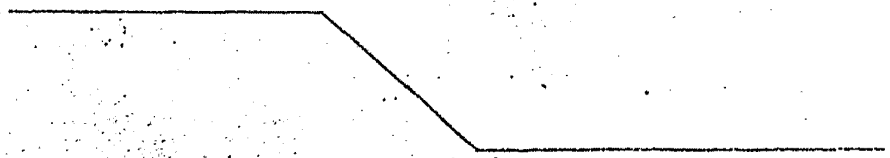
1

Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de este compuesto se determinan utilizando un substrato patrón de agar DST + 10 % de sangre de caballo. Los resultados están indicados a continuación.

5

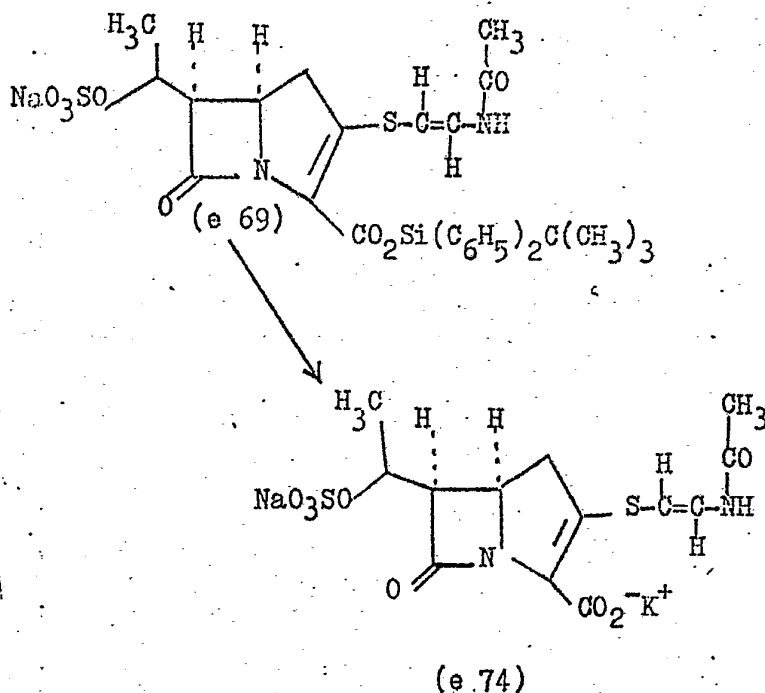
<u>Organismo</u>	<u>CMI (µg/ml)</u>
Citrobacter freundii E8	2,5
Enterobacter cloacae N1	2,5
Escherichia coli O111	2,5
Escherichia coli JT 39	10
10 Klebsiella aerogenes A	2,5
Proteus mirabilis C977	10
Proteus morgani I580	5,0
Proteus rettgeri WM16	10
Proteus vulgaris W091	10
15 Pseudomonas aeruginosa A	>40
Salmonella typhimurium CT10	1,2
Serratia marcescens US20	5,0
Shigella sonnei MB 11967	2,5
Bacillus subtilis A	1,2
20 Staphylococcus aureus Oxford	0,6
Staphylococcus aureus Russell	2,5
Staphylococcus aureus 1517	>40
Streptococcus faecalis I	40
Streptococcus pneumoniae CN33	≤ 0,1
25 Streptococcus pyogenes CN10	NG
E. coli ESS	0,3

30



EJEMPLO 53

Escisión del agrupamiento éster ter-butildifenilsilílico



Método I

Se tratan 17,8 mg de (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeterniltio]-6-[sodio (S)-1-sulfonatooxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de ter-butildifenilsililo (e 69) en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida con unos pocos cristales de 18-corona-6-corona-éter, seguido de 3 mg de fluoruro potásico anhidro. Al cabo de 5 horas, se separa el disolvente a vacío y se agregan al residuo 2 ml de acetato de etilo y 2 ml de agua. Después de repartir, la capa acuosa se carga en Biogel P-2 (columna de 13 x 2,3 cm) y se eluye con agua desionizada cuyo pH se ha ajustado a 7 por adición de una solución de bicarbonato sódico muy diluída. Se combinan las fracciones que contienen la sal y se evaporan a vacío hasta volumen reducido, se agrega etanol y se evapora a vacío (3 veces), después se agrega tolueno y se evapora

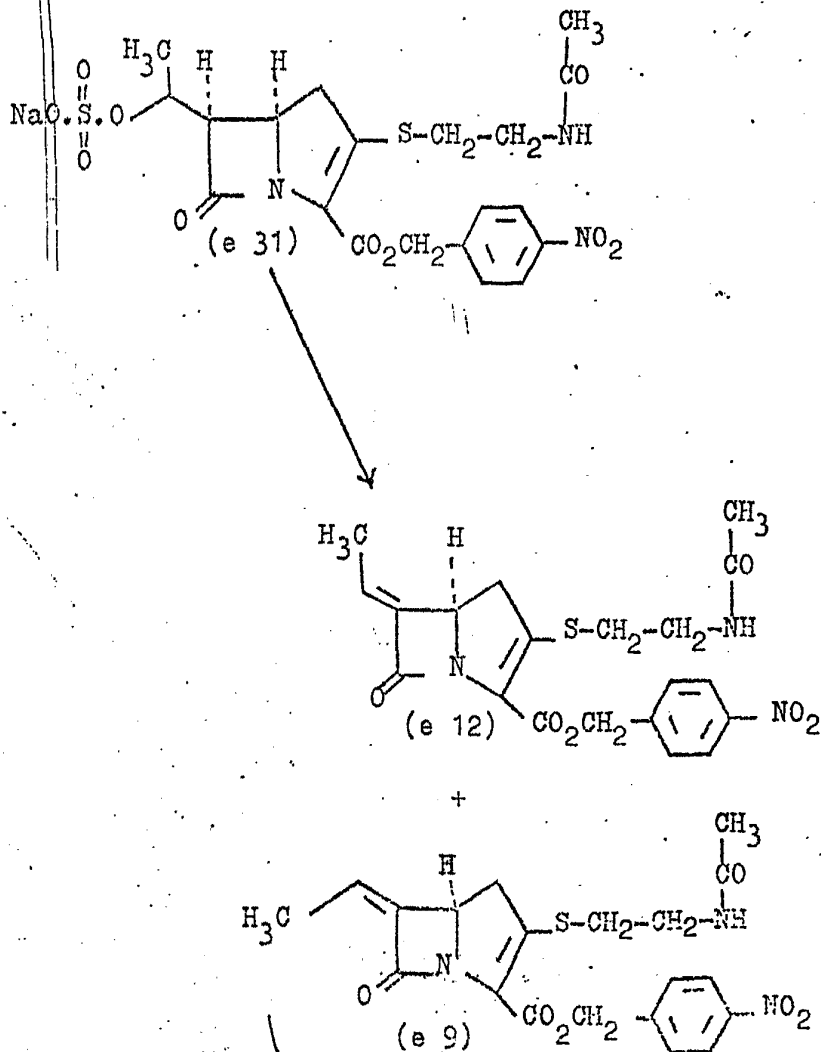
1 a vacío para dar 3 mg de la disal (e 74) en forma sólida.

Método II

Se disuelve el éster (e 69) en agua. Por cromatografía de líquidos a alta presión de la solución [columna Waters C₁₈ Microbondapack, eluyendo con NH₄H₂PO₄ acuoso (5,75 g/l) con 5 % de CH₃CN, pH ajustado a 6,8 con NH₄OH] se demuestra que se ha producido la hidrólisis del éster.

EJEMPLO 54

(5R,6E)-3-(2-acetamidoetil)tio-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo y (5R,6Z)-3-(2-acetamidoetil)tio-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo

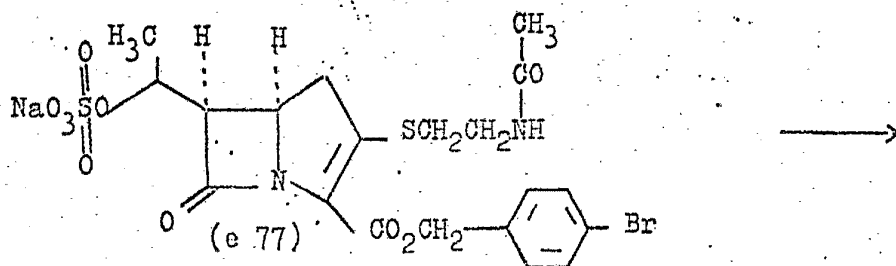


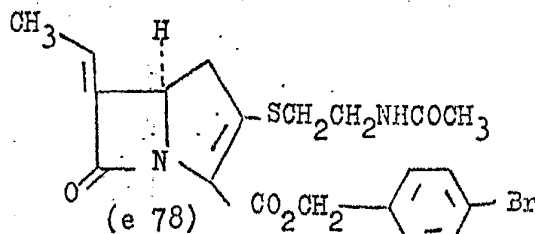
1 Una solución de 0,8 g de la monosal del monoéster
(e 31) (pureza 80 %) en 50 ml de agua se sacude con una solu-
ción de 0,46 g de cloruro de cetilbencildimetilamonio en
50 ml de cloroformo. La capa acuosa se reextrae con 10 ml de
5 cloroformo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre
sulfato magnésico y se evaporan a vacío.

La sal de amonio cuaternario resultante se disuel-
ve en 50 ml de diclorometano y la solución se enfría a -30° .
Se agregan 0,25 g de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU)
10 a la solución que después se mantiene a 0° durante 4,5 horas.
Después la solución se lava con salmuera y se seca sobre sul-
fato magnésico. Por evaporación de la solución a vacío se ob-
tiene una goma que se cromatografía en gel de sílice emplean-
do acetato de etilo seguido de 20 % de etanol en acetato de
15 etilo para eluir, obteniéndose 0,103 g de una mezcla de los
E- y Z-etiliden-derivados (e 12) y (e 9) (alrededor de 1:1).
 ν_{\max} (KBr): 1765, 1700, 1655 y 1635 cm^{-1} .

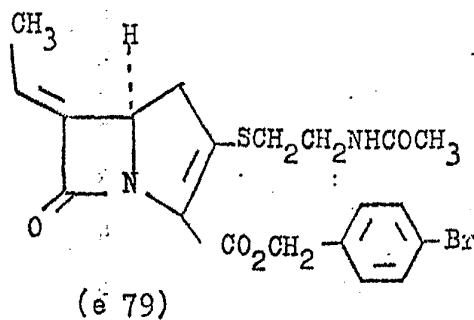
EJEMPLO 55

20 (5R,6Z)-3-(2-acetamidoetiltilio)-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-bromobencilo y (5R,6E)-3-
(2-acetamidoetiltilio)-6-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-
hept-2-en-2-carboxilato de p-bromobencilo





+

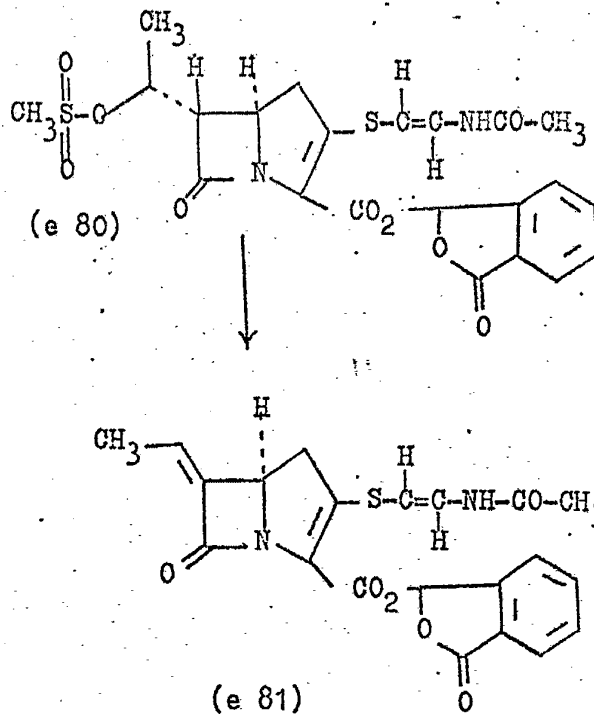


Se sacude una solución de 1,15 g del monoéster (e 77) (pureza 60 % aproximadamente) en 30 ml de agua con una solución de 0,39 g de cloruro de cetilbencildimetilamonio en 30 ml de diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar 881 mg de una espuma. El producto se disuelve en 25 ml de diclorometano y a la solución enfriada (0°) se agregan 0,202 g de DBU. Después de permanecer a 0° durante 4 horas, la solución se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a vacío. Por cromatografía del residuo sobre gel de sílice, empleando CHCl₃ puro y graduando hasta 10 % de etanol en CHCl₃ para eluir, se obtienen 81 mg de los ésteres del título (e 78 y e 79) en forma de mezcla de isómeros Z y E (aproximadamente 1:1). ν_{\max} (CHCl₃): 3460, 1770, 1700

1 y 1670 cm^{-1} . δ (CDCl_3): 1,81 y 2,04 (total 3H, cada d, J 7 Hz, CH_3CH para los isómeros E y Z, respectivamente) 1,94 (3H, s, CH_3CO), 2,80-3,55 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ y 4- CH_2), 4,70 (1H, m, 5- CH), 5,12 y 5,33 (cada 1H, d, J 13 Hz, CO_2CH_2), 5,95 (aproximadamente 0,5H, q ancho, J 7 Hz, CH_3CH para el isómero Z), aproximadamente 6,25 (1H, ancha, NH), 6,40 (aproximadamente 0,5H, qd; J 7 y 1 Hz, CH_3CH para el isómero E) y 7,25-7,55 (4H, m, C_6H_4).

EJEMPLO 56

10 (5R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(Z)-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de ftalidilo



25

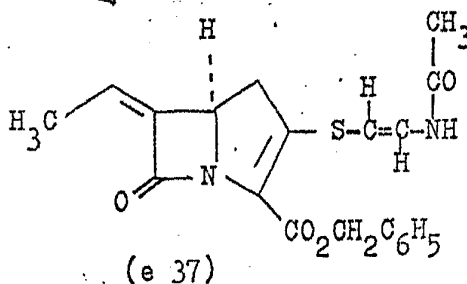
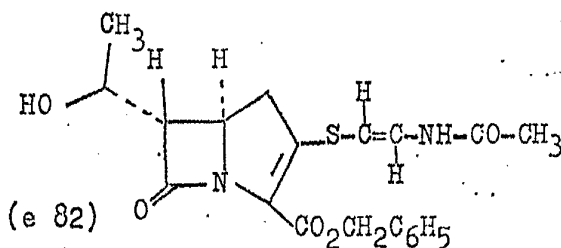
Se agita fuertemente una solución de 350 mg del mesilato (e 80) en 5 ml de dimetilformamida con 277 mg de carbonato potásico anhidro, durante 1 hora. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice empleando un gradiente de elución de CHCl_3

30

a 10 % de etanol en CHCl_3 para eluir. El éster etiliden-ftalidílico se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (110 mg). λ_{max} (EtOH): 336, 272 y 229 nm. ν_{max} (KBr): 1760-1785 (ancha), 1700 y 1620 cm^{-1} . δ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: aproximadamente 1,95 (6H, ancha, CH_3CH y CH_3CO), aproximadamente 3,1 (2H, m, 4- CH_2), 4,66 (1H, t ancho J 9 Hz, 5- CH), 5,86 (1H, d; J 14 Hz, = CHS), 6,10 (1H, q ancho, J 7 Hz, CH_3CH), aproximadamente 6,85-7,25 (1H, m, = CHN), aproximadamente 7,57-8,00 (5H, m, protones ftalidílicos).

EJEMPLO 57

(5R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(Z)-etiliden-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo

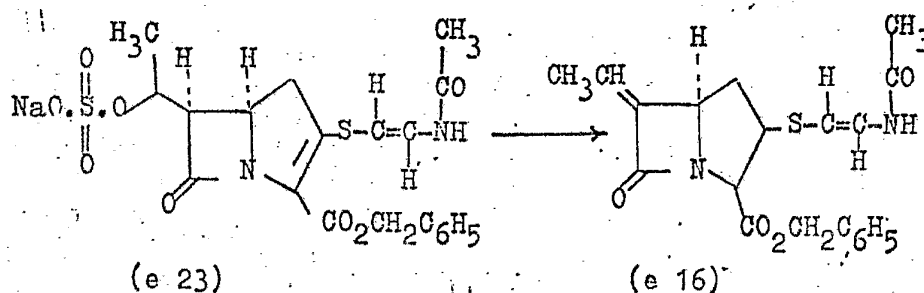


Se disuelven 50 mg del éster (e 82) en 3 ml de tetrahidrofurano y se agregan 49 mg de trifenilfosfina (Ph_3P). La solución se enfría a 0° y se añaden con agitación 32 mg de azodicarboxilato de dietilo (ADDE). La solución se deja calentar a la temperatura ambiente y se continúa agitando

1 durante 1 hora, después de lo cual se agregan 50 mg más de
(C₆H₅)₃P y 32 mg de ADDE. Después de 15 minutos más, la so-
lución se evapora y el residuo se reparte en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca
5 sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío y el residuo
se cromatografía en gel de sílice empleando un gradiente de
elución de CHCl₃ a 10 % de etanol en CHCl₃. Se obtienen
28 mg del isómero (Z) (e 37) en forma de espuma. ν_{max} (CHCl₃):
1765, 1700 y 1625 cm⁻¹.

10 EJEMPLO 58

(5R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabi-
ciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo



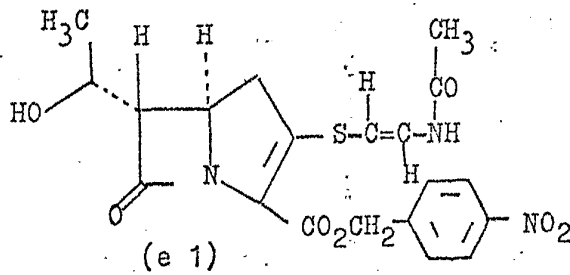
20 Una solución de 1,17 g del éster bencilico (e 23) en
50 ml de agua se sacude con una solución de 0,9 g de cloru-
ro de cetilbencildimetilamonio en 50 ml de diclorometano.
La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapo-
ra a vacío para dar 1,8 g de la sal de amonio cuaternario
25 en forma de espuma. La sal se disuelve en 40 ml de dicloro-
metano y la solución se enfría a 0° antes de agregar 0,6 g
de DBU. Al cabo de 4 horas a 0°, la solución se lava con
salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico
y se evapora a vacío. Por cromatografía en gel de sílice,
30 utilizando un gradiente de elución desde acetato de etilo/

1 éter de petróleo 4:1 hasta acetato de etilo, se obtienen
0,345 g de una mezcla de isómeros E y Z del etiliden-deriva
do (e 16).

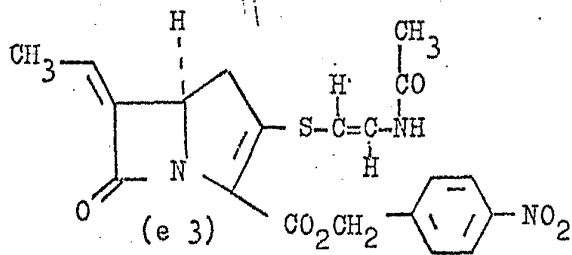
EJEMPLO 59

5 (5R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etiliden-7-oxo-1-azabi-
ciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitro-
bencilo

10

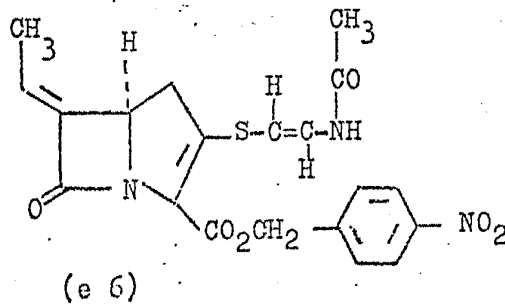


15



20

25

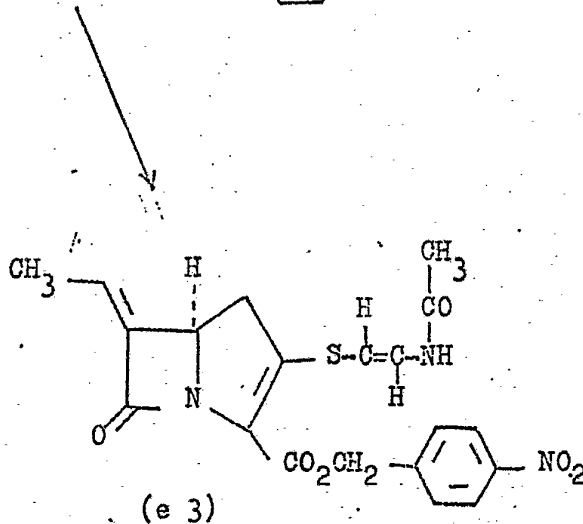
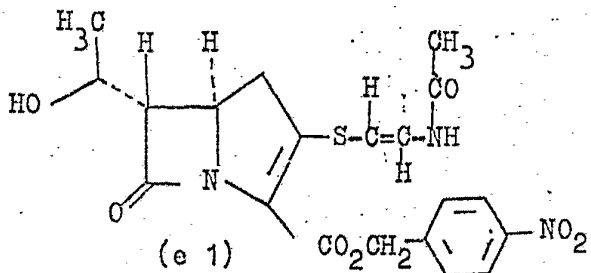


30

1 A una suspensión de 50 mg del éster (e 1) en 2 ml de
tetrahidrofurano se agregan 45 mg de tri-n-butilfosfina. Se
añaden con agitación 39 mg de azodicarboxilato de dietilo y
se continúa agitando hasta que todo el material ha pasado a
5 solución (5 minutos). La solución se diluye con acetato de
etilo y agua y la capa orgánica se lava dos veces con agua y
una vez con salmuera. Por evaporación de la solución orgánica
seccada sobre sulfato magnésico se obtiene un producto que
se cromatografía en gel de sílice empleando un gradiente de
10 elución de 20 % de petróleo en acetato de etilo a acetato de
etilo. Se obtienen 31 mg de una mezcla de los isómeros (E)
y (Z) del etiliden-derivado (e 6 y e 3) (alrededor de 2:3).

EJEMPLO 60

15 (5R)-3-[(E)-2-acetamidoetenil]tio]-6-(Z)-etiliden-7-oxo-1-aza-
biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo



1

5

10

15

20

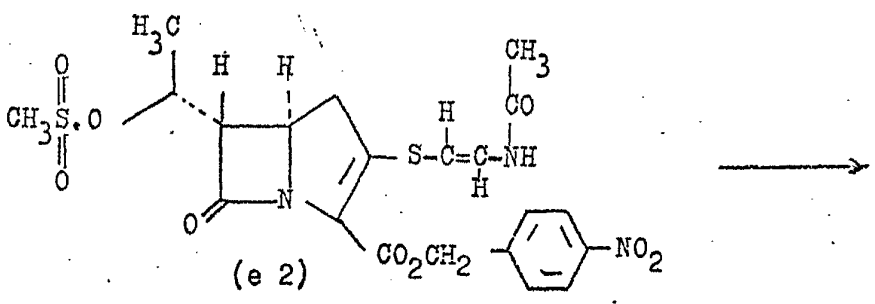
25

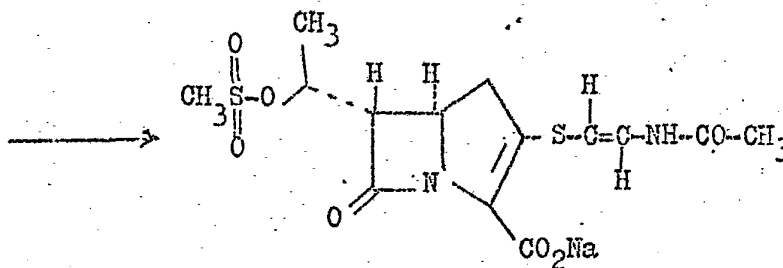
30

A una suspensión de 1 g del éster (e 1) en 30 ml de tetrahidrofurano se añaden 1,17 g de trifenilfosfina. La mezcla se enfría a 0° y se le añade gota a gota y agitando una solución de 0,78 g de azodicarboxilato de dietilo (ADDE) en 5 ml de tetrahidrofurano. La solución se deja calentar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se enfría de nuevo a 0° y se añaden otros 0,3 g de (C₆H₅)₃P y 0,2 g de ADDE. Después de otros 10 minutos a la temperatura ambiente, la solución se evapora a vacío y el residuo se reparte en 70 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La fase orgánica se lava con 50 ml de agua y 30 ml de salmuera, después se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío. El producto se cromatografía en gel de sílice empleando un gradiente de elución desde 20% de éter de petróleo en acetato de etilo hasta 5% de etanol en acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto se combinan y concentran a vacío. Por cristalización en acetato de etilo/éter se obtienen 0,81 g del isómero (Z) (e 3) en forma de sólido amarillo pálido.

EJEMPLO 61

(5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidosteniltio]-6-[(S)-1-metil-sulfonil-oxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-carboxilato sódico





(e 83)

Una solución de 50 mg del mesilato (e 2) en 2 ml de dioxano acuoso al 40 % se agrega a una mezcla de 75 mg de paladio al 5 % en carbón y 5 ml de dioxano acuoso al 40 % que ha sido previamente pre-hidrogenada durante media hora. Después se prosigue la hidrogenación de la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica. Se filtra la mezcla a través de Celite y se añaden 9 mg de bicarbonato sódico. La solución se concentra a vacío y la capa acuosa se lava tres veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo. La solución acuosa se cromatografía sobre Biogel P-2 empleando agua como eluyente. Las fracciones que contienen un cromóforo UV a λ_{\max} 305 nm se combinan y evaporan, empleando etanol para destilar azeotrópicamente el agua y tolueno para destilar azeotrópicamente el etanol, obteniéndose 31 mg de la sal del título (e 83) en forma de sólido de color crema. λ_{\max} (H₂O): 305 y 228 nm. ν_{\max} (KBr): 1765, 1670 y 1620 cm⁻¹.

1

5

15

20

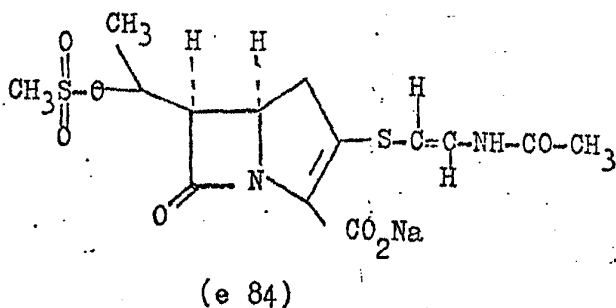
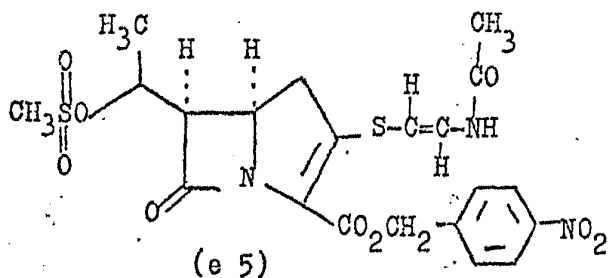
25

30

EJEMPLO 62

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-metilsulfonil-oxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato só-

dico



20

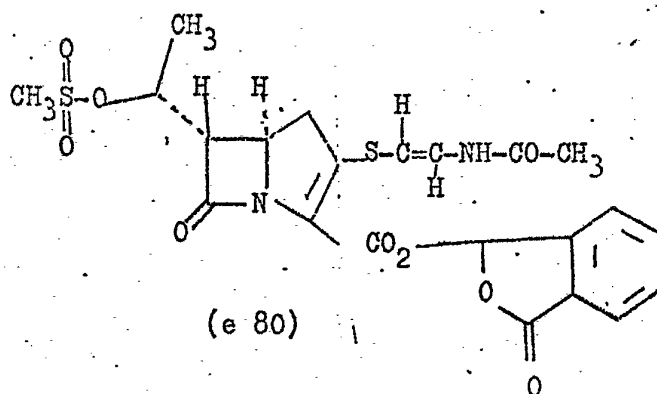
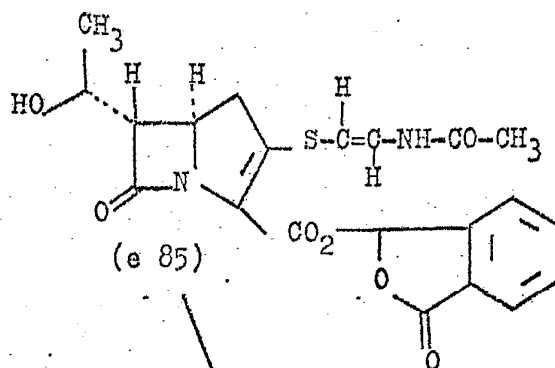
25

Se hidrogenolizan 90 mg del éster (e 5) como se ha descrito en el Ejemplo 61, empleando 100 mg de paladio al 5 % en carbón y 10 ml de dioxano acuoso al 40 %. Se obtiene la sal del título (e 84) en solución acuosa después de cromatografiar sobre Biogel P-2. Esta solución se divide en dos partes iguales; una de estas partes se evapora a vacío como en el Ejemplo 61 para dar 14 mg de la sal (e 84) en forma sólida amorfa. λ_{\max} (H₂O): 306 y 228 nm.

ν_{\max} (KBr): 1750, 1670 y 1615 nm.

EJEMPLO 63

(5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-metilsulfonil-
oxietil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato
de ftalidilo



15

20

25

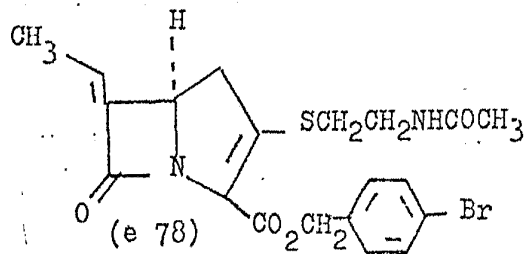
30

Se agregan 34 mg de trietilamina a una suspensión de 50 mg del éster (e 85) en 2 ml de cloruro de metileno. La mezcla se enfría a -5° antes de añadir una solución de 25,7 mg de cloruro de mesilo en 0,87 ml de cloruro de metileno, gota a gota a lo largo de 2 minutos. Se continúa agitando a -5° hasta que el éster inicial se ha disuelto por completo (10 minutos) y después se agrega una nueva cantidad (15 ml) de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con 20 ml de agua fría, dos veces con 15 ml de tampón de fosfato frío a pH 3 y una vez con 20 ml de una solución acuosa fría de bicarbonato sódico. Después se seca sobre

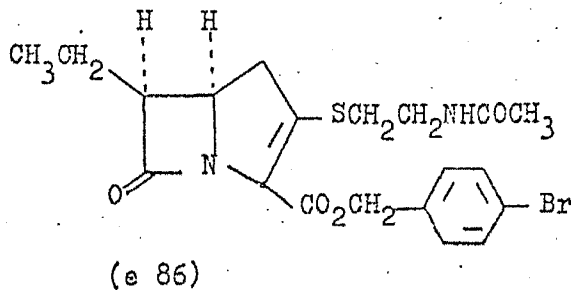
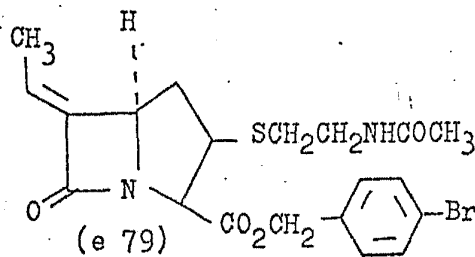
1 sulfato magnésico y se evapora a vacío. Por trituración del
residuo con éter se obtienen 32 mg del mesilato (e 80) en
forma de sólido amarillo. λ_{\max} (C₂H₅OH): 332 (12.450) y
230 nm (20.800). ν_{\max} (CHCl₃): 1785, 1705 y 1625 cm⁻¹.

5 EJEMPLO 64

(5R,6S)-3-(2-acetamidoetiltio)-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-bromo-
bencilo



15 +

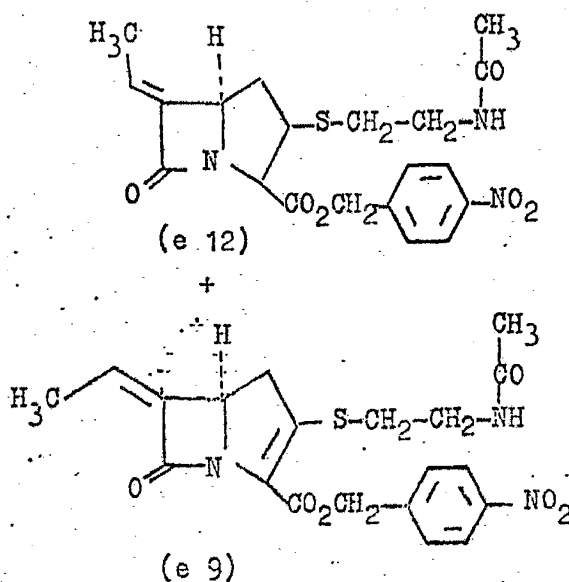


Una solución de 80 mg de los Z- y E-etiliden-derivados (e 78 y e 79) en 10 ml de acetato de etilo se hidrogena a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente en presencia de 80 mg de catalizador de óxido de platino, durante 23 horas. La mezcla se filtra a través de Celite y la solución se concentra a vacío. El producto se cromatografía en una columna corta de sílice empleando acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 17 mg del derivado (5R,6S) (e 86) en forma de goma. λ_{\max} (EtOH): 316 nm. ν_{\max} (CHCl₃): 3460, 1780 y 1700-1670 (ancho) cm⁻¹. δ (CDCl₃): 1,03 (3H, t, J 7 Hz, CH₃CH₂), aproximadamente 1,67 (2H, m, CH₂CH₃), 1,97 (3H, s, CH₃CO), aproximadamente 2,8-3,7 (7H, m, SCH₂CH₂N, 4-CH₂ y 6-CH), 4,25 (1H, dt, J 6 y 9 Hz, 5-CH), 5,09 y 5,30 (cada 1H, d, J 14 Hz, CO₂CH₂), 5,90 (1H, ancho, NH), 7,28 y 7,47 (cada 2H, d, J 9 Hz, C₆H₄). [M⁺, 466 (+468)].

El producto contenía trazas del correspondiente isómero (5R,6R).

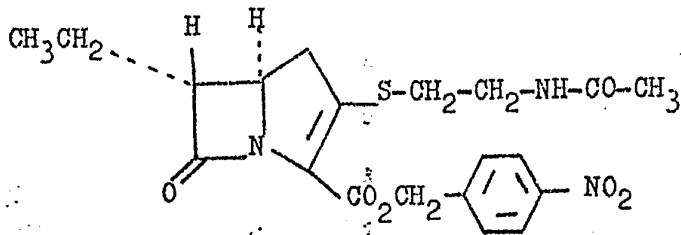
EJEMPLO 65

(5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltilio)-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo



1

5



10

(e 87)

15

Se suspenden 200 mg de una mezcla de los E- y Z-eti-
liden-derivados (e 12 y e 9) en 10 ml de tetrahidrofurano
y se agrega agua (alrededor de 1 ml) hasta que se forma una
solución. La solución se enfría en un baño de hielo y sal
y se agregan con agitación 70 mg de NaBH₄. Al cabo de 30 mi-
nutos, se añaden 50 ml de acetato de etilo y la solución se
lava con agua y salmuera antes de secarla con sulfato magné-
sico y evaporar el disolvente a vacío.

20

El producto se cromatografía en gel de sílice, emplean-
do un gradiente de elución desde acetato de etilo hasta
10 % de etanol en acetato de etilo, para dar 60 mg del com-
puesto del título (e 87) en forma de sólido amarillo. λ_{\max}
(EtOH): 317 (12.300) y 266 nm (11.200). ν_{\max} (KBr): 1790
(hombro), 1780, 1700 (hombro), 1695 y 1630 cm⁻¹. λ_{\max}
 δ (CHCl₃): 1775, 1700 y 1670 cm⁻¹. [(CD₃)₂NCDO]: 1,02 (3H,
t, J 7 Hz, CH₃CH₂), aproximadamente 1,63-2,00 (2H, m, CH₂CH₂),
1,88 (3H, s, CH₃CO), aproximadamente 3,0-3,6 (7H, m, SCH₂-
CH₂N, 4-CH₂ y 6-CH), 4,03 (1H, dt, J 2,5 y 8,5 Hz, 5-CH),

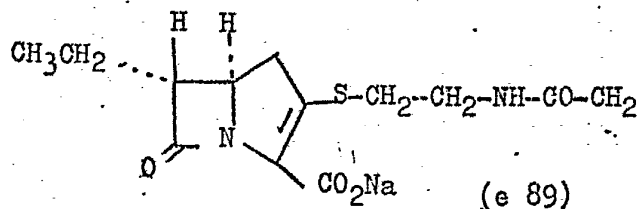
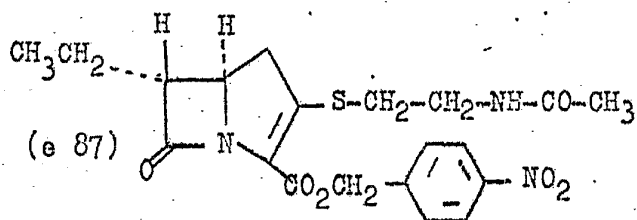
25

30

1 5,32 y 5,57 (cada 1H, d, J 14 Hz, CO_2CH_2), 7,82 y 8,27 (cada 2H, d, J 9 Hz, C_6H_4), 8,10 (1H, ancho, NH). [M^+ , 433,1312. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ requiere: M, 433,1305]. El producto contenía trazas del correspondiente isómero (5R,6S).

5 EJEMPLO 66

(5R,6R)-3-(2-acetamidoetiltio)-6-etil-7-oxo-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato sódico



20

25

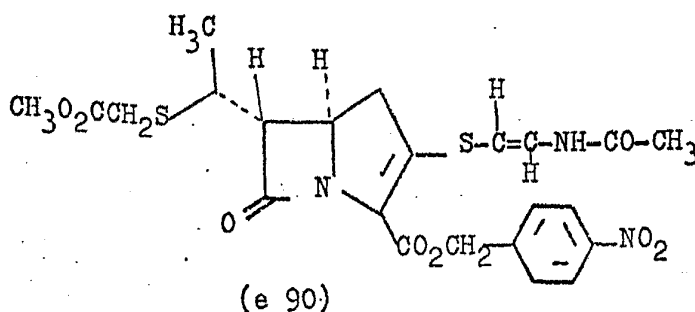
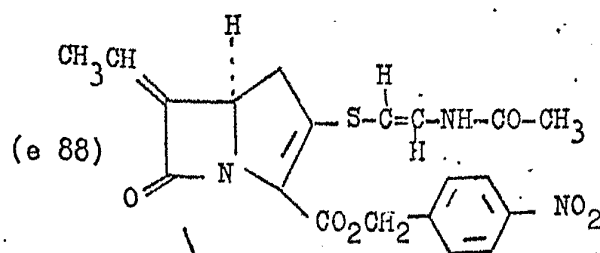
30

Se disuelven 65 mg del éster (e 87) en 2 ml de dioxano acuoso al 20 % y la solución se agrega a una mezcla de 80 mg de paladio al 5 % en carbón en 8 ml de dioxano acuoso que ha sido pre-hidrogenada durante media hora. Se prosigue la hidrogenación durante 2 horas a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente antes de agregar una nueva cantidad de catalizador (30 mg) e hidrogenar durante 1 hora más. Después se añade una solución de 5 mg de bicarbonato sódico en 2 ml de agua y la mezcla se filtra a través de Celite, lavando bien con agua. La solución se conee-

1 tra a vacío hasta unos 10 ml y después se lava tres veces
con 50 ml cada vez de acetato de etilo. La capa acuosa se
concentra a vacío hasta unos 5 ml y después se carga en una
5 columna (15 x 2,5 cm) de Biogel P2. Por elución con agua
desionizada se obtienen varias fracciones que contienen la
sal del título (e 89), detectada por ultravioleta. λ_{max}
(H₂O): 299 nm.

EJEMPLO 67

10 (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidosteniltio]-6-(1-metoxycarbonilme-
tiltioetil)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxila-
to de p-nitrobencilo

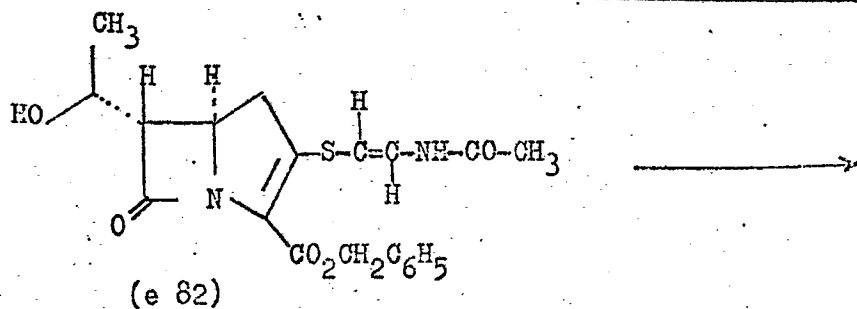


30 Se enfría a -30°C una solución de 180 mg del etili-
den-derivado (e 88) en 5 ml de DMF. Se añaden con intensa
agitación 29 mg de carbonato potásico anhidro, seguidos de
42 mg de 2-mercaptoacetato de metilo. Después de agitar du-

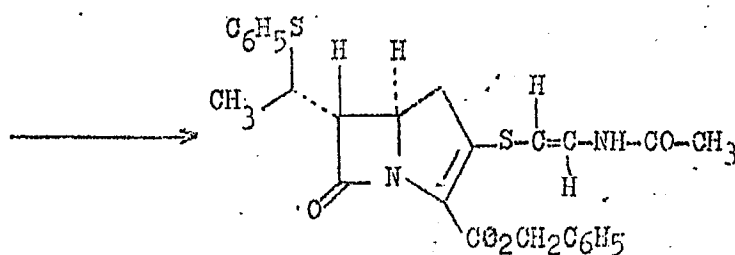
1 rante 15 minutos a -30°C , la solución se diluye con 30 ml
de acetato de etilo y la solución orgánica se lava tres ve-
ces con agua y una vez con salmuera. Por evaporación de la
solución orgánica secada sobre sulfato magnésico se obtiene
5 una goma que se cromatografía en una columna de gel de sí-
lice, empleando un gradiente de elución desde éter de pe-
tróleo/acetato de etilo (2:3) hasta acetato de etilo. Des-
pués de despreciar varias fracciones que contienen productos
no β -lactámicos, se combinan otras fracciones que contienen
10 el tioéter impuro (e 90) y se concentran a vacío. El pro-
ducto crudo se recromatografía utilizando el mismo sistema
disolvente para dar 19 mg de tioéter esencialmente puro
(e 90) en forma de mezcla de diastereoisómeros. λ_{max}
(EtOH): 325 nm. ν_{max} (CHCl_3): 1780, 1730, 1700 y 1625 cm^{-1} .
15 δ (CDCl_3): aproximadamente 1,30-1,60 (3H, m, CH_3CH), 2,09
(3H, s, CH_3CO), aproximadamente 2,85-3,55 (6H, m, 4- CH_2 ,
6- CH , CHSCH_2), 3,75 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$), 4,12 (1H, m, 5- CH),
5,35 (2H, centro de AB, CO_2CH_2), 5,86 (1H, d, J 13,5 Hz,
=CHS), 7,22 (1H, m, =CHN), aproximadamente 7,5 (1H, NH),
20 7,63 y 8,22 (cada 2H, d, J 8,5 Hz, protones aromáticos).

EJEMPLO 68

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(R)-1-feniltioetil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de bencilo



30



(e 91)

Se disuelven 31 mg de feniltiosuccinimida y 30 mg de tri-n-butilfosfina en 3 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 5 minutos a la temperatura ambiente, se añaden de una sola vez 50 mg del alcohol (e 82). Después de agitar durante 4 horas a la temperatura ambiente, la solución se diluye con 25 ml de acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Por evaporación de la solución seca sobre sulfato magnésico se obtiene un residuo que se cromatografía en gel de sílice, empleando un gradiente de elución de éter de petróleo/acetato de etilo (1:1 a 3:7). Se obtienen 8 mg del compuesto del título (e 91) en forma de goma.

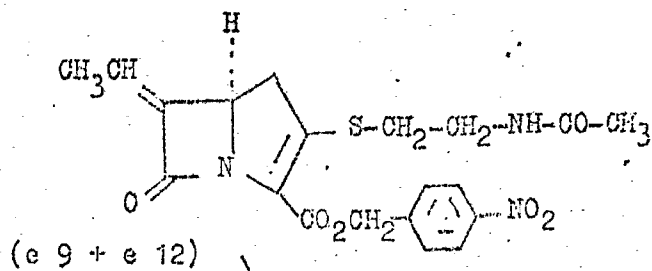
λ_{\max} (EtOH): 325 nm. ν_{\max} (CHCl₃): 1775, 1700 y 1620 cm⁻¹.
 δ (CDCl₃): 1,44 (3H, d, J 6,5 Hz, CH₃CH), 2,06 (3H, s, CH₃CO), 2,85-3,20 (3H, m, 4-CH₂ y 6-CH), aproximadamente 3,4 (1H, m, CH₃CH), 3,93 (1H, dt, J 3 y 9 Hz, 5-CH), 5,24 (2H, centro de AB, alas a 5,07 y 5,40, CO₂CH₂), 5,82 (1H, d, J 13,5 Hz, SCH=) y 7,0-7,5 (12H, m, C₆H₅CH₂, C₆H₅S, =CH.NH).

EJEMPLO 69

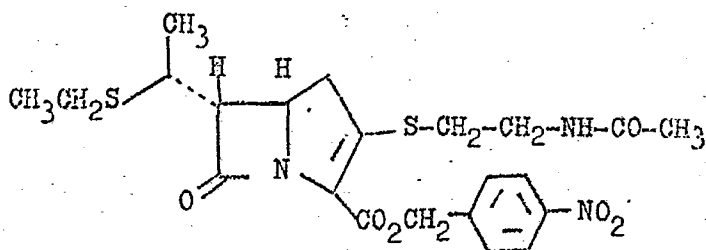
(5R,6R)-3-(2-acetamidoetil)-6-(1-etiltioetil)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo

1

5



10



15

20

25

30

Una solución de 200 mg de los etiliden-derivados (e 9 + e 12) en 4 ml de dimetilformamida se enfría a -30°C y se añaden 32 mg de carbonato potásico anhidro. A la mezcla fuertemente agitada se agregan 26 mg de etanotiol y se continúa agitando a -30°C durante 1 hora. Se añaden 30 ml de acetato de etilo y la solución orgánica se lava cuatro veces con agua y una vez con salmuera y después se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de elución desde acetato de etilo/éter de petróleo (7:3) hasta etanol/acetato de etilo (5:95). Se obtienen 58 mg del compuesto del título (e 92) en forma de espuma. λ_{max} (EtOH): 320 y 267 nm. ν_{max} (CHCl_3): 1775, 1700 y 1670 cm^{-1} . δ (CDCl_3): 1,26 (3H, t, J 7,5 Hz, CH_3CH_2), aproximadamente 1,25-1,50 (3H, m, CH_3CH), 1,97 (3H, s, CH_3CO), 2,59 (2H, q, J 7,5 Hz.

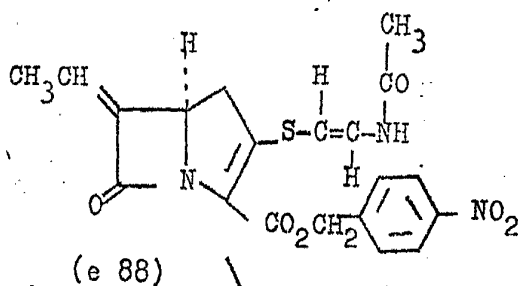
1 SCH₂CH₃), 2,85-3,6 (8H, m, 4-CH₂, NCH₂CH₂S, 6-CH y CH₃CH),
4,15 (t ancho, J aproximadamente 8 Hz, 5-CH), 5,20 y 5,49
(cada 1H, d, J 14 Hz, CO₂CH₂), 6,05 (1H, ancha, NH), 7,63
y 8,15 (cada 2 H, d, J 9 Hz, C₆H₄).

5

EJEMPLO 70

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(1-benciltioetil)-7-
oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitro-
bencilo

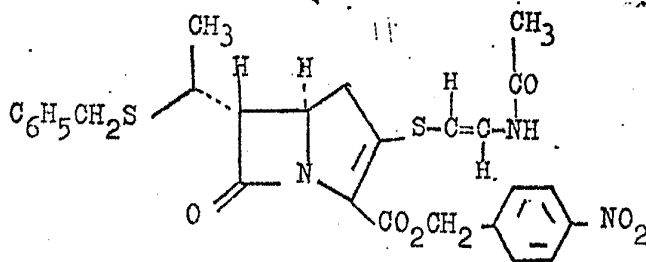
10



(e 88)

15

20



(e 93)

25

Se disuelven 320 mg del etiliden-derivado (e 88) en
dimetilformamida y la solución se enfría a -25°. Se añaden
52 mg de carbonato potásico anhidro seguidos de 83 mg de ben-
cilmercaptano con intensa agitación. Se continúa agitando a
-20° durante 25 minutos y después la solución se diluye con
35 ml de acetato de etilo y se lava con agua, solución acuo-

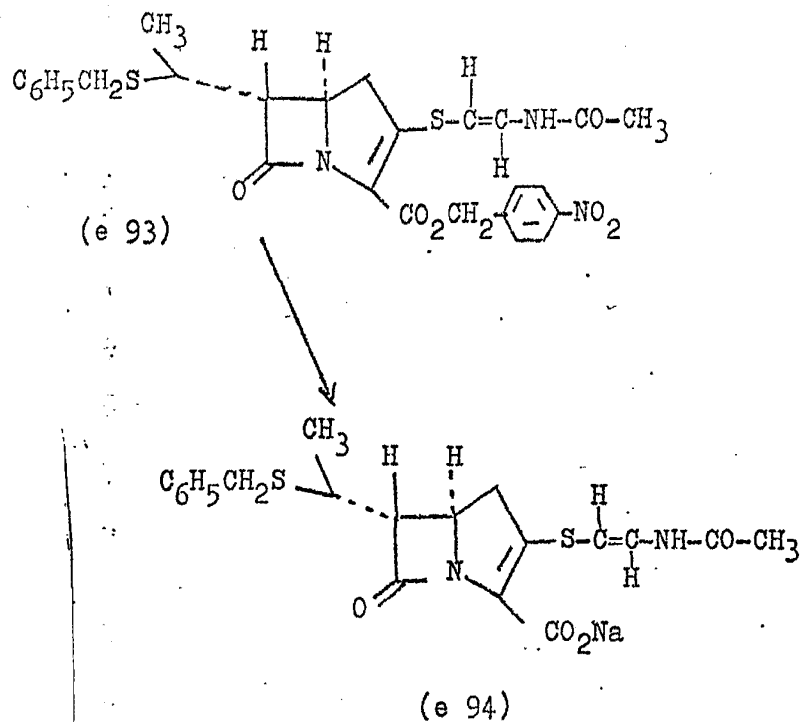
30

1 sa de bicarbonato sódico, dos veces más con agua y salmuera.
Por evaporación de la solución orgánica secada sobre sulfato
5 magnésico se obtiene un residuo que se cromatografía en gel
de sílice empleando un gradiente de elución desde éter de pe-
tróleo/acetato de etilo (3:2) hasta acetato de etilo. Las
primeras fracciones que contienen el tioéter del título
(e 93) se evaporan a vacío y el residuo se cristaliza en ace-
tato de etilo/éter para dar 45 mg de un isómero individual
10 del tioéter (e 93). λ_{\max} (EtOH): 327 (13.200) y 261 nm
(13.800). ν_{\max} (KBr): 1775, 1700, 1685 y 1620 cm^{-1} . δ
[(CD_3)₂NCDO]: 1,40 (3H, d, J 7 Hz, CH_3CH), 3,15 (2H, d, J
9 Hz, 4- CH_2), aproximadamente 3,15 (1H, m, CH_3CHS), 3,52
(1H, dd, J 3 y 9 Hz, 6- CH), 3,89 (2H, s, CH_2S), 4,05 (1H,
15 dt, J 3 y 9 Hz, 5- CH), 5,32 y 5,56 [cada 1H, d, J 14 Hz,
 $\text{CO}_2(\text{CH}_2)$], 5,97 (1H, d, J 13,5 Hz, = $\text{CH}\cdot\text{S}$), 7,05-7,55 (6H, m,
 C_6H_5 y = $\text{CH}\cdot\text{N}$), 7,79 y 8,24 [cada 2H, d, J 9 Hz, C_6H_4] y
11,2 (1H, d ancho, J 11 Hz, NH). [M^+ , 553, 1297. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$
requiere: M, 553, 1339].

20 Las fracciones intermedias que contienen el producto
se combinan y evaporan para dar 42 mg de una mezcla de los
dos diastereoisómeros del compuesto (e 93) (aproximadamente
1:1) y las últimas fracciones dan 37 mg de una mezcla (apro-
ximadamente 2:3) que está enriquecida en el isómero más po-
lar del compuesto del título. ν_{\max} (CHCl_3): 1778, 1700 y
25 1625 cm^{-1} . [(CD_3)₂NCDO] como se ha descrito para el isóme-
ro menos polar a excepción de las señales extra a 1,29
(d, J 7 Hz, CH_3CH), 3,76 (dd, J 3 y 6 Hz, 6- CH) y aproxima-
damente 4,15 (m, 5- CH).

EJEMPLO 71

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(1-benciltioetil)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato sódico



15

20

25

30

Se agregan 40 mg del isómero cristalino menos polar del éster (e 93) obtenido en el Ejemplo 70 a una mezcla de 60 mg de paladio al 5 % en carbón en 5 ml de dioxano acuoso al 20 % que ha sido pre-hidrogenada durante media hora. Se continúa hidrogenando durante 4 horas y la mezcla se filtra a través de Celite después de agregar 7. mg de bicarbonato sódico y 10 ml de agua. La solución se concentra a un volumen de unos 10 ml; después se lava tres veces con 30. ml cada vez de acetato de etilo. La solución acuosa se concentra hasta unos 5 ml; después se carga en una columna (10 x 2,5 cm) de Biogel P2. Eluyendo con agua se obtienen unas fracciones que contienen la sal sódica del título (e 94) identificada por el cromóforo ultravioleta característico.

1 λ_{max} (H₂O): 309 nm.

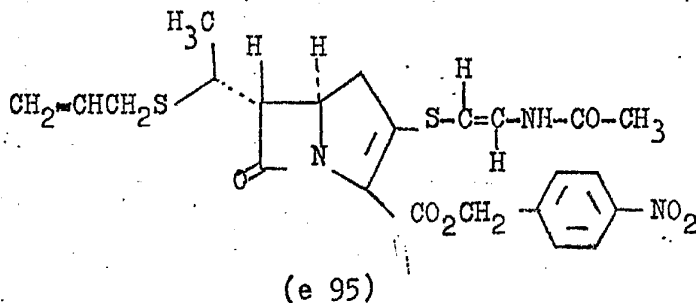
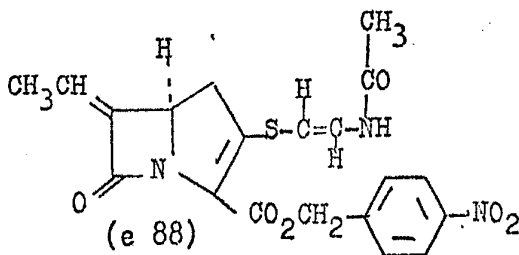
5 Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de este compuesto se determinaron utilizando un substrato patrón de agar DST + 10 % de sangre de caballo. Los resultados están indicados a continuación:

	Organismo	CMI (µg/ml)
	Citrobacter freundii E8	6,2
	Enterobacter cloacae N1	3,1
	Escherichia coli O111	3,1
10	Escherichia coli JT 39	3,1
	Klebsiella aerogenes A	3,1
	Proteus mirabilis C977	12,5
	Proteus morgani I580	6,2
	Proteus rettgeri WM16	6,2
15	Proteus vulgaris W091	6,2
	Pseudomonas aeruginosa A	50
	Salmonella typhimurium CT10	1,6
	Serratia marcescens US20	6,2
	Shigella sonnei MB 11967	1,6
20	Bacillus subtilis A	1,6
	Staphylococcus aureus Oxford	0,4
	Staphylococcus aureus Russell	0,8
	Staphylococcus aureus 1517	50
	Streptococcus faecalis I	25
25	Streptococcus pneumoniae CN33	0,2
	Streptococcus pyogenes CN10	0,4
	E. coli ESS	0,4



EJEMPLO 72

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(1-aliltioetil)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo



Una solución de 350 mg del etiliden-derivado (e 88) en 8 ml de dimetilformamida se trata con 56 mg de carbonato potásico anhidro y 60 mg de alilmercaptano a -20°, con intensa agitación durante 20 minutos. Se añaden 40 ml de acetato de etilo y la solución se lava cuatro veces con 50 ml cada vez de agua y una vez con 20 ml de salmuera antes de secarla sobre sulfato magnésico y evaporarla a vacío. El producto crudo se cromatografía en gel de sílice empleando mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo (desde 3:2 hasta 1:9) como eluyente.

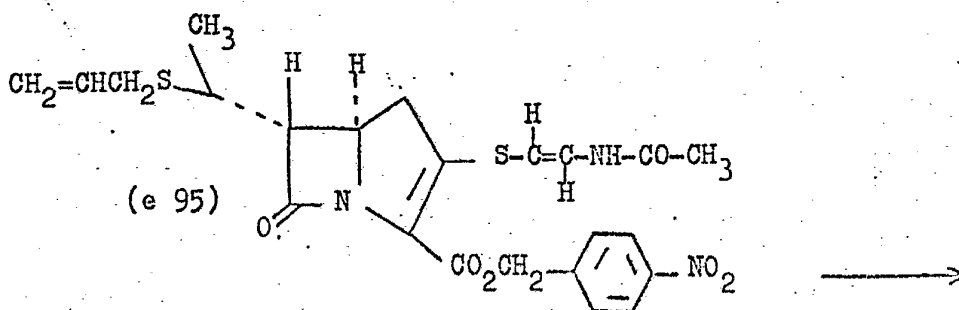
Las primeras fracciones contienen principalmente el

1 isómero menos polar del tioéter del título (e 95) que se ob-
tiene en forma de espuma (43 mg). ν_{\max} : 3430, 1775, 1700 y
1620 cm^{-1} . λ_{\max} (EtOH): 327 nm. δ (CDCl_3): 1,45 (3H, CH_3CH),
2,06 (3H, s, CH_3CO), 2,9-3,3 (6H, m, CH_2S , 4- CH_2 , 6- CH y
5 CH_3CHS), 4,10 (3H, t ancho, J 9 Hz), aproximadamente 5,08
(2H, d ancho, alil- CH_2 =), 5,22 y 5,48 (cada 1H, d, J 14 Hz,
 CO_2CH_2), aproximadamente 5,6-6,0 (1H, m, alil- CH), 5,87 (1H,
d, J 13,5 Hz, = $\text{CH}\cdot\text{S}$), 7,22 (1H, dd, J 13,5 y 10 Hz, = CHN),
7,63 y 8,19 (cada 2H, d, J 9 Hz, C_6H_4) y 7,83 (1H, d ancho,
10 J 10 Hz, NH).

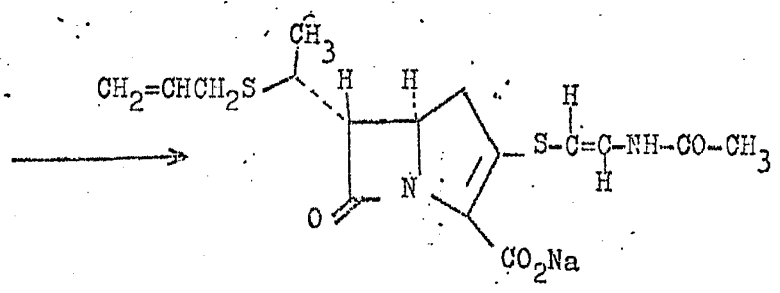
Las fracciones restantes que contienen el producto
se combinan y evaporan a vacío para dar 117 mg de una goma
que está constituida por una mezcla de los dos diastereoisó-
meros del compuesto (e 95). Espectros IR, UV y de RMN como
15 los descritos para el isómero menos polar excepto señales
extra en el espectro de RMN a δ (CDCl_3): 1,37 (d, J 7 Hz,
 CH_3CH) y 3,45 (m, 5- CH).

EJEMPLO 73

20 (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(1-aliltioetil)-7-oxo-
1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato sódico



1



5

(e 96)

Se hidrogenolizan 120 mg del éster diastereoisomérico (e 95) con 150 mg de paladio al 5 % en carbón en 12 ml de dioxano acuoso al 20 % en la forma descrita en el Ejemplo 71. Por tratamiento y cromatografía en Biogel P2 se obtiene la sal sódica del título (e 96).: λ_{max} (H₂O): 309 y 227 μ m.

10

Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de este compuesto se determinaron utilizando el substrato patrón de agar DST + 10 % de sangre de caballo. Los resultados están indicados a continuación:

15

Organismo	CMI (μ g/ml)
Citrobacter freundii E8	50
Enterobacter cloacae N1	25
Escherichia coli 0111	50
Escherichia coli JT 39	25
Klebsiella aerogenes A	6,2
Proteus mirabilis C977	100
Proteus morgani I580	50
Proteus rettgeri WM16	50
Proteus vulgaris W091	25
Pseudomonas aeruginosa A	>100
Salmonella typhimurium CT10	25
Serratia marcescens US20	50
Shigella sonnei MB 11967	25
Bacillus subtilis A	1,6

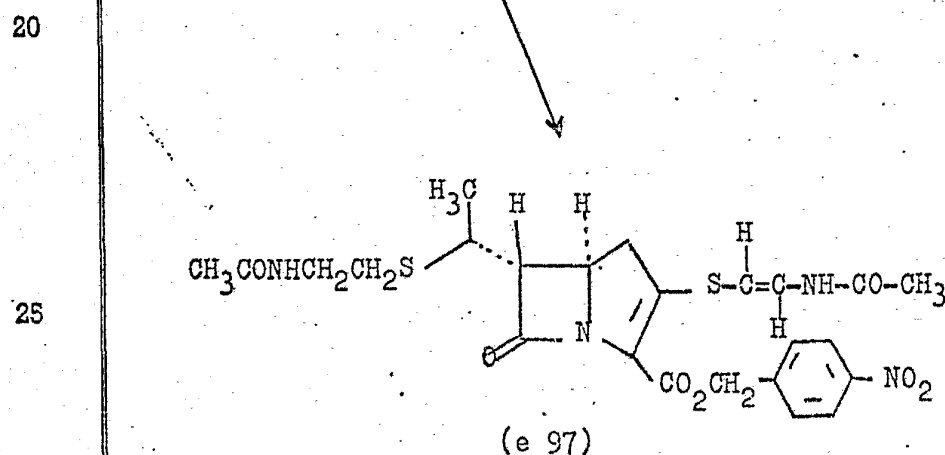
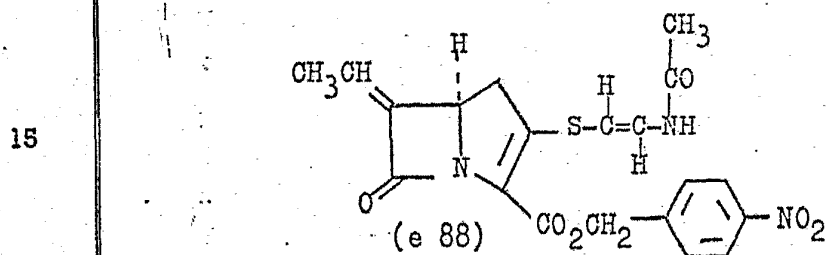
25

30

	Organismo	CMI (μ g/ml)
1	Staphylococcus aureus Oxford	0,8
	Staphylococcus aureus Russell	1,6
	Staphylococcus aureus 1517	12,5
5	Streptococcus faecalis I	50
	Streptococcus pneumoniae CN33	$\leq 0,2$
	Streptococcus pyogenes CN10	0,4
	E. coli ESS	1,6

EJEMPLO 74

10 (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoetenil]tio]-6-[1-(2-acetamidoetil-
tio)etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato
de p-nitrobencilo



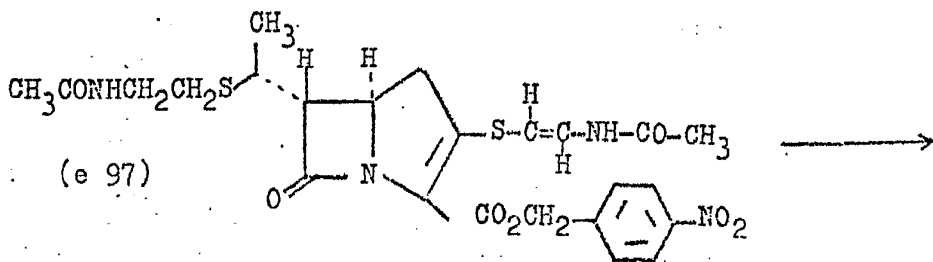
30 Se disuelven 200 mg del etiliden-derivado (e 88) en
4 ml de dimetilformamida y la solución se enfría a -25° . Se
añaden 32 mg de carbonato potásico anhidro con intensa agita-

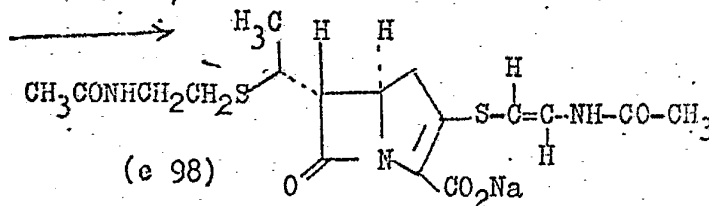
1 ción seguidos de 55 mg de 2-acetamidoetiltiliol. Se continúa
agitando a -20° durante 20 minutos y la mezcla se diluye con
50 ml de acetato de etilo. La solución se lava cuatro veces
5 con 30 ml de agua y una vez con 20 ml de salmuera y después
se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío. El re-
siduo se cromatografía en gel de sílice utilizando un gra-
diente de elución desde cloroformo hasta 20 % de etanol en
cloroformo para dar 106 mg del tioéter del título (e 97) en
forma de espuma. Por trituración del producto con éter se ob-
10 tiene un sólido amarillo pálido que está constituido por la
mezcla diastereoisomérica (aproximadamente 1:1) del tioéter-
derivado (e 97). λ_{\max} (EtOH): 327 (14.600) y 263 nm (17.200).
 ν_{\max} (KBr): 1775, 1695, 1650 y 1620 cm^{-1} . δ [(CD_3)₂NCDCl + D₂O]
aproximadamente 1,39 (3H, m, CH_3CH), 1,95 y 2,07 (cada 3H,
15 s, CH_3CO), 2,6-3,85 (8H, m 4- CH_2 , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, 6- CH y CH_3CH),
aproximadamente 4,2 (1H, m, 5- CH), 5,32 y 5,57 (cada 1H, d,
J 14 Hz, CO_2CH_2), 6,07 (1H, d, J 13,5 Hz, $=\text{CH}\cdot\text{S}$), 7,19 (1H,
d, J 13,5 Hz, $=\text{CH}\cdot\text{N}$), 7,81 y 8,26 (cada d, J 9 Hz, C_6H_4).
[M⁺, 548,1395. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ requiere: 548,1396].

20 EJEMPLO 75

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[1-(2-acetamidoetil-
tio)etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato

sódico





Se hidrogenolizan 60 mg del éster (e 97) con 90 mg de paladio al 5 % en carbón en 10 ml de dioxano acuoso al 20 %, como se ha descrito en el Ejemplo 71. Por cromatografía del producto crudo en Biogel P2 se obtienen varias fracciones que contienen la sal sódica deseada (e 98) en solución acuosa.

λ_{max} (H₂O): 309 y 228 nm.

Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de este compuesto se determinaron utilizando un substrato patrón de agar DST + 10 % de sangre de caballo. Los resultados están indicados a continuación.

Organismo	CMI ($\mu\text{g/ml}$)
Citrobacter freundii E8	5,0
Enterobacter cloacae N1	5,0
Escherichia coli O111	5,0
Escherichia coli JT 39	5,0
Klebsiella aerogenes A	5,0
Proteus mirabilis C977	12,5
Proteus morgani I580	25
Proteus rettgeri WM16	12,5
Proteus vulgaris W091	12,5
Pseudomonas aeruginosa A	> 50
Salmonella typhimurium CT10	2,5
Serratia marcescens US20	12,5
Shigella sonnei MB 11967	5,0

	<u>Organismo</u>	<u>CMI (u g/ml)</u>
1	Bacillus subtilis A	2,5
	Staphylococcus aureus Oxford	1,2
	Staphylococcus aureus Russell	2,5
5	Staphylococcus aureus 1517	12,5
	Streptococcus faecalis I	50
	Streptococcus pneumoniae CN33	0,2
	Streptococcus pyogenes CN10	0,5
	E. coli ESS	1,2

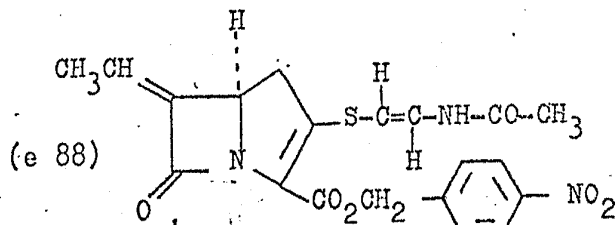
10

EJEMPLO 76

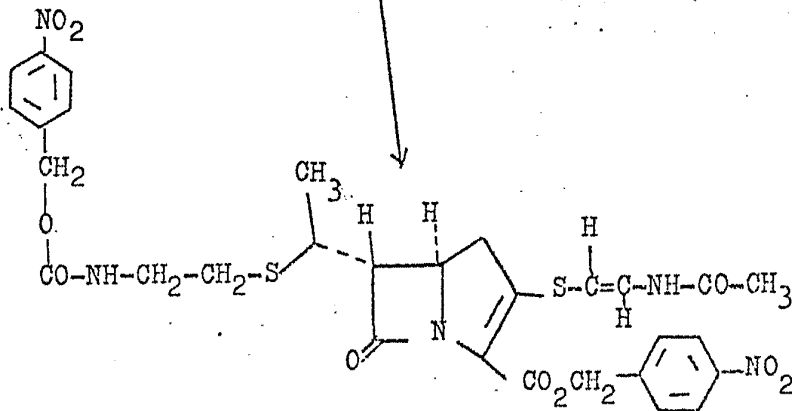
(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[1-(2-p-nitrobenzil-
oxicarbonilaminoetiltio)etil] 7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-

2-en-2-carboxilato de p-nitrobenzilo

15



20



25

30

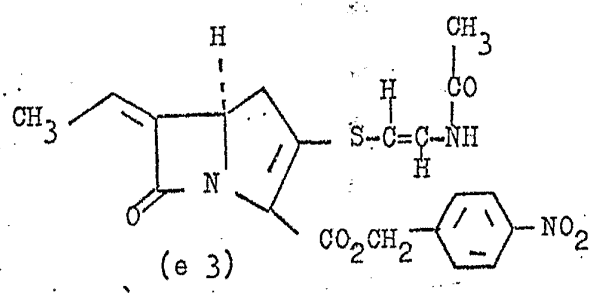
1 Una solución de 320 mg del estiliden-derivado (e 88) en
7 ml de dimetilformamida se enfría a -20° y se añaden 52 mg
de carbonato potásico anhidro. Se agregan 191 mg de 2-p-ni-
5 trobenciloxicarbonilaminoetilol con agitación eficiente
y la mezcla se agita a -20° durante 20 minutos. Se añaden
40 ml de acetato de etilo y la solución se lava tres veces
con 50 ml de agua y una vez con 20 ml de salmuera y después
se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío. El re-
siduo se cromatografía en gel de sílice utilizando un gra-
10 diente de elución desde éter de petróleo/acetato de etilo
2:3 hasta acetato de etilo. Se combinan las fracciones que
contienen el producto (identificado por cromatografía en ca-
pa fina) y se evaporan a vacío para dar 169 mg del compues-
to del título (e 99) en forma de espuma. λ_{\max} (EtOH): 326
15 y 265 nm. ν_{\max} (CHCl_3): 1775, 1720 (hombro), 1700 y 1620
 cm^{-1} . δ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: entre otros 1,42 (3H, d, J 6,5 Hz,
 CH_3 CH), 1,97 (3H, s, CH_3CO), 2,65-2,9 (m, CH_2S), aproxima-
damente 3,05-3,5 (m, 4- CH_2 , CH_2N , 6- CH y CHCH_3), 4,15 (apro-
ximadamente dt, J aproximadamente 3 y 9 Hz, 5- CH), 5,02
20 (2H, s, CH_2OCO), 5,27 y 5,53 (cada 1H, d, J 14 Hz, CH_2OCO),
5,95 (1H, d, J 14 Hz, = CHS), aproximadamente 6,6 (1H, ancha,
 CH_2NH), 7,21 (1H, dd, J 11 y 14 Hz, = CHN), 7,55-7,9 y 8,22
(8H, m, protones aromáticos).

25

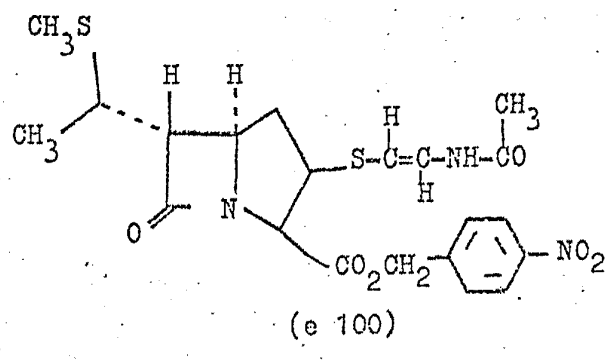
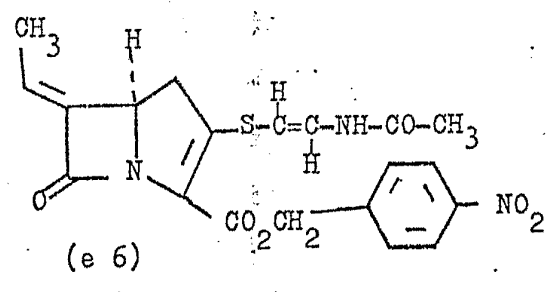
30

EJEMPLO 77

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(R)-1-metiltioetil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitro-
bencilo y (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(S)-1-me-
tiltioetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato
de p-nitrobencilo



+



1 Se enfría a -20° una solución de 500 mg de los etili-
den-derivados (e 3 y e 6) en 9 ml de dimetilformamida. Se
añaden 80 mg de carbonato potásico anhidro y después una so-
lución de 53 mg de metilmercaptano en 0,6 ml de dimetilforma-
5 mida con intensa agitación. Se continúa agitando a -20° du-
rante 20 minutos antes de añadir 50 ml de acetato de etilo.
La solución se lava con 30 ml de una solución diluida de bi-
carbonato sódico, cinco veces con 40 ml cada vez de agua y
una vez con 20 ml de salmuera antes de secar sobre sulfato
10 magnésico y evaporar a vacío. El residuo se cromatografía en
una columna de gel de sílice utilizando un gradiente de elu-
ción de mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo (3:2
a 1:9).

15 Las primeras fracciones que contienen el producto se
combinan y evaporan a vacío para dar el isómero menos polar
del éster del título (e 100) en forma de sólido cristalino.

λ'_{\max} (EtOH): 327, 264 y 232 nm. δ (DMF- d_7): 1,40 (3H, d,
J 6,5 Hz, CH_3CH), 2,02 (3H, s, CH_3CO), 2,13 (3H, s, CH_3S),
aproximadamente 3,2 (1H, m, CH_3CH), 3,28 (2H, d, J 9 Hz,
20 4- CH_2), 3,58 (1H, dd, J 3 y 9 Hz, 6- CH), 4,15 (1H, dt, J
3 y 9 Hz, 5- CH), 5,33 y 5,58 (cada 1H, d, J 14 Hz, CO_2CH_2),
5,98 (1H, d, J 13,5 Hz, = CHS), 7,21 (1H, dd, J 13,5 y 10 Hz,
= CH.N), 7,82 y 8,27 (cada 2H, d, J 9 Hz, C_6H_4) y 10,38 (1H,
25 d ancho, J 10 Hz, NH).

25 Se combinan la mayoría de las fracciones y se evaporan
a vacío para dar un sólido blanco que se tritura con acetato
de etilo/éter y se filtra. El sólido está constituido por
una mezcla (aproximadamente 1:1) de los 6-[(R)-metiltioetil]
30 y 6-[(S)-metiltioetil]-derivados (e 100) (199 mg). λ_{\max}

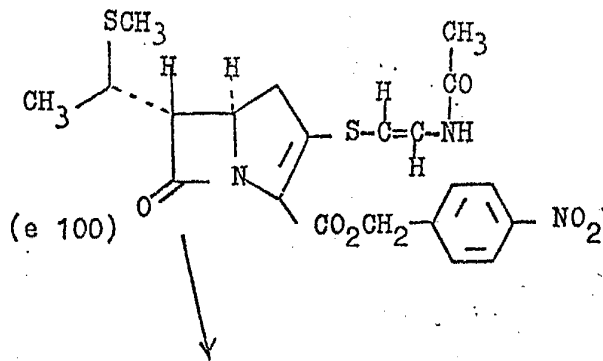
1 (EtOH): 327, 264 y 232 nm. ν_{\max} (KBr): 1778, 1700 ancha,
5 1675 y 1625 cm^{-1} . δ (DMF- d_7) como se ha descrito anterior-
mente para el isómero menos polar más las siguientes seña-
les correspondientes al isómero más polar: 1,32 (3H, d, J
6 Hz, CH_3CH), 2,17 (3H, s, CH_3S) y 3,79 (1H, dd, J 3 y 6 Hz,
6- CH).

Las pocas fracciones últimas contienen el isómero más
polar solamente. Si se desea, pueden obtenerse nuevas canti-
dades de cada uno de los isómeros individuales (e 100) vol-
viendo a cromatografiar la mezcla isomérica.

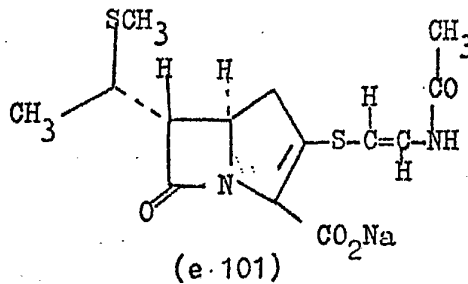
EJEMPLO 78

(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-(1-metiltioetil)-7-
oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato sódico

15



20



25

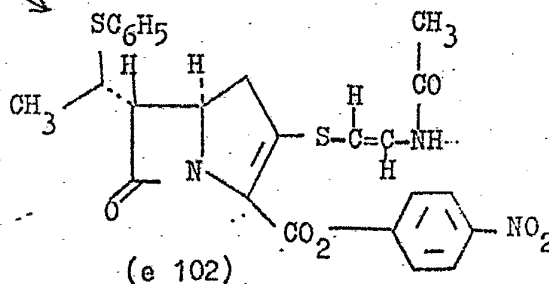
30

Se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión
atmosférica, durante media hora, una mezcla de 40 mg de pa-
ladio al 5 % en carbón y 3 ml de dioxano acuoso al 30 %. Se
agrega a la vasija de hidrogenación 25 mg de una solución

1 del isómero menos polar del metiltio-derivado (e 100) en
2 ml de dioxano acuoso al 30 % y se prosigue la hidrogenación
durante 4 horas más. Se añade a la mezcla una solución de
5 mg de bicarbonato sódico en 2 ml de agua y se filtra la
5 mezcla a través de Celite, lavando con agua. La solución se
concentra a vacío hasta unos 10 ml y después se lava tres ve-
ces con 25 ml cada vez de acetato de etilo antes de concen-
trar hasta 3 ml aproximadamente. La solución acuosa se cromatografía en una columna de Biogel P2 (2,5 x 15 cm) y las frac-
10 ciones se controlan por UV. Las que presentan cromóforos a
 λ_{\max} 309 y 228 nm contienen un sólo isómero de la sal sódica del título (e 101) (5 mg).

15 Se hidrogenan 85 mg de una mezcla isomérica (aproximadamente 1:1) de los tioéster-derivados (e 100) con 130 mg de catalizador al 5 % de paladio en carbón en 10 ml de dioxano acuoso al 30 %, exactamente como se ha descrito en la sección A, utilizando 16 mg de bicarbonato sódico durante el tratamiento. Después de cromatografía en Biogel P2, se combinan las fracciones que contienen el producto y se concentran
20 a vacío empleando etanol para destilar azeotrópicamente el agua y tolueno para separar análogamente el etanol. La sal del título (e 101), una mezcla de dos diastereoisómeros, se obtienen como sólidos blanquecinos (30 mg). λ_{\max} (H₂O): 309 y 228 nm. ν_{\max} (KBr): 1755, 1675 y 1620 cm⁻¹.

25 Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de este compuesto fueron determinadas utilizando un sustrato patrón de agar DST + 10 % de sangre de caballo. En los ensayos se utilizó un inóculo de bacterias sin diluir. Los resultados están indicados a continuación.
30

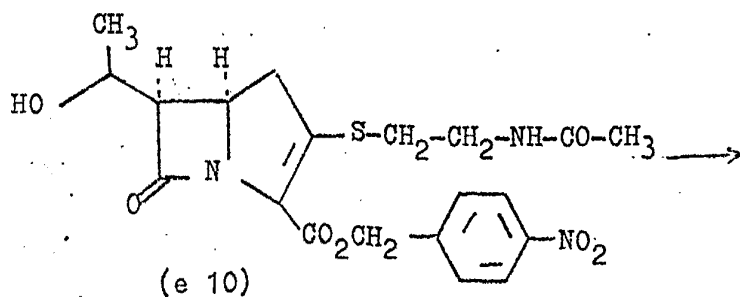


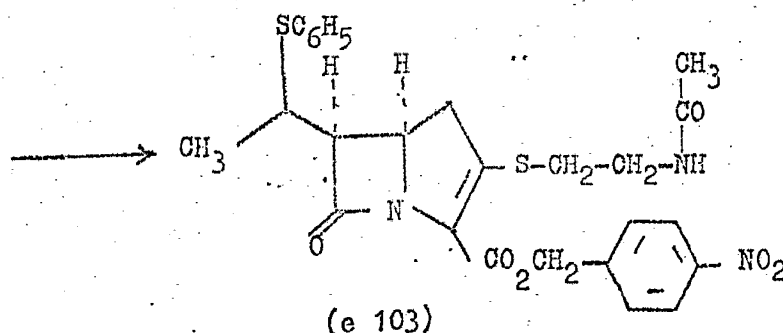
Se tratan 100 mg de (5R,6S)-3-[(E)-2-acetamidobenil-
tio]-6-[(S)-1-hidroxi-etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-
2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 1) en 5 ml de tetra-
hidrofurano (THF) con 43 mg de N-feniltiosuccinimida en 1 ml
de THF seguido de 45 mg de tri-n-butilfosfina. Al cabo de
1 hora, la solución se agrega a otra solución de 45 mg de
tri-n-butilfosfina en 4 ml de THF que ha sido tratada con
45 mg de N-feniltiosuccinimida en 1 ml de THF, durante 5 mi-
nutos. Al cabo de 1 hora más, la mezcla de reacción se agrega
sobre 150 mg de tri-n-butilfosfina en 4 ml de THF que ha
sido tratada con 145 mg de N-feniltiosuccinimida en 1 ml
de THF y se continúa agitando durante 3 horas. La cromato-
grafía en capa fina de gel de sílice empleando acetato de
etilo como eluyente indica la formación de una zona positiva
al permanganato potásico con una R_f ligeramente inferior a
la del complejo de sulfenamida/fosfina. El THF se evapora a
vacío y se añaden 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de
agua. Después la capa de acetato de etilo se lava con unos

1 20 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y a
continua- ción con agua y después se seca sobre sulfato magné-
sico y se evapora a vacío. El residuo se cromatografía en
5 gel de sílice (230-400 mallas, ASTM) (aproximadamente 20 g),
eluyendo con mezclas de acetato de etilo/ciclohexano 1:1
(50 ml), seguido de 3:1. Así se obtienen 28 mg del producto
que contiene un contaminante. La mezcla se recromatografía
en gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/
10 ciclohexano: 1:1 (50 ml), seguido de 6:4, para dar 22 mg de
(5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-[(R)-1-feniltioetil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitro-
bencilo (e 102) en forma de isómero individual. λ_{\max} (EtOH):
327, 263 nm. ν_{\max} (CHCl₃): 1780, 1710, 1625 cm⁻¹. δ (CDCl₃ +
D₂O): 1,46 (3H, d, J 6 Hz), 2,07 (3H, s), 2,7-3,7 (4H, m),
15 3,8-4,2 (1H, m), 5,19 y 5,46 (2H, ABq, J 14 Hz), 5,84 (1H,
d, J 14 Hz), 7,0-7,2 (8H, m), 8,20 (2H, d, J 9 Hz).

EJEMPLO 80

(5R,6S)-3-(2-acetamidoetiltio)-6-[(R)-1-feniltioetil]-7-oxo-
1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo





10

15

20

25

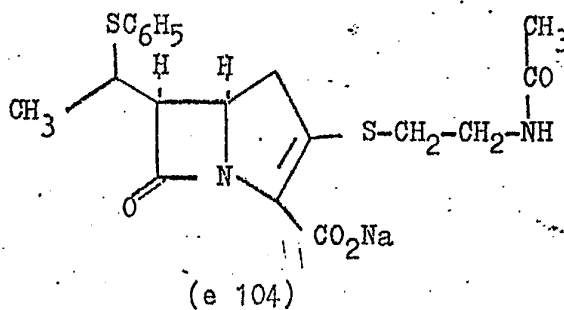
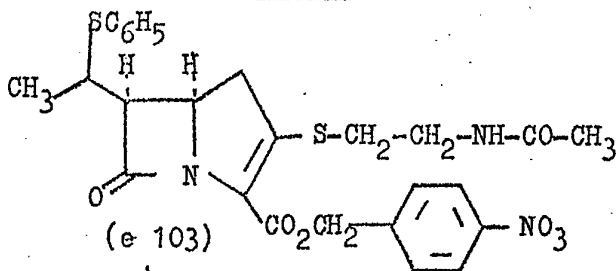
30

Se añaden 100 mg de (5R,6R)-3-(2-acetamidoetil)-6-[(S)-1-hidroxi-etil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 10) en suspensión en 5 ml de tetrahidrofurano a 240 mg de tri-n-butilfosfina en 5 ml de tetrahidrofurano, que ha sido pretratada con 240 mg de N-feniltiosuccinimida en 2 ml de tetrahidrofurano durante 5 minutos. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 2,5 horas, se evapora el tetrahidrofurano a vacío, se añaden 50 ml de acetato de etilo y la solución se lava dos veces con 50 ml de agua, dos veces con 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 , dos veces con 25 ml de agua y después con 25 ml de salmuera. Después de secar sobre sulfato magnésico, se evapora a vacío el acetato de etilo y el residuo se cromatografía en 12 g de gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/ciclohexano: 1:1 (50 ml), 6:4 (50 ml), 7:3 (50 ml), 8:2 (50 ml) y finalmente con acetato de etilo; así se obtiene el tioéter contaminado por los subproductos de la reacción, de manera que se recromatografía en gel de sílice para dar 11 mg de (5R,6S)-3-(2-acetamidoetil)-6-[(R)-1-feniltioetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobencilo (e 103). λ_{max} (EtOH): 318, 264 nm. ν_{max} (CHCl_3): 1780, 1700, 1665 cm^{-1} .

EJEMPLO 81

(5R,6S)-3-(2-acetamidoetil)-6-[(R)-1-feniltioetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato

sódico



Se agregan 10 mg de (5R,6S)-3-(2-acetamidoetil)-6-[(R)-1-feniltioetil]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de p-nitrobenzilo (e 103) en 5 ml de una mezcla 7:3 de dioxano y agua sobre catalizador de paladio al 5 % en carbón que ha sido prehidrogenado durante 30 minutos en 5 ml de una mezcla de dioxano y agua 7:3. La mezcla se hidrogena a una presión ligeramente superior a la atmosférica durante 4 horas y a continuación se agregan a la misma 1,9 mg de bicarbonato sódico. Se separa el ca-

1

5

10

15

20

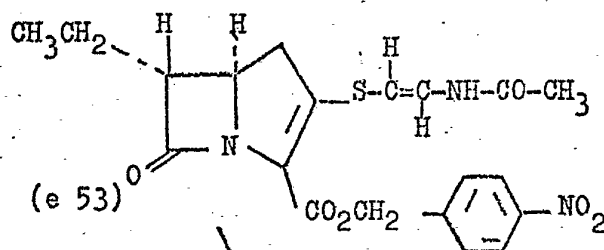
25

30

1 talizador por filtración y se lava con 5 ml de éter. El
filtrado se evapora a vacío para separar la mayor parte
del dioxano y la mezcla resultante se diluye con agua has-
ta 25 ml y se extrae con acetato de etilo. El extracto
5 acuoso se lava con acetato de etilo. El espectro ultravio-
leta de la capa acuosa presenta un máximo a unos 300 nm,
que indica la presencia de la sal sódica. El volumen de la
solución acuosa se reduce a 1 ml aproximadamente, se car-
ga en una columna de Biogel P-2 y se eluye con agua para
10 dar (5R,6S)-3-(acetamidoetiltio)-6-[(R)-1-feniltioetil]-
7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato sódico
(e 104).

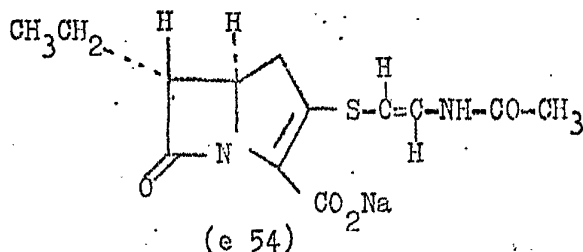
EJEMPLO 82

15 (5R,6R)-3-[(E)-2-acetamidoeteniltio]-6-etil-7-oxo-1-azabi-
ciclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxilato sódico



25

30



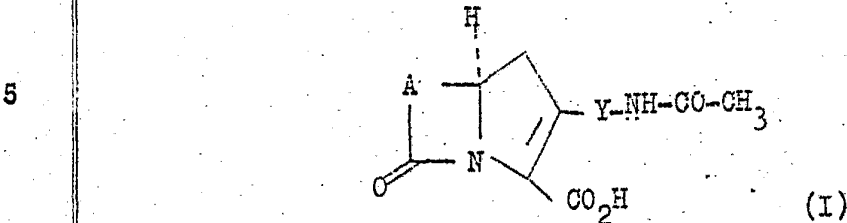
Una solución de 235 mg del éster (e 53) en 5 ml de dioxano se agrega a una mezcla de paladio al 5 % en carbón en 20 ml de dioxano acuoso al 30 % que ha sido previamente hidrogenada durante media hora. Se prosigue la hidrogenación a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente durante 4 horas más. Se agrega a la mezcla una solución de 46 mg de bicarbonato sódico en 5 ml de agua y después se filtra a través de Celite, lavando con 10 ml de agua. La solución se concentra a vacío hasta un volumen de unos 25 ml y después se lava tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo antes de concentrar de nuevo hasta unos 5 ml. La solución acuosa se introduce en una columna de Biogel P2 (20 x 3,5 cm) que después se eluye con agua.

Las fracciones se controlan por ultravioleta y las que contienen el producto se combinan y evaporan a vacío. Se agregan 20 ml de etanol y la solución se evapora de nuevo a vacío, repitiéndose el proceso para eliminar las últimas trazas de agua. Se añaden 20 ml de tolueno por dos veces y se prosigue la evaporación a vacío hasta que se obtiene la sal sódica (e 54) en forma de un sólido de color ante (62 mg). λ_{\max} (H₂O): 307 y 228 nm. ν_{\max} (KBr): 1755, 1675, 1620 cm⁻¹.

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

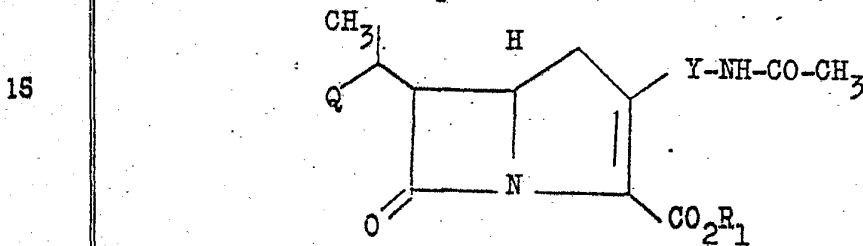
REIVINDICACIONES

1 1.- Un procedimiento para la preparacion de derivados del ácido 7-oxo-1-aza-biciclo[3.2.0]-hept-2-eno-2-carboxilico de fórmula (I):



o una sal o un éster escindible del mismo, donde A es un grupo $>CH-CH_2-CH_3$ e Y es un grupo $-S-CH_2-CH_2-$, $-S-CH=CH$ o $-SO-CH=CH$; cuyo procedimiento comprende:

10 a) someter a reaccion de eliminacion de los elementos de un compuesto de fórmula QH ó H₂O el compuesto de fórmula:



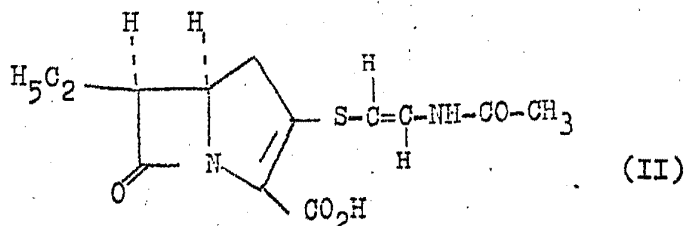
20 donde Y es el definido anteriormente, Q es R₇(O)_n-SO₂-O u -OH, R₇ es un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo inferior, y n es 0, o bien R₇ es un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo inferior o un catión y n es 1, y CO₂R₁ es un grupo éster escindible;

25 b) someter el producto de la etapa anterior a reaccion de reduccion y despues, si se desea, desesterificar el grupo carboxilo esterificado.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la reduccion se efectúa por hidrogenacion en presencia de un catalizador de metal noble.

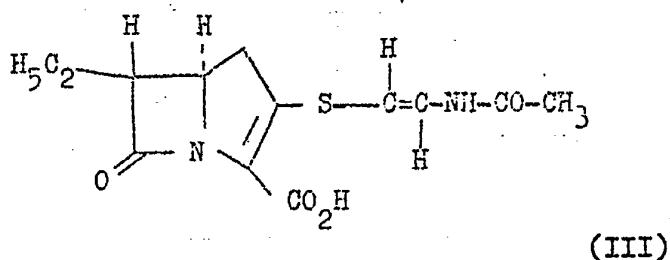
30 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la reduccion se efectúa empleando un borohidruro.

1 4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (II):



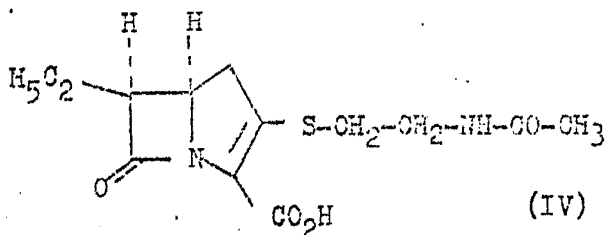
10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo del mismo.

5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (III):



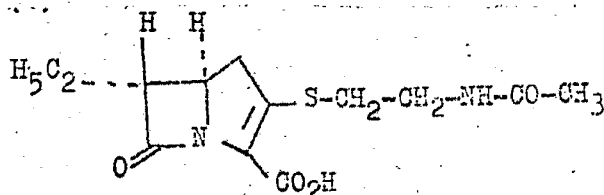
20 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo del mismo.

6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (IV):



1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidroliza-
ble in vivo del mismo.

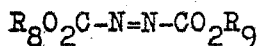
5 7.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 3 donde el compuesto obtenido tiene
la fórmula (V):



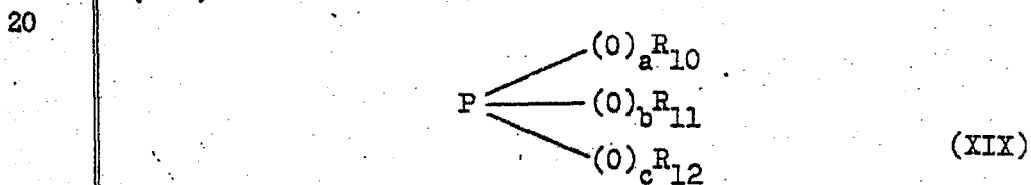
(V)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidroliza-
ble in vivo del mismo.

15 8.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde Q es -OH y la reacción de eliminación se realiza
en presencia de un compuesto de fórmula (XVIII):



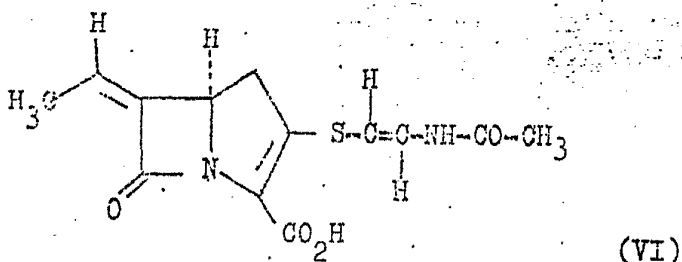
donde R₈ y R₉ son independientemente alquilo inferior, ari-
lo o alquil(inferior)arilo, y de un compuesto de fórmula
(XIX):



25 donde a, b y c son independientemente 0 ó 1 y R₁₀, R₁₁ y
R₁₂ son independientemente alquilo inferior, arilo o alquil
(inferior)arilo y después, si se desea, desesterificar el
grupo carboxilo.

30 9.- Un procedimiento según la reivindicación
1 donde el compuesto obtenido en la etapa a) tiene la fór-
mula (VI):

1

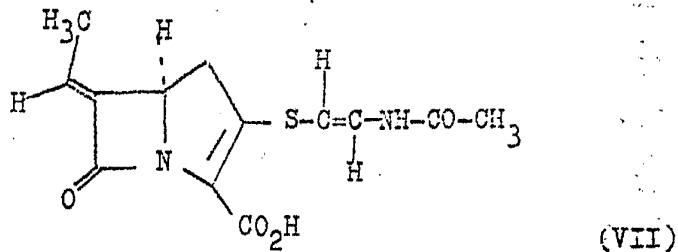


5

o una sal o éster escindible del mismo.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido en la etapa a) tiene la fórmula (VII):

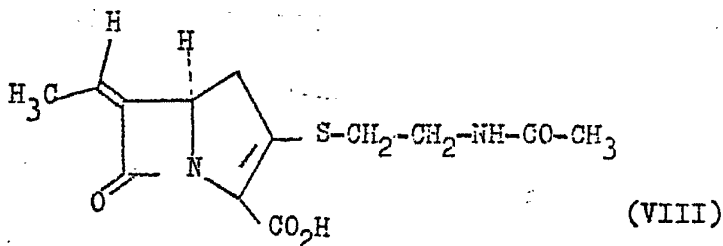
10



15

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido en la etapa a) tiene la fórmula (VIII):

20

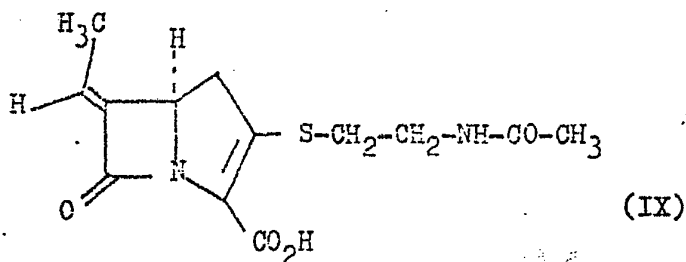


o una sal o éster escindible del mismo.

25

12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido tiene la fórmula (IX):

30



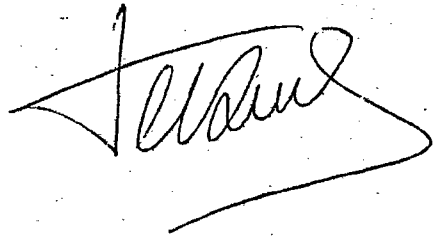
1 o una sal o éster escindible del mismo.

13.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO 7-OXO-1-AZA-BICICLO [3.2.0]-HEPT-2-ENO-2-CARBOXILICO.

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

10

Madrid, 4 de mayo de 1.979
BERNARDO UNGRIA
p.p.



15

20

25

30