



31 NUMERO 84-22842 84-28968	DATOS DE PRIORIDAD		33 PAIS GB GB	A1	32 PATENTE DE INVENCION
	32 FECHA 10.9.84 16.11.84	34 NUMERO DE SOCIEDAD 352507			
	36 FECHA DE PRESENTACION - 1 / 11 / 1983				

37 SOLICITANTE(S) NACIONALIDAD
 HOECHST UK LIMITED británica
 DOMICILIO
 Hoechst House, Salisbury Road, Hounslow, Middx. TW46JH, Inglaterra

38 INVENTORES
 ANDREW JOHN BARKER, NICHOLAS IAIN CARRUTHERS y MICHAEL DAVID COOKE

39 TITULARES

41 N.º DE PUBLICACION	42 FECHA DE PUBLICACION	43 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 546.802	GRAFICO (SOLO PARA DESARROLLAR RESUMEN)
44 Int. Cl. ⁴ C07D 205/08, A61K 31/395			

44 Int. Cl. ⁴ C07D 205/08, A61K 31/395

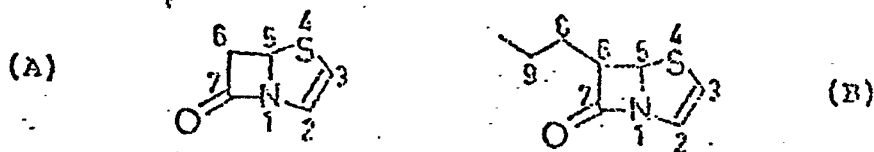
45 TITULO
 "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AZETIDINA"

46 RESUMEN (IMPORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)

BAD ORIGINAL

1
1
5
5
Esta invención se refiere a derivados de 7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno, a un procedimiento para su preparación, a preparaciones farmacéuticas que comprenden los mismos, y a compuestos intermedios para uso en la preparación de sustancias que tienen actividad antibacteriana y/o inhibidora y/o inactivante de las β -lactamasas.

10
10
El 7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno tiene la fórmula A siguientes, y los derivados del mismo que tienen una cadena lateral alifática en la posición 5 se numeran como se muestra en la fórmula B:

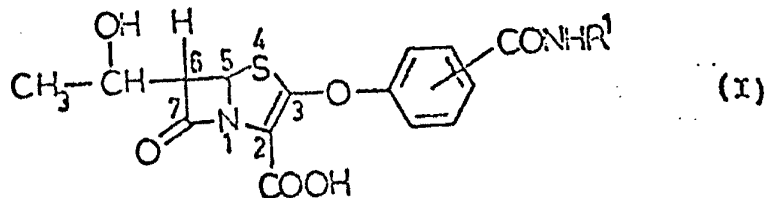


20
20
Por un sistema de nomenclatura alternativo, el núcleo A anterior puede describirse como un "penam", en cuyo caso la numeración del anillo es como se muestra en la fórmula C, numerándose los derivados que tienen una cadena lateral alifática en la posición 5 como se muestra en la fórmula D:



30
22085
La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I

1



5

en la cual R^1 representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo o n-pentilo, grupo alquilo que está sustituido con uno o más, por ejemplo, uno o dos, especialmente uno, sustituyente(s) seleccionado(s) de

10

(i) grupos fenilo insustituídos;

15

(ii) grupos heterocíclicos que tienen 5 ó 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre;

(iii) grupos -CN;

20

(iv) grupos guanidino y formimidilamino;

(v) grupos $-OR_a^2$ y $-SR_a^2$ en los cuales R_a^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un grupo metilo o etilo;

(vi) grupos $-COOR_b^2$ en los cuales R_b^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxi;

25

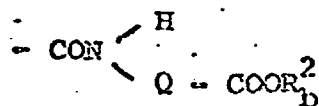
(vii) grupos $-SO_2N(R_a^2)_2$ en los cuales R_a^2 es como se define arriba,

(viii) grupos $-SO_2R_c^2$ y $-SOR_c^2$, en los cuales R_c^2 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

30

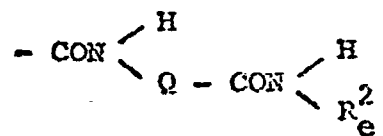
(ix) $-N(R_a^2)_2$ en el que R_a^2 es como se define arriba;

- 1 (x) grupos $-\text{OCON}(\text{R}_a^2)_2$ y $-\text{NHCON}(\text{R}_a^2)_2$, en los cuales R_a^2 es como se define arriba;
- (xi) grupos $-\text{NHCOR}_a^2$, y $-\text{CONHOR}_a^2$, en los cuales R_a^2 es como se define arriba;
- 5 (xii) grupos $-\text{NHCOOR}_d^2$ y $-\text{NH-Q-COOR}_a^2$ en los cuales R_a^2 es como se define arriba, R_d^2 representa un grupo protector de carboxi, y Q representa un grupo metileno que puede estar sustituido con un grupo metilo o un grupo fenilo, o Q representa un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene dos o tres átomos de carbono que pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre grupos amino, metilo y fenilo;
- 10 (xiii) grupos $-\text{CON}(\text{R}_a^2)_2$ en los cuales R_a^2 es como se define arriba;
- 15 (xiv) grupos de la fórmula

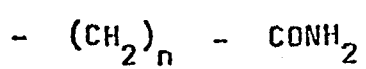


en la cual Q y R_d^2 son como se define arriba; y

- 20 (xv) grupos de la fórmula



25 en la cual Q es como se define arriba y R_e^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo



30

1 en la cual n representa un número entero de 1 a 4; o R^1 re-
presenta un grupo amidino que puede estar insustituido o
sustituido con uno, dos o tres grupos, que pueden ser igua-
les o diferentes seleccionados entre grupos metilo y etilo.
5

Si R^1 tiene más de un sustituyente, entonces los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, si un sustituyente de R^1 puede tener él mismo más de un sustituyente, entonces éstos, a su vez, pueden ser iguales o diferentes.
10

La presente invención proporciona también ésteres de un compuesto de fórmula I en el grupo 2-carboxi, por ejemplo, ésteres que pueden convertirse por hidrólisis, por fotólisis, por reducción o, especialmente, por la acción de una enzima esterasa, para dar el ácido libre de la fórmula I.
15

La presente invención proporciona además ésteres de un compuesto de fórmula I en el grupo hidroxilo de la posición 8. Tales grupos éster en la posición 8 son, por ejemplo, grupos alcanoiloxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Independientemente, pueden estar presentes grupos éster en las posiciones 8 y 2.
20

Adicionalmente, en un compuesto de la fórmula I, un grupo alquilo R^1 puede estar sustituido con un grupo ácido carboxílico o con un grupo ácido carboxílico protegido (esterificado) bien sea directamente (véase (vi) arriba) o como parte de otro sustituyente (véase (xii) y (xiv) arriba). Tales grupos éster son como se describe para los grupos éster en la posición 2.
25

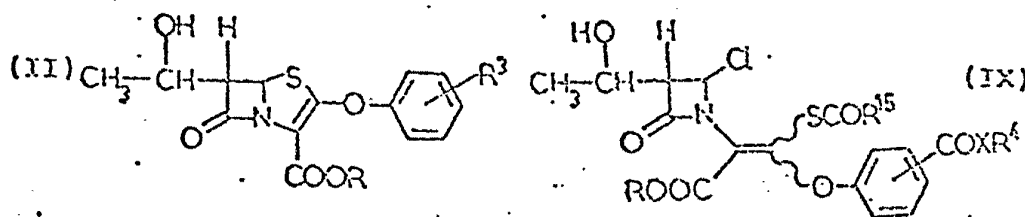
30 El grupo hidroxilo y el o los grupos ácido

1 carboxílico pueden estar esterificados independientemente,
 pero en general, si están presentes dos grupos ácido car-
 boxílico, éstos se encuentran ambos en el mismo estado, es
 decir, ambos libres o ambos esterificados, y el grupo hi-
 5 droxi de la posición 8 está esterificado independiemen-
 te.

La presente invención proporciona adicional-
 mente sales de un compuesto de la fórmula I, especialmen-
 te sales fisiológicamente tolerables del mismo. Puede for-
 marse una sal en el grupo ácido carboxílico de la posición
 10 2 o en cualquier otro centro ácido o básico presente. Ade-
 más, cuando están presentes al mismo tiempo un centro áci-
 do y un centro básico, puede existir un compuesto de fórmu-
 la I en una forma de ion dipolar.

15 La estereoquímica en las posiciones 5, 6 y
 8 de un compuesto de fórmula I puede ser R o S, indepen-
 dientemente (siendo R y S como se define por el sistema
 Cahn-Ingold-Prelog de nomenclatura). La estereoquímica pre-
 ferida en la posición 5 es R, en la posición 6 es S, y en
 20 la posición 8 es R.

La presente invención proporciona también
 un procedimiento para la producción de un compuesto de la
 fórmula general I, o un éster o sal del mismo, que compren-
 de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II o de fórmu-
 25 la IX



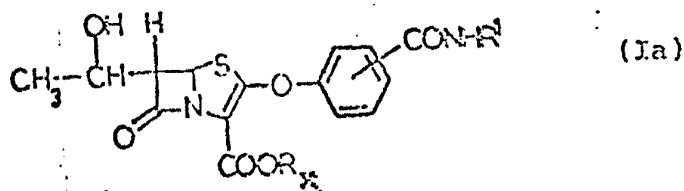
30

22086

1 en las cuales R representa un átomo de hidrógeno o un grupo
 protector de carboxi, R³ representa un grupo ácido carboxí-
 lico activado, R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de
 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo fenilo que puede estar
 5 insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, que
 pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre átomos
 de cloro y de flúor, grupos ciano y nitro, y grupos alcoxi,
 R¹⁵ representa un grupo fenilo o un grupo alquilo que tiene
 de 1 a 4 átomos de carbono, y X representa un átomo de oxí-
 10 geno o azufre, con una amina de fórmula III



en la cual R¹ es como se define arriba para dar un compues-
 to de la fórmula I o un éster del mismo de fórmula Ia

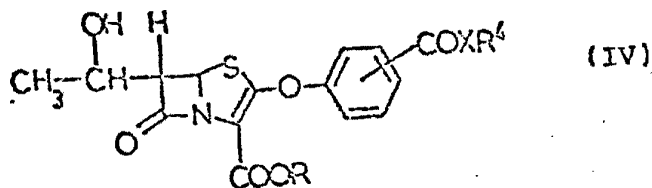


20 en la cual R_x representa un grupo protector de carboxi y,
 si se desea, llevar a cabo una cualquiera o más de las eta-
 pas siguientes en cualquier orden deseado:

- 25
- a) hidrolizar un éster de fórmula Ia para dar el ácido li-
bre correspondiente de fórmula I,
 - b) hacer reaccionar un ácido libre de fórmula I o una sal
del mismo con un agente capaz de formar un éster, por ejem-
plo, con un alcohol, un fenol o un derivado reactivo del,
mismo para dar un éster de fórmula Ia,
 - c) llevar a cabo un intercambio de éster catalizado por
ácido o base sobre un éster de fórmula Ia para dar un és-
ter diferente de fórmula Ia,
- 30

- 1 d) hacer reaccionar un ácido libre de fórmula I con una
base para dar una sal en el grupo ácido carboxílico de la
posición 2,
- 5 e) hacer reaccionar un ácido libre de la fórmula I o un éster
de la fórmula Ia que tiene un grupo básico con un ácido
para dar una sal de adición de ácido de aquéllos,
- 10 f) hidrolizar el grupo éster de un éster de fórmula Ia en
presencia de un agente formador de sal, por ejemplo, una
sal de metal alcalino, para dar una sal de un compuesto de
fórmula I,
- g) hacer reaccionar una sal de un compuesto de fórmula I
con un ácido para dar un ácido libre de fórmula I, y
- 15 h) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I o una sal del
mismo, o un éster de fórmula Ia, con un ácido orgánico para
dar un compuesto de fórmula I o un éster de fórmula Ia que
tiene un grupo hidroxí esterificado en la posición 8.

En un caso particularmente preferido, el grupo ácido carboxílico activado R^3 en el compuesto II es un grupo de fórmula $-COXR^4$ en la cual X y R^4 son como se define arriba, que da un compuesto de fórmula IV



25 En un compuesto de la fórmula IV o de la
fórmula IX, R^4 representa preferiblemente un grupo fenilo
sustituido con uno o más átomos de cloro y/o de flúor. Cuando X representa un átomo de azufre u oxígeno, R^4 representa especialmente un grupo pentafluorofenilo, y cuando X re-

1 presenta un átomo de azufre, se prefieren también particu-
larmente como R⁴ grupos 4-clorofenilo y 2,4,5-triclorofeni-
lo.

5 La reacción del compuesto de fórmula IV con
el compuesto amino de fórmula III se lleva a cabo preferi-
blemente a una temperatura comprendida dentro del interva-
lo de -40 a +40°C, preferiblemente de 0 a 20°C. La elec-
ción del disolvente es amplia, con tal que el disolvente
10 no reaccione él mismo con cualquiera de los reactivos o
compuestos intermedios. Por esta razón, a menudo es prefe-
rible utilizar un disolvente o mezcla de disolventes que
estén sustancialmente exentos de agua. Ejemplos de disol-
ventes adecuados son dimetilformamida y acetonitrilo.

15 La reacción entre una amina de fórmula III
y un compuesto de fórmula IV puede llevarse a cabo en pre-
sencia de una sal metálica, especialmente una sal de un me-
tal seleccionado de los grupos IB, IIB y VIII de la Cla-
sificación Periódica de los Elementos (cf. E. Cartmell y
G.W.A. Fowles, Valency and Molecular Structure, Butter-
worths, 1966), por ejemplo, una sal de cobre, rodio, mer-
curio, zinc, cadmio o, especialmente, plata. La sal es,
20 por ejemplo, una sal con un ácido orgánico o inorgánico,
por ejemplo, con ácido perclórico, tetrafluobórico, acé-
tico, trifluorometanosulfónico o trifluoroacético, o con
25 imidazol. Ejemplos de sales preferidas son acetato de pla-
ta, trifluoroacetato de plata, trifluorometanosulfonato de
plata, e imidazoluro de plata.

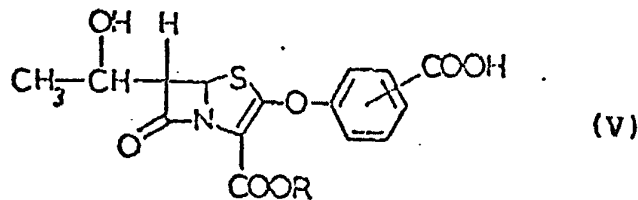
El grado de ventaja resultante de la presen-
cia de una sal metálica durante la reacción entre una amina
de fórmula III y un compuesto de fórmula IV depende de la
30

1 reactividad del grupo -COXR^4 en el compuesto de fórmula IV,
y puede determinarse empíricamente, por ejemplo, no existe
generalmente una ventaja sustancial cuando X representa
un átomo de oxígeno. En el caso de un compuesto de fórmu-
5 la IV que tenga un grupo éster pentafluorofeniltio-(carbo-
nilo), puede utilizarse si se desea una sal metálica, pero
la ventaja resultante no es grande, mientras que para otros
compuestos de fórmula IV en la cual X representa un átomo
de azufre, la presencia de una sal metálica durante la
10 reacción con una amina de fórmula III da como resultado un
rendimiento notablemente mejorado.

Un compuesto de fórmula IX puede hacerse
reaccionar con una amina de fórmula III en condiciones aná-
logas a las descritas arriba para los compuestos IV y III
15 a fin de dar un compuesto de fórmula I o un éster del mis-
mo directamente. En este caso, generalmente es necesario
utilizar al menos dos equivalentes molares de la amina. En
la fórmula IX, R^4 representa especialmente un grupo penta-
fluorofenilo.

20 Una ventaja de los compuestos preferidos de
fórmula IV sobre otros compuestos de fórmula II es que el
grupo ácido carboxílico activado -COXR^4 puede introducirse
en una etapa temprana de la secuencia de reacción que con-
duce a la producción del compuesto IV y se lleva a lo largo
25 de la secuencia de reacción como se muestra en el Esquema
de Reacción I siguiente. La producción de los otros ácidos
activados de fórmula II implica una etapa de activación
adicional como se muestra en el Esquema de Reacción II si-
guiente, dado que en este caso, estos compuestos tienen que
30 producirse pasando por un ácido carboxílico libre de fórmu-

1 la V



5 en la cual R es como se define arriba.

10 Globalmente, un grupo ácido carboxílico libre (en el compuesto V) se convierte en un grupo amida (en el compuesto I). El compuesto activado intermedio de fórmula II puede producirse en una etapa de reacción separada y aislarse, si se desea, o el mismo se puede convertir in situ en un compuesto de fórmula I.

15 La conversión de un grupo ácido carboxílico en un grupo amida es bien conocida en química, y se halla a disposición de los expertos en la técnica una extensa gama de reactivos y métodos. En general, los reactivos actúan convirtiendo un grupo ácido carboxílico en un derivado activado del mismo, derivado que se hace reaccionar después con una amina. Ejemplos de la activación de un grupo ácido carboxílico son, por conversiones, como sigue:

- 20
- 25
- 30
- (i) en un éster activado, por ejemplo, en un éster fenílico utilizando, por ejemplo, un carbonato de bisfenilo;
 - (ii) en un éster fosforoso o fosfórico, o un anhídrido de ácido fosfórico, utilizando por ejemplo, un haluro de fosfinilo o un haluro de fosforilo;
 - (iii) en un anhídrido de ácido carboxílico, especialmente un anhídrido mixto, utilizando por ejemplo un cloruro o bromuro de ácido, por ejemplo, bromuro de pivaloilo, una carbodiimida, por ejemplo, díciclohexilcarbodiimida o

1 que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono o un grupo fenilo.

5 Los métodos anteriores son ejemplos de los procedimientos utilizables en la técnica, y no constituyen una lista exhaustiva. Para información adicional véase, por ejemplo, M. Bodansky, Y.S. Klausner y M.A. Ondetti, "Peptide Synthesis", J. Wiley and Sons, Nueva York, 1976, y N.F. Norton, Organic Reactions, Vol. 12, página 157 (1962).

10 Algunos de los métodos para convertir un grupo ácido carboxílico en una amida son extremadamente suaves y por tanto muy adecuados para la conversión de un penem que contenga un grupo ácido carboxílico en un penem que contenga un grupo amida sin deterioro de ninguna otra parte de la molécula. Así, por ejemplo, una solución de un ácido carboxílico de fórmula V en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo o tetra-
15 hidrofurano, puede tratarse con una carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol a una temperatura comprendida dentro del intervalo que va desde -40 a +40°C, preferiblemente de 0 a 20°C, para formar el éster de benzotriazol-1-ilo.

20 Un penem activado de la fórmula II formado a partir de un ácido libre de fórmula V puede hacerse reaccionar in situ con el compuesto amínico de fórmula III para formar un compuesto de fórmula I o un éster del mismo, o el penem activado de fórmula II puede aislarse primeramente y purificarse antes de la reacción con el compuesto amínico. La reacción del penem activado, en cualquier caso,
25 con el compuesto amínico III se lleva a cabo preferiblemente

30

1 te a una temperatura comprendida dentro del intervalo que
va de -40 a +40°C, preferiblemente de 0 a 20°C. La elección
del disolvente es amplia, con tal que el disolvente no
reaccione él mismo con ninguno de los reactivos o compues-
5 tos intermedios. Por esta razón, a menudo es preferible
utilizar un disolvente o mezcla de disolventes que esté
sustancialmente exento de agua.

El compuesto de fórmula I producido a par-
tir del compuesto II o del compuesto IV puede convertirse,
10 si se desea, en un éster de fórmula Ia, y un éster de fór-
mula Ia producido a partir del compuesto II o del compuesto
IV puede convertirse en el ácido libre correspondiente de
fórmula I, como se describe arriba. Otras interconversio-
nes ácido/éster/sal pueden llevarse a cabo también, como
15 se describe arriba.

Como se ha indicado arriba, un compuesto de
fórmula I puede encontrarse en la forma de un éster en el
grupo carboxi de la posición 2, es decir, un compuesto de
fórmula Ia. Tal éster es particularmente uno que se puede
20 convertir en el ácido libre por hidrólisis, fotólisis, re-
ducción o acción de una enzima esterasa. Ejemplos de tales
ésteres son los formados con alcoholes alifáticos o feno-
les insustituídos o sustituidos que tienen hasta 20 átomos
de carbono en total. En un grupo carboxi esterificado de
25 fórmula $-COOR_x$, el grupo R_x puede ser, por ejemplo, un gru-
po alquilo, alquenilo o alquinilo de cadena lineal o rami-
ficada, sustituido o insustituido, que tenga hasta 18 áto-
mos de carbono, preferiblemente hasta 8 átomos de carbono,
y especialmente hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, un
30 grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-bu.

1 tilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, alilo o
vinilo. Un grupo alifático R_x , especialmente un grupo me-
tilo o etilo, puede estar sustituido, por ejemplo, con un
grupo aciloxi (detalles adicionales de tales grupos se dan
5 más adelante); con un grupo aminoalcanoiloxi; con un gru-
po 2-amino opcionalmente sustituido; o con uno o más gru-
pos fenilo insustituídos o sustituidos. Un grupo fenilo,
sea como un fenol o como un sustituyente de un grupo ali-
fático, puede estar sustituido, por ejemplo, con uno o más
10 sustituyentes, seleccionados especialmente entre grupos ni-
tro y átomos de halógeno. Ejemplos de grupos alifáticos
sustituídos con fenilo son bencilo, p-nitrobencilo, benzhi-
drilo y tritilo.

15 Como se ha indicado arriba, un grupo éster
es especialmente uno que puede separarse por hidrólisis,
fotólisis, reducción o acción de enzima, o pueden utilizar
se dos o más de estos métodos, por ejemplo, reducción se-
guida por hidrólisis. Un grupo R_x que puede separarse fá-
cilmente sin degradación sustancial del resto de la molé-
20 cula es particularmente útil como grupo protector de carbo-
xi. Ejemplos de ésteres que se escinden fácilmente por re-
ducción son ésteres metílicos sustituidos con fenilo, los
cuales pueden ser insustituídos o sustituidos, por ejemplo,
ésteres de bencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo y tritilo.

25 La reducción de un éster, por ejemplo, un
éster metílico sustituido con fenilo, por ejemplo, un és-
ter de p-nitrobencilo, puede llevarse a cabo utilizando
hidrógeno y un catalizador metálico, por ejemplo, un cata-
lizador de metal noble, por ejemplo, platino, paladio o
30 rodio, catalizador que puede estar soportado, por ejemplo,

1 sobre carbón vegetal o tierra de diatomeas.

Alternativamente, un éster de p-nitrobencilo puede convertirse en el ácido libre correspondiente por un método en dos etapas, con reducción inicial del grupo
5 nitro seguida por hidrólisis. El grupo nitro puede reducirse por hidrogenación catalizada por metal noble, por ejemplo, utilizando platino, o paladio sobre carbono, o mediante un agente reductor metálico, por ejemplo zinc en ácido acético. Otros agentes reductores metálicos son, por
10 ejemplo, amalgama de aluminio, y cloruro de hierro y amonio, véase por ejemplo la Memoria Descriptiva de la Patente Británica No. 1.582.960. La reducción del grupo nitro va seguida por hidrólisis, la cual puede tener lugar in situ durante la reducción del grupo nitro o se puede llevar
15 a cabo subsiguientemente por tratamiento con un ácido o una base.

Un éster de o-nitrobencilo se puede convertir en el ácido libre correspondiente por fotólisis.

Ciertos grupos éster pueden escindirse por
20 hidrólisis con bases, por ejemplo, los grupos éster acetilmetilo y acetoximetilo.

Puede utilizarse un grupo esterificante que sea separable en condiciones fisiológicas, es decir, que el grupo esterificante se escinde in vivo para dar el ácido libre o el carboxilato, por ejemplo, un éster de aciloximetilo o aciloxietilo, por ejemplo, un éster de acetoximetilo, 1'-(acetoxi)etilo o pivaloiloximetilo, un éster de 5-metildioxalen-2-on-4-il-metilo, un éster de aminoalcanoiloximetilo, por ejemplo, un éster de gliciloximetilo,
25 L-valiloximetilo o L-leuciloximetilo, o un éster de ftali-

1 dilo, o un éster de 1'-(alcoxicarboniloxi)etilo, por ejem-
plo, un éster de 1'-(metoxicarboniloxi)etilo o 1'-(etoxi-
carboniloxi)etilo, o un éster de 2-aminoetilo opcionalmen-
te sustituido, por ejemplo, un éster de 2-dietilaminoeti-
5 lo o 2-(1-morfolino)-etilo, teniendo los grupos acilo y al-
canoilo de 2 a 12 átomos de carbono.

Esteres preferidos son los ésteres de p-ni-
trobencilo, ftalidilo, pivaloiloximetilo, etoxicarboniloxi
metilo, 5-metildioxalen-2-on-4-il-metilo, acetilmetilo,
10 acetoximetilo, 1'-(acetoxi)etilo, 1'-(acetil)etilo y 1'-
-(etoxicarboniloxi)etilo.

Un éster de un compuesto de fórmula I, o de
cualquier otro ácido libre descrito en esta memoria, puede
prepararse por reacción del ácido libre apropiado con un
15 alcohol, un fenol o un derivado reactivo de los mismos. La
reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones
suaves con objeto de impedir la rotura del sistema de ani-
llos, por ejemplo, en condiciones neutras o condiciones
suaves ácidas o básicas, y a temperaturas comprendidas
20 dentro del intervalo que va desde -70 a +35°C.

Un éster derivado de un alcohol puede produ-
cirse también por reacción de un derivado reactivo del al-
cohol, por ejemplo, un haluro, por ejemplo, un cloruro,
bromuro o yoduro, o derivado de hidrocarburo-sulfonilo,
25 por ejemplo, un éster de mesilo o tosilo, con una sal de
un ácido de fórmula I o de otro ácido libre descrito en
esta memoria, por ejemplo, una sal de metal alcalino o al-
calinotérreo, por ejemplo, una sal de litio, sodio, pota-
sio, calcio o bario, o una sal de amina, por ejemplo, una
30 sal de trietilamonio. La reacción se lleva a cabo preferi-

1 blemente en un disolvente de sulfóxido o amida sustituido(a),
por ejemplo, en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, o
hexametilfosforamida o, alternativamente, puede prepararse
5 un éster por reacción del ácido con el alcohol o fenol en
presencia de un agente de condensación, por ejemplo, dicit-
clohexilcarbodiimida.

Las consideraciones anteriores concernientes
a grupos de ácido carboxílico libres y esterificados en la
10 posición 2 se aplican también a los grupos de ácido carbo-
xílico libres y esterificados presentes como un sustituyen-
te de R^1 o como parte de un sustituyente de R^1 .

Como se describe arriba, un compuesto de
fórmula I puede formar también un éster en el grupo hidro-
15 xi de la posición 8. Tal grupo éster es especialmente uno
que puede separarse in vivo para dar el grupo hidroxilo li-
bre, es decir, un grupo éster que puede separarse en condi-
ciones fisiológicas. Ejemplos de grupos esterificantes ade-
cuados son aquéllos de la fórmula R_2CO- en la cual R_2 re-
20 presenta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cade-
na lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbo-
no, especialmente un grupo metilo, etilo o terc-butilo, o
representa un grupo fenilo o un grupo fenoxialquilo en el
cual el resto alquilo es de cadena lineal o ramificado y
25 tiene 1 a 4 átomos de carbono, y es especialmente un grupo
metilo.

Un grupo éster en la posición 8 puede ser
el único grupo éster presente, o el mismo puede estar pre-
sente además de un grupo éster en el grupo carboxilo de la
30 posición 2 y/o como sustituyente de R^1 o como parte de un sus-
tituyente de R^1 . Un grupo éster se puede introducir en el

1 grupo hidroxilo de la posición 8 por reacción con un ácido
orgánico de manera conocida. Un método particularmente
conveniente consiste en hacer reaccionar un compuesto de
fórmula I o un éster del mismo de fórmula Ia con un deri-
5 vado de ácido activado, por ejemplo, un anhídrido de áci-
do. En este caso, es ventajoso llevar a cabo la reacción
en presencia de un catalizador, por ejemplo, 4-dimetilami-
nopyridina.

10 Se ha encontrado que compuestos de fórmula
I (y ésteres de los mismos en el grupo ácido carboxílico
de la posición 2) que tienen un grupo hidroxilo esterificado
en la posición 8 tienen propiedades antibacterianas y/o
inhibidoras de las β -lactamasas, en particular dado que
el grupo éster de la posición 8 puede ser escindido in vi-
15 vo por las esterases. Adicionalmente, la esterificación en
el grupo hidroxilo de la posición 8 puede mejorar el grado de
absorción por administración oral.

20 La presente invención proporciona también
sales de aquellos compuestos de la fórmula I que tienen
grupos formadores de sal, especialmente las sales de un
ácido libre de fórmula I y sales de adición de ácido de
compuestos de fórmula I que tienen un grupo básico. Las
sales son especialmente sales fisiológicamente tolerables,
por ejemplo, sales de metal alcalino y de metal alcalino-
25 térreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, cal-
cío, y magnesio, sales de amonio, y sales con aminas orgá-
nicas; también sales de adición de ácido fisiológicamente
tolerables. Estas pueden formarse con un ácido inorgánico
u orgánico adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico, áci-
do sulfúrico, o un ácido carboxílico orgánico o sulfónico.

30

22085

1 orgánico, por ejemplo, ácido p-tolueno-sulfónico.

Una sal de un ácido libre de fórmula I puede producirse por reacción del ácido libre con la base apropiada en un disolvente, preferiblemente en aquellas condiciones en las que precipita la sal. Una base preferida es 5 2-etilhexanoato de potasio.

Una sal se puede producir directamente a partir de un éster por separación del grupo éster en condiciones de reacción adecuadas, por ejemplo, la reducción catalítica de un éster, por ejemplo, un éster de p-nitro-10 bencilo, en un disolvente acuoso/orgánico, por ejemplo, que comprende agua y acetato de etilo, dioxano o tetrahidrofurano, en presencia de una sal metálica, especialmente un bicarbonato metálico, por ejemplo, en una cantidad 15 equivalente o en un ligero exceso, produce la sal directamente.

Un compuesto de fórmula IV se puede producir como se muestra en el Esquema de Reacción I siguiente

20

25

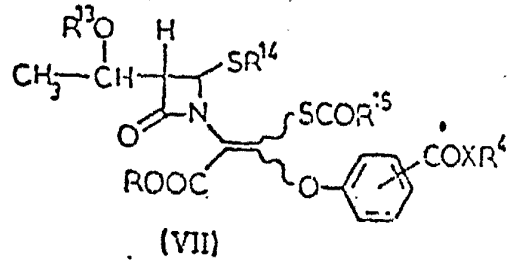
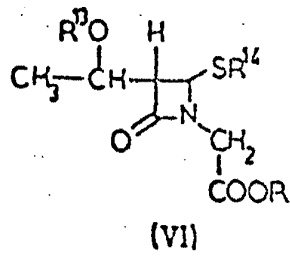
30

02105

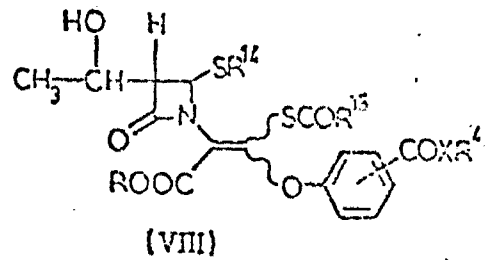
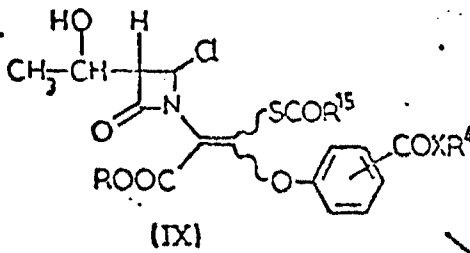
1

ESQUEMA DE REACCION I

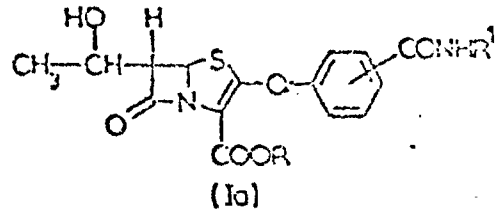
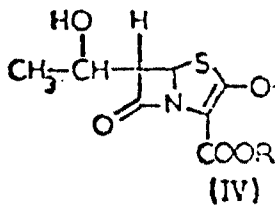
5



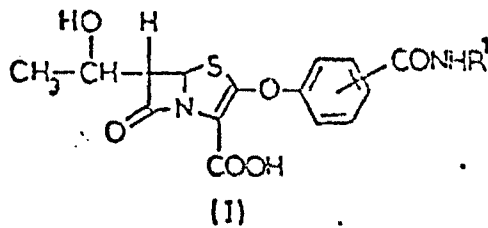
10



15



25



cuando R¹³ es diferente de H

30

1 puesto VI se lleva a cabo en presencia de una base, prefe-
 riblemente que tenga un $pK_a \geq 20$, preferiblemente una amina
 metalada, y ejemplos de bases preferidas son diisopropil-
5 amida de litio, hexametildisilazida de litio, 2,2,6,6-te-
 trametilpiperidida de litio, ciclohexil-isopropilamida de
 litio, y sodamida.

 La reacción se lleva a cabo generalmente en
 un disolvente aprótico, por ejemplo, un hidrocarburo oxige-
 nado, preferiblemente un éter, por ejemplo, éter dietílico,
10 tetrahidrofurano, dioxano, glime o diglime. La temperatura
 de reacción es, por ejemplo, de -120 a $+30^\circ\text{C}$, preferible-
 mente de -78 a -20°C .

 La cantidad de base utilizada es, por ejem-
 plo, de 1 a 3 moles, calculados por mol de compuesto VI,
15 preferiblemente de 1,5 a 2,5 moles de base. El compuesto
 de fórmula X se utiliza preferiblemente en una cantidad
 que va desde 1 a 1,5 moles por mol de compuesto VI, prefe-
 riblemente desde 1 a 1,1 moles de compuesto X por mol de
 compuesto VI.

20 La reacción se puede llevar a cabo como si-
 gue. la base puede añadirse a una solución agitada de com-
 puestos VI y X. Alternativamente, a una solución agitada de
 compuesto VI en atmósfera inerte se añade la base y subsi-
 guientemente una solución de compuesto X en el mismo disol-
25 vente o en uno diferente.

 El derivado de ácido activado, preferible-
 mente de fórmula XI, se añade preferiblemente a la mezcla
 resultante de la reacción de los compuestos VI y X, espe-
 cialmente en una cantidad que va de 1 a 2 moles calculada
30 sobre el compuesto VI. La reacción se lleva a cabo prefe-
 blemente

1 riblemente a una temperatura de -40 a $+40^{\circ}\text{C}$, añadiendo el
compuesto de fórmula XI a la mezcla de reacción a la tem-
peratura a la que tuvo lugar la reacción entre los com-
puestos VI y X, y calentando después, o realizando el tra-
5 tamiento a esta temperatura.

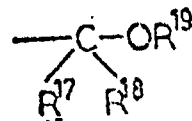
El grupo $-\text{SCOR}^{15}$ en el compuesto resultante
de fórmula VII puede ser E ó Z con respecto al grupo $-\text{COOR}$.
(Los términos E y Z son como se define en la página 142 de
Allinger et al, "Organic Chemistry", 1971, Worth, Nueva
10 York.) Los isómeros pueden separarse para la reacción sub-
siguiente, pero esto no es necesario generalmente, y por
lo general se utiliza la mezcla de isómeros, dado que los
dos isómeros dan un compuesto de fórmula I.

Es preferible que R^{13} en el compuesto VI re-
15 presente un grupo protector de hidroxilo para evitar que el
grupo hidroxilo reaccione con el compuesto de fórmula X. El
grupo protector se separa luego del compuesto VII con ob-
jeto de obtener la estereoquímica 5R deseada en el produc-
to final. El grupo protector puede separarse de cualquier
20 manera convencional para dar el compuesto VIII. Grupos pro-
ectores de hidroxilo preferidos R^{13} son aquéllos que son
compatibles con la síntesis del compuesto de fórmula VII y
que pueden separarse en condiciones en las que el compuesto
VIII resultante es estable. Se ha encontrado que el compues-
to VIII es sustancialmente estable en presencia de una fuer-
25 te de protones, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, ácido
clorhídrico acuoso o ácido fluorhídrico acuoso. De acuerdo
con ello, un tipo de grupo protector de hidroxilo R^{13} prefe-
rido es el que puede separarse en condiciones ácidas. Tales
grupos son bien conocidos en la técnica y son, por ejemplo,

30

22085

1 grupos tetrahidropiraniilo y tetrahidrofuraniilo; grupos
 acetal y cetal, por ejemplo, de fórmula



5 en la cual R^{17} y R^{18} , que pueden ser iguales o diferentes,
 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo al-
 quilo inferior, preferiblemente un grupo metilo, o R^{17} y
 R^{18} , junto con el átomo de carbono al que están unidos los
 10 mismos, representan un anillo cicloalquilo que tiene de
 4 a 7 átomos de carbono, y R^{19} representa un grupo alquilo
 inferior, preferiblemente un grupo metilo o etilo, o R^{17} y
 R^{19} , junto con el átomo de carbono y el átomo de oxígeno
 al que están unidos los mismos, respectivamente, represen-
 15 tan un anillo tetrahidropiraniilo; asimismo éteres silíli-
 cos, por ejemplo, que tengan tres sustituyentes en el áto-
 mo de silicio, y preferiblemente hasta 24 átomos de carbo-
 no en total, siendo los tres sustituyentes iguales o dife-
 rentes, y seleccionados entre grupos alquilo, alqueniilo y
 20 cicloalquilo, y grupos fenilo y fenalquilo que puedan estar
 insustituídos o sustituidos como se define arriba, por ejem-
 plo, grupos $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$, en los cuales R^8 , R^9 y R^{10} son co-
 mo se define arriba, es decir, los mismos pueden ser igua-
 les o diferentes, y cada uno de ellos representa un grupo
 25 alquilo inferior o un grupo fenilo, por ejemplo, dando gru-
 pos trimetilsililo, trietilsililo, difenil-terc-butilsili-
 lo, dimetil-terc-butilsililo, y metildifenilsililo; y gru-
 pos estanniilo, por ejemplo, que tengan hasta 24 átomos de
 carbono y tres sustituyentes, que pueden ser iguales o di-
 30 ferentes, seleccionados entre grupos alquilo, alqueniilo, ci

1 cloalquilo, alcoxi y fenoxi, y grupos fenilo y fenálquilo
que pueden estar insustituídos o sustituidos, por ejemplo,
grupos de la fórmula $\text{SnR}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$, en la cual R^{20} , R^{21} y
5 R^{22} , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada
uno un grupo alquilo inferior, por ejemplo, un grupo tri-
-n-butilestannilo. (El término "inferior" se utiliza en la
presente memoria descriptiva para designar grupos que tie-
nen hasta 4 átomos de carbono).

10 Grupos R^{13} preferidos son grupos tetrahidro-
piranilo, 2-metoxiprop-2-ilo, trimetilsililo, trietilsili-
lo y, especialmente, terc-butildimetilsililo.

Tales grupos se pueden separar por hidrólisis
15 ácida, por ejemplo, utilizando ácido clorhídrico 0,1 a
2M, preferiblemente 0,5M, por ejemplo HCl 6M, en, por ejem-
plo, tetrahydrofurano, véase Memoria Descriptiva de la Pa-
tente de Bélgica No. 881.012; $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ en un medio ácido,
por ejemplo, en ácido acético, véase Memoria Descriptiva
de la Patente de Bélgica No. 882.764; o fluoruro de hidró-
geno acuoso, por ejemplo en presencia de acetonitrilo, véa
20 se J. Chem. Soc. Perkin 1, 1981, 2055.

El compuesto VIII resultante que tiene un
grupo hidroxilo libre se somete luego a cloración utilizando
un agente capaz de escindir un enlace carbono-azufre y de
25 introducir un átomo de cloro. Tales agentes son bien cono-
cidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, cloro molécul-
lar, cloruro de sulfurilo, hipoclorito de terc-butilo y
cloruro de cianógeno.

La reacción se lleva a cabo generalmente a
una temperatura comprendida dentro del intervalo que va
30 desde -60 a +20°C. La reacción se lleva a cabo por lo ge-

1 neral en un disolvente o diluyente no prótico, que es inerte
te en las condiciones de reacción, por ejemplo, un éter, un
hidrocarburo o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, dig
xano, benceno, cloroformo o cloruro de metileno. Puede uti-
5 lizarse una mezcla de dos o más disolventes. Ejemplos de
sistemas de halogenación son: cloro en cloroformo, cloro en
benceno e hipoclorito de terc-bútilo en benceno. En los dos
últimos casos, la temperatura es preferiblemente de 5 a 20°C,
y normalmente de 5 a 10°C. Generalmente, se utilizan 1 a 2
10 moles de cloro por mol de compuesto VIII, cf. S. Kukulja,
J. Amer. Chem. Soc. (1971), 93, 6267 y P.C. Cherry, C.E.
Newall y N.S. Watson, J.C.S. Chem. Comm. 1979 p. 663.

El compuesto resultante de fórmula IX puede
convertirse en un compuesto de fórmula IV en presencia de
15 una base. La base utilizada para esta reacción no debe
afectar al grupo $-COXR^4$. La base puede ser inorgánica u
orgánica, y puede seleccionarse, por ejemplo, entre amoníaco,
o un metal alcalino, especialmente un carbonato,
bicarbonato o hidróxido de sodio o potasio; una amina pri-
20 maria, por ejemplo, metilamina, etilamina, anilina, o ben-
cílamina, un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo, me-
tóxido de sodio; o una base heterocíclica, por ejemplo,
que tenga un pK_a comprendido dentro del intervalo de 5 a
9, por ejemplo, imidazol, piridina o una piridina sustitui-
25 da, por ejemplo, piridina sustituida con alquilo, amino o
alquilamino, por ejemplo, 4-metilpiridina o 4-dimetilamino-
piridina. Se prefiere particularmente el imidazol.

La reacción se lleva a cabo generalmente en
un disolvente o diluyente, cuya elección es amplia, con
30 tal que el mismo sea inerte en las condiciones de reacción.

1 Ejemplos de disolventes y diluyentes son hidrocarburos
 oxigenados, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, que tengan
 hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, etanol; éteres,
 por ejemplo, que tengan hasta 4 átomos de carbono, por ejem
 5 plo, éter dietílico, y asimismo tetrahidrofurano y dioxana-
 no; cetonas, por ejemplo, que tengan hasta 4 átomos de car-
 bono, por ejemplo, acetona y metil-etil-cetona; ésteres,
 por ejemplo, acetato de metilo y acetato de etilo; y ami-
 das, por ejemplo, dimetilformamida y dimetilacetamida; así
 10 como hidrocarburos clorados, por ejemplo, cloroforma, clo-
 ruro de metileno y tetracloruro de carbono; hidrocarburos
 aromáticos, por ejemplo, benceno y tolueno; y otros disol-
 ventos, por ejemplo, acetonitrilo y nitrometano. Puede uti-
 lizarse una mezcla de dos o más disolventes, y preferible-
 15 mente se utilizan disolventes en mezcla con agua, utilizán-
 dose preferiblemente un disolvente miscible con el agua en
 mezcla con 5 a 20% (volumen/volumen) de agua.

La reacción se lleva a cabo generalmente a
 una temperatura comprendida dentro del intervalo que va
 20 desde 0 a 40°C, preferiblemente de 0 a 20°C.

Un compuesto de fórmula IV se puede conver-
 tir en un compuesto de fórmula I o Ia como se describe arri-
 ba:

Como se ha mencionado arriba, si la base que
 se hace reaccionar con el compuesto IX es una amina de fó-
 25 mula III



en la que R^1 es como se define arriba, entonces el compues-
 to IX puede convertirse directamente en el compuesto I o Ia.
 30 En este caso, generalmente es necesario utilizar dos o más

1 moles de la amina de fórmula III por mol de compuesto IX.
Para la conversión directa en el compuesto I o Ia, R⁴ en
el compuesto IX representa preferiblemente un grupo 4-clo-
5 rofenilo o 2,4,5-triclorofenilo cuando X representa un áto-
mo de azufre o, especialmente, representa un grupo penta-
fluorofenilo cuando X representa un átomo de oxígeno o azu-
fre. Son particularmente preferidos compuestos de fórmula
IX en los que X representa un átomo de oxígeno y R⁴ repre-
senta un grupo pentafluorofenilo.

10 El compuesto IX puede convertirse en el com-
puesto I o Ia por la vía de la formación in situ del com-
puesto IV, o el grupo XR⁴ en el compuesto IX puede ser des-
plazado por la amina antes de la ciclación. Ambos caminos
forman parte de la presente invención.

15 Un compuesto de fórmula I o un éster de
fórmula Ia puede prepararse como se muestra en el Esquema
de Reacción II siguiente:

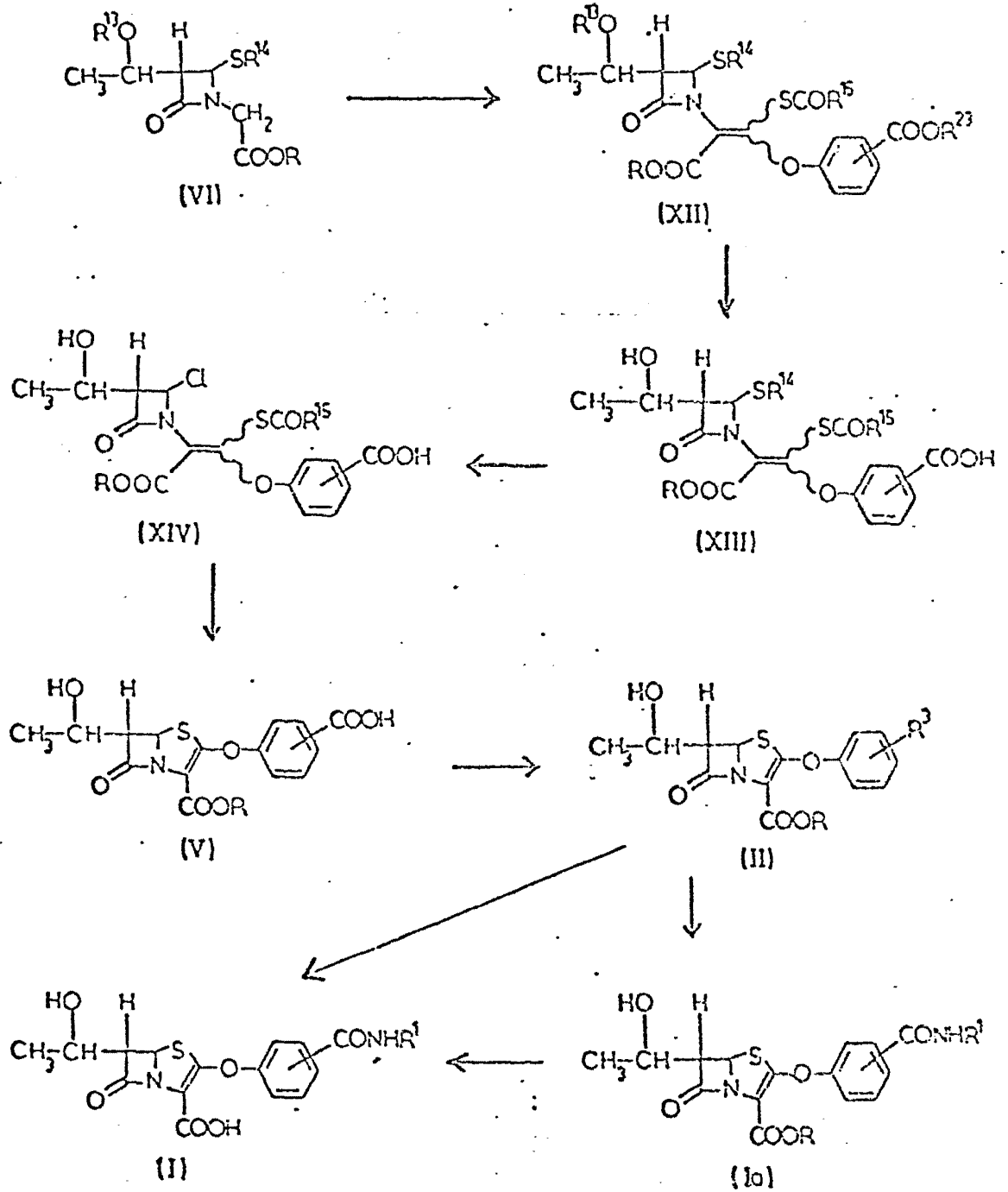
20

25

30

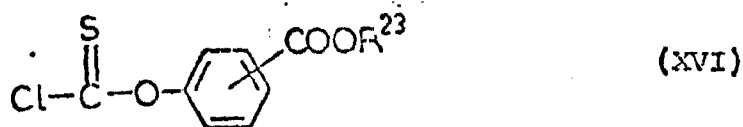
22085

Esquema de Reacción II



1 en las cuales R, R¹, R³, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son como se define arriba, y R²³ representa un grupo protector de carboxi.

5 Un compuesto de fórmula VI puede convertirse en un compuesto de fórmula XII por reacción, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula XVI



10 en la cual R²³ es como se define arriba, seguido por reacción con un derivado de ácido carboxílico activado que comprende el grupo R¹⁵, por ejemplo, con un haluro de acilo de fórmula XI como se define arriba para dar un compuesto de fórmula XII. Estas reacciones se llevan a cabo como se describe en el Esquema de Reacción I para la reacción de los correspondientes compuestos VI y X seguida por reacción con el compuesto XI para dar el correspondiente compuesto de fórmula VII.

20 En el compuesto XII, R²³ representa un grupo protector de carboxi, y es preferible utilizar un grupo protector de carboxi que pueda separarse en las mismas condiciones que el grupo protector de hidroxilo R¹³, es decir, preferiblemente en condiciones ácidas. Ejemplos de tales grupos protectores de hidroxilo se dan arriba con referencia al compuesto VII. Preferiblemente, R²³ es un grupo sililo, por ejemplo, como se describe arriba para R¹³, y es especialmente un grupo difenil-terc-butilsililo. El compuesto XII puede convertirse así en el compuesto XIII en una sola etapa por la separación simultánea de los dos grupos protectores R¹³ y R²³.

30

22085

1 La cloración del compuesto XIII puede lle-
varse a cabo como se describe arriba en el Esquema de Reac-
ción I para la cloración del compuesto VIII, y el compues-
to resultante de fórmula XIV puede convertirse en un com-
5. puesto de fórmula V en presencia de una base, como se des-
cribe arriba en el Esquema de Reacción I para el cierre de
anillo del compuesto IX a fin de obtener el compuesto II.

Un compuesto de fórmula V puede convertirse
en un compuesto de fórmula II y luego en un compuesto de
10 fórmula I o Ia como se describe arriba.

En los dos Esquemas de Reacción anteriores,
en algunos casos puede ser preferible retener el grupo pro-
tector de carboxi R hasta después de la formación del com-
puesto deseado de fórmula Ia. El grupo protector de carbo-
15 xi R es como se define arriba, y preferiblemente represen-
ta un grupo p-nitrobencilo. En otros casos, por ejemplo,
cuando se utiliza un compuesto de fórmula IV, puede ser
deseable que R represente un átomo de hidrógeno. Un grupo
protector de carboxi R pueda separarse del grupo carboxi
20 de la posición 2 en cualquier momento apropiado de la se-
cuencia de reacción.

Si se desea, un grupo éster -COOR puede
transesterificarse por intercambio de ésteres en cualquier
etapa del esquema de reacción, y especialmente después de
25 la formación de un éster de fórmula Ia, para dar otro és-
ter de fórmula Ia, por ejemplo un éster que pueda conver-
tirse en el ácido libre de fórmula I o un carboxilato en
condiciones fisiológicas. Alternativamente, un éster re-
sultante de fórmula Ia se puede convertir en el ácido li-
bre o una sal; un ácido libre puede esterificarse o conver-

30

22085

1 tirse en una sal; o una sal puede convertirse en el ácido
libre, un éster o una sal diferente. En cada caso, la sal
es especialmente una sal fisiológicamente tolerable, y un
éster es especialmente uno que pueda separarse en condi-
5 ciones fisiológicas. Ejemplos de tales procedimientos se
dan arriba.

10 En cada etapa de cualquiera de las secuen-
cias de reacción, el compuesto deseado puede aislarse de
la mezcla de reacción y, si se desea, purificarse por las
técnicas apropiadas utilizadas para la purificación de los
compuestos orgánicos, por ejemplo, cromatografía y criste-
lización.

15 Como se ha indicado arriba, pueden produ-
cirse diversos compuestos intermedios en la forma de mez-
clas de isómeros de diversas clases. Tales mezclas se pue-
den separar o resolver en cualquier etapa, o puede utili-
zarse una mezcla de isómeros per se para las reacciones sub-
siguientes.

20 La cloración del isómero 4R de un compuesto
de fórmula VII o XIII da predominantemente el isómero 4S del
compuesto IX o XIV, respectivamente. La proporción de isó-
meros 4S:4R del compuesto IX o XIV depende del agente de
cloración y las condiciones de reacción utilizadas, pero
en general varía de 3:1 hasta valores tan altos como 18:1.
25 Los isómeros 4R y 4S pueden separarse fácilmente, por ejem-
plo, por cromatografía. Un compuesto de fórmula IX o XIV
tiene también isomería E/Z en el enlace doble, y en algunos
casos, el compuesto clorado de fórmula IX o XIV, se obtie-
ne en la forma de un isómero E o Z sustancialmente puro.
30 En otros casos, se obtiene una mezcla de isómeros E/Z, y

1 los isómeros 4R y 4S pueden separarse ulteriormente en los
isómeros E y Z individuales si se desea. Generalmente no es
necesario separar los isómeros E y Z, pero es preferible se
5 parar los isómeros 4R y 4S antes de la conversión en un com-
puesto de fórmula IV o V, respectivamente, dado que el isó-
mero 4S se convierte por reacción con una base en el isóme-
ro 5R más deseable de fórmula IV o V y, subsiguientemente,
de fórmula I o Ia.

10 Como se ha mencionado arriba, un compuesto
de fórmula I puede tener la estereoquímica R o S indepen-
dientemente en las posiciones 5, 6 y 8. Cualquier mezcla
de dos o más formas isómeras puede resolverse, si se de-
sea, o puede utilizarse un compuesto de fórmula I en la
15 forma de una mezcla de isómeros. La estereoquímica preferi-
da en la posición 5 del compuesto I es generalmente R, co-
rrespondiendo a la de las penicilinas y cefalosporinas
existentes en la naturaleza, en la posición 6 es S y en
la posición 8 es R.

20 Los compuestos de fórmula I y sales de los
mismos son inhibidores de las β -lactamasas, y los compues-
tos son estables generalmente a la acción de las β -lacta-
masas producidas por organismos gram-positivos, por ejem-
plo, Staphylococcus aureus y organismos gram-negativos,
por ejemplo, Enterobacter cloacae. Los compuestos poseen
25 también propiedades antibacterianas por sí mismos y pue-
den utilizarse en seres humanos y otros animales, por ejem-
plo, para tratar infecciones bacterianas causadas por bacte-
rias gram-positivas y gram-negativas, por ejemplo, Staphylo-
coccus aureus, Streptococcus pyogenes, Bacillus subtilis,
30 Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, y Proteus morga-

1' ni, algunas cepas de las cuales son resistentes a las penicilinas.

5 La presente invención, de acuerdo con ello, proporciona una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, o una mezcla de dos o más de tales sustancias como ingrediente activo, en mezcla o asociación con un vehículo farmacéuticamente adecuado. La preparación puede comprender también una o más de otras sustancias farmacéuticamente activas, por ejemplo otra sustancia antibacteriana, especialmente una que tenga un anillo de β -lactama. Las preparaciones pueden hallarse en una forma adecuada para administración enteral o parenteral, por ejemplo, para administración oral, intravenosa o intramuscular, por ejemplo, como tabletas, cápsulas, jarabes, o soluciones inyectables o de infusión estériles. Las preparaciones se encuentran ventajosamente en forma de dosis unitarias y preferiblemente comprenden de 10 a 2000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria. La dosis diaria del ingrediente activo es generalmente de 20 a 8000 mg, en dosis divididas, generalmente hasta 4 dosis.

15 La invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula I o un éster o sal fisiológicamente tolerable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.

25 La invención proporciona adicionalmente un método de tratamiento de mamíferos, especialmente seres humanos, para combatir una infección bacteriana, que comprende administrar al mamífero un compuesto de fórmula I o un éster o sal fisiológicamente tolerable del mismo.

30

22085

1 La invención proporciona adicionalmente una
preparación farmacéutica que comprende un ingrediente acti-
vo como se define arriba, en forma de dosis unitaria.

5 La invención proporciona también una prepa-
ración farmacéutica que comprende un ingrediente activo co-
mo se define arriba, o una sal fisiológicamente tolerable
del mismo o una mezcla de dos o más de tales sustancias,
y una o más sustancias farmacéuticamente activas adicionales,
en forma de dosis unitaria.

10 Las dosis unitarias son preferiblemente como
se describe arriba.

La presente invención proporciona también
compuestos de las fórmulas generales II, IV, V, IX, VIII,
VII, XIV, XIII y XII.

15 Todos los compuestos de la presente invención
pueden existir en diversas formas isómeras. La invención
incluye todas las formas isómeras, sea en la forma de isó-
meros aislados o de mezclas de dos o más isómeros cuales-
quiera.

20 Aquellos compuestos de fórmula I en los
que R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 5
átomos de carbono sustituido con un sustituyente como se
define en (xii), (xiii), (xiv) o (xv) arriba, pueden con-
siderarse como derivados de aminoácidos o péptidos. Ejem-
plos de tales compuestos son

25 (1) ácido 5R,3- $\sqrt{3}$ -(N-(carbamoilmetil)carbamoil)fenoxi $\sqrt{7}$ -6S-
-(1R-hidroxietil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-
-eno-2-carboxílico;

30 (2) ácido 5R,3- $\sqrt{4}$ -(N-(carbamoilmetil)carbamoil)fenoxi $\sqrt{7}$ -6S-
-(1R-hidroxietil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-

1 -eno-2-carboxílico; y
 (3) ácido 5R,3- $\sqrt{4}$ -(N-(N-(carbamoilmetil)carbamoilmetil)carbamoil)fenoxi $\sqrt{7}$ -6S-(1R-hidroxietyl)-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-eno-2-carboxílico.

X
 5 Ejemplos de compuestos preferidos de la presente invención son derivados de péptidos y aminoácidos de la fórmula I descrita en términos generales arriba, particularmente aquéllos en los cuales el sustituyente de la posición 3 tiene un grupo carbamilo terminal, y especialmente los compuestos (1) a (3) citados arriba. Asimismo se prefieren los compuestos siguientes de la fórmula I:

10 (4) ácido 5R,3- $\sqrt{4}$ -((N-hidroxicarbamil)metilcarbamoil)fenoxi $\sqrt{7}$ -6S- $\sqrt{1R}$ -hidroxietyl $\sqrt{7}$ -7-oxo-4-tia-1-azabicciclo $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-eno-carboxílico;

15 (5) ácido 5R,3- $\sqrt{4}$ -((1-carbamoil-2-hidroxietyl)carbamoil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -6S- $\sqrt{1R}$ -hidroxietyl $\sqrt{7}$ -7-oxo-4-tia-1-azabicciclo $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-eno-2-carboxílico;

20 (6) ácido 5R,3- $\sqrt{4}$ -((cianometil)carbamoil)fenoxi $\sqrt{7}$ -6S- $\sqrt{1R}$ -hidroxietyl $\sqrt{7}$ -7-oxo-4-tia-1-azabicciclo $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-eno-2-carboxílico; y

25 (7) ácido 5R,3- $\sqrt{4}$ -((2-aminoetyl)carbamoil)fenoxi $\sqrt{7}$ -6S- $\sqrt{1R}$ -hidroxietyl $\sqrt{7}$ -7-oxo-4-tia-1-azabicciclo $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-eno-2-carboxílico.

En cada caso, el compuesto preferido es el ácido carboxílico libre, o una sal del mismo, o un éster en la posición 2 y/o 8.

Salés y ésteres fisiológicamente tolerables que pueden separarse por la acción de una enzima esterasa en condiciones fisiológicas son las sales y ésteres prefe-

1 ridos de estos compuestos preferidos.

Los Ejemplos siguientes ilustran la inven-
ción, pero no son limitantes. Los valores indicados por " δ "
se han obtenido por espectroscopía ^1RMN .

5
EJEMPLO 1

S-4-(Acetoxi)tiobenczoato de 2,4,5-triclorofenilo

10 Una solución de cloruro de 4-acetoxibenzoílo
(8,37 g) en acetonitrilo seco (20 ml) se añadió a una solu-
ción de 2,4,5-triclorotiofenol (9,00 g) en acetonitrilo se-
co (120 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambien-
te mientras que se añadía piridina (3,41 ml) gota a gota
durante 10 minutos. Se continuó la agitación hasta que la
reacción fue completa, en cuyo momento se añadió acetato de
15 etilo y se lavó la solución con agua. La evaporación de la
solución, que se había secado sobre sulfato de magnesio,
proporcionó el tioéster deseado (15,36 g).

δ (CDCl_3) 2,30 (3H, s); 7,10-8,30 (2H, m); 7,26, 8,11
(4H, AA'BB', J=9 Hz)

20
EJEMPLO 2

S-4-(Acetoxi)tiobenczoato de pentafluorofenilo

25 Una solución de cloruro de 4-acetoxibenzoílo
(4,96 g) en diclorometano seco (20 ml) se añadió gota
a gota en el transcurso de 15 minutos a una solución agi-
tada de pentafluorotiofenol (5,00 g), piridina (2,1 ml) y
4-N,N-dimetilaminopiridina (50 mg) en diclorometano seco
(75 ml), manteniéndose la mezcla próxima a 5°C por inmer-
sión en un baño de hielo. Se dejó que las sustancias
30 reaccionantes alcanzaran la temperatura ambiente durante

1 la noche y la solución orgánica se lavó sucesivamente con
ácido clorhídrico 2N acuoso, una solución saturada de bi-
carbonato de sodio y agua. La evaporación de la solución,
que se había secado sobre sulfato de magnesio, proporci-
5 nó el tioéster deseado (8,79 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 1765, 1700, 1685, 1638 cm^{-1}

δ (CDCl_3) 2,33 (3H, s); 7,28, 8,06 (4H, AA'BB', J=9 Hz)

EJEMPLO 3

10 S-4-(acetoxi)tiobenzoato de fenilo

Se añadió tiofenóxido de cobre (I) (4,06 g)
a una solución de cloruro de 4-acetoxibenzoílo (4,67 g) en
acetonitrilo seco (40 ml). La mezcla se calentó a reflujo
durante 2 horas, se enfrió, y se evaporó el disolvente a
vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo, y la solu-
15 ción filtrada se lavó sucesivamente con una solución de
amoníaco diluido fría, con agua y con salmuera. La evapo-
ración de la solución, que se había secado sobre sulfato
de magnesio, proporcionó el tioéster deseado (5,53 g).

20 δ (CDCl_3) 2,30 (3H, s); 7,00-7,60 (5H, m); 7,14, 7,98
(4H, AA'BB', J=9 Hz)

EJEMPLO 4

25 S-4-(acetoxi)tiobenzoato de 4-clorofenilo

Se disolvió 4-clorotiofenol (21,6 g) en
acetonitrilo seco (500 ml) y se añadió una solución de
cloruro de 4-acetoxibenzoílo (29,7 g) en acetonitrilo
(50 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente mien-
tras que se añadía piridina (12,1 ml) rápidamente gota a
gota. Cuando se hubo completado la reacción, se separó
30

1 la mayor parte de los disolventes por evaporación a vacío
y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. La
capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se se-
có sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para proporcio-
5 nar el tioéster deseado como un sólido amarillo pálido
(41,0 g).

δ (CDCl_3) 2,31 (3H, s); 6,95-7,55 (4H, m); 7,15, 7,98
(4H, AA'BB', J=9 Hz)

10

EJEMPLO 5S-4-(Acetoxi)tiobenzoato de 4-fluorofenilo

Una solución de cloruro de 4-acetoxibenzoí-
lo (7,74 g) en acetonitrilo seco (10 ml) se añadió a una
solución de 4-fluorotiofenol (5,00 g) en acetonitrilo
15 (40 ml). La mezcla se enfrió a 5°C por inmersión en un
baño de agua con hielo y se añadió piridina (3,15 ml) go-
ta a gota a la solución agitada. La mezcla se agitó a 5°C
durante una hora, se dejó que alcanzara la temperatura
ambiente, y se agitó durante 2 horas más, después de lo
20 cual se evaporaron los disolventes a vacío. El residuo
se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa or-
gánica separada se lavó sucesivamente con agua, ácido
clorhídrico diluido, y agua nuevamente. La evaporación de
la solución, que se había secado sobre sulfato de magnesio,
25 proporcionó el tioéster deseado como un sólido amarillo
pálido (10,81 g).

δ (CDCl_3) 2,31 (3H, s); 6,85-7,65 (4H, m); 7,19, 8,01
(4H, AA'BB', J=8,5 Hz)

30

1 EJEMPLO 6

S-4-(Acetoxi)tiobenzoato de 4-metoxifenilo

5 Una solución de cloruro de 4-acetoxiben-
zoflo (7,06 g) en acetonitrilo seco (15 ml) se añadió a
una solución de 4-metoxitiofenol (5,00 g) en acetonitrilo
seco (60 ml), y la mezcla se enfrió (baño de hielo) y se
agitó mientras que se añadía piridina (2,83 ml) gota a go-
ta durante 10 minutos. Se dejó que la solución alcanzara
la temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas más y se
10 evaporaron a vacío los disolventes volátiles. El residuo
se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa or-
gánica separada se lavó sucesivamente con agua y salmuera,
se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. La cromatografía
en columna del material bruto (sílice; mezclas de
15 acetato de etilo/hexano como eluyente) dio el tioréster puro
como una espuma de color amarillo pálido (3,84 g).

δ (CDCl₃) 2,29 (3H, s); 3,76 (3H, s); 6,80-8,15 (4H, m);
7,15, 7,94 (4H, AA'BB', J=9 Hz)

20 EJEMPLO 7

S-4-(Acetoxi)tiobenzoato de 4-cianofenilo

25 Una solución de cloruro de 4-acetoxiben-
zoflo (3,33 g) en diclorometano seco (20 ml) se añadió
durante 10 minutos a una solución agitada y fría (5°C)
de 4-cianotiofenol (2,06 g), piridina (1,45 ml) y 4-N,N-
-dimetilaminopiridina (25 mg) en diclorometano seco (30
ml). Se dejó que la solución agitada alcanzase la tempera-
tura ambiente durante la noche y la solución orgánica se
lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2M acuoso, una
30 solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. La eva-

1 poración de los extractos, que se habían secado sobre sulfato de magnesio, proporcionó el tioéster deseado (4,53 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (mezcla con nujol) 2220, 1757, 1672 cm^{-1}

δ (CDCl_3) 2,35 (3H, s); 7,31, 8,24 (4H, AA'BB', J=9 Hz);

5 7,40-7,65 (4H, m)

EJEMPLO 8

S-4-(Acetoxi)tiobenzoato de 2-metilprop-2-ilo

10 Se añadió cloruro de 4-acetoxibenzóilo (3,00 g) en acetonitrilo seco (10 ml) a una suspensión agitada enérgicamente de (2-metilprop-2-il)tiolato de cobre (I) (2,53 g) en acetonitrilo seco (35 ml). La mezcla se calentó a reflujo con exclusión de humedad durante 3,5 horas. Después de enfriar, la evaporación del disolvente dejó un residuo que se tomó en acetato de etilo (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con amoníaco acuoso diluido

15 frío, luego con agua y finalmente se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación de la solución filtrada proporcionó el tioéster deseado (3,44 g).

20 $\nu_{\text{máx}}$ (película) 1773, 1659 cm^{-1}

δ (CDCl_3) 1,62 (9H, s); 2,33 (3H, s); 7,23, 8,07

(4H, AA'BB', J=8,5 Hz)

EJEMPLO 9

S-4-(Hidroxi)tiobenzoato de 2,4,5-triclorofenilo

25 Se trató S-4-(acetoxi)tiobenzoato de 2,4,5-triclorofenilo (10 g) en tetrahidrofurano con 25 ml de ácido clorhídrico 5,6N y se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes a vacío

30

1 para dar un producto que se purificó por cromatografía en
columna (sílice; mezclas de acetato de etilo/hexano como
eluyente) para proporcionar el compuesto del título (5,4 g).
5 δ (d_8 -THF) 6,22 (1H, s ancho); 6,8-8,2 (6H, m)

EJEMPLO 10

S-4-(Hidroxi)tiobenzoato de pentafluorofenilo

Se preparó el compuesto del título (6,32 g)
a partir de S-4-(acetoxi)tiobenzoato de pentafluorofeni-
10 lo (9,32 g) de una manera análoga a la descrita en el Ejem-
plo 9.

δ ($CDCl_3$) 5,70 (1H, s ancho); 6,98, 8,05 (4H, AA'BB', J = 9
Hz)

15

EJEMPLO 11

S-4-(Hidroxi)tiobenzoato de fenilo

Se preparó el compuesto del título (4,08 g)
a partir de S-4-(acetoxi)tiobenzoato de fenilo (5,53 g)
de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 9.

20

δ (d_6 -SODM) 7,58 (5H, s ancho); 7,06, 8,03 (4H, AA'BB',
J=9 Hz)

EJEMPLO 12

S-4-(Hidroxi)tiobenzoato de 4-clorofenilo

25

Se preparó el compuesto del título (5,27 g)
a partir de S-4-(acetoxi)tiobenzoato de 4-clorofenilo
(10,5 g) de una manera análoga a la descrita en el Ejem-
plo 9.

δ ($CDCl_3$ - d_6 -acetona) 7,48 (5H, s ancho); 6,96, 7,95 (4H,
AA'BB', J=9 Hz)

30

1. EJEMPLO 13S-4-(Hidroxi)tiobenczoato de 4-fluorofenilo

Se preparó el compuesto del título (8,71 g)
a partir de S-4-(acetoxi)-tiobenczoato de 4-fluorofenilo
5 (13 g) de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 9.

δ (d₆-acetona) 6,8-8,15 (9H, m ancho)

EJEMPLO 14S-4-(Hidroxi)tiobenczoato de 4-metoxifenilo

10 Se preparó el compuesto del título (5,5 g)
a partir de S-4-(acetoxi)tiobenczoato de 4-metoxifenilo
(8,84 g) de manera análoga a la descrita en el Ejemplo
9.

15 δ (CDCl₃ - d₆-acetona) 3,70 (3H, s); 6,8-8,08 (9H, m ancho)

EJEMPLO 15S-4-(Hidroxi)tiobenczoato de 4-cianofenilo

Se preparó el compuesto del título (1,77 g)
a partir de S-4-(acetoxi)tiobenczoato de 4-cianofenilo
20 (2,36 g) de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 9.

δ (d₆-SODM) 6,9-8,2 (9H, m ancho)

EJEMPLO 16S-4-(Hidroxi)tiobenczoato de 2-metilprop-2-ilo

25 Se preparó el compuesto del título (1,55 g)
a partir de S-4-(acetoxi)tiobenczoato de 2-metilprop-2-ilo
(1,93 g) de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 9.

δ (CDCl₃) 1,57 (9H, s); 6,03 (1H, s ancho); 6,86-7,85
(4H, AA'BB', J=9 Hz)

1

EJEMPLO 17S-4-(Clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de 2,4,5-triclorofenilo

5

10

Se trató secuencialmente S-4-(hidroxi)tiobenzoato de 2,4,5-triclorofenilo (5,4 g) en cloroformo seco (70 ml) a -20°C con hidróxido de sodio (0,78 g) en agua (3 ml) y tiofosgeno (1,85 ml). Se dejó que la solución se calentara a la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se secó luego sobre cloruro de calcio y la solución filtrada se evaporó para dar un sólido bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo/hexano como eluyentes proporcionó 3,4 g del compuesto del título.

15

 δ (CDCl_3) 7,10, 8,23 (6H, m ancho)EJEMPLO 18S-4-(Clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de pentafluorofenilo

20

25

Se trató S-4-(hidroxi)tiobenzoato de pentafluorofenilo (6,82 g) en cloroformo seco (120 ml) con tiofosgeno (2,4 ml). Esta solución se trató con hidróxido de sodio (0,85 g) en agua (3 ml) con agitación enérgica durante 10 minutos. Se continuó la agitación durante 2 horas, después de lo cual se trató la solución con cloruro de calcio y se agitó durante una hora más. La filtración y evaporación del filtrado dieron el compuesto del título (7,6 g) como un aceite homogéneo.

 $\nu_{\text{máx}}$ (película) 1755, 1735 cm^{-1} δ (CDCl_3) 7,34, 8,12 (4H, AA'BB', J=8,5 Hz)

30

1. EJEMPLO 19S-4-(Clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de fenilo

Una solución de hidróxido de sodio (1,55 g) en 150 ml de agua se añadió gota a gota con agitación enérgica a una solución de 6,8 g de S-4-(hidroxi)tiobenzoato de fenilo y 3,70 ml de tiofosgeno en 250 ml de cloroformo, manteniéndose la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre cloruro de calcio, y se evaporó a sequedad a vacío para dar 11,57 g del compuesto del título.

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 1665 cm^{-1}

δ (CDCl_3) 7,28, 8,14 (4H, AA'BB', J=9 Hz); 7,40-7,58 (5H, m)

EJEMPLO 20S-4-(Clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de 4-clorofenilo

Una solución de hidróxido de sodio (1,28 g) en 5 ml de agua se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución agitada enérgicamente de 7,06 g de S-4-(hidroxi)tiobenzoato de 4-clorofenilo y 3,09 ml de tiofosgeno en 100 ml de cloroformo con enfriamiento. Se continuó la agitación durante 2 horas a la temperatura ambiente y la solución filtrada se trató con cloruro de calcio durante 30 minutos más. La evaporación de la solución filtrada proporcionó 7,11 g del compuesto del título.

δ (CDCl_3) 7,18-7,57 (4H, m); 7,31, 8,15 (4H, AA'BB', J=9 Hz)

EJEMPLO 21S-4-(Clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de 4-fluorofenilo

Una solución de hidróxido de sodio (1,20 g) en 5 ml de agua se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución agitada enérgicamente de 6,30 g de S-4-(hidroxi)tiobenzoato de 4-fluorofenilo y 2,90 ml de tiofosgeno en 100 ml de cloroformo enfriado a 10°C. Se continuó la agitación durante 2 horas a la temperatura ambiente y la solución filtrada se agitó durante 30 minutos más con cloruro de calcio. La evaporación de la solución filtrada dio 3,41 g del compuesto del título.

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 1669 cm^{-1}
 δ (CDCl_3) 6,88-7,61 (4H, m); 7,19, 8,05 (4H, AA'BB', J=9 Hz)

EJEMPLO 22S-4-(Clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de 4-metoxifenilo

Una solución de hidróxido de sodio (1,01 g) en 2 ml de agua se añadió a una solución fría (10°C o temperatura inferior) de 5,50 g de S-4-(hidroxi)tiobenzoato de 4-metoxifenilo y 2,42 ml de tiofosgeno en 75 ml de cloroformo. Se mantuvo una agitación enérgica durante 2 horas a la temperatura ambiente y la solución filtrada se trató con cloruro de calcio durante 30 minutos más. La evaporación de la solución filtrada y cromatografía del residuo sobre gel de sílice utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente dio 2,75 g del compuesto del título.

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 1670 cm^{-1}
 δ (CDCl_3) 3,74 (3H, s); 6,75-7,52 (6H, m); 7,85-8,28 (2H, m)

1 EJEMPLO 23S-4-(Clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de 4-cianofenilo

Una solución de 566 mg de hidróxido de sodio en 5 ml de agua se añadió gota a gota con agitación enérgica a una solución de 3,00 g de S-4-(hidroxi)tiobenzoato de 4-cianofenilo y 1,35 ml de tiofosgeno en 60 ml de cloroformo. Se continuó la agitación durante 2 horas, transcurridas las cuales la solución filtrada se trató con cloruro de calcio y se agitó durante 30 minutos más. La evaporación de la solución filtrada dio 3,66 g del compuesto del título

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 2225, 1674 cm^{-1}

δ (CDCl_3) 7,26, 8,20 (4H, AA'BB', J=9 Hz); 7,40-7,85 (4H, m)

15

EJEMPLO 24S-(4-Clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de 2-metilprop-2-ilo

Una solución de S-4-(hidroxi)tiobenzoato de 2-metilprop-2-ilo (1,55 g) en benceno seco (30 ml) se añadió durante 5 minutos a una suspensión agitada enérgicamente de hidróxido de sodio pulverizado finamente (295 mg) en benceno seco (30 ml) y se continuó la agitación durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añadió tiofosgeno (0,84 ml) en una sola porción y se continuó la agitación durante 1,5 horas más. La evaporación de la solución filtrada dio el compuesto del título como una goma de color amarillo pálido (1,92 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 1661, 1600 cm^{-1}

δ (CDCl_3) 1,63 (9H, s); 7,25, 8,07 (4H, AA'BB', J=8,9 Hz)

30

22085

1

EJEMPLO 25

2- $\overline{3}$ (S)-(1(R)-Dimetil-(2-metilprop-2-il)sililoxietil)-4(R)-
 etiltioazetidín-2-on-1-il $\overline{7}$ -3- $\overline{4}$ -(2,4,5-triclorofeniltio-
 -(carbonil))-fenoxi $\overline{7}$ -3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-
 -nitrobencilo

.5

10

A una solución agitada de 2- $\overline{3}$ (S)-(1(R)-di-
 metil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazeti-
 din-2-on-1-il $\overline{7}$ acetato de 4-nitrobencilo (3,60 g) y 5-4-
 (clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de 2,4,5-triclorofenilo
 (3,69 g) en tetrahidrofurano seco a -40°C en atmósfera de
 argón se añadió una solución de una mezcla de 3,93 ml de
 hexametildisilazano y 11,7 ml de una solución 1,60 molar
 en hexano de n-butil-litio en tetrahidrofurano seco. La
 mezcla se agitó a -40°C durante 20 minutos y se añadieron
 1,98 ml de bromuro de trimetilacetilo. Después de agitar
 a -40°C durante una hora más, la mezcla se vertió en ácido
 clorhídrico acuoso 0,1 molar frío y se extrajo con éter.
 Las capas orgánicas reunidas se lavaron con bicarbonato de
 sodio saturado, con salmuera, y se secaron luego sobre sul-
 fato de magnesio y se evaporaron a sequedad. La cromatogra-
 fía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de hexano/ace-
 tato de etilo, proporcionó el compuesto del título como una
 goma amarilla (4,29 g).

15

20

25

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 1767 cm^{-1}

δ (CDCl_3) 0,02, 0,07 (6H, 2s); 0,80, 0,88 (9H, 2s);
 1,06, 1,14 (2H, 2s); 1,14-1,44 (6H, m); 2,52-2,84 (2H,
 m); 3,20-3,29 (1H, m); 4,20-4,38 (1H, m); 5,21-5,54
 (3H, m); 7,19-7,82 (6H, m); 7,94-8,26 (4H, m)

30

1 EJEMPLO 26

2-/ $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-
 -etiltioazetidín-2-on-1-il/3-/ $\sqrt{4}$ -(pentafluorofeniltio-(car-
 bonil))-fenoxi/3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitro-
 5 bencilo

Se obtuvieron 8,34 g del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25 utilizando 8,63 g de 2-/ $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-il/acetato de 4-nitrobencilo; 9,43 ml de hexametildisilazano; 7,87 g de S-4-(clorotiocarboniloxi)-tiobenzoato de pentafluorofenilo; 44,7 milimoles de n-butil-litio; y 4,75 ml de bromuro de trimetilacetilo.

15 δ (CDCl₃) 0,05, 0,06 (6H, 2s); 0,82, 0,88 (9H, 2s);
 1,24 (9H, s); 1,07-1,40 (6H, m); 2,45-2,60 (2H, m);
 3,10-3,25 (1H, m); 4,15-4,35 (1H, m); 5,20-5,55 (3H, m);
 6,94-7,94 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,54-8,24 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

20 EJEMPLO 27

2-/ $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-
 -etiltioazetidín-2-on-1-il/3-/ $\sqrt{4}$ -(feniltio-(carbonil))-feno-
 xi/3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

Se obtuvieron 695 mg del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25 utilizando 540 mg de 2-/ $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-il/acetato de 4-nitrobencilo; 0,532 ml de hexametildisilazano; 415 mg de S-4-(clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de fenilo; 2,52 milimoles de n-butil-litio; y 0,3 ml de bromuro

1 de trimetilacetilo.

δ (CDCl₃) 0,01, 0,02 (6H, 2s); 0,77, 0,83 (9H, 2s);
 1,03, 1,11 (9H, 2s); 1,15-1,50 (6H, m); 2,50-2,85 (2H,
 m); 3,15-3,25 (1H, m); 4,15-4,25 (1H, m); 5,20-5,45
 5 (3H, m); 6,85-7,60 (9H, m); 7,90-8,25 (4H, m)

EJEMPLO 28

10 3-√4-(4-Clorofeniltio-(carbonil))fenoxi7-2-√3(S)-(1(R)-di-
metil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazeti-
din-2-on-1-il7-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitro-
bencilo

15 Se obtuvieron 7,38 g del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25 utilizando 4,60 g de 2-√3(S)-(1(R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-il7acetato de 4-nitrobencilo; 4,52 ml de hexametildisilazano; 3,52 g de S-4-(clorotiocarboniloxi)-tiobencato de 4-clorofenilo; 21,4 milimoles de n-butil-litio; y 2,53 ml de bromuro de trimetilacetilo.

20 δ (CDCl₃) 0,01, 0,02 (6H, 2s); 0,80, 0,88 (9H, 2s);
 1,05, 1,06 (9H, 2s); 1,20-1,40 (6H, m); 2,55-2,95 (2H,
 m); 3,23 (1H, dd, J=3,3 Hz y 6,2 Hz); 4,15-4,40 (1H,
 m); 5,20-5,45 (3H, m); 7,10-7,65 (8H, m); 7,95-8,30
 25 (4H, m)

EJEMPLO 29

30 2-√3(S)-(1(R)-Dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-
-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-il7-3-√4-(4-fluorofeniltio-
-(carbonil))-fenoxi7-3-trimetilacetiltiopropenoato de
4-nitrobencilo

1 Se obtuvieron 4,86 g del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25 utilizando 4,63 g de 2- $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-
5 -il $\sqrt{7}$ -acetato de 4-nitrobencilo; 4,55 ml de hexametildisilazano; 3,27 mg de S-4-(clorotiocarboniloxi)-tiobenzato de 4-fluorofenilo; 21,6 milimoles de n-butil-litio; y 2,55 ml de bromuro de trimetilacetilo.

10 δ (CDCl₃) 0,04, 0,06 (6H, 2s); 0,80, 0,87 (9H, 2s); 1,04, 1,10 (9H, 2s); 1,18-1,38 (6H, m); 2,48-2,90 (2H, m); 3,14-3,29 (1H, m); 4,15-4,43 (1H, m); 5,16-5,48 (3H, m); 7,01-7,61 (8H, m); 7,95-8,30 (4H, m)

15 EJEMPLO 30

2- $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-Dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-il $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{4}$ -metoxifeniltio-(carbonil))-fenoxi $\sqrt{7}$ -3-trimetilacetiltioopropenoato de 4-nitrobencilo

20 Se obtuvieron 4,66 g del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25 utilizando 3,56 g de 2- $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-
25 -il $\sqrt{7}$ -acetato de 4-nitrobencilo; 3,37 ml de hexametildisilazano; 2,75 g de S-4-(clorotiocarboniloxi)-tiobenzato de 4-metoxifenilo; 16 milimoles de n-butil-litio; y 2,31 g de bromuro de trimetilacetilo.

30 δ (CDCl₃) 0,01, 0,03 (6H, 2s); 1,06, 1,14 (9H, 2s); 1,20-1,40 (6H, m); 2,55-2,85 (2H, m); 3,23 (1H, dd, J=2,6 Hz y 6,3 Hz); 3,84-3,86 (3H, 2s); 4,20-4,35 (1H, m); 5,20-5,50 (3H, m); 7,00-7,65 (8H, m);
30 7,90-8,30 (4H, m)

1 EJEMPLO 31

3- $\sqrt{4}$ -(4-Cianofeniltio-(carbonil))fenoxi7-2- $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-di-
 metil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazeti-
 5 din-2-on-1-il7-3-trimetilacetiltio-propenoato de 4-nitro-
bencilo

Se obtuvieron 2,67 g del compuesto del tí-
 tulo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejem-
 plo 25 utilizando 2,62 g de 2- $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-dimetil-(2-me-
 tilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-
 10 -il7acetato de 4-nitrobencilo; 3,20 ml de hexametildisila-
 zano; 2,18 g de S-4-(clorotiocarboniloxi)-tiobenzoato de
 4-cianofenilo; 15,3 milimoles de n-butil-litio; y 1,80 g
 de bromuro de trimetil-acetilo.

15 δ (CDCl₃) 0,04, 0,06 (6H, 2s); 0,77, 0,83 (9H, 2s);
 1,07, 1,13 (9H, 2s); 1,18-1,40 (6H, m); 2,45-2,90 (2H,
 m); 3,10-3,28 (1H, m); 4,15-4,33 (1H, m); 5,15-5,50
 (3H, m); 6,80-7,48 (8H, m); 7,67-8,20 (4H, m)

20 EJEMPLO 32

2- $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-Dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-
 -etiltioazetidín-2-on-1-il7-3- $\sqrt{4}$ -((2-metilprop-2-il)tio-
 -(carbonil))-fenoxi7-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-ni-
 trobencilo

25 Se obtuvieron 3,92 g del compuesto del tí-
 tulo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejem-
 plo 25 utilizando 5,00 g de 2- $\sqrt{3}$ (S)-(1(R)-dimetil-(2-me-
 tilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-
 -il7acetato de 4-nitrobencilo; 5,47 ml de hexametildisi-
 lazano; 3,88 g de S-4-(clorotiocarboniloxi)-tiobenzoato
 30 de 2-metilprop-2-ilo; 25,9 milimoles de n-butil-litio; y

1 1,99 ml de bromuro de trimetilacetilo.
 δ (CDCl₃) 0,01, 0,06 (6H, 2s); 0,79, 0,86 (9H, 2s);
 1,04, 1,11 (9H, 2s); 1,15-1,35 (6H, m); 1,57, 1,58
 (9H, 2s); 2,54-2,88 (2H, m); 3,17-3,27 (1H, m);
 5 4,15-4,40 (1H, m); 5,20-5,45 (3H, m); 7,04-7,88 (4H,
 AA'BB', J=8,8 Hz); 7,57-8,23 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz)

EJEMPLO 33

10 2- $\sqrt{4}$ -(R)-Etiltio-3(S)-(1(R)-hidroxietyl)azetidín-2-on-1-
-il7-3- $\sqrt{4}$ -(2,4,5-triclorofeniltio-(carbonil))-fenoxi7-3-
-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

A una solución agitada de 3,03 g de 2- $\sqrt{3}$ (S)-
 -(1(R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-etil-
 tioazetidín-2-on-1-il7-3- $\sqrt{4}$ -(2,4,5-triclorofeniltio-(car-
 15 bonil))-fenoxi7-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitro-
 bencilo en 47 ml de tetrahidrofurano a la temperatura am-
 biente se añadieron 2,34 ml de agua y 2,34 ml de ácido clor-
 hídrico concentrado. La mezcla se agitó hasta que la cromatografía en capa delgada indicó que la reacción era com-
 20 pleta. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica separada se lavó con solución de bicarbo-
 nato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de mag-
 nesio. La evaporación de la solución filtrada seguida por
 25 cromatografía del residuo (gel de sílice, mezclas de ace-
 tato de etilo/hexano como eluyente) proporcionó el compues-
 to del título (1,27 g) como un aceite amarillo.

El producto se aísla como una mezcla de isó-
 meros E y Z, observados como picos dobles en el espectro
 RMN. Los isómeros E y Z son separables por cromatografía
 30 si se requiere.

1 δ (CDCl₃) 1,09 (9H, s); 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz); 1,29
 (3H, d, J=6,1 Hz); 1,68 (1H, s ancho); 2,63-2,82 (2H,
 m); 3,25 (1H, dd, J=2,6 Hz y 4,9 Hz); 4,15-4,35 (1H,
 m); 5,24 (1H, d, J=2,6 Hz); 5,28,5,39 (2H, ABc, J=13,5
 5 Hz); 7,16,7,99 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,60,8,25 (4H,
 AA'BB', J=8,8 Hz); 7,68 (1H, s); 7,70 (1H, s)
 Pequeñas señales debidas al otro propenoato isómero pudie-
 ron verse también en el espectro RMN ¹H.

10

EJEMPLO 34

2- $\sqrt{4}$ (R)-Etiltio-3(S)-(1(R)-hidroxietil)azetidín-2-on-1-il $\sqrt{7}$ -
 $\sqrt{3}$ - $\sqrt{4}$ -(pentafluorofeniltio-(carbonil))-fenoxi $\sqrt{7}$ -3-trimetil-
 acetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo.

15

Se obtuvieron 3,53 g del compuesto indicado
 arriba a partir de 5,62 g del correspondiente compuesto de
 $\sqrt{1}$ (R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietilo $\sqrt{7}$ (véase
 Ejemplo 26) por un procedimiento análogo al descrito en
 el Ejemplo 33, utilizando 4,5 ml de agua y 4,5 ml de áci-
 do clorhídrico concentrado.

20

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 3460, 1783 cm⁻¹
 δ (CDCl₃) 1,10 (9H, s); 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz); 1,29
 (3H, d, J=6,5 Hz); 1,62 (1H, s ancho); 2,55-2,80 (2H,
 m); 3,26 (1H, dd, J=2,7 Hz y 4,8 Hz); 4,10-4,30 (1H,
 m); 5,25 (1H, d, J=2,7 Hz); 5,30,5,39 (2H, ABc, J=13,4
 25 Hz); 7,18,8,00 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,60,8,24 (4H,
 AA'BB', J=8,6 Hz)

30

1 EJEMPLO 35

2- $\sqrt{4}$ (R)-Etiltio-3(S)-(1(R)-hidroxietil)azetidín-2-on-1-il $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{4}$ -(feniltio-(carbonil))-fenoxi $\sqrt{7}$ -3-trimetilacetil-tiopropenoato de 4-nitrobencilo

5 Se obtuvieron 2,32 g del compuesto indicado arriba a partir de 5,04 g del correspondiente compuesto de $\sqrt{1}$ (R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietilo $\sqrt{7}$ (véase Ejemplo 27) por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 33, utilizando 5 ml de agua y 5 ml de

10 ácido clorhídrico concentrado.

δ (CDCl₃) 1,12,1,19 (9H, s); 1,25-1,45 (6H, m); 1,68,1,80 (1H, 2d, s ancho); 2,67-2,90 (2H, m); 3,27-3,33 (1H, m); 4,22-4,50 (1H, m); 5,25-5,47 (3H, m); 7,08-7,68 (9H, m); 7,99-8,35 (4H, m)

15 EJEMPLO 36

3- $\sqrt{4}$ -(4-Clorofeniltio-(carbonil))-fenoxi $\sqrt{7}$ -2- $\sqrt{4}$ (R)-etiltio-3(S)-(1(R)-hidroxietil)-azetidín-2-on-1-il $\sqrt{7}$ -3-trimetil-acetilpropenoato de 4-nitrobencilo

20 Se obtuvieron 2,10 g del compuesto arriba indicado a partir de 4,96 g del correspondiente compuesto de $\sqrt{1}$ (R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietilo $\sqrt{7}$ (véase Ejemplo 26) por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 33, utilizando 5 ml de agua y 5 ml de ácido

25 clorhídrico concentrado.

ν máx (película) 3420, 1760 cm⁻¹

δ (CDCl₃) 1,07 (9H, s); 1,27 (3H, t, J=7,2 Hz); 1,28 (3H, d, J=6,2 Hz); 1,62 (1H, s ancho); 2,62-2,85 (2H, m); 3,25 (1H, dd, J=2,7 Hz y 4,9 Hz); 4,15-4,25 (1H, m); 5,25 (1H, d, J=2,7 Hz); 5,29,5,38 (2H, ABc, J=13,8

30

22085

1 Hz); 7,14,7,98 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,38-7,48 (4H, m); 7,60, 8,24 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

EJEMPLO 37

5 2- $\sqrt{4}$ (R)-Etiltio-3(S)-(1(R)-hidroxietil)azetidín-2-on-1-il $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{4}$ -(4-fluorofeniltio-(carbonil))-fenoxi $\sqrt{7}$ -3-trimetil-acetilacilioropenoato de 4-nitrobencilo

10 Se obtuvieron 2,32 g del compuesto indicado arriba a partir de 4,86 g del correspondiente compuesto de $\sqrt{1}$ (R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietilo $\sqrt{7}$ (véase Ejemplo 29) por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 33, utilizando 5 ml de agua y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado.

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 3440, 1760 cm^{-1}

15 δ (CDCl_3) 1,08, 1,15 (9H, 2s); 1,20-1,38 (6H, m); 1,66 (1H, s ancho); 2,60-2,84 (2H, m); 3,22-3,34 (1H, m); 4,15-4,40 (1H, m); 5,17,5,26 (1H, 2d, J=2,7 Hz); 5,25-5,44 (2H, m); 7,03-7,65 (8H, m); 7,99-8,30 (4H, m)

20 EJEMPLO 38

25 2- $\sqrt{4}$ (R)-Etiltio-3(S)-(1(R)-hidroxietil)azetidín-2-on-1-il $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{4}$ -(4-metoxifeniltio-(carbonil))-fenoxi $\sqrt{7}$ -3-trimetilacetiltioropenoato de 4-nitrobencilo

30 Se obtuvieron 2,80 g del compuesto indicado arriba a partir de 4,66 g del correspondiente compuesto de $\sqrt{1}$ (R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietilo $\sqrt{7}$ (véase Ejemplo 30) por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 33, utilizando 5 ml de agua y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado.

1 δ (CDCl_3) 1,12,1,15 (9H, 2s); 1,18-1,60 (6H, m); 2,03
 (1H, s ancho); 2,47-2,84 (2H, m); 3,15-3,38 (1H, m);
 3,80,3,81 (3H, 2s, OCH_3); 3,96-4,37 (1H, m); 5,18-5,44
 (3H, m); 6,81-7,71 (8H, m); 7,76-8,34 (4H, m)

5

EJEMPLO 39

3- $\sqrt{4}$ -(4-Cianofeniltio-(carbonil))fenoxi7-2- $\sqrt{4}$ (R)-etiltio-
-3(S)-(1(R)-hidroxietil)-azetidín-2-on-1-il7-3-trimetil-
acetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

10

Se obtuvieron 2,79 g del compuesto arriba
 indicado a partir de 5,12 g del correspondiente compuesto
 de $\sqrt{1}$ (R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietilo7 (véa-
 se Ejemplo 31) por un procedimiento análogo al descrito en
 el Ejemplo 33, utilizando 5 ml de agua y 5 ml de ácido
 clorhídrico concentrado.

15

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 3450, 2223, 1765 cm^{-1}

δ (CDCl_3) 1,08 (9H, 2s); 1,22-1,45 (6H, m); 1,94
 (1H, s ancho); 2,64-2,87 (2H, m); 3,19-3,37 (1H, m);
 4,03-4,31 (1H, m); 5,16-5,45 (3H, m); 6,97-7,70 (8H,
 m); 7,84-8,27 (4H, m)

20

EJEMPLO 40

2- $\sqrt{4}$ (R)-Etiltio-3(S)-(1(R)-hidroxietil)-azetidín-2-on-1-
-il7-3- $\sqrt{4}$ -((2-metilprop-2-il)tio(carbonil))-fenoxi7-3-
-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

25

Se obtuvieron 1,54 g del compuesto indicado
 arriba a partir de 3,14 g del correspondiente compuesto de
 $\sqrt{1}$ (R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietilo7 (véase
 Ejemplo 32) por un procedimiento análogo al descrito en
 el Ejemplo 33, utilizando 3 ml de agua y 3 ml de ácido

30

1 clorhídrico concentrado.

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 3490, 1770 cm^{-1}

5 δ (CDCl_3) 1,03,1,10 (9H, 2s); 1,23 (3H, t, $J=7,6$ Hz);
1,25 (3H, d, $J=6,2$ Hz); 1,54,1,55 (9H, 2s); 1,68 (1H,
s ancho); 2,60-2,78 (2H, m); 3,21 (1H, dd, $J=2,6$ Hz y
5,0 Hz); 4,05-4,20 (1H, m); 5,21 (1H, d, $J=2,6$ Hz);
5,25,5,35 (2H, ABc, $J=13,5$ Hz); 7,03-7,86 (4H, AA'BB',
 $J=8,8$ Hz); 7,56,8,21 (4H, AA'BB', $J=0,6$ Hz)

10 Otras señales más pequeñas debidas al isóme
ro alternativo estaban también presentes, pero no se indi-
can.

EJEMPLO 41

15 2- $\sqrt{4}$ (S)-Cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)azetidín-2-on-1-il
-3- $\sqrt{4}$ -(2,4,5-triclorofeniltio-(carbonil))-fenoxi7-3-tri-
metilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

20 A una solución agitada de 1,26 g de 2- $\sqrt{4}$ -
(R)-stiltio-3(S)-(1(R)-hidroxietil)-azetidín-2-on-1-il
-3- $\sqrt{4}$ -(2,4,5-triclorofeniltio-(carbonil))fenoxi7-3-tri-
metilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo en 30 ml de
cloroformo seco a -40°C se añadió una solución de 1,83
milimoles de cloro en 4 ml de tetracloruro de carbono, y
la solución se agitó durante 30 minutos. Se dejó que la
mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se
25 evaporó a sequedad. La cromatografía del residuo (gel de
sílice, mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente)
dio el compuesto del título como una espuma de color ama-
rillo pálido (0,706 g).

30 $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1784 cm^{-1}

δ (CDCl_3) 1,08,1,09 (9H, 2s); 1,39 (3H, d, $J=6,3$ Hz);

1 . 2,26 (1H, d, s ancho); 3,53,3,77 (1H, 2dd, J=4;3 Hz y
 9,7 Hz); 4,25-4,45 (1H, m); 5,33 (2H, s aparente);
 6,10,6,13 (1H, 2d, J=4;3 Hz); 7,06-7,78 (6H, m);
 7,90-8,29 (4H, m).

5

EJEMPLO 42

2-√4(S)-Cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)-azetidín-2-on-1-
 -il/3-√4-(pentafluorofeniltio-(carbonil))-fenoxi/3-tri-
 metilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

10

Se obtuvieron 0,52 g del compuesto indica-
 do arriba por un procedimiento análogo al descrito en el
 Ejemplo 41, utilizando 1,14 g del derivado de 1(R)-hidro-
 xietilazetidínona definido en el Ejemplo 34 y una solu-
 ción de 1,56 milimoles de cloro en tetracloruro de car-
 bono.

15

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 1783 cm⁻¹

δ (CDCl₃) 1,10 (9H, s); 1,39 (3H, d, J=6,4 Hz); 1,61
 (1H, s ancho); 3,54 (1H, dd, J=4,4 Hz y 9,5 Hz);

4,25-4,40 (1H, m); 5,33 (2H, s aparente); 6,13 (1H, d,
 20 J=4,4 Hz); 7,16,8,02 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,57,8,25
 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

EJEMPLO 43

2-√4(S)-Cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)-azetidín-2-on-1-
 -il/3-√4-(feniltio(carbonil))-fenoxi/3-trimetilacetil-
 tiopropenoato de 4-nitrobencilo

25

Se obtuvieron 1,98 g del compuesto indica-
 do arriba por un procedimiento análogo al descrito en el
 Ejemplo 41, utilizando 2,75 g del derivado de 1(R)-hidro-
 xietilazetidínona definido en el Ejemplo 35 y una solu-

30

22085

1 ción de 4,17 milimoles de cloro en tetracloruro de carbono.

δ (CDCl₃) 1,09 (9H, s); 1,41 (3H, d, J=6,3 Hz); 2,30
 (1H, s ancho); 3,54 (1H, dd, J=4,3 Hz y 9,6 Hz);
 5 4,27-4,40 (1H, m); 5,34 (2H, s aparente); 6,16 (1H, d,
 J=4,3 Hz); 7,08-7,63 (9H, m); 7,98-8,28 (4H, m)

EJEMPLO 44

10 2- $\sqrt{4}$ (S)-Cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)-azetidina-2-on-1-
-il7-3- $\sqrt{4}$ -(4-clorofeniltio-(carbonil))-fenoxi7-3-trime-
tilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

Se obtuvieron 1,60 g del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 41, utilizando 2,11 g del derivado de 1(R)-hidroxietilazetidina definido en el Ejemplo 36 y una solución de 3,30 milimoles de cloro en tetracloruro de carbono.

15 δ (CDCl₃) 1,08 (9H, s); 1,39 (3H, d, J=6,3 Hz); 1,61
 (1H, s ancho); 3,53 (1H, dd, J=4,3 Hz y 9,6 Hz);
 4,25-4,40 (1H, m); 5,33 (2H, s aparente); 6,14 (1H, d,
 20 J=4,3 Hz); 7,13,8,01 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,40-7,50
 (4H, m); 7,56,8,25 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz)

EJEMPLO 45

25 2- $\sqrt{4}$ (S)-Cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)azetidina-2-on-1-
-il7-3- $\sqrt{4}$ -(4-fluorofeniltio-(carbonil))-fenoxi7-3-trime-
tilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

Se obtuvieron 1,54 g del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 41, utilizando 2,32 g del derivado de 1(R)-hidroxietilazetidina definido en el Ejemplo 37 y una solución de 3,10 mi-

1 milimoles de cloro en tetracloruro de carbono.

δ (CDCl₃) 1,07,1,08 (9H, 2s); 1,30-1,45 (3H, m); 1,63 (1H, s ancho); 3,49-3,58 (1H, m); 4,12-4,43 (1H, m); 5,25-5,38 (2H, m); 6,11,6,13 (1H, 2d, J=4,3 Hz); 7,08-7,29 (4H, m); 7,40-7,64 (4H, m); 7,94-8,29 (4H, m)

EJEMPLO 46

10 2-/⁴(S)-Cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)-azetidina-2-on-1-il/7-3-/⁴(4-metoxifeniltio-(carbonil))-fenoxi/7-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

Se obtuvieron 1,19 g del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 41, utilizando 1,80 g del derivado de 1(R)-hidroxietilazetidina definido en el Ejemplo 39 y una solución de 2,38 milimoles de cloro en tetracloruro de carbono.

15 δ (CDCl₃) 1,07, 1,12 (9H, 2s); 1,40 (3H, d, J=6,3 Hz); 2,28-2,36 (1H, s ancho); 3,48-3,62 (1H, m); 3,84,3,85 (3H, 2s); 4,25-4,40 (1H, m); 5,32 (2H, s aparente); 20 6,14,6,16 (1H, 2d, J=4,3 Hz); 6,98-7,63 (5H, m); 7,94-8,30 (4H, m)

EJEMPLO 47

25 2-/⁴(S)-Cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)azetidina-2-on-1-il/7-3-/⁴-cianofeniltio-(carbonil))-fenoxi/7-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

Se obtuvieron 0,78 g del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 41, utilizando 1,36 g del derivado de 1(R)-hidroxietilazetidina definido en el Ejemplo 39 y una solución de 2,02 mili-

1 moles de cloro en tetracloruro de carbono.
 δ (CDCl₃) 1,07,1,09 (9H, 2s); 1,34-1,44 (3H, m); 2,20
 (1H, s ancho); 3,49-3,57 (1H, m); 4,25-4,40 (1H, m);
 5,33 (2H, s aparente); 6,13,6,11 (1H, 2d, J=4,3 Hz);
 5 7,04-7,72 (8H, m); 7,94-8,29 (4H, m)

EJEMPLO 48

10 2- $\sqrt{4}$ (S)-Cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)azetidín-2-on-1-
 -il7-3- $\sqrt{4}$ -((2-metilprop-2-il)tio-(carbonil))-fenoxi7-3-
 -trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo

15 Se obtuvieron 1,01 g del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 41, utilizando 1,36 g del derivado de 1(R)-hidroxietilazetidínona definido en el Ejemplo 40 y una solución de 2,14 milimoles de cloro en tetracloruro de carbono.

20 δ (CDCl₃) 1,07,1,09 (9H, 2s); 1,38,1,40 (3H, 2d, J=6,3 Hz); 1,57,1,59 (9H, 2s); 2,26 (1H, s ancho); 3,48-3,58 (1H, m); 4,24-4,40 (1H, m); 5,24-5,39 (2H, m); 6,12,6,15 (1H, 2d, J=4,3 Hz); 7,01-8,30 (8H, m)

EJEMPLO 49

25 5(R),6(S)- $\sqrt{1}$ (R)-Hidroxietil7-7-oxo-3- $\sqrt{4}$ -(2,4,5-triclorofeniltio-(carbonil))-fenoxi7-4-tia-1-azabicyclo $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

30 Se añadieron 66 mg de imidazol a una solución agitada de 703 mg de 2- $\sqrt{4}$ (S)-cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)-azetidín-2-on-1-il7-3- $\sqrt{4}$ -(2,4,5-triclorofeniltio-(carbonil))-fenoxi7-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo en dioxano-agua (9:1 volumen/volumen) a 5°C. Se continuó la agitación durante 30 minutos y se de-

1 j6 que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se re-
partió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se
lavó con ácido clorhídrico diluido frío, bicarbonato de
sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magne-
5 sio y se evaporó a vacío a sequedad. La cromatografía del
residuo sobre gel de sílice y elución con mezclas de hexano/
acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (327 mg)
como una espuma amarilla.

$\nu_{\text{máx}}$ (CDCl₃) 1780 cm⁻¹

10 δ (CDCl₃) 1,40 (3H, d, J=6,3 Hz); 1,88 (1H, s ancho);
3,85 (1H, dd, J=1,4 Hz y 6,6 Hz); 4,22-4,38 (1H, m);
5,22,5,41 (2H, ABc, J=13,6 Hz); 5,73 (1, d, J=1,4 Hz);
7,24,8,04 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,51,8,19 (4H, AA'BB',
J=8,8 Hz); 7,69 (1H, s); 7,72 (1H, s)

15 EJEMPLO 50

5(R),6(S)-/1(R)-Hidroxiethyl-7-oxo-3-4-(pentafluorofenil-
tio-(carbonil))-fenoxy-4-tia-1-azabicyclo/3,2,0/hept-2-
-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

20 Se obtuvieron 423 mg del compuesto anterior
por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo
49, utilizando 820 mg del derivado de 4(S)-cloroazetidina
definido en el Ejemplo 42, y 78 mg de imidazol.

$\nu_{\text{máx}}$ (CDCl₃) 1790 cm⁻¹

25 δ (CDCl₃) 1,39 (3H, d, J=6,3 Hz); 1,87 (1H, s ancho);
3,85 (1H, dd, J=1,4 Hz y 6,6 Hz); 4,25-4,38 (1H, m);
5,21-5,40 (2H, ABc, J=13,7 Hz); 5,71 (1H, d, J=1,4 Hz);
7,26,8,04 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,51,8,19 (4H, AA'BB',
J=8,8 Hz)

30

1 EJEMPLO 51

5(R),6(S)-/1(R)-Hidroxietil/7-7-oxo-3-/4-(feniltio-(carbonil))fenoxi/7-4-tia-1-azabicyclo/3,2,0/hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

5 Se obtuvieron 3,24 g del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 49, utilizando 5,06 g del derivado de 4(S)-cloroazetidiona definido en el Ejemplo 43, y 0,542 g de imidazol.

$\nu_{\text{máx}}$ (CDCl₃) 1786 cm⁻¹

10 δ (CDCl₃) 1,39 (3H, d, J=6,3 Hz); 1,80 (1H, s ancho); 3,83 (1H, dd, J=1,1 Hz y 6,7 Hz); 4,23-4,44 (1H, m); 5,22,5,41 (2H, ABc, J=13,7 Hz); 5,71 (1H, d, J=1,1 Hz); 7,22,8,05 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,52,6,19 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz); 7,40-7,54 (5H, m)

15

EJEMPLO 52

5(R),3-/4-(4-Clorofeniltio-(carbonil))-fenoxi/7-6(S)-/1(R)-hidroxietil/7-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo/3,2,0/hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

20 Se obtuvieron 1,02 g del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 49, utilizando 1,60 g del derivado de 4(S)-cloroazetidiona definido en el Ejemplo 44, y 0,163 g de imidazol.

$\nu_{\text{máx}}$ (CDCl₃) 1784 cm⁻¹

25 δ (d₆-SODM) 1,18 (3H, d, J=6,1 Hz); 3,98 (1H, dd, J=1,3 Hz y 5,7 Hz); 3,95-4,09 (1H, m); 5,25,5,36 (2H, ABc, J=13,4 Hz); 5,83 (1H, d, J=1,3 Hz); 7,44,7,99 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,44-7,65 (4H, m); 7,52,8,16 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

30

1 EJEMPLO 53

5(R),3- $\bar{4}$ -(4-Fluorofeniltio-(carbonil))-fenoxi $\bar{7}$ -6(S)- $\bar{1}$ (R)-
-hidroxietil $\bar{7}$ -7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo/ $\bar{3}$,2,0 $\bar{7}$ hept-2-eno-2-
-carboxilato de 4-nitrobencilo

5

Se obtuvieron 0,574 g del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 49, utilizando 1,54 g del derivado de 4(S)-cloroazetidina definido en el Ejemplo 45, y 160 mg de imidazol,

ν máx (CDCl₃) 1780 cm⁻¹
 10 δ (d₆-acetona) 1,31 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,98 (1H, dd, J=1,4 Hz y 6,2 Hz); 4,18-4,34 (1H, m); 4,42 (1H, d, J=3,9 Hz); 5,27,5,41 (2H, ABc, J=13,8 Hz); 5,92 (1H, d, J=1,4 Hz); 7,22-7,68 (8H, m); 8,00-8,24 (4H, m)

15

EJEMPLO 54

5(R),6(S)- $\bar{1}$ (R)-Hidroxietil $\bar{7}$ -3- $\bar{4}$ -(4-metoxifeniltio-(carbonil))fenoxi $\bar{7}$ -7-oxo-4-tia-1-azabiciclo/ $\bar{3}$,2,0 $\bar{7}$ hept-2-eno-
-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

20

Se obtuvieron 0,629 g del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 49, utilizando 1,19 g del derivado de 4(S)-cloroazetidina definido en el Ejemplo 46, y 122 mg de imidazol.

25

ν máx (CDCl₃) 1789 cm⁻¹
 δ (CDCl₃) 1,39 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,84 (3H, s); 3,82 (1H, dd, J=1,4 Hz y 6 Hz); 4,26-4,34 (1H, m); 5,22,5,40 (2H, ABc, J=13,7 Hz); 5,71 (1H, d, J=1,4 Hz); 7,21,8,04 (4H, AA'BB', J=8,9 Hz); 7,00-7,43 (4H, m); 7,50,8,18 (4H, AA'BB', J=8,9 Hz)

30

1 EJEMPLO 55

5(R),3- $\sqrt{4}$ -(4-Cianofeniltio-(carbonil))-fenoxi7-6(S)- $\sqrt{1}$ (R)-
-hidroxietyl7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3,2,0/hept-2-eno-
-2-carboxilato de 4-nitrobenzilo

5 Se obtuvieron 201 mg del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 49, utilizando 452 mg del derivado de 4(S)-cloroazetidina definido en el Ejemplo 47, y 46 mg de imidazol.

10 $\nu_{\text{máx}}$ (CDCl₃) 2225, 1783 cm⁻¹
 δ (CDCl₃) 1,43 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,69 (1H, dd, J=1,5 Hz y 6,3 Hz); 4,15-4,28 (1H, m); 5,22,5,40 (2H, ABc, J=13,7 Hz); 5,69 (1H, d, J=1,5 Hz); 7,21-7,69 (3H, m); 8,03-8,25 (4H, m)

15 EJEMPLO 56

5(R),6(S)- $\sqrt{1}$ (R)-Hidroxietyl7-3- $\sqrt{4}$ -((2-metiloxo-2-il)tic-
-(carbonil))fenoxi7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3,2,0/hept-
-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobenzilo

20 Se obtuvieron 442 mg del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 49, utilizando 899 mg del derivado de 4(S)-cloroazetidina definido en el Ejemplo 48, y 135 mg de imidazol.

25 $\nu_{\text{máx}}$ (CDCl₃) 1785 cm⁻¹
 δ (CDCl₃) 1,36 (3H, d, J=6,2 Hz); 1,58 (9H, s); 2,25 (1H, s ancho); 3,60 (1H, dd, J=1,3 Hz y 6,6 Hz); 4,22-4,35 (1H, m); 5,21,5,38 (2H, ABc, J=13,8 Hz); 5,68 (1H, d, J=1,3 Hz) 7,15,7,92 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,48,8,16 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

30

22085

EJEMPLO 57

5(R),6(S)-/1(R)-hidroxietil/7-3-/4-(N-(2-metoxietil)carbamoil)fenoxi/7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3,2,0/hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

Se añadieron 170 microlitros de 2-metoxietilamina gota a gota durante 10 minutos a una solución agitada y fría (0°C) de 500 mg de 5(R),6(S)-/1(R)-hidroxietil/7-7-oxo-3-/4-(feniltio-(carbonil))fenoxi/7-4-tia-1-azabicyclo/3,2,0/hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo y 330 mg de trifluorometanosulfonato de plata en acetonitrilo seco. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente protegida de la luz hasta que se completó la reacción. La solución filtrada se evaporó a vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente para dar 258 mg del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 1780 cm⁻¹

δ (d₆-SODM) 1,16 (3H, t, J=6,2 Hz); 3,26 (3H, s)

3,34-3,56 (4H, m); 3,91 (1H, dd, J=1 Hz y 5,8 Hz);

3,96-4,15 (1H, m); 5,22,5,40 (2H, ABc, J=13,8 Hz); 5,78

(1H, d, J=1 Hz); 7,36,7,90 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz);

7,58,8,18 (4H, AA'BB', J=8,6 Hz); 8,57 (1H, s ancho)

EJEMPLO 58

5(R),6(S)-/1(R)-hidroxietil/7-3-/4-(N-(2-metoxietil)carbamoil)fenoxi/7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3,2,0/hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

Una mezcla de una solución de 240 mg de 5(R),6(S)-/1(R)-hidroxietil/7-7-oxo-3-/4-(N-(2-metoxietil)carbamoil)fenoxi/7-4-tia-1-azabicyclo/3,2,0/hept-2-eno-2-

1 -carboxilato de 4-nitrobencilo en acetato de etilo, y 44,5
 mg de bicarbonato de potasio en agua, y paladio al 10% so-
 bre carbón vegetal se hidrogenó a aproximadamente 345 KPa,
 hasta que se completó la reacción. La mezcla se filtró a
 5 través de Celite (Marca Comercial) y se liofilizó para pro-
 porcionar 181 mg del compuesto del título como un sólido
 blanquecino.

10 ν máx (KBr) 1760 cm^{-1}
 δ (D_2O) 1,31 (3H, d, $J=6,4$ Hz); 3,40 (3H, s);
 3,55-3,72 (4H, m); 3,96 (1H, dd, $J=1,3$ Hz y 6,0 Hz);
 4,20-4,31 (1H, m); 5,71 (1H, d, $J=1,3$ Hz); 7,31, 7,80
 (4H, AA'BB', $J=8,9$ Hz)

15 EJEMPLO 59

5(R), 3- $\sqrt{4}$ -(N-(2-Acetilaminoetil)carbamoil)-fenoxi $\sqrt{7-6(S)}$ -
 $\sqrt{1(R)}$ -hidroxietil $\sqrt{7-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo}$ $\sqrt{3.2.0}$ $\sqrt{7}$ hept-
 $\sqrt{2-eno-2-carboxilato}$ de 4-nitrobencilo

20 Se obtuvieron 62 mg del compuesto anterior por
 un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 57 utili-
 zando 100 mg del 5(R), 3- $\sqrt{4}$ -(4-fluorofeniltio-(carbonil))fe-
 noxi $\sqrt{7-6(S)}$ - $\sqrt{1(R)}$ -hidroxietil $\sqrt{7-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo}$ -
 25 $\sqrt{3.2.0}$ $\sqrt{7}$ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo definido
 en el Ejemplo 53, 66 mg de trifluorometanosulfonato de plata,
 y 35 mg de 2-(acetilamino)etilamina. El producto se eluyó de
 la columna de gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/
 /hexano/metanol.

30

1

δ (d_6 -acetona) 1.30 (3H, d, J=6.3 Hz); 1.89 (3H, s);
 3.35-3.50 (4H, m); 3.91 (1H, dd, J=1.4 Hz y 6.2 Hz);
 4.16-4.27 (1H, m); 5.28, 5.45 (2H, ABq, J=14.1 Hz); 5.85
 (1H, d, J=1.4 Hz); 7.47 (1H, s ancho); 7.35, 7.94 (4H,
 AA'BB', J=8.8 Hz); 7.66, 8.19 (4H, AA'BB', J=8.8 Hz);
 8.11 (1H, s ancho)

5

EJEMPLO 60

10

5(R), 3- \int 4-(N-(2-Acetilaminoetil) carbamoil) fenoxi \int -6(S)-
- \int 1(R)-hidroxietil \int -7-oxo-4-tia-1-azabicyclo \int -3.2.0 \int -
hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

15

Se obtuvieron 17 mg del compuesto anterior a partir de 59 mg del correspondiente carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 59, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 10,4 mg de bicarbonato de potasio.

20

δ (D_2O) 1,27 (3H, d, J=6,4 Hz); 1,94 (3H, s);
 3,30-3,54 (4H, m); 3,90 (1H, dd, J=1 Hz y 6,0 Hz);
 4,14-4,28 (1H, m); 5,66 (1H, d, J=1 Hz); 7,26,7,73
 (4H, AA'BB', J=8,6 Hz)

25

EJEMPLO 61

5(R), 3- \int 4-(N-(Carbamoilmetil) carbamoil) fenoxi \int -6(S)-
- \int 1(R)-hidroxietil \int -7-oxo-4-tia-1-azabicyclo \int -3.2.0 \int -
hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

30

Se añadieron 58 microlitros de trietilamina a

1 una solución agitada de 121 mg de 5(R),3-4-(4-fluorofenil-
 tio(carbonil))fenoxi 7-6(S)-1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-
 -1-azabicyclo/3.2.0 hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitroben-
 5 cilo y 80 mg de trifluorometanosulfonato de plata y 46 mg de
 hidrocioruro de glicinamida en DMF. La mezcla se agitó en la
 oscuridad hasta que la reacción fue completa, se añadió ace-
 tato de etilo y la solución orgánica se lavó sucesivamente
 con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La
 10 solución filtrada se evaporó a sequedad y el residuo se cro-
 matografió sobre gel de sílice desactivado utilizando mezclas
 de hexano/acetato de etilo/metanol como eluyente para propor-
 cionar 56 mg del compuesto del título como un sólido amari-
 llo pálido.

15 $\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr) 1782 cm^{-1}

δ (d_6 -acetona) 1,29 (3H, d, $J=6,3$ Hz); 3,90 (1H, dd,
 $J=1,5$ Hz y 6,2 Hz); 3,97-4,15 (2H, m); 4,13-4,25 (1H,
 m); 5,27,5,44 (2H, ABc, $J=13,3$ Hz); 5,84 (1H, d, $J=1.5$
 Hz); 7,35,7,99 (4H, AA'BB', $J=8,9$ Hz); 7,66,8,19 (4H,
 AA'BB', $J=8,9$ Hz); 7,95 (2H, s ancho) ; 8,27 (1H, s
 20 ancho)

EJEMPLO 62

25 5(R),3-4-(N-Carbamoil 7metil)carbamoil)fenoxi 7-6(S)-
-1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0/
hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

30 Se obtuvieron 19 mg del compuesto anterior a
 partir de 66 mg del correspondiente carboxilato de 4-ni-
 trobencilo definido en el Ejemplo 61, por un procedimien

1 to análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 12,5 mg de bicarbonato de potasio.

5 δ (D₂O) 1,28 (3H, d, J=6,4 Hz); 3,93 (1H, dd, J=1,0 Hz y 5,9 Hz); 4,02-4,15 (2H, m); 4,17-4,34 (1H, m); 5,68 (1H, d, J=1,0 Hz); 7,29,7,84 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

EJEMPLO 63

10 5(R), 3- β -4-(N-Bencilcarbamoil)fenoxi 7-6(S)- β -1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

15 Se obtuvieron 46,6 mg del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 57 utilizando 400 mg del 5(R),6(S)- β -1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-3- β -4-(feniltio-(carbonil))fenoxi 7-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 53, 266 mg de trifluorometanosulfonato de plata, y 0,166 ml de bencilamina.

20 δ (CDCl₃-d₆-acetona) 1,37 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,77 (1H, dd, J=1,2 Hz y 7,0 Hz); 4,18-4,28 (1H, m); 4,65 (2H, d aparente, J=5,7 Hz); 5,22,5,42 (2H, AB₂, J=13,8 Hz); 5,68 (1H, d, J=1,2 Hz); 6,57 (1H, t, J=5,7 Hz); 7,19,7,33 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz); 7,53,8.17 (4H, AA'BB', J=8,6 Hz); 7,20-7.45 (5H, m)

25

EJEMPLO 64

30 5(R), 3- β -4-(N-Bencilcarbamoil)fenoxi 7-6(S)- β -1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxi-

1 lato de potasio

Se obtuvieron 27 mg del compuesto anterior a partir de 34,7 mg del correspondiente carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 63, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 6 mg de bicarbonato de potasio.

5
 10 δ (D₂O) 1,30 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,96 (1H, dd, J=1,1 Hz y 5,9 Hz); 4,11-4,28 (1H, m); 4,81 (2H, s); 5,72 (1H, d, J=1,1 Hz); 7,32,7,83 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,35-7,73 (5H, m)

EJEMPLO 65

15 5(R),6(S)-/1(R)-hidroxietyl 7-7-oxo-3-/4-(N-(3-piridil)-metil)carbamoil(fenoxi 7-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

20 Se obtuvieron 117 mg del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 51 utilizando 200 mg del 5(R),6(S)-/1(R)-hidroxietyl 7-7-oxo-3-/4-(4-clorofeniltio-(carbonil))fenoxi 7-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 52, 125 mg de trifluorometanosulfonato de plata, y 67 microlitros de 3-(aminometil)piridina.

25 $\nu_{\text{máx}}$ (disco del KBr) 1784 cm⁻¹

30 δ (d₆-SODM) 1,17 (3H, d, J=6,5 Hz); 3,9 (1H, dd, J=1,4 Hz y 5,8 Hz); 3,96-4,12 (1H, m); 4,50 (2H, d ancho); J=5,8 Hz); 5,28,5,40 (2H, AB, J=14,1 Hz); 5,79 (1H, d, J=1,4 Hz); 7,30-7,42 (1H, m); 7,39,7,95 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,58,8,18 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,73 (1H, d ancho J=7,9 Hz); 8,35-8,47 (1H, m); 8,48-8,59 (1H, m); 9,17 (1H, t, J=5,8 Hz)

EJEMPLO 66

5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil-7-7-oxo-3-4-(N-((3-piridil)-metil)carbamoil)fenoxi-7-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-carboxilato de potasio

Se obtuvieron 51 mg del compuesto anterior a partir de 115 mg del correspondiente carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 65, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 20 mg de bicarbonato de potasio.

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr) 1778 cm^{-1}
 δ (D_2O) 1,29 (3H, d, $J=6,4$ Hz); 3,93 (1H, dd, $J=1,1$ Hz y 5,8 Hz); 4,18-4,27 (1H, m); 4,60 (2H, s ancho 5,69 (1H, d, $J=1,1$ Hz); 7,29,7,81 (4H, AA'BB', $J=8,7$ Hz); 7,38-7,48 (1H, m); 7,76-7,87 (1H, m); 8,36-8,55 (2H, m)

EJEMPLO 67

5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil-7-3-4-(N-(2-(imidazol-4(5)-il)etil)carbamoil)fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

Se añadieron 125 microlitros de trietilamina a una solución agitada de 5(R),6(S)-1(R)-hidroxietil-7-3-4-(4-clorofeniltio-(carbonil))fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo, 86 mg de trifluorometanosulfonato de plata y 82 mg de dihidrocloruro de histamina en dimetilformamida seca. Se continuó la agitación en ausencia de luz hasta que la cromatografía en capa delgada indicó que la reacción era com-

1ⁱⁱ pleta, en cuyo momento se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación de la solución filtrada, seguida por cromatografía del residuo
5 sobre gel de sílice desactivado utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo/metanol como eluyente dio el compuesto deseado como un sólido de color ante (117 mg).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr) 1780 cm^{-1}
10 δ (d_6 -SODM) 1,17 (3H, d, $J=7,3 \text{ Hz}$); 3,00-3,19 (2H, m); 3,45-3,65 (2H, m); 3,91 (1H, dd, $J=1,2 \text{ Hz}$ y $6,0 \text{ Hz}$); 3,97-4,08 (1H, m); 5,28,5,40 (2H, ABC, $J=14,0 \text{ Hz}$); 5,78 (1H, d, $J=1,2 \text{ Hz}$); 7,24-7,75 (9H, m); 7,80-8,19 (2H, m); 8,65 (1H, t ancho $J=4 \text{ Hz}$)

15

EJEMPLO 68

5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil-7-3-4-(N-(2-imidazol-4(5)-il)etil)carbamoil)fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

20

Se obtuvieron 57 mg del compuesto anterior a partir de 117 mg del correspondiente carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 67, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 20,2 mg de bicarbonato de potasio.

25

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr) 1768 cm^{-1}
30 δ (D_2O) 1,30 (3H, d, $J=6,4 \text{ Hz}$); 2,85-3,00 (2H, m); 3,57-3,70 (2H, m); 3,95 (1H, dd, $J=1,2 \text{ Hz}$ y $6,0 \text{ Hz}$);

30

1

4,20-4,30 (1H, m); 5,71 (1H, d, J=1,2 Hz); 7,01 (1H, s); 7,27,7,69 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,89 (1H, m)

5

EJEMPLO 69

5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil-3-4-(N-(metoxicarbonilmetil)carbamoil)fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

10

Se obtuvieron 60 mg del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 67 utilizando 152 mg de 5(R),6(S)-1(R)-hidroxietil-3-4-(4-clorofeniltio-(carbonil))fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 53, 95,6 mg de trifluorometanosulfonato de plata, y 62,3 mg de hidrocioruro del éster metílico de glicina y 69 microlitres de trietilamina.

15

$\nu_{\text{máx}}(\text{COCl}_3)$ 1787 cm^{-1}

20

δ (d_6 -acetona) 1,29 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,69 (3H, s); 3,91 (1H, dd, J=1,5 Hz y 6,2 Hz); 4,12 (2H, d, J=5,9 Hz); 4,10-4,25 (1H, m); 5,27,5,43 (2H, ABC, J=14,1 Hz); 5,85 (1H, d, J=1,5 Hz); 7,36,7,98 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,65,8,18 (4H, AA'BB', J=8,9 Hz); 8,13 (1H, s ancho)

25

EJEMPLO 70

5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil-3-4-(N-metoxicarbonilmétil)carbamoil)fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

30

1 Se obtuvieron 35 mg del compuesto anterior a partir de 60 mg del correspondiente carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 69, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 10,8 mg de bicarbonato de potasio.

5 $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1775 cm^{-1}

δ (D_2O) 1,31 (3H, d, $J=6,4$ Hz); 3,79 (3H, s); 3,96 (1H, dd, $J=1,2$ Hz y 6,0 Hz); 4,19 (2H, s); 4,15-4,34 (1H, m); 5,72 (1H, d, $J=1,2$ Hz); 7,32,7,85 (4H, AA'BB', $J=8,8$ Hz)

10 EJEMPLO 71

5(R),6(S)- γ -1(R)-hidroxietil γ -3- γ -4-(N-(4-nitrobenciloxi-carbonilmetil) carbamoil) fenoxi γ -7-oxo-4-tia-1-azabicyclo-
15 γ -3.2.0 γ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

Método A

20 Se obtuvieron 40 mg del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 61 utilizando 100 mg de 5(R),6(S)- γ -1(R)-hidroxietil γ -3- γ -4-(4-metoxifeniltio-(carbonil)) fenoxi γ -7-oxo-4-tia-1-azabicyclo- γ -3.2.0 γ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo, 63 mg de trifluorometanosulfonato de plata, 106 mg de sal trifluoroacetato del éster 4-nitrobencílico de glicina y 46 μ l de trietilamina.

25 Método B

30 Se obtuvieron 107 mg del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 61

1 utilizando 260 mg de 5(R),6(S)-1(R)-hidroxietil-7-7-oxo-
-3-4-(feniltio-(carbonil))fenoxi-7-4-tia-1-azabicyclo-
-3.2.0-hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo, 173
5 mg de trifluorometanosulfonato de plata, 219 mg de sal tri-
fluoroacetato del éster 4-nitrobencílico de glicina y 125
microlitros de trietilamina.

Método C

10 Se añadieron 99 mg de sal trifluoroacetato del
éster 4-nitrobencílico de glicina a una solución agitada de
102 mg de 5(R),6(S)-1(R)-hidroxietil-7-7-oxo-3-4-(penta-
fluorofeniltio-(carbonil))fenoxi-7-4-tia-1-azabicyclo-3.2.
15 .0-hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo y 59 mg de
trifluorometanosulfonato de plata y 43 microlitros de trie-
tilamino en acetonitrilo seco. La mezcla se agitó a la tem-
peratura ambiente protegida de la luz hasta que se completó
la reacción. Se filtró la solución, se diluyó con acetato
de etilo, y la solución orgánica se lavó con agua y se secó
20 sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se evaporó
a vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice
utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo para propor-
cionar 8,8 mg del compuesto del título.

Método D

25 Se añadieron 69 mg de la sal trifluoroacetato del
éster 4-nitrobencílico de glicina a una solución agitada de
116 mg de 5(R),6(S)-1(R)-hidroxietil-7-7-oxo-3-4-(penta-
fluorofeniltio-(carbonil))fenoxi-7-4-tia-1-aza-bicyclo-3.2.
30 .0-hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo y 30 microli-

1 tros de trietilamina en acetonitrilo seco. La mezcla se
 agitó a la temperatura ambiente hasta que se completó la
 reacción, después de lo cual se evaporó el disolvente y
 el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice
 5 utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo para dar 75
 mg del compuesto del título.

δ (d_6 - acetona) 1,31 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,92 (1H, dd,
 J=1,3 Hz γ 6,2 Hz); 4,10-4,25 (1H, m); 4,27 (2H, d,
 J=6,0 Hz); 5,21-5,50 (4H, m); 5,86 (1H, d, J=1,3 Hz);
 10 7,37,8,01 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,65,8,21 (4H, AA'BB',
 J=8,8 Hz); 7,71,8,25 (4H, AA'BB', J=8,6 Hz)

EJEMPLO 72

15 5(R), 3- γ 4-(N-Carboximetil) carbamoil) fenoxi γ 6(S)- γ 1(R)-
-hidroxietil γ 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo γ 3.2.0 γ hept-2-enc-
-2-carboxilato de potasio.

20 Se obtuvieron 40 mg del compuesto anterior a
 partir de 105 mg del correspondiente carboxilato de 4-nitro
 bencilo definido en el Ejemplo 71, por un procedimiento aná
 logo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 15,5 mg de bi
 carbonato de potasio.

25 δ (D_2O) 1,28 (3H, d, J=6,4 Hz); 3,93 (2H, s);
 3,89-3,99 (1H, m); 4,20-4,34 (1H, m); 5,70 (1H, d,
 J=1,0 Hz); 7,31,7,84 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

EJEMPLO 73

30 4-Acetoxibenzoato de pentafluorofenilo

1 Una solución de 10,8 g de cloruro de 4-acetoxi-
benzofilo en acetonitrilo seco se trató con 10 g de pentafluor-
rofenol, y se agitó a 0°C mientras que se añadían 4,4 ml de
5 piridina gota a gota. Se dejó que la solución se calentara
a la temperatura ambiente y se calentó luego a la temperatu-
ra de reflujo hasta que se completó la reacción. Se evaporó
el disolvente a vacío y el residuo obtenido se repartió en-
tre acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lavó
10 con porciones adicionales de agua y salmuera y se secó so-
bre sulfato de magnesio. La evaporación proporcionó 18 g del
compuesto del título.

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 1760 cm^{-1}
 δ (CDCl_3) 2,25 (3H, s); 7,21,8,21 (4H, AA'BB', J=9 Hz)

15

EJEMPLO 744-Hidroxibenzoato de pentafluorofenilo

Se preparó el compuesto del título (8 g) a par-
tir de 10 g de 4-acetoxibenzoato de pentafluorofenilo de ma-
20 nera análoga a la descrita en el Ejemplo 9.

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 1760 cm^{-1}
 δ (CDCl_3) 6,86,7,01 (4H, AA'BB', J=9 Hz); 7,30 (1H,

s ancho)

25

EJEMPLO 754-Clorotiocarboniloxibenzoato de pentafluorofenilo

Se añadió una solución de 1,34 g de hidróxido
de sodio en agua gota a gota durante 15 minutos con agita-
30 ción enérgica a una solución de 8,5 g de 4-hidroxibenzoato

de pentafluorofenilo y 3,2 ml de tiofosgeno en 100 ml de cloroformo a -20°C . La mezcla se agitó a 5°C hasta que la reacción fue completa y la capa orgánica se separó, se se có sobre cloruro de calcio y se evaporó el disolvente. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo proporcionó 5,9 g del compuesto del título.

ν_{max} (película) 1760 cm^{-1}
 δ (CDCl_3) 7,32, 8,30 (4H, AA'BB', J=8 Hz)

EJEMPLO 76

2- $\sqrt{3}$ (S)-1(R)-Dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil)-4(R)-
-etiltioazetidín-2-on-1-il $\sqrt{3}$ -4-(pentafluorofenoxicarbo-
nil)fenoxi $\sqrt{3}$ -3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobenci-
lo

Se obtuvieron 10,9 g del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25 utilizando 6,76 g de 2- $\sqrt{3}$ (S)-1(R)-dimetil-(2-metilprop-2-il)sililoxietil)-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-il $\sqrt{3}$ acetato de 4-nitrobencilo, 6,65 ml de hexametildisilazano, 5,89 g de 4-clorotiocarboniloxibenzoato de pentafluorofenilo, 31,5 milimoles de n-butil-litio y 3,72 ml de bromuro de pivaloilo.

δ (CDCl_3) 0,02 (6H, s); 0,81, 0,89 (9H, 2s); 1,09, 1,16 (9H, 2s); 1,16-1,32 (6H, m); 2,51-2,79 (2H, m); 3,24-3,32 (1H, m); 4,22-4,29 (1H, m); 5,25-5,47 (3H, m); 6,95-8,24 (8H, m)

1 EJEMPLO 77

2-4(R)-Etiltio-3(S)-1(R)-hidroxietil7-azetidín-2-on-1-
-il7-3-4-(pentafluorofenoxicarbonil)fenoxi7-3-trimetil-
 5 acetiltiopreonato de 4-nitrobencilo

Se obtuvieron 3,7 g del compuesto del título a partir de 10,9 g del correspondiente compuesto de 1(R)-
-dimetil-(2-metilprop-2-il)sililoxietilo7 descrito en el
 10 Ejemplo 76 por un procedimiento análogo al descrito en el
 Ejemplo 33 utilizando 43 ml de ácido clorhídrico 5M.

(película) 1760 cm^{-1}
 δ _{máx} (CDCl₃) 1,09 (9H, s); 1,16-1,34 (6H, m); 1,75 (2H,
 15 s ancho); 2,69-2,76 (2H, m); 3,26 (1H, dd, J=2,5 Hz y
 4,8 Hz); 4,2-4,3 (1H, m); 5,26 (1H, d, J=2,5 Hz);
 5,26,5.34 (2H, ABc, J=9 Hz); 7,18,8,17 (4H, AA'BB',
 J=8,8 Hz); 7,60,8,24 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

20 Eran detectables también señales debidas al isó
 mero de propenoato que se encontraba en menor proporción.

EJEMPLO 78

2-4(S)-Cloro-3(S)-1(R)-hidroxietil7-azetidín-2-on-1-
-il7-3-4-(pentafluorofenoxicarbonil)fenoxi7-3-trimetil-
 25 acetiltiopreonato de 4-nitrobencilo

Se obtuvieron 2,5 g del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 41,
 utilizando 3,73 g de la correspondiente 1(R)-hidroxietil-
 30 azetidín-2-ona descrita en el Ejemplo 77 y una solución de

1 5,6 milimoles de cloro en tetracloruro de carbono.

5 δ (CDCl₃) 1,10 (9H, s); 1,39 (3H, d, J=6,3 Hz); 1,61 (1H, s ancho); 3,54 (1H, dd, J=4,3 Hz y 9,4 Hz); 4,29-4,35 (1H, m); 5,33 (2H, s); 6,13 (1H, d, J=4,3 Hz); 7,17,8,19 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,56,8,25 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

EJEMPLO 79

10 5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietyl-7-7-oxo-3-4-(pentafluoro-
fenoxicarbonil)fenoxi)-4-tia-1-azabicciclo/3.2.0/hept-2-
-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

15 Se obtuvieron 2,56 g del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 49 utilizando 3,73 g de la 4(S)-cloroazetidiona definida en el Ejemplo 78 y 243 mg de imidazol.

20 ν_{\max} (KBr) 1770 cm⁻¹
 δ (CDCl₃) 1.39 (3H, d, J=6.3 Hz); 1.75 (1H, s ancho); 3,85 (1H, dd, J=1,4 Hz y 6,5 Hz); 4,28-4,33 (1H, m); 5,21,5,40 (2H, ABq, J=14,7 Hz); 5,74 (1H, d, J=1,4 Hz); 7,27,8,18 (4H, AA'BB', J=8,9 Hz); 7,62,8,22 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz)

25

EJEMPLO 80

3-Hidroxibenzoato de difenil-(2-metilprop-2-il)sililo

30 A una solución agitada de 50,4 g de ácido 3-hidroxibenzoico en 200 ml de dimetilformamida seca a 0°C

1 se añadieron 24,85 g de imidazol, seguidos por 100 g de
cloruro de difenil-(2-metilprop-2-il)sililo. La mezcla se
agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, y se re-
partió entre acetato de etilo y agua fría. La capa orgáni-
5 ca se lavó con agua, con una solución acuosa de hidrogeno-
carbonato de potasio y con salmuera, se secó sobre sulfato
de magnesio y anhidro y se evaporó a sequedad. El sólido
blanco resultante se puso en suspensión en cloroformo seco
y se filtró para proporcionar 72 g del compuesto del títu-
10 lo.

δ (acetona- d_6) 1,18 (9H, s); 6,8-7,9 (14H, m); 8,7
(1H, s ancho)

15 EJEMPLO 81

3-Clorotioformiloxibenzoato de difenil-(2-metilprop-2-il)-
sililo

A una solución agitada de 130 ml de tiofosgeno
en 250 ml de éter dietílico seco a -78°C se añadió gota a
gota una mezcla de 72 g de 3-hidroxibenzoato de difenil-
20 -(2-metilprop-2-il)sililo y 29 ml de trietilamina en 200
ml de éter dietílico seco. La mezcla se agitó a -78°C du-
rante 30 minutos, a la temperatura ambiente durante 120 mi-
nutos, y luego se repartió entre éter dietílico y agua. La
25 capa orgánica se lavó con agua fría y con salmuera, y se
secó sobre cloruro de calcio anhidro. La evaporación a va-
cío, y la adición repetida de éter dietílico seco y re-eva-
poración a vacío proporcionó 86,5 g del compuesto del títu-
lo como un aceite anaranjado viscoso.
30

1

δ (CDCl₃) 1,20 (9H, s); 7,35-7,55 (7H, m); 7,54 (1H, t, J=7,8 Hz); 7,74 (4H, dm, J=6 Hz); 7,90 (1H, dd, J=2,2 y 1,6 Hz); 8,11 (1H, dm, J=7,8 Hz)

5

EJEMPLO 82

2-(3(S)-{1(R)-[Dimetil(2-metilprop-2-il)sililoxi]etil}-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-il)-3-(3-{difeníl-[2-metilprop-2-il]sililoxicarbonil} fenoxi)-3-trimetilacetiltio-propenoato de 4-nitrobencilo

10

15

Por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 90, y utilizando 15 g de 2-(3(S)-1(R)-[dimetil-(2-metilprop-2-il)sililoxi]etil-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-il)acetato de 4-nitrobencilo, 17 g de 3-clorotiofermiloxibenzoato de difeníl(2-metilprop-2-il)silila, 70 milimoles de n-butillitio, 14,7 ml de hexametildisilazano, 750 ml de tetrahidrofurano seco, y 11,4 ml de bromuro de trimetilacetilo se obtuvieron 40 g del compuesto del título como un aceite anaranjado, que se utilizó sin purificación ulterior.

20

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 1710 y 1765 cm⁻¹

25

δ (CDCl₃) 0,05 (6H, s); 0,83 (9H, s); 0,91 (9H, 2s); 1,04 y 1,11 (9H, 2s); 1,2-1,4 (6H, m); 2,5-2,9 (2H, m); 3,3 (1H, m); 4,35 (1H, m); 5,36 (2H, m); 5,48 (1H, d, J=2 Hz); 7,3-8,4 (18H, m)

EJEMPLO 83

30

3-(3-Carboxifenoxi)-2-(4(R)-etiltio-3(S)-[1(R)-hidroxietil]-

1 azetidín-2-on-1-il)-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-ni-
trobencilo

Una mezcla de 40 g de 2-(3(S)-{1(R)-[dimetil-
 5 -(2-metilprop-2-il)sililoxi]etil}-4(R)-etiltioazetidín-2-
 -on-1-il)-3-(3-{difeníl[2-metilprop-2-il]sililoxicarbo-
 nil}fenoxi)-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo,
 150 ml de tetrahidrofurano, y 44 ml de ácido clorhídrico 5,5
 M se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, y se
 10 repartió luego entre acetato de etilo y agua. La capa orgá-
 nica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato
 de magnesio anhidro, y se evaporó a vacío. La cromatografía
 del residuo sobre gel de sílice, y elución con mezclas de
 hexano-acetato de etilo-ácido fórmico proporcionó 6,0 g del
 producto del título como una mezcla E/Z.

15 $\nu_{\text{máx}}$ 1735, 1715 (meseta), 1770 (meseta), 3450 cm^{-1}
 δ (CDCl_3) 1,00 y 1,07 (9H, 2s); 1,2-1,4 (6H, m);
 2,6-2,9 (2H, m); 3,28 (1H, dd, J=2,7 y 4,4 Hz); 4,3
 (1H, m); 5,32 (2H, AB, J=13,5 Hz); 5,37 (1H, d, J=2,7
 Hz); 7,29 (1H, m); 7,37 (1H, dd, J=2 y 7,8 Hz); 7,59
 y 7,40 (2H, AA'BB', J=7,8 Hz); 7,71 (1H, m); 7,96
 20 (1H, dm, J=7,8 Hz); 8,08 y 8,22 (2H AA'BB', J=7,8 Hz)

EJEMPLO 84

25 3-(3-Carboxifenoxi)-2-(4(S)-cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)aze-
tidín-2-on-1-il)-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitroben-
cilo

A una solución agitada de 5,5 g de 3-(3-carboxi-
 fenoxi)-2-(4(R)-etiltio-3(S)-[1(R)-hidroxietil]azetidín-2-
 30 -on-1-il)-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo en

1

50 ml de deuterocloroformo seco a -40°C se añadió una solución de 10,6 milimoles de cloro en tetracloruro de carbono. La mezcla se agitó durante 30 minutos más a -40°C , y durante 30 minutos a la temperatura ambiente, y se evaporó a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice, y elución con mezclas de hexano-acetato de etilo-ácido fórmico proporcionó 4,6 g del compuesto del título.

10

$\nu_{\text{máx}}$ (CDCl_3) 1700, 1730, 1783 cm^{-1}
 δ (CDCl_3) 1,03 y 1,07 (9H, 2s); 1,40 (3H, d, $J=6,4$ Hz); 3,55 (1H, m); 4,4 (1H, m); 5,32 (1H, s); 5,15 y 6,20 (1H, 2d, $J=4,2$ Hz); 7,29 (1H, m); 7,4-7,7 (3H, m); 7,74 (1H, m); 7,9-8,05 (1H, m); 8,12 y 8,24 (2H, 2d, $J=8,8$ Hz)

15

EJEMPLO 85

5(R), 3-(3-Carboxifenoxi)-6(S)-(1(R)-hidroxietil)-7-oxo-4-tia-1-azabícclo- $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

20

A una solución agitada de 2,02 g de 3-(3-carboxifenoxi)-2-(4(S)-cloro-3(S)-(1(R)-hidroxietil)azetidina-2-on-1-il)-3-trimetil-acetilicpropenoato de 4-nitrobencilo en 80 ml de una mezcla de dioxano y agua (9:1 volumen/volumen) a 5°C se añadieron 682 mg de imidazol. La mezcla se agitó durante 30 minutos más a 5° , y se repartió luego entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se acidificó a pH2 por adición de ácido cítrico 1M, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con ácido cítrico 1M, con agua y con salmuera, se secaron sobre

30

1 sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron a vacío. El re-
 siduo se cromatografió sobre gel de sílice; la elución con
 mezclas de hexano-acetato de etilo-ácido fórmico proporcio-
 nó 992 mg del compuesto del título como una espuma de color
 5 amarillo pálido.

ν_{max} (CDCl₃) 1710, 1788 cm⁻¹
 δ (CDCl₃) 1,38 (3H, d, J=6,4 Hz); 3,81 (1H, dd, J=1,4
 y 6,7 Hz); 4,3 (1H, m); 5,24 y 5,43 (2H, AB, J=13,8
 Hz); 5,69 (1H, d, J=1.4 Hz); 7,38-7,5 (2H, m); 7,55
 10 y 8,18 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,85 (1H, m); 7,99
 (1H, m)

EJEMPLO 86

5(R),3-(3-Carbamoilmetilcarbamoilfenoxi)-6(S)-(1(R)-hidro-
xietil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-car-
 15 boxilato de 4-nitrobencilo

A una solución agitada de 200 mg de 5(R),3-
 -(3-carboxifenoxi)-6(S)-(1(R)-hidroxietil)-7-oxo-4-tia-1-
 -azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitroben-
 20 cilo en 10 ml de acetonitrilo se añadió una solución de 246
 mg de 1-hidroxibenzotriazol[7]hidratado en 5 ml de tetrahi-
 drofurano, seguido al cabo de 5 minutos por 249 mg de hi-
 drocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.
 Pasados 20 minutos, la mezcla se enfrió a 0°C, se añadie-
 25 ron 177 microlitros de trietilamina, seguidos por una so-
 lución de 144 mg de hidrocioruro de glicinamida en 2 ml de
 agua. La mezcla se calentó a 20°C durante una hora, y se
 repartió después entre acetato de etilo y agua. La capa or-
 gánica se lavó con agua, con ácido cítrico 1M, con agua,
 30 con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y con salmuera,

1 se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío para proporcionar 161 mg del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

5 (acetona -d₆) δ 1,30 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,89 (1H, dd, J=1,5 y 6,3 Hz); 4,04 (2H, d, J=5,7 Hz); 4,20 (1H, m); 4,5 (1H, s ancho); 5,28 y 5,47 (2H, ABc, J=14,2 Hz); 5,83 (1H, d, J=1,5 Hz); 6,5 (1H, s ancho); 7,1 (1H, s ancho); 7,4-7,6 (2H, m); 7,69 y 8,20 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,75-7,9 (2H, m); 8,15 (1H, ancho)

10

EJEMPLO 87

5(R),3-(3-Carbamoilmetilcarbamoilfenoxi)-6(S)-(1(R)-hidroxietil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

15

Una mezcla de 100 mg de 5(R),3-(3-carbamoilmetilcarbamoilfenoxi)-6-(S)-(1(R)-hidroxietil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobenzilo, 5 ml de dioxano, 18 mg de bicarbonato de potasio, 50 mg de paladio al 10% sobre carbón vegetal y 5 ml de agua destilada se sometió a hidrogenólisis a 3,5 bares durante 30 minutos. La mezcla se filtró luego a través de coadyuvante de filtración Hyflo Supercel (BDH); el coadyuvante de filtración se lavó con porciones adicionales de agua y dioxano, y el filtrado reunido se liofilizó para proporcionar 120 mg de un sólido amarillo oscuro. Este sólido se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa acuosa se liofilizó para proporcionar 80 mg del compuesto del título.

20

25

30 δ (D₂O) 1,25 (3H, d, J=6 Hz); 3,89 (1H, dd, J=1 y 6 Hz); 4,03 (2H, s); 4,18 (1H, m); 5,65 (1H, d, J=1 Hz); 7,0-7,8 (4H, m)

30

1 EJEMPLO 884-Hidroxibenzoato de difenil-(2-metilprop-2-il)sililo

5 A una solución de 20 g de ácido 4-hidroxibenzoico y 10 g de imidazol en 100 ml de dimetilformamida seca a 0°C se añadieron 40 g de terc-butilclorodifenilsilano. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego a 20°C durante 18 horas, y se repartió después entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó con agua, con hidrogenocarbonato de potasio acuoso al 10%, con agua y con salmuera, y se secó luego sobre sulfato de magnesio. La evaporación a vacío del disolvente proporcionó 47,5 g del compuesto del título como un polvo blanco cristalino.

10 δ (CDCl₃) 1,18 (9H, s); 6,16 (1H, ancho); 6,68 y 7,95 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,35-7,50 (6H, m); 7,70-7,90 (4H, m)

EJEMPLO 894-Clorotioformiloxibenzoato de difenil-(2-metilprop-2-il)sililo

20 A una solución de 40,7 ml de tiofosgeno en 300 ml de éter dietílico seco a -78°C se añadió gota a gota una solución de 20 g de 4-hidroxibenzoato de difenil-(2-metilprop-2-il)sililo y 8,5 ml de trietilamina. Después de haber sido agitada durante 30 minutos más a -78°C y 90 minutos a la temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre cloruro de calcio, y luego se evaporó a vacío para proporcionar 25,9 g de un aceite anaranjado. La cromatografía sobre gel de sílice y elución con mezclas de

1 hexano-acetato de etilo proporcionó 16,8 g del compuesto del título.

δ (CDCl₃) 1,19 (9H, s); 7,26 y 8,24 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,4-7,6 (6H, m); 7,7-7,9 (4H, m)

5

EJEMPLO 90

2-(3-(S)-{1(R)-[Dimetil(2-metilprop-2-il)sililoxi]etil}-
 -4(R)-etiltio-azetidín-2-on-1-il)-3-(4-{ difenil-[2-metil-
 10 prop-2-il]sililoxicarbonil} fenoxi)-3-trimetilacetiltio-
propenoato de 4-nitrobencilo

A una solución agitada a -40°C de 25 g de 2-
 -(3(S)-[1(R)-dimetil(2-metilprop-2-il)sililoxietil]-4(R)-
 15 -etiltioazetidín-2-on-1-il)acetato de 4-nitrobencilo se añá
 dió una solución de 35 g de 4-clorotioformiloxibenzoste de
 difenil-(metilprop-2-il)sililo en 200 ml de tetrahidrofura-
 no seco, seguido por una mezcla de 155 milimoles de n-butil-
 -lítico y 155 milimoles de hexametildisilazano en 200 ml de
 20 tetrahidrofurano seco que se había enfriado previamente a
 -78°C. Después de 5 minutos, se añadieron 13,8 ml de bromo-
 ro de trimetilacetilo y la mezcla se agitó durante 60 minu-
 tos más a -40°C, y se vertió luego directamente en una mez-
 cía de 500 ml de éter dietílico y 500 ml de ácido clorhídri-
 25 co 0,1 M. La capa acuosa se extrajo en éter dietílico, y
 los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera,
 se secaron sobre sulfato de magnesio acuoso y se evaporaron
 a vacío para proporcionar 50 g de un aceite anaranjado. El
 producto se utilizó sin purificación ulterior.

30

EJEMPLO 91

3-(4-Carboxifenoxi)-2-(4(R)-etil-tio-3(S)-/1(R)-hidroxie-
til 7azetidin-2-on-1-il)-3-trimetilacetiltiopropenoato de
4-nitrobencilo

Una mezcla de 50 g de 2-(3(S)-/1(R)-/ dimetil-
 -(2-metilprop-2-il)silil 7oxietil 7-4(R)-etil-tioazetidin-2-
 -on-1-il)-3-(4-{ difenil/2-metilprop-2-il 7sililoxicarbonil }-
 fenoxi)-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo, 500
 ml de tetrahidrofurano y 100 ml de ácido clorhídrico 5,5 M
 se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas, y lue-
 go se repartió entre éter dietílico y agua. La capa orgáni-
 ca se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de
 magnesio anhidro, y se evaporó a vacío. La cromatografía del
 residuo sobre gel de sílice, y elución con mezclas de hexano-
 -acetato de etilo-ácido fórmico proporcionó 10,2 g del com-
 puesto del título.

ν_{max} (CDCl₃) 1765 cm⁻¹
 δ (CDCl₃) 1,05 y 1,13 (9H, 2s); 1,20-1,30 (6H, m)
 2,6-2,8 (2H, m); 3,27 (1H, dd, J=2,5 y 4,5 Hz);
 4,2-4,4 (1H, m); 5,30 (1H, d, J=2,5 Hz); 5,31 (2H, AB,
 J=13,5 Hz); 7,10 y 8,03 (4H, AA'BB', J=9 Hz); 7,60 y
 8,24 (4H, AA'BB', J=9 Hz)

EJEMPLO 92

3-(4-Carboxifenoxi)-2-(4(S)-cloro-3(S)-/1(R)-hidroxietil 7-
azetidin-2-on-1-il)-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-ni-
trobencilo

A una solución agitada de 10 g de 3-(4-carboxi-

1 fenoxi)-2-(4(R)-etiltio-3(S)-/1(R)-hidroxietil_7azetidín-
 -2-on-1-il)-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo
 en 60 ml de cloroformo a -60°C se añadió una solución de
 192 milimoles de cloro en 17,8 ml de tetracloruro de carbono.
 5 Al cabo de 30 minutos, se dejó que la mezcla de reacción
 se calentara a la temperatura ambiente, y el disolvente se
 separó luego a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice
 utilizando mezclas de hexano-acetato de etilo-ácido fórmico
 proporcionó 7,3 g del compuesto del título como una espuma
 10 de color amarillo pálido.

$\nu_{\text{máx}}$ (CDCl₃) 1787, 1731 cm⁻¹

15 δ (CDCl₃) 1,06 y 1,10 (9H, 2s); 1,39 (3H, d,
 J=6,2 Hz); 3,53 (1H, dd, J=4,3 y 9,5 Hz); 4,33 (1H,
 dc, J=6,2 and 9,5 Hz); 5,30 (2H, s); 6,14 (1H, d, J=4,3
 Hz); 7,10 y 8,09 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,56 y 8,25
 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz)

EJEMPLO 93

20 5(R),3-(4-Carboxifenoxi)-6(S)-1(R)-hidroxietil)-7-oxo-4-tia-
-1-azabicyclo-3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitro-
bencilo

25 A una solución agitada de 5,3 g de 3-(4-carboxi-
 fenoxi)-2-(4(S)-cloro-3(S)-/1(R)-hidroxietil_7azetidín-2-on-
 -1-il)-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo en una
 mezcla de 90 ml de dioxano y 10 ml de agua a 5°C se añadieron
 1,78 g de imidazol. Al cabo de 30 minutos a 5°C, la mezcla se
 calentó a la temperatura ambiente, y luego se repartió entre
 acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesiva-
 30 mente con agua, ácido cítrico 1 M, agua, y salmuera, se secó

1 sobre sulfato de magnesio, y se separó el disolvente a va-
 cío. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando mez-
 5 clas de acetato de etilo-hexano-ácido fórmico proporcionó
 3,2 g del compuesto del título como un sólido amarillo páli-
 do. La purificación ulterior por cristalización en acetato
 de etilo produjo 1,8 g de un sólido blanco.

✓ ν_{\max} (CDCl₃) 1788, 1794 (meseta) cm⁻¹

10 δ (CDCl₃) 1,39 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,83 (1H, dd,
 J=1,4 y 6,7 Hz); 4,30 (1H, m); 5,21 y 5,40 (2H, AB,
 J=13,7 Hz); 5,71 (1H, d, J=1,4 Hz); 7,20 y 8,11 (4H,
 AA'BB', J=8,9 Hz); 7,51 y 8,18 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

EJEMPLO 94

1,2-Di(4-nitrobenzoxicarbonilamino)etano

15

A una solución agitada enérgicamente de 1,39 g
 de etilenodiamina en 20 ml de agua y 20 ml de tetrahidrofuro-
 rano se añadió en 45 minutos una solución de 5 g de clorofor-
 miato de 4-nitrobenzilo en 20 ml de dioxano. Se dejó que la
 20 mezcla se calentara a la temperatura ambiente, y se añadie-
 ron 150 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. La mezcla
 se filtró, y se secó el filtrado para proporcionar 2,57 g
 del compuesto del título.

25 δ (SODM-d₆) 3,08 (4H, s ancho); 5,16 (4H, s)
 7,49 (2H, s ancho) 7,59 y 8,21 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz)

EJEMPLO 95

Hidrocloruro de 2-aminoetilcarbamato de 4-nitrobenzilo

30

Una mezcla de 355 mg de 1,2-di(4-nitrobenzilo-

1 xicarbonilamino)etano, 4 ml de ácido acético y 0,5 ml de
 ácido clorhídrico 11M se calentó a reflujo durante 2,5 ho-
 5 ras, y se liofilizó luego a vacío. El residuo sólido se
 repartió entre acetato de etilo y agua, y el material in-
 soluble se separó por filtración. Se separó la capa acuosa
 y se lavó con acetato de etilo y se liofilizó después para
 proporcionar 139 mg de un sólido blanquecino. La recristali-
 zación en etanol proporcionó 100 mg del compuesto del títu-
 10 lo, p. f. 170-171°C, con descomposición.

δ (D₂O) 3,11 (2H, t, J=5,8 Hz); 3,43 (2H, t, J=5,8 Hz)
 5,22 (2H, s); 7,57 y 8,22 (4H, AA'BB', J=8,5 Hz)

EJEMPLO 96

15 5(R),6(S)-(1(R)-hidroxietyl)-3-(4-(4-nitrobenciloxicarbonil-
 aminetyl)carbamoyl)fenoxi)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

A una suspensión bien agitada de 160 mg de 5(R)-
 20 -3-(4-carboxifenoxi)-6(S)-(1(R)-hidroxietyl)-7-oxo-4-tia-1-
 -azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitroben-
 cilo en 12 ml de acetonitrilo a 20°C se añadió una solución
 de 89 mg de 1-hidroxibenzotriazol hidratado en 4 ml de tetra-
 hidrofurano. Al cabo de 5 minutos, se añadieron 94 mg de hi-
 25 drocloruro de 1-(3-dimetil(aminopropil)-3-etilcarbodiimida.
 La mezcla se agitó durante 60 minutos más a la temperatura
 ambiente, y luego se enfrió a 0°C; se añadieron 185 microlitros
 de trietilamina, seguidos por 100 mg de hidrocioruro de
 2-aminoetilcarbomato de 4-nitrobencilo. La mezcla se calentó
 30 durante 60 minutos a 20°C. El producto sólido se separó por

1 filtración y se lavó con 2 ml de acetonitrilo para proporcio-
 nar 113 mg del material del título sustancialmente puro. El
 filtrado reunido se repartió entre acetato de etilo y agua;
 5 la capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido cítrico 1M,
 bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó so-
 bre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío para
 proporcionar 121 mg adicionales del compuesto del título sus-
 tancialmente puro. La cromatografía del compuesto del título
 10 suatncialmente puro sobre gel de sílice y elución con mezclas
 de acetato de etilo/acetonitrilo/etanol proporcionó 109 mg del
 compuesto del título puro.

15 δ (SODM-d₆) 1,16 (3H, d, J=6,2 Hz); 3,2-3,4 (4H, m);
 3,91 (1H, dd, J=5,2 y 1,4 Hz); 4,1 (1H, m); 5,17
 (2H, s); 5,26 (1H, s ancho) 5,28 y 5,39 (2H, AB, J=14,3
 Hz); 5,77 (1H, d, J=1,4 Hz); 7,36 (2H, d, J=8,6 Hz);
 7,50 (1H, m ancho); 7,58 (4H, d, J=8,4 Hz); 7,88 (2H, d,
 J=8,6 Hz); 8,19 (4H, m); 8,57 (1H, m)

20 EJEMPLO 97

Acido 5(R),3-(4-(2-aminoetil)carbamoilfenoxi)-5(S)-(1(R)-hi-
droxietyl)-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo/3.2.0/hept-2-eno-2-car-
boxílico

25 Una mezcla de 109 mg de 5(R),6(S)-(1(R)-hidroxie-
 til)-3-(4-(4-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)carbamoilfenoxi)-
 -7-oxo-4-tia-1-azabicciclo/3.2.0/hept-2-eno-2-carboxilato de
 4-nitrobencilo, 15,4 mg de bicarbonato de potasio, 75 mg de
 paladio al 10% sobre carbón vegetal, 5 ml de agua y 5 ml de
 30 dioxano se sometió a hidrogenólisis a aproximadamente 300

1 kPa (3,16 kg/cm²) durante 90 minutos. Se añadió 1 ml de
 ácido acético y la mezcla se filtró a través de 2 g de Hy-
 flo (marca Comercial). El taco de filtración se lavó con
 5 porciones adicionales de dioxano y agua; el filtrado com-
 binado se liofilizó para proporcionar 104 mg de un sólido.
 Una suspensión de este sólido en 10 ml de agua y 100 micro-
 litros de ácido fórmico se aplicó a una columna HP-20 (mar-
 ca Comercial); la elución con mezclas de agua/etanol propo-
 cionó 30 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

10

δ (D₂O) 1,26 (3H, d, J=6,4 Hz); 3,22 (2H, t, J=6 Hz);
 3,67 (2H, t, J=6 Hz); 3,92 (1H, dd, J=1.2 y 5 Hz);
 4,2 (1H, m); 5,66 (1H, d, J=1,2 Hz); 7,28 y 7,81
 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

15

EJEMPLO 98

5(R),6(S)-(1(R)-Hidroxietyl)-3-(4-(2-hidroxietyl)carbamoil-
 fenoxi)-7-oxo-4-tia-1-azabicclo/3.2.0/hept-2-eno-2-car-
 boxilato de 4-nitrobencilo

20

A una suspensión de 100 mg de 5(R),3-(4-carboxi-
 fenoxi)-6(S)-(1(R)-hidroxietyl)-7-oxo-4-tia-1-azabicclo/3.
 2.0/hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo en dicloro-
 metano seco a -20°C se añadieron 27 microlitros de N-metil-
 morfolina. La mezcla se agitó durante 5 minutos, y se aña-
 25 dieron luego 32,8 microlitros de bromuro de trimetilaceti-
 lo; al cabo de 30 minutos a -20°C se añadieron 27 microlit-
 tros de N-metilmorfolina, seguidos por 30 microlitros de
 etanolamina. Pasados 30 minutos a -20°C, la mezcla de reac-
 ción se calentó a la temperatura ambiente, se repartió en-
 30 tre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó sucesi-

1 vamente con solución 1M de ácido cítrico, agua, solución
 saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera, se secó so-
 bre sulfato de magnesio y se separó el disolvente a vacío.
 La cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas
 5 de acetato de etilo/hexano como eluyente proporcionó 40 mg
 del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

ν_{\max} disco de KBr, 1781 cm^{-1}

10 δ (CDCl_3) 1,16 (3H, d, $J=6,2$ Hz); 3,74 (2H, m); 3,88
 (1H, dd, $J=1,2$ y $6,2$ Hz); 3,92 (2H, m); 4,34 (1H, m);
 5,28 y 5,50 (2H, AB, $J=14$ Hz); 5,67 (1H, d, $J=1,2$ Hz);
 6,66 (1H, m); 7,28 y 7,90 (4H, AA'BB', $J=8,9$ Hz);
 7,60 y 8,24 (4H, AA'BB', $J=8,7$ Hz)

EJEMPLO 99

15 5(R),6(S)-1(R)-Hidroxi-etil)-3-(4-(2-hidroxi-etil)carbamoil-
fenoxi)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-car-
boxilato de potasio

20 Una mezcla de 70 mg de 5(R),6(S)-1(R)-hidro-
 xi-etil)-3-(4-(2-hidroxi-etil)carbamoilfenoxi)-7-oxo-4-tia-
 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitro
 bencilo, 70 mg de paladio al 10% sobre carbón vegetal; 5
 ml de dioxano, 13,3 mg de bicarbonato de potasio y 5 ml
 de agua se sometió a hidrogenólisis a aproximadamente 300
 kPa ($3,16 \text{ kg/cm}^2$) durante una hora, y se filtró luego a
 25 través de tierra de diatomeas. La liofilización del fil-
 trado proporcionó 50 mg de un sólido amarillo, que se di-
 solvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La lio-
 filización de la capa de agua proporcionó 35 mg del pro-
 ducto del título como un sólido amarillo pálido.
 30

1 δ (D_2O) 1,30 (3H, d, $J=6,2$ Hz); 3,51 (2H, m); 3,75
 (2H, m); 3,94 (1H, dd, $J=1,3$ y $6,2$ Hz); 4,25 (1H, m);
 5,70 (1H, d, $J=1,3$ Hz); 6,90 (1H, m); 7,30 y 7,79
 (4H, AA'BB', $J=8,9$ Hz)

5

EJEMPLO 100

5(R),3- $\underline{\text{---}}$ 4-(N-(N-(Carbamoilmetil)carbamoilmetil)carbamoil)-
 fenoxi $\underline{\text{---}}$ 6(S)- $\underline{\text{---}}$ 1-(R)-hidroxietil $\underline{\text{---}}$ 7-7-oxo-4-tia-1-azabici-
 10 clo/ $\underline{\text{---}}$ 3.2.0 $\underline{\text{---}}$ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

Se añadieron 49 microlitros de trietilamina a una solución agitada de 190 mg de 5(R),6(S)- $\underline{\text{---}}$ 1(R)-hidroxietil $\underline{\text{---}}$ 7-7-oxo-3- $\underline{\text{---}}$ 4-(pentafluorofenoxicarbonil)fenoxi $\underline{\text{---}}$ 7-4-tia-1-azabicyclo/ $\underline{\text{---}}$ 3.2.0 $\underline{\text{---}}$ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo e hidrocloreuro de glicilglicinamida (59 mg) en 5 ml de dimetilformamida seca. Se continuó la agitación a la temperatura ambiente hasta que la reacción fue completa (lo que se juzgó por cromatografía en capa delgada), llegado cuyo momento la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo sólido se extrajo con hexano para dejar el compuesto del título como un sólido gris (117 mg)

25

δ (d_6 -SGDM) 1,16 (3H, d, $J=7,0$ Hz); 3,63 (2H, d, $J=5,7$ Hz); 3,85-4,03 (3H, m); 5,20-5,53 (3H, m); 5,78 (1H, d, $J=1,3$ Hz); 7,10 (1H, s ancho); 7,23 (1H, s ancho); 7,45 (1H, s ancho); 7,40,7,93 (4H, AA'BB', $J=8,7$ Hz); 7,60,8,19 (4H, AA'BB', $J=8,8$ Hz); 8,89 (1H, t ancho)

30

EJEMPLO 101

5(R),3-4-(N-(N-Carbamoilmetil)carbamoilmetil)carbamoil)fenoxi-6(S)-1(R)-hidroxietil-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

Se obtuvieron 90 mg del compuesto anterior a partir de 168 mg del correspondiente carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 100 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 28,1 mg de bicarbonato de potasio.

ν_{\max} (disco de KBr) 1780 cm^{-1}
 δ (D_2O) 1,29 (3H, d, $J=6,4 \text{ Hz}$); 3,94 (2H, s); 3,96 (1H, dd, $J=1,0$ y $5,6 \text{ Hz}$); 4,14 (2H, s); 4,20-4,31 (1H, m); 5,71 (1H, d, $J=1,0 \text{ Hz}$); 7,32,7,86 (4H, AA'BB', $J=8,8 \text{ Hz}$)

EJEMPLO 102

5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil-7-3-4-(1-(1-(4-nitrobencilo-oxicarbonil)etilcarbamoil)etilcarbamoil)fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

Se obtuvieron 77,0 mg del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96 utilizando 100 mg de 5(R),3-(4-carboxifenoxi)-6(S)-1(R)-hidroxietil-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo, 77,0 mg de 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 78,0 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 114,3 microlitros de trietilamina y 91,8 mg de sal p-toluenosulfonato del éster 4-nitrobencílico de L-alanil-L-alanina.

1

δ (d_6 -SCDM); 1,10 (3H, d, J=5,7 Hz); 1,20-1,40 (6H, m);
 3,62 (1H, s ancho) 3,92 (1H, dd, J=1,3, 5,7 Hz); 3,92-4,10
 (1H, m); 4,0-4,54 (2H, m); 5,26 (2H, s); 5,28,5,40 (2H,
 5 ABc, J=14Hz); 5,77 (1H, d, J=1,3 Hz); 7,37, 7,94 (4H,
 AA'BB', J=8,8 Hz); 7,52-7,66 (4H, m); 8,14-8,28 (4H, m);
 8,50 (1H, d, J=6,7 Hz); 8,58 (1H, d, J=7,4 Hz)

EJEMPLO 103

10

5(R), 3- $\bar{1}$ 4-(1-(1-Carboxietilcarbamoil)etilcarbamoil)fenoxi $\bar{7}$ -
-6(S)- $\bar{1}$ (R)-hidroxietil $\bar{7}$ -7-oxo-4-tia-1-azabicyclo $\bar{3}$.2.0 $\bar{7}$ -
hept-2-eno-2-carboxilato diotásico

15

Se obtuvieron 17,8 mg del compuesto anterior
 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 99
 utilizando 77,0 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo defi-
 nido en el Ejemplo 102, 80 mg de paladio al 10% sobre car-
 bón vegetal, 10 ml de dioxano, 20 mg de bicarbonato de po-
 20 tasio y 10 ml de agua.

δ (D_2O) 1,20-1,58 (9H, m); 3,95 (1H, dd, J=1,1, 5,3 Hz);
 4,05-4,60 (3H, m); 5,73 (1H, d, J=1,1 Hz); 7,30, 7,84
 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

EJEMPLO 104

25

5(R), 6(S)- $\bar{1}$ (R)-Hidroxietil $\bar{7}$ -3- $\bar{1}$ 4-(N-(1-(4-nitrobencilo-
xicarbonil)-2-feniletil)carbamoil)fenoxi $\bar{7}$ -7-oxo-4-tia-1-
-azabicyclo $\bar{3}$.2.0 $\bar{7}$ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitroben-
 30 cilo

1 Se obtuvieron 144 mg del compuesto anterior
 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 61
 utilizando 224 mg de 5(R),3-4-(4-clorofeniltio-(carbonil))-
 fenoxi 7-6(S)-1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo-
 5 3.2.0 7hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo, 141 mg
 de trifluorometanosulfonato de plata, 334 mg de sal p-tolue-
 nosulfonato del éster 4-nitrobencílico de D,L-fenilalanina y
 74 mg de trietilamina en dimetilformamida. El producto se
 eluyó a partir de una columna de gel de sílica utilizando
 10 mezclas de acetato de etilo/hexano como eluyentes, y se ob-
 tuvo como una espuma de color amarillo pálido.

δ (CDCl₃) 1,36 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,26 (2H, d, J=6,3
 Hz); 3,79 (1H, dd, J= 6,6 y 1,1 Hz); 4,26 (1H, t, J=6,3
 Hz); 5,05-5,50 (5H, m); 5,68 (1H, d, J=1,1 Hz);
 15 7,05-7,35 (6H, m); 7,16,7,72 (4H, AA'BB', J=8,6 Hz);
 7,40, 8,15 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,50, 8,19 (4H, AA'BB',
 J=8,6 Hz)

EJEMPLO 105

20 5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil 7-3-4-(N-(1-carboxilato-2-
 -feniletíl)carbamoil)fenoxi 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo3.
2.0 7hept-2-eno-2-carboxilato dipotásico

25 Se obtuvieron 25 mg del compuesto anterior por
 un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53 uti-
 lizando 96,5 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo definido
 en el Ejemplo 104, 25 mg de bicarbonato de potasio y 95 mg
 de catalizador de paladio al 10% sobre carbono.

30 δ (D₂O) 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz); 3,25-3,37 (2H, m); 3,96
 (1H, dd, J=5,9 y 1,0 Hz); 4,14-4,30 (1H, m); 4,76-5,00

1

(1H, m); 5,71 (1H, d, J=1,0 Hz); 7,20-7,45 (7H, m);
7,65-7,75 (2H, m)

EJEMPLO 106

5

5(R), 3- / 4-(N-(1-Carbamoil-2-hidroxietyl) carbamoil) fenoxi 7-
-6(S)- / 1(R)-hidroxietyl 7-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo / 3.2.0 7-
hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

10

Una mezcla de 205 mg de 5(R), 3- / 4-(4-cloro-
feniltio(carbonil)) fenoxi 7-6(S)- / 1(R)-hidroxietyl 7-7-
-oxo-4-tia-1-azabicciclo / 3.2.0 7hept-2-eno-2-carboxilato
de 4-nitrobencilo, 127 mg de trifluorometanosulfonato de pla-
ta; 70 mg de hidrocioruro de L-serinamida y 68 mg de tri-
etilamina en 3 ml de dimetilformamida se agitó en la oscuri-
dad a 20°C hasta que se completó la reacción. La mezcla se
diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó
(sulfato de magnesio anhidro). La evaporación de la mezcla
filtrada proporcionó un residuo que, por cromatografía so-
bre gel de sílice desactivado al 10% utilizando mezclas de
hexano/acetato de etilo como eluyente, dio el compuesto del
título como un sólido blanco (63 mg).

15

20

25

δ (SODM-d₆) 1,17 (3H, d, J=6,2 Hz); 3,70 (2H, m); 3,91
(1H, dd, J=5,8, 1,3 Hz); 3,94-4,05 (1H, m); 4,35-4,55
(1H, m); 4,91 (1H, t, J=5,9 Hz); 5,24, 5,39 (2H, ABc,
J=14,8 Hz); 5,71 (1H, d, J=1,3 Hz); 7,12 (1H, s ancho); 7,41
(1H, s ancho); 7,40, 7,97 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,60, 8,19
(4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 8,28 (1H, d ancho) J=7,9 Hz)

EJEMPLO 107

30

5(R), 3- / 4-((1-Carbamoil-2-hidroxietyl) carbamoil) fenoxi 7-

1 -6(S)-/1(R)-hidroxietyl_7-7-oxo-4-tia-1-azabicclo/3.2.
.0_7hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

5 Una mezcla de 95,6 mg del carboxilato de 4-ni-
 trobencilo descrito en el Ejemplo 106, 16,7 mg de bicarbo-
 nato de potasio y 95 mg de catalizador de paladio al 10%
 sobre carbono en 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo
 se hidrogenó a aproximadamente 345 kPa (3,52 kg/cm²) hasta
 que la reacción fue completa. La mezcla se filtró a través
 10 de Celite (Marca Comercial), se extrajo la capa acuosa con
 acetato de etilo y finalmente se liofilizó para proporcionar
 el compuesto del título como un polvo gris pálido (54
 mg).

15 δ (SODM-d₆) 1,17 (3H, d, J=6,2 Hz); 3,63 (1H, dd, J=5,9
 y 1 Hz); 3,60-3,75 (2H, m); 3,83-4,03 (1H, m);
 4,35-4,48 (1H, m); 5,20 (1H, br.d, J=5.0 Hz); 5,60 (1H,
 d, J=1 Hz); 7,01 (1H, s ancho), 7,47 (1H, s ancho) 7,11,7,91
 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz); 8,64 (1H, br.d, J=7,6 Hz)

EJEMPLO 108

20 5(R),3-/4-((N-(4-Nitrobenciloxicarbonilmetil)carbamoil)-
metilcarbamoil)fenoxi_7-6(S)-/1(R)-hidroxietyl_7-7-oxo-
-4-tia-1-azabicclo/3.2.0_7hept-2-eno-2-carboxilato de 4-
-nitrobencilo

25 Se añadieron 50 microlitros de trietilamina a
 una solución agitada de 155 mg de 5(R),3-/4-pentafluoro-
 fenoxicarbonil)fenoxi_7-6(S)-/1(R)-hidroxietyl_7-7-oxo-4-
 -tia-1-azabicclo/3.2.0_7hept-2-eno-2-carboxilato de 4-ni-
 30 trobencilo y 151 mg de sal p-toluensulfonato de glicilglicil

1 nato de 4-nitrobencilo en acetonitrilo. La mezcla se agi-
 5 tó hasta que la reacción fue completa, se separó parcial-
 mente el disolvente, se añadió acetato de etilo y la solu-
 10 ción orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera,
 y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada
 se evaporó a sequedad y el residuo se cromatografió sobre
 gel de sílice desactivado utilizando mezclas de hexano/ace-
 tato de etilo/metanol como eluyente para proporcionar 103
 mg del compuesto del título.

10 ν_{\max} (CDCl₃) 1794 cm⁻¹

δ (300MHz-d₆) 1,16 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,31 (2H, s); 3,33
 (2H, s); 3.92-4.06 (2H, m); 5.28 (2H, s ancho) 5,28,5,40
 (2H, ABc, J=13,9Hz), 5,78 (1H, d, J=1,0 Hz); 7,40,7,95
 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,59,8,18 (4H, AA'BB', J=8,6 Hz);
 7,65,8,23 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz); 8,45 (1H, s ancho), 8,89
 15 EJEMPLO 109 (1H, s ancho):

5(R),3- / 4-((N-Carboximetilcarbamoil)metilcarbamoil)fenoxi / 7-

-6(S) - / 1(R)-hidroxietil / 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo / 3.2.0 / 7-

hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

20 Se obtuvieron 45 mg del compuesto anterior a
 partir de 100 mg del correspondiente carboxilato de 4-nitro-
 bencilo definido en el Ejemplo 108 por un procedimiento aná-
 logo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 13,5 mg de bi-
 carbonato de potasio.

25 ν_{\max} (KBr) 1770 cm⁻¹

δ (D₂O) 1,28 (3H, d, J=6,4 Hz); 3,77 (2H, s); 3,94 (1H,
 dd, J=1,1 Hz y 5,9 Hz); 4,12 (2H, s); 4,25-4,34 (1H,
 m); 5,69 (1H, d, J=1,1 Hz); 7,38,7,85 (4H, AA'BB', J=8,8
 Hz)

30

1

EJEMPLO 110

5(R), 3- $\sqrt{4}$ -((5-Amino-5-(4-nitrobenziloxicarbonil)pentil)-
 carbamoil) fenoxi $\sqrt{7}$ -6(S)- $\sqrt{1}$ (R)-hidroxietil $\sqrt{7}$ -7-oxo-4-tia-
 5 -1-azabicyclo $\sqrt{3.2.0}$ $\sqrt{7}$ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitro-
bencilo

10

15

20

Se añadieron 325 microlitros de trietilamina a una solución agitada de 127 mg de 5(R), 3- $\sqrt{4}$ -(pentafluorofenoxicarbonil) fenoxi $\sqrt{7}$ -6(S)- $\sqrt{1}$ (R)-hidroxietil $\sqrt{7}$ -7-oxo-4-tia-1-azabicyclo $\sqrt{3.2.0}$ $\sqrt{7}$ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo y 350 mg de sal bis-(toluensulfonato) del éster 4-nitrobencílico de L-lisina en acetonitrilo. La mezcla se agitó hasta que la reacción fue completa, se añadió acetato de etilo y la solución orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se evaporó a sequedad y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice desactivado utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo/metanol como eluyente para proporcionar 105 mg del compuesto del título.

25

ν_{\max} 1735, 1785 cm^{-1}
 δ (SGD $\sqrt{3}$ -d $\sqrt{6}$) 1,16 (3H, d, J=7,0 Hz); 1,28-1,70 (6H, m);
 3,14-3,48 (3H, m); 3,91 (1H, dd, J=1,1 Hz y 5,8 Hz);
 5,25 (2H, s ancho); 5,27, 5,40 (2H, ABc, J=14,2 Hz); 5,77
 (1H, d, J=1,3 Hz); 7,35, 7,98 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz);
 7,56-7,65 (4H, m); 8,15-8,24 (4H, m); 8,49 (1H, t, J=5,4
 Hz).

EJEMPLO 111

5(R), 3- $\sqrt{4}$ -((5-Amino-5-carboxipentil) carbamoil) fenoxi $\sqrt{7}$ -

30

27085

1 -6(S)-/1(R)-hidroxietyl 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.
.0 7hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

5 Se obtuvieron 42 mg del compuesto anterior a partir de 100 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 110 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 13,6 mg de bicarbonato de potasio.

10 $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1770 cm^{-1}

δ (D_2O) 1,28 (3H, d, $J=6,3$ Hz); 1,33-1,85 (6H, m); 3,27-3,44 (2H, m); 3,69 (1H, t, $J=5,8$ Hz); 3,92 (1H, dd, $J=1,0$ Hz y 6,1 Hz); 4,22-4,32 (1H, m); 5,68 (1H, d, $J=1,0$ Hz); 7,29,7,78 (4H, AA'BB', $J=8,3$ Hz)

15 EJEMPLO 112

5(R),3-/4-((2-(Carboximetilamino)etil)carbamoil)fenoxi7-
-6(S)-/1(R)-hidroxietyl 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.
.0 7hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo.

20 Se añadieron 132 microlitros de trietilamina a una solución agitada de 155 mg de 5(R),3-/4-(pentafluorofenoxicarbonil)fenoxi 7-6(S)-/1(R)-hidroxietyl 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 7hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo y 56 mg de N-(2-aminoetil)glicina en dimetilformamida. La mezcla se agitó hasta que la reacción fue
 25 completa, se añadió acetato de etilo y la solución orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se evaporó para dejar 92 mg del compuesto del título.

30

1 $\nu_{\text{máx}}$ (CDCl₃) 1778 cm⁻¹
 δ (d₆-acetona) 1,29 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,36-3,70 (6H, m); 3,89 (1H, dd, J=1,5 Hz y 6,3 Hz); 4,13-4,23 (1H, m); 5,25,5,42 (2H, ABc, J=14,1 Hz); 5,83 (1H, d, J=1,5 Hz); 7,31,7,95 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,63,8,17 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

EJEMPLO 113

10 5(R),3- $\bar{1}$ 4-((2-(Carboximetilamino)etil)carbamoil)fenoxi $\bar{7}$ -
 $\bar{6}$ (S)- $\bar{1}$ (R)-hidroxietil $\bar{7}$ -7-oxo-4-tia-1-azabicclo $\bar{3}$.2.
 $\bar{0}$ $\bar{7}$ hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

15 Se obtuvieron 49 mg del compuesto anterior a partir de 92 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 112 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 15,7 mg de bicarbonato de potasio.

20 $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1769 cm⁻¹
 (D₂O) 1,33 (3H, d, J=6,4 Hz); 3,42-3,74 (6H, m); 3,96 (1H, dd, J=0,9 Hz y 6,1 Hz); 4,23-4,33 (1H, m); 5,72 (1H, d, J=0,9 Hz); 7,27,7,74 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)

EJEMPLO 114

25 5(R),6(S)- $\bar{1}$ (R)-Hidroxietil $\bar{7}$ -3- $\bar{1}$ 4-((N-metilcarbami-
 doilamino)carbonil)fenoxi $\bar{7}$ -7-oxo-4-tia-1-azabicclo $\bar{3}$.2.
 $\bar{0}$ $\bar{7}$ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

30 Se añadieron 35 microlitros de trietilamina a una solución agitada de 84 mg de 5(R),3- $\bar{1}$ 4-(pentafluorofenoxicarbonil)fenoxi $\bar{7}$ -6(S)- $\bar{1}$ (R)-hidroxietil $\bar{7}$ -7-oxo-4-

1 -tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-
 -nitrobencilo, 49 mg de trifluorometanosulfonato de plata
 y 27 mg de hidrocloreuro de metilguanidina en acetonitrilo.
 La mezcla se agitó en la oscuridad hasta que la reacción
 5 fue completa, se añadió acetato de etilo y la solución or-
 gánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se se-
 có sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se eva-
 poró a sequedad y el residuo se cromatografió sobre gel de
 sílice desactivado utilizando mezclas de hexano/acetato de
 10 etilo/metanol como eluyente para proporcionar 29 mg del com-
 puesto del título.

ν_{\max} (CDCl₃) 1784 cm⁻¹

(d₆- acetona, 1,31 (3H, d, J=6,3 Hz); 2,98 (3H, d,
 J=4.4 Hz); 3.90 (1H, dd, J=1.2 Hz y 6.1 Hz); 4,13-4,27
 15 (1H, m); 5,31,5,38 (2H, AB, J=14,2 Hz); 5,83 (1H, d,
 J=1,2 Hz); 7,26,8,21 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz); 7,68,8,22
 (4H, AA'BB', J=8,9 Hz)

EJEMPLO 115

20 5(R),6(S)-1(R)-Hidroxiethyl-3-4-((N-metilcarbamini-
 doilamino)carbonil)fenoxi-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.
 .2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

25 Se obtuvieron 30 mg del compuesto anterior a
 partir de 68 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo defini-
 do en el Ejemplo 114 por un procedimiento análogo al des-
 crito en el Ejemplo 53, utilizando 12,6 mg de bicarbonato
 de potasio.

30 δ (D₂O) 1,25 (3H, d, J=6,4 Hz); 2,85 (3H, s); 3,90 (1H,
 dd, J=1,2 Hz y 6,1 Hz); 4,18-4,23 (1H, m); 6,15 (1H, d,
 J=1.2 Hz); 7,22,7,93 (4H, AA'BB', J=8,9 Hz)

1

EJEMPLO 116

5(R),3-4-((2-Amino-2-(4-nitrobenciloxicarbonil)etil)car-
bamoil)fenoxi 7-6(S)-1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-
-azabicyclo/3.2.0 7hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitroben-
cilo

5

10

Se añadieron 88 microlitros de trietilamina a una solución agitada de 173 mg de 5(R),3-4-(pentafluorofenoxicarbonil)fenoxi 7-6(S)-1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 7hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo y 187 mg de ditosilato de 2,3-diaminopropionato de 4-nitrobencilo en dimetilformamida. Se agitó la mezcla hasta que la reacción fue completa, se añadió acetato de etilo y la solución orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se evaporó para dejar 168 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

15

20

ν_{\max} (CDCl₃) 1745, 1784 cm⁻¹
 δ (SCDM-d₆) 1,17 (3H, d, J=6,7 Hz); 3,56-3,67 (2H, m);
3,78 (1H, t, J=6,2 Hz); 3,92 (1H, dd, J=1,3 Hz y 5,7 Hz);
4,05-4,14 (1H, m); 5,23 (2H, ancho) 5,40,5,27 (2H, ABC, J=14,2 Hz); 5,78 (1H, d, J=1,3 Hz); 7,35,7,85 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz); 7,56-7,67 (4H, m); 8,11-8,22 (4H, m);
8,65 (1H, m)

25

EJEMPLO 117

5(R),3-4-((2-Amino-2-carboxietil)carbamoil)fenoxi 7-6(S)-
1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 7hept-

30

1 -2-eno-2-carboxilato dipotásico

Se obtuvieron 90 mg del compuesto anterior a partir de 168 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 116 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 23,8 mg de bicarbonato de potasio.

$\nu_{\text{máx}}$ 1763 cm^{-1}

10 δ (D_2O) 1,27 (3H, d, $J=6,3$ Hz); 3,65-3,92 (3H, m); 3,93 (1H, dd, $J=1,3$ Hz y 5,6 Hz); 4,23-4,34 (1H, m); 5,68 (1H, d, $J=1,3$ Hz); 7,28,7,79 (4H, AA'BB', $J=8,3$ Hz)

EJEMPLO 118

15 5(R),3- \int 4-((N-Hidroxicarbamoil)metilcarbamoil)fenoxi \int -6(S)- \int 1(R)-hidroxietyl \int -7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo \int 3.2.0 \int hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

20 Se añadieron 27 mg de hidroxamato de glicina a una solución agitada de 163 mg de 5(R),3- \int 4-(pentafluorofenoxicarbonil)fenoxi \int -6(S)- \int 1(R)-hidroxietyl \int -7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo \int 3.2.0 \int hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo en dimetilformamida. La mezcla se agitó hasta que la reacción fue completa, se añadió acetato de etilo y la solución orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se evaporó a sequedad y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice desactivado utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo/metanol como eluyente para proporcionar 104 mg del compuesto del título.

30

14

δ (SOO \bar{N} -d₆) 1,16 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,78 (2H, d, J=5,5 Hz); 3,92 (1H, dd, J=1,2 Hz y 5,8 Hz); 4,02-4,12 (1H, m); 5,28,5,40 (2H, ABc, J=14,2 Hz); 5,78 (1H, d, J=1,0 Hz); 7,38,7,93 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,59,8,18 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz); 8,82 (1H, t, J=5,4 Hz); 10,6 (1H, s ancho).

5

EJEMPLO 119

10

5(R), 3- $\bar{/}$ 4-(N-Hidroxycarbamoil)metilcarbamoil)fenoxi $\bar{/}$ 7-6(S)- $\bar{/}$ 1(R)-hidroxietyl $\bar{/}$ 7-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo $\bar{/}$ 3.2.0 $\bar{/}$ hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

15

Una mezcla de una solución de 104 mg de 5(R), 3- $\bar{/}$ 4-((N-hidroxycarbamoil)metilcarbamoil)fenoxi $\bar{/}$ 7-6(S)- $\bar{/}$ 1(R)-hidroxietyl $\bar{/}$ 7-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo $\bar{/}$ 3.2.0 $\bar{/}$ hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo, y 18,6 mg de bicarbonato de potasio en agua, y 104 mg de paladio al 10% sobre carbón vegetal se hidrogenó a aproximadamente 3,5 bares, hasta que la reacción fue completa. La mezcla se filtró a través de Celite (Marca Comercial), se separó la capa orgánica y se liofilizó la capa acuosa para proporcionar 70 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino.

20

25

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1765 (cm⁻¹)

δ (D₂O) 1,27 (3H, d, J=6,4 Hz); 3,90 (1H, dd, J=1,1 y 5,5 Hz); 4,04-4,12 (2H, m); 4,24-4,31 (1H, m); 5,68 (1H, d, J=1,1 Hz); 7,29,7,84 (4H, AA'BB', J=8,3 Hz).

EJEMPLO 120

30

5(R), 3- $\bar{/}$ 4-((1-Carbamoiletel)carbamoil)fenoxi $\bar{/}$ 7-6(S)-

1 5(R)-hidroxietil-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-
-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

5 Se añadieron 32 microlitros de trietilamina a una solución agitada de 125 mg de 5(R),3-4-(pentafluorofenoxicarbonil)fenoxi-6(S)-1(R)-hidroxietil-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-carboxilato de 4-nitrobencilo y 39 mg de hidrobromuro de alaninamida en acetonitrilo. La mezcla se agitó hasta que la reacción fue completa,
 10 se separó parcialmente el disolvente, se añadió acetato de etilo y la solución orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se evaporó a sequedad y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice desactivado utilizando mezclas
 15 de hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 75 mg del compuesto del título.

20 δ (SGDM- d_6) 1,16 (3H, d, J=6,2 Hz); 1,32 (3H, 2xd, J=7,5 Hz); 3,91 (1H, dd, J=0,8 Hz y 5,5 Hz); 4,01-4,14 (1H, m); 4,39-4,45 (1H, m); 5,27-5,40 (2H, ABc, J=14,9 Hz); 5,77 (1H, d, J=0,8 Hz); 7,37,7,95 (4H, AA'BB', J=6,7 Hz); 7,59,8,16 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz); 8,48 (1H, t, J=7,5 Hz).

EJEMPLO 121

25 5(R),3-4-((1-Carbamoiletíl)carbamoil)fenoxi-6(S)-1(R)-
-hidroxietil-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-
-2-carboxilato de potasio

30 Se obtuvieron 40 mg del compuesto anterior a partir de 70 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 120 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 15,3 mg de bicarbonato de po-

1 tasio.

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1769 cm^{-1}

5 δ (D_2O) 1,27 (3H, d, $J=6,3$ Hz); 1,50-1,57 (3H, m); 3,92 (1H, dd, $J=1,1$ Hz y 5,8 Hz); 4,25-4,34 (1H, m); 4,41-4,52 (1H, m); 5,68 (1H, d, $J=1,1$ Hz); 7,28,7,81 (4H, AA'BB', $J=8,8$ Hz).

EJEMPLO 122

10 5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil-7-3-4-((2-metilsulfonietil)-
carbamoil)fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-
-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

15 Se obtuvieron 112 mg del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96 utilizando 100 mg de 5(R),3-(4-carboxifenoxi)-6(S)-1(R)-hidroxietil-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo, 78,6 mg de 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 77 mg de hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, 256 microlitros de trietilamina y 64 mg de hidrocioruro de 2-metilsulfonietilamina.

20 $\nu_{\text{máx}}$ (mezcla con Nujol)* 1775, 1790 cm^{-1}

25 δ (SCDCl_2) 1,18 (3H, d, $J=5,8$ Hz); 3,04 (3H, s); 3,38 (2H, m); 3,70 (2H, m); 3,90 (1H, dd, $J=1,1$ y 5,8 Hz); 4,05 (1H, m); 5,32 (3H, m); 5,80 (1H, d, $J=1,1$ Hz); 7,39,7,89 (4H, AA'BB', $J=8,7$ Hz); 7,58,8,19 (4H, AA'BB', $J=8,8$ Hz); 8,79 (1H, t ancho)

*"Nujol" es una Marca Comercial

EJEMPLO 123

30 5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil-7-3-4-((2-metilsulfonietil)-

1 carbamoil) fenoxi 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-
-eno-2-carboxilato de potasio

5 Se obtuvieron 64 mg del compuesto anterior a partir de 110 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 122 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 99, utilizando 100 mg de paladio al 10% sobre carbón vegetal, 5 ml. de dioxano, 18,6 mg de bicarbonato de potasio y 5 ml de agua.

10 δ (D₂O) 1,27 (3H, d, J=7,0 Hz); 3,12 (3H, s); 3,56 (2H, t); 3,88 (1H, dd, J=1,3 y 7,0 Hz); 3,92 (2H, m); 4,21 (1H, m); 5,68 (1H, d, J=1,3 Hz); 7,30, 7,78 (4H, AA'BB' J=8,8 Hz).

EJEMPLO 124

15 5(R),6(S)-1(R)-hidroxietil 7-3-4-((2-metiltioetil) carba-
moil) fenoxi 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-eno-2-
-carboxilato de 4-nitrobencilo

20 Se obtuvieron 195 mg del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96 utilizando 200 mg de 5(R),3-(4-carboxifenoxi)-6(S)-1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo, 154 mg de 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 157 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-
 25 -3-etilcarbodiimida, 576 microlitros de trietilamina y 74,7 mg de 2-metiltioetilamina.

ν máx 1788 cm⁻¹

30 δ (CDCl₃) 1,38 (3H, d, J=6,3 Hz); 1,70 (1H, s ancho); 2,15 (3H, s); 2,80 (2H, m); 3,72 (2H, m); 3,80 (1H, dd, J=1,2 y 6,3 Hz); 5,28, 5,48 (2H, ABc, J=14 Hz); 5,70 (1H, d, J=1,2 Hz); 6,68 (1H, m); 7,22, 7,88 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,56, 8,24 (4H, AA'BB', J=8,9 Hz).

1 EJEMPLO 125

5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil-3-4-((2-metiltioetil)car-
bamoil)fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-
 5 -eno-2-carboxilato de potasio

Se obtuvieron 48 mg del compuesto anterior a partir de 99 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 124 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 99, utilizando 90 mg de paladio al 10% sobre carbón vegetal, 5 ml de dioxano, 16,1 mg de bicarbonato de potasio y 5 ml de agua.

10 δ (D₂O) 1,24 (3H, d, J=6,3 Hz); 2,10 (3H, s); 2,76 (2H, t); 3,58 (2H, t); 3,90 (1H, dd, J=1,2 y 6,3 Hz); 4,21 (1H, m); 5,65 (1H, d, J=1,2 Hz); 7,25,7,75 (4H, AA'BB', J = 8,9 Hz)

15 EJEMPLO 126

5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil-3-4-((2-metilsulfietil)-
 20 carbamoil)fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-
-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

A una solución agitada de 100 mg de 5(R),6(S)-1(R)-hidroxietil-3-4-((2-metiltioetil)carbamoil)fenoxi-
 25 -7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de
 4-nitrobencilo en 10 ml de diclorometano a -70°C se añadió una solución de 42,4 mg de ácido meta-cloroperbenzoico en 5 ml de diclorometano. Después de calentar a la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante una hora y se añadieron 30 ml más de diclorometano. La solución orgánica se lavó con bi-

1 carbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución filtrada se evaporó para proporcionar 87 mg del compuesto del título.

5

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1780 cm^{-1}
 δ SCOM - d_6) 1,17 (3H, d, J=6,5 Hz); 2,69 (3H, s);
 2,90-3,15 (2H, m); 3,62 (2H, m); 3,90 (1H, dd, J=1,2 y
 6,5 Hz); 5,30 (3H, m); 5,73 (1H, d, J=1,2 Hz); 7,37,7,88
 (4H, AA'BB', J=8,9 Hz); 7,68,8,18 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz)
 EJEMPLO 127

10

5(R),6(S)-1(R)-hidroxiethyl-3-4-((2-metilsulfinyletil)-
carbamoil)fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-
-eno-2-carboxilato de potasio

15

Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título a partir de 80 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 126 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 99, utilizando 80 mg de paladio al 10% sobre carbón vegetal, 5 ml de dioxano, 13,9 mg de bicarbonato de potasio y 5 ml de agua.

20

δ (D₂O) 1,27 (3H, d, J=6,4 Hz); 2,74 (3H, s); 3,18 (2H, m); 3,82 (2H, t, J=6,1 Hz); 3,91 (1H, dd, J=1,1 y 6,4 Hz); 4,21 (1H, m); 5,68 (1H, d, J=1,1 Hz); 7,28,7,78 (4H, AA'BB', J=8,7 Hz).

25

EJEMPLO 128

5(R),3-4-((Cianometil)carbamoil)fenoxi-6(S)-1(R)-hidroxiethyl-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

30

Se obtuvieron 100 mg del compuesto del título

1 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96
 utilizando 100 mg de 5(R),3-4-(carboxi)fenoxi7-6(S)-
 -1(R)-hidroxietil7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo3.2.07hept-
 -2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo, 79 mg de 1-hidroxi-
 5 benzotriazol hidratado, 77 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dime-
 tilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 256 microlitros de tria-
 tilamina y 38 mg de hidrocloreuro de aminoacetonitrilo.

ν_{\max} (KBr) 1781 cm^{-1}

δ (SO₂m-d₆) 1,19 (3H, d, J=6,3 Hz); 3,92 (1H, dd, J=1,1
 10 y 6,3 Hz); 4,05 (1H, m); 4,34 (2H, d, J=5,3 Hz); 5,30
 (3H, m); 5,78 (1H, d, J=1,1 Hz); 7,40,7,93 (4H, AA'BB',
 J=8,8 Hz); 7,57,8,17 (4H, AA'BB', J=8,9 Hz); 9,25 (1H,
 t ancho)

EJEMPLO 129

15 5(R),3-4-((Cianometil)carbamoil)fenoxi7-6(S)-1(R)-hi-
droxietil7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo3.2.07hept-2-eno-2-
-carboxilato de potasio

220 Se obtuvieron 49 mg del compuesto del título a
 partir de 100 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo definido
 en el Ejemplo 128 por un procedimiento análogo al descrito
 en el Ejemplo 99, utilizando 50 mg de paladio al 10% sobre
 carbón vegetal, 5 ml de dioxano, 19,1 mg de bicarbonato de
 potasio y 5 ml de agua.

25 δ (D₂O) 1,28 (3H, d, J=6,4 Hz); 3,93 (2H, dd, J=1.1 y
 6,2 Hz); 4,25 (1H, m); 4,80 (2H, d, J=9,2 Hz); 5,68 (1H,
 d, J=1.1 Hz); 7,30,7,81 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz).

EJEMPLO 130

30 5(R),6(S)-1(R)-Hidroxietil7-3-4-((3-sulfamoilpropil)-
carbamoil)fenoxi7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo3.2.07hept-

1. -2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

Se obtuvieron 98 mg del compuesto del título por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96 utilizando 200 mg de 5(R),3-(4-carboxifenoxi)-6(S)-/1(R)-hidroxietil-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo, 154 mg de 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 158 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 512 microlitros de trietilamina y 98 mg de hidrocloreuro de 3-sulfamoylpropilamina.

15 ν_{\max} (CDCl₃) 1785 cm⁻¹
 δ (300M-d₆) 1,16 (3H, d, J=6,4 Hz); 3,05 (2H, m); 3,60 (2H, m); 3,75 (2H, m); 3,92 (1H, dd, J=1,5 y 6,4 Hz); 4,05 (1H, m); 5,38 (3H, m); 5,78 (1H, d, J=1.5 Hz); 7,38,7,90 (4H, AA'BB', J=8,8 Hz); 7,59,8,18 (4H, AA'BB', J=7 Hz); 8,65 (1H, m).

EJEMPLO 131

20 5(R),6(S)-/1(R)-hidroxietil-7-3-/4-((3-sulfamoylorocil)-carbamoil)fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

25 Se obtuvieron 57 mg del compuesto del título a partir de 90 mg del carboxilato de 4-nitrobencilo definido en el Ejemplo 130 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 99, utilizando 50 mg de paladio al 10% sobre carbón vegetal, 5 ml de dioxano, 14,9 mg de bicarbonato de potasio y 5 ml de agua.

30 δ (D₂O) 1,32 (3H, d, J=6,2 Hz); 2,18 (2H, m); 3,35 (2H, m); 3,58 (2H, m); 3,95 (1H, dd, J=1,2 y 6,2 Hz); 4,30 (1H, m); 5,68 (1H, d, J=1,2 Hz); 7,28,7,80 (4H, AA'BB', J=9,4 Hz).

1 EJEMPLO 132

S-3-(Acetoxi)tiobenzoato de pentafluorofenilo

5 Se añadieron 14,1 ml de piridina a la temperatura ambiente a una mezcla de cloruro de 3-acetoxibenzoílo (34,7 g) y pentafluorotiofenol (35,0 g) en 250 ml de acetonitrilo. Después de una exotermia inicial, se continuó agitando durante una hora y se evaporó la solución a un volumen pequeño y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico diluido, agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución filtrada se evaporó para dar el tioéster deseado (63,3 g).

10

15 δ (CDCl₃) 2,733 (3H, s); 7,26-8,09 (4H, m).

EJEMPLO 133

S-3-(Hidroxi)tiobenzoato de pentafluorofenilo

20 Se prepararon 54,1 g del compuesto del título a partir de 63 g de S-3-(acetoxi)tiobenzoato de pentafluorofenilo por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9.

δ (d₆-acetona) 7,13-7,76 (4H, m); 9,03 (1H, s ancho)

EJEMPLO 134

26 S-3-(Clorotiocarboniloxi)tiobenzoato de pentafluorofenilo

Una solución de 187 mg de hidróxido de sodio en 5 ml de agua se añadió a una suspensión agitada de S-3(hidroxi)tiobenzoato de pentafluorofenilo (1,0 g) en cloroformo (10 ml) a -10°C. Se añadió tiofosgeno (0,36 ml) y se agitó

30

1 la solución mientras que se dejaba que alcanzase la tempera
 tura ambiente. Se separó la capa de cloroformo, se secó so-
 bre cloruro de calcio anhidro y se evaporó para dejar un re-
 siduo que se cromatografió sobre gel de sílice utilizando
 5 mezclas de acetato de etilo/hexano como eluyente para dar
 0,61 g del compuesto del título.

δ (CDCl₃) 7,25-8,18 (4H, m).

EJEMPLO 135

10 2-³(S)-¹(R)-Dimetil-(2-metilprop-2-il)-sililoxietil⁷-
-4(R)-etiltioazetidín-2-in-1-il⁷-3-³(pentafluorofenil-
tio-(carbonil))fenoxi⁷-3-trimetilacetiltiopropionato de 4-
-nitrobencilo

15 Se obtuvieron 8,07 g del compuesto del título
 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25
 utilizando 5,83 g de 2-³(S)-¹(R)-dimetil-(2-metilprop-
 2-il)sililoxietil⁷-4(R)-etiltioazetidín-2-on-1-il⁷ace-
 tato de 4-nitrobencilo, 5,30 g de 9-3-(clorotiocarboniloxi)-
 20 tiobenzoato de pentafluorofenilo, 7,65 ml de hexametildisi-
 lazano, 36,2 milimoles de n-butil-litio y 3,21 ml de bromu-
 ro de trimetilacetilo.

δ (CDCl₃) 0,02,0,03 (6H, 2s); 0,82,0,87 (9H, 2s);
 1,24,1,27 (9H, 2s); 1,04-1,39 (6H, m); 2,52-2,86 (2H, m);
 25 3,22-3,25 (1H, m); 4,20-4,38 (1H, m); 5,24-5,44 (3H, m);
 7,26-8,25 (8H, m).

EJEMPLO 136

30 2-⁴(R)-Etiltio-3(S)-¹(R)-hidroxietil⁷azetidín-2-on-1-
-il⁷-3-³pentafluorofeniltio-(carbonil))fenoxi⁷-3-trimae-

1 tilacetiltiooropenoato de 4-nitrobencilo

5 Se obtuvieron 3,18 g del compuesto anterior a partir de 8,07 g del correspondiente compuesto de 1(R)-dimetil-2-metilprop-2-il)sililoxietilo (véase Ejemplo 135) por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 33 utilizando 14 ml de agua y 14 ml de ácido clorhídrico concentrado.

10 ν máx (CDCl₃) 1764 cm⁻¹

δ (CDCl₃) 1,06, 1,13 (9H, 2s); 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz); 1,31 (3H, d, J=6,2 Hz); 1,59 (1H, s ancho); 2,62-2,84 (2H, m); 3,28 (1H, dd, J=2,7 Hz y 4,9 Hz); 4,20-4,36 (1H, m); 5,30 (2H, d, J=2,7 Hz); 5,29, 5,38 (2H, ABC, J=13,5 Hz); 7,26-8,26 (8H, m).

15 EJEMPLO 137

2-4(S)-Cloro-3(S)-1(R)-hidroxietil-azetidín-2-on-1-il-3-3-(pentafluorofeniltio-(carbonil))fenoxi-3--trimetilacetiltiooropenoato de 4-nitrobencilo

20 Se obtuvieron 1,18 g del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 41 utilizando 3,17 g del derivado de 1(R)-hidroxietilazetidina definido en el Ejemplo 136 y una solución de 6,95 milimoles de cloro en tetracloruro de carbono.

25 δ (CDCl₃) 1,06 (9H, s); 1,40 (3H, d, J=6,3 Hz); 1,58 (1H, s ancho); 3,55 (1H, dd, J=4,3 Hz y 9,5 Hz); 4,26-4,42 (1H, m); 5,32 (2H, s aparente) 6,16 (1H, d, J=4.3 Hz); 7,26-8,27 (8H, m).

3^u

27085

EJEMPLO 138

5(R),6(S)-1(R)-hidroxi-etil-7-(7-oxo-3-(3-(pentafluorofeniltio-(carbonil))-fenoxi)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

Se añadieron 61 microlitros de piridina a una solución agitada de 300 mg de 2-(4(S)-cloro-3(S)-1(R)-hidroxi-etil-azetidín-2-on-1-il)-3-(3-(pentafluorofeniltio-(carbonil))-fenoxi)-3-trimetilacetiltiopropenoato de 4-nitrobencilo en tetrahidrofurano-agua (9:1 volumen/volumen) a la temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante 2 horas y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se sacó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación de la solución filtrada dio un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 160 mg del compuesto del título como una espuma amarilla.

δ (CDCl₃) 1,38 (3H, d, J=6,3 Hz); 1,58 (1H, ancho); 3,81 (1H, dd, J=1,2 Hz y 6,6 Hz); 4,23-4,37 (1H, m); 5,24,5,44 (2H, AB, J=13,8 Hz); 5,70 (1H, d, J=1,2 Hz); 7,43-8,21 (8H, m).

EJEMPLO 139

5(R),6(S)-1(R)-hidroxi-etil-7-(3-(2-(4-nitrobenciloxi-carbonil)etil)carbamoilfenoxi)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

Se obtuvieron 86 mg del compuesto anterior por

1 un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 710 uti-
 lizando 150 mg de 5(R),6(S)-1(R)hidroxietil-7-7-oxo-3-
 -3-(pentafluorofeniltio-(carbonil))fenoxi-7-4-tia-1-aza-
 biciclo-3.2.0-hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo,
 5 124 mg de hidrocioruro de 2-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-
 etilamina y 69 microlitros de trietilamina en acetonitrilo.
 La mezcla se agitó hasta que la reacción fue completa, se
 añadió acetato de etilo y la solución orgánica se lavó suca-
 sivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de mag-
 10 nesio. La solución filtrada se evaporó a sequedad y el resi-
 duo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas
 de acetato de etilo/hexano como eluyentes para proporcionar
 el compuesto del título.

15 $\nu_{\text{máx}}(\text{CDCl}_3)$ 1786, 1720 cm^{-1}
 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,36 (3H, d, $J=6,3$ Hz); 3,42-3,66 (4H, m);
 3,79 (1H, dd, $J=1,4$ y 6.6 Hz); 4,20-4,31 (1H, m); 5,19
 (2H, s); 5,22, 5,42 (2H, $^{\text{ABC}}$, $J=13,8$ Hz); 5,68 (1H, d,
 $J=1,4$ Hz); 7,03 (1H, s ancho), 7,20-8,22 (12H, m).

20 EJEMPLO 140

Acido 5(R),3-3-(2-aminoetil)carbamoilfenoxi-7-6(S)-1(R)-
 -hidroxietil-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo-3.2.0-hept-2-eno-2-
 -carboxílico

25 Una mezcla de 83,4 mg del carboxilato de 4-nitro-
 bencilo definido en el Ejemplo 139, 23,6 mg de bicarbonato de
 potasio, 160 mg de paladio al 10% sobre carbón vegetal, 8 ml
 de agua y 8 ml de acetato de etilo se hidrogenó en un aparato
 Parr a aproximadamente 345 kPa durante una hora. Se añadió áci-
 30 do acético (1 ml) a la mezcla, se separó la capa acuosa, se

1 filtró y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (junto con un equivalente de acetato de potasio) como un sólido amarillo pálido (50 mg).

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1764 cm^{-1}

5 δ (D_2O) 1,29 (3H, d, $J=6,4$ Hz); 3,21-3,31 (2H, m);

3,64-3,77 (2H, m); 3,93 (1H, dd, 1,3 y 6,1 Hz);

4,18-4,30 (1H, m); 5,69 (1H, d, $J=1,3$ Hz); 7,06-7,68 (4H, m).

EJEMPLO 141

10 5(R), 3-/4-((2-Dimetilaminoetil)carbamoil)fenoxi 7-6(S)-
-/1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 7-
hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo

15 Se añadieron gota a gota 54 microlitros de N,N-dimetiletildiamina a una solución agitada de 150 mg de 5(R), 3-/4-(4-clorofeniltio-(carbonil))fenoxi 7-6(S)-
 20 -/1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 7-hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo y 94 mg de trifluorometanosulfonato de plata en dimetilformamida seca a la temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, la
 25 mezcla se filtró y el filtrado se tomó en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (58 mg).

$\nu_{\text{máx}}$ (película) 1786 cm^{-1}

30 δ (CCl_4) 1,38 (3H, d, $J=7,2$ Hz); 2,30 (6H, s);

2,46-2,62 (2H, m); 3,44-3,62 (2H, m); 3,78 (1H, dd, $J=1.2$

y 5,7 Hz); 4,42-4,31 (1H, m); 5,23, 5,43 (2H, ABc,

$J=13,7$ Hz); 5,65 (1H, d, $J=1,2$ Hz); 6,96 (1H, s ancho),

7,17, 7,82 (4H, AA'BB', $J=8,6$ Hz); 7,54, 8,18 (4H, AA'BB',

$J=8,6$ Hz).

EJEMPLO 142

5(R),3-4-((2-Dimetilaminoetil)carbamoil)fenoxi 7-6(S)-
-1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 7-
 hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

Se obtuvieron 31 mg del compuesto anterior a partir de 48 mg del correspondiente carboxilato de 4-nitro bencilo definido en el Ejemplo 141 por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando 8,6 mg de bicarbonato de potasio.

δ (D₂O) 1,27 (3H, d, J=6,2Hz); 2,60 (6H, s); 2,94-3,08 (2H, m); 3,54-3,72 (2H, m); 3,93 (1H, dd, J=1 y 5,6 Hz); 4,16-4,26 (1H, m); 5,68 (1H, d, J=1); 7,28,7,79 (4H, AA'BB', J=0,5 Hz).

EJEMPLO 143

5(R),6(S)-1(R)-Acetoxietil 7-3-4-(pentafluorofenoxicar-
bonil)fenoxi 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 7hept-2-eno-
 -2-carboxilato de 4-nitrobencilo

Se añadieron 412 microlitros de anhídrido acético a una solución agitada de 570 mg de 5(R),3-4-(pentafluorofenoxicarbonil)fenoxi 7-6(S)-1(R)-hidroxietil 7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo/3.2.0 7hept-2-eno-2-carboxilato de 4-nitrobencilo y 10 mg de 4-dimetilaminopiridina en 15 ml de tetrahidrofurano seco. Se agitó la mezcla hasta que la reacción fue completa, se evaporaron los disolventes a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución saturada de bi-

1 carbonato de sodio, con agua y con salmuera, y se secó so-
bre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación de la solu-
ción filtrada dio un residuo que se cromatografió sobre gel
de sílice desactivado utilizando mezclas de hexano/acetato
5 de etilo como eluyente para proporcionar 292 mg del compues-
to del título.

$\nu_{\text{máx}}$ (CDCl₃) 1793, 1755 cm⁻¹

10 δ (CDCl₃) 1,44 (3H, d, J=6,4Hz); 2,07 (3H, s); 3,97 (1H, dd,
J=7,7 y 1,6 Hz); 5,21-5,42 (1H, m), 5,24-5,39 (2H, ABc, J=
=13,7Hz); 5,70 (1H, d, J=1,6Hz); 7,27, 8,20 (4H, AA'BB', J=
=8,8Hz); 7,53, 8,22 (4H, AA'BB', J=8,7Hz)

EJEMPLO 144

15 5(R),6(S)-7-1(R)-Acetoxietil-7-3-7-4-(carbamoilmetil)car-
bamoilfenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-
-2-carboxilato de 4-nitrobenzilo

20 Se añadieron 33 microlitros de trietilamina a
una solución agitada de 138 mg del carboxilato de 4-nitro-
benzilo definido en el Ejemplo 143 y 26 mg de hidrocloreuro
de glicinamida en 5 ml de dimetilformamida seca. Se conti-
nuó la agitación a la temperatura ambiente hasta que la reac-
ción fue completa, lo que se interpretó por cromatografía en
capa delgada. La mezcla se repartió entre acetato de etilo
25 y agua y la capa orgánica se separó, extrayéndose la capa
acuosa con porciones adicionales de acetato de etilo. Las ca-
pas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera y se
secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación de
la solución filtrada y cromatografía del residuo sobre gel
30 de sílice utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo/meta

1 , nol como eluyente dieron 79 mg de la amida del título como un sólido amarillo pálido.

5 δ (CD₃CN) 1,33 (3H, d, J=6,5Hz); 2,17 (3H, s); 3,92 (2H, d, J=5,7Hz); 4,06 (1H, dd, J=6,0 y 1,6Hz); 5,17-5,33 (1H, m); 5,25,5,35 (2H, AB, J=13,2Hz); 5,75 (1H, d, J=1,6Hz); 5,79 (1H, s ancho); 6,38 (1H, s ancho); 7,26,7,85 (4H, AA'BB', J=8,9Hz); 7,38 (1H, t ancho) J=5,7Hz); 7,53,8,15 (4H, AA'BB', J=8,8Hz)

EJEMPLO 145

10 5(R),6(S)-1(R)-Acetoxiestil-7-3-4-(carbamoilmetil)carbamoiil-fenoxi-7-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de potasio

15 Se prepararon 42 mg del compuesto anterior por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 56 utilizando 76 mg del carboxilato de 4-nitrobenzilo definido en el Ejemplo 144, 76 mg de catalizador de paladio al 10% sobre carbón vegetal, 13,4 mg de bicarbonato de potasio, 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua.

20 $\nu_{\text{máx}}$ disco de KBr) 1775, 1735 cm⁻¹
 δ (D₂O) 1,29 (3H, d, J=6,5Hz); 2,04 (3H, s); 4,01 (2H, s); 4,11 (1H, dd, J=5,4 y 1,3Hz); 5,15-5,25 (1H, m); 5,70 (1H, d, J=1,3Hz); 7,25,7,80 (4H, AA'BB', J=8,8Hz)

25

30

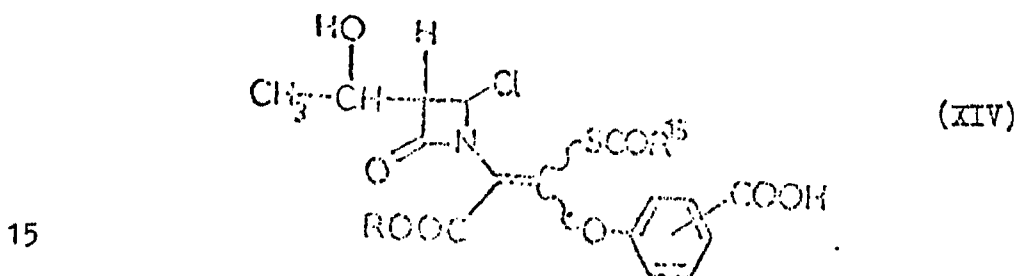
27085

RMI

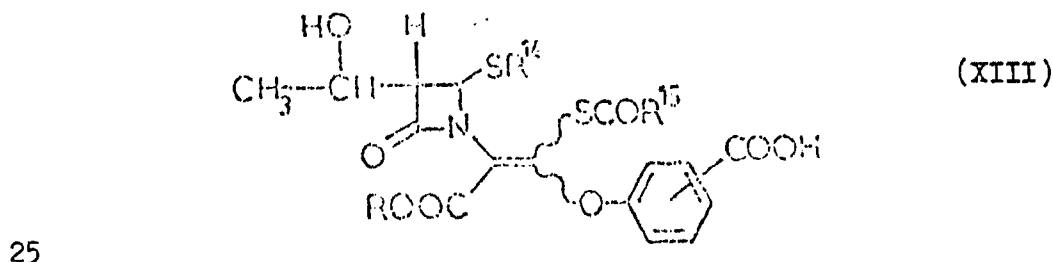
REIVINDICACIONES

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

10 1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de azetidina de la fórmula XIV



20 en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxi y R¹⁵ representa un grupo fenilo o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se clora un compuesto de fórmula XIII



30 en la cual R y R¹⁵ son como se definen antes y R¹⁴ representa un grupo fenilo o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, siendo el agente de cloración preferiblemente cloro molecular, cloruro de sulfurilo, hipoclorito de terc-butilo o cloruro de cianógeno.

2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AZETIDINA".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de CIENTO VEINTINUEVE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

11 JUN. 1987
Alfonso Díez de Rivera
Por Poder,



10

15

20

25

30