



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101980900000287
Data Deposito	19/02/1980
Data Pubblicazione	19/08/1981

Priorità	7932591
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	20-SEP-79

Titolo

AGENTI ANTIBATTERICI ED INIBITORI DI BETA - LATTAMASI E LORO PREPARAZIONE
--

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

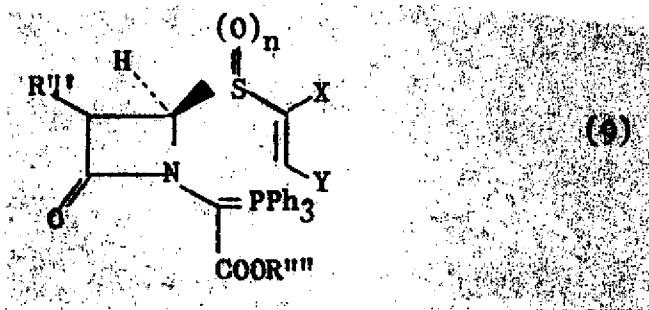
- -6-etil-2-penem-3-carbossilico.
- 12) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-6- $\underline{\text{1'}}$ -idrossietil $\underline{\text{7}}$ -2- $\underline{\text{1''}}$ -metil-1''-H-tetrazol-5''-il)-tiometil $\underline{\text{7}}$ -2-penem-3-carbossilico.
- 13) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2- $\underline{\text{5'}}$ -metil-1'3'4'-tiadiazol-2'-il)-tiometil $\underline{\text{7}}$ -2-penem-3-carbossilico.
- 14) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2- $\underline{\text{5'}}$ -metil-1'3'4'-tiadiazol-2'-il)-tiometil $\underline{\text{7}}$ -6-etil-2-penem-3-carbossilico.
- 15) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-6- $\underline{\text{1'}}$ -idrossietil $\underline{\text{7}}$ -2- $\underline{\text{5''}}$ -metil-1'',3'',4''-tiadiazol-2''-il)-tiometil $\underline{\text{7}}$ -2-penem-3-carbossilico.
- 16) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2- $\underline{\text{1',2',3'}}$ -triazol-5'-il)-tiometil $\underline{\text{7}}$ -2-penem-3-carbossilico.
- 17) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2- $\underline{\text{1',2',3'}}$ -triazol-5'-il)-tiometil $\underline{\text{7}}$ -6-etil-2-penem-3-carbossilico.
- 18) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-6- $\underline{\text{1'}}$ -idrossietil $\underline{\text{7}}$ -2- $\underline{\text{1'',2'',3''}}$ -triazol-5''-il)-tiometil $\underline{\text{7}}$ -2-penem-3-carbossilico.
- 19) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-6- $\underline{\text{1'}}$ -idrossietil $\underline{\text{7}}$ -2- $\underline{\text{pirazinil}}$ -tiometil $\underline{\text{7}}$ -2-penem-3-carbossilico.

20) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2-(pirazinil)-tiometil-2-penem-3-carbossilico.

21) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2-(pirazinil)-tiometil-7-6-etil-2-penem-3-carbossilico.

22) Un composto come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti quando preparato con un procedimento secondo la rivendicazione 6.

23) - Un composto di formula generale:



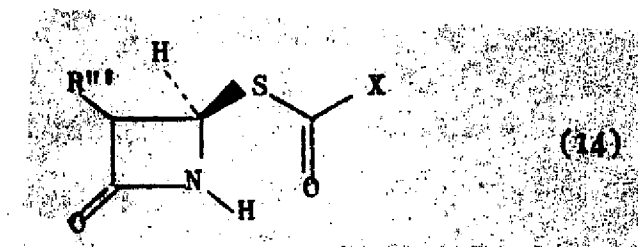
in cui Ph è fenile, R'' ed R''' sono come definiti nella rivendicazione 1,

X è un gruppo di formula generale CH_2Z , in cui Z è come definito nella rivendicazione 1,

Y è idrogeno, alchile avente da 1 a 5 atomi di carbonio,

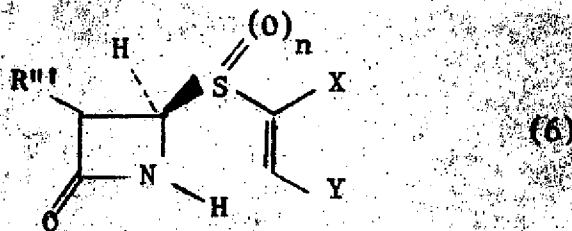
CN, COOR in cui R è come definito nella rivendicazione 6, oppure CH_2Z in cui Z è come definito nella rivendicazione 1, ed in cui n è 1 oppure 0.

24) - Un composto avente formula generale:



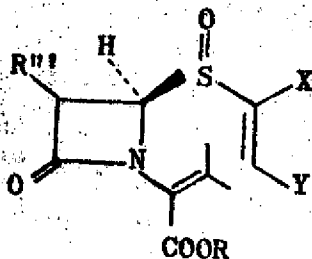
in cui X ed R''' sono come sopra definiti.

25) - Un composto di formula generale:



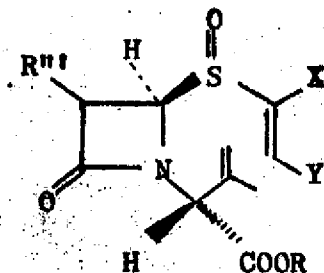
in cui R''', X ed Y sono come sopra definiti ed in cui n è 1 oppure 0.

26) - Un composto di formula generale:



in cui R''', R, X ed Y sono come sopra definiti.

27) - Un composto di formula generale:



in cui R''', R, X ed Y sono come sopra definiti.

28) - Una composizione farmaceutica comprendente un composto come definito nella rivendicazione 1, oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile; in miscela con un diluente od eccipiente farmaceuticamente accettabile.

29) - Il trattamento di infezioni, detto trattamento comprenden

te la somministrazione ad un ospite che necessiti di tale
trattamento di una quantità terapeuticamente efficace di un
composto come definito nella rivendicazione 1 oppure di un
suo sale farmaceuticamente accettabile.

19 FEB. 1980

PRO-PAT S.r.l.

Piero Frignoli



l'Ufficiale Rogente
(Pietro Frignoli)

Descrizione di un'invenzione industriale avente titolo:

FC 5+a
PP2086

"AGENTI ANTIBATTERICI ED INIBITORI DI β -LATTAMASI E LORO PREPARAZIONE"

a nome: FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.

con sede: Milano, Via C. Imbonati 24

di nazionalità: italiana, ed elettivamente domiciliata pres

so il mandatario PRO-PAT S.r.l. - Via A.

Doria 56, Milano.

Depositata il

19 FEB. 1980

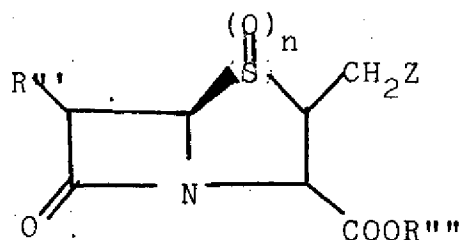
al numero

20021/60

R I A S S U N T O

Composti antibatterici ed inibitori di β -lattamasi, procedi-
mento per la loro preparazione e loro uso come medicinali.

Questi composti hanno la formula generale (1) seguente:



(1)

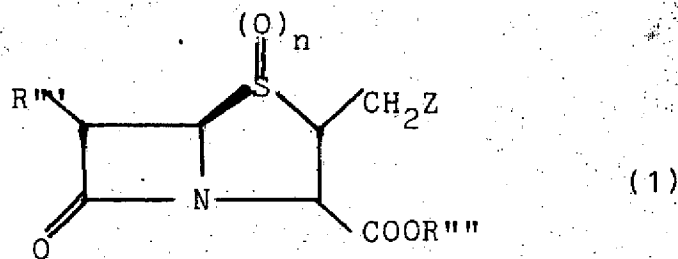
in cui n è 0 od 1, R''' è un atomo di idrogeno, un gruppo alchi-
le inferiore, un gruppo 2,2,2 tricloroetile, benzile, p-nitro-
fenile o benzidrile, od un residuo noto atto a provocare una
attivazione metabolica in vivo ed avente delle proprietà far-
macocinetiche favorevoli, Z è un atomo di idrogeno o di alo-

geno, un gruppo ossidrile, amino, carbamilossi, mercapto o piridino, od un gruppo di formula OR' , $OCOR'$, $NHCOR'$ ed SR'' ; ove R' ed R'' sono ciascuno un gruppo alchilico inferiore, un gruppo arilico od un anello eterociclico, ciascuno di essi potendo essere sostituito o non sostituito, R''' rappresenta un atomo d'idrogeno, un gruppo alchilico inferiore, cicloalchilico od idrossialchilico, la funzione alcolica del gruppo idrossialchilico essendo libera o protetta. Essi hanno un ampio spettro di attività antibatterica ed anche una attività di inibizione della β -lattamasi.

DESCRIZIONE

L'invenzione si riferisce a composti contenenti il β -lattame, a procedimenti per la loro preparazione ed a composizioni che li contengono.

L'invenzione fornisce acidi penem-carbossilici di formula generale (1)

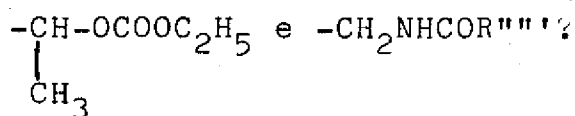


in cui n è 0 oppure 1, R''' rappresenta un atomo di idrogeno, un alchile inferiore, un gruppo 2,2,2-tricloroetile, benzile, p-nitrobenzile, p-metossibenzile, fenile, acetone, p-nitrofenile o benzidride, oppure un residuo di cui è nota l'at-

tivazione metabolica "in vivo" e che abbia favorevoli proprietà farmacocinetiche, per esempio un gruppo acetossimetile, pivaloilossimetile o ftalidile oppure un gruppo di formula $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{OCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$ o $-\text{CH}_2\text{NHCOR}''''$ in cui R'''' è un alchile

avente da 1 a 5 atomi di carbonio oppure un gruppo arile;
Z rappresenta un atomo di idrogeno o alogeno, un gruppo ossidrilico, amino, carbamoilossi, mercapto o piridinico, oppure un gruppo di formula OR' , OCOR' , NHCOR' ed SR'' in cui sia R' che R'' rappresentano un alchile inferiore, un arile oppure un anello eterociclico ciascuno dei quali può essere sostituito oppure non sostituito; ed R''' rappresenta un atomo di idrogeno, un alchile inferiore, un alcossile inferiore, un cicloalchile oppure un idrossialchile, preferibilmente un idrossialchile inferiore, la funzione alcolica del gruppo idrossialchile essendo libera o protetta, il gruppo protettore essendo preferibilmente un gruppo p-nitrobenzilossicarbonile oppure dimetil-t-butil-silile. Nella formula (1) il sostituito R''' può essere sia nella configurazione α che in quella β , ma preferibilmente esso è nella configurazione β .

Esempi di residui che R''' può rappresentare, poichè di essi è nota l'attivazione metabolica "in vivo" ed hanno favorevoli proprietà farmacocinetiche, sono i gruppi acetossimetile, pivaloilossimetile e ftalidile ed i gruppi di formula



R', R" quando eterocicli, sono preferibilmente un anello eterociclico a 5 o 6 membri, per esempio un gruppo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, 1-metil-tetrazol-5-ile, 1,2,3-triazol-5-ile o pirazinile.

Esempi di significati di R''' sono metile, etile, metossi, 1-idrossietile e 1-(p-nitrobenzilossicarbonilossi)-etile.

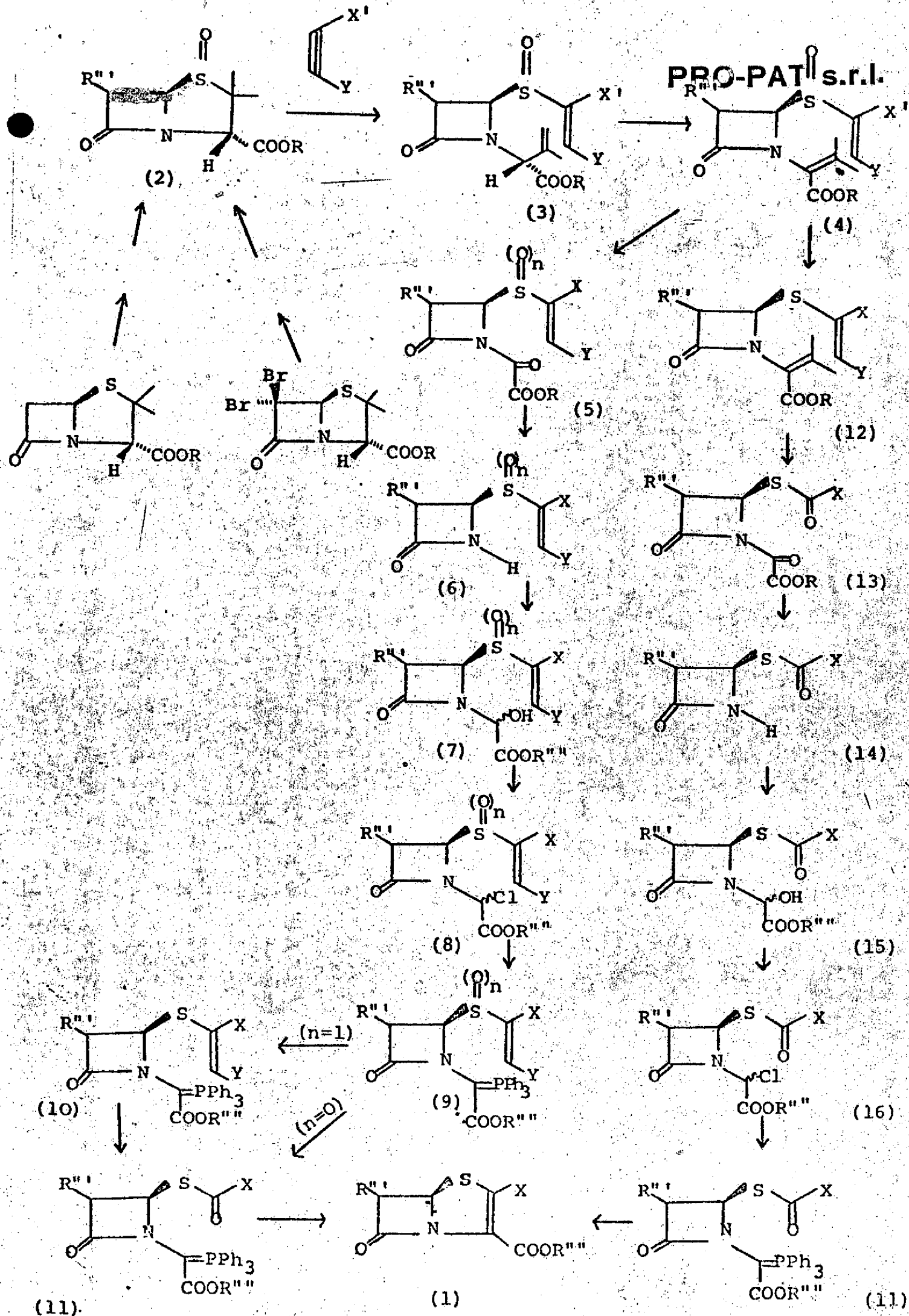
Questi composti possiedono un ampio spettro di attività antibatterica come pure un'attività β -lattamasi inibente.

Si deve osservare che la stereochimica dell'atomo C₅ dei composti di cui si tratta, come pure quella di tutti gli intermedi per la loro preparazione è la stessa che si ha nelle penicilline e cefalosporine naturali.

Sono pure compresi nell'ambito dell'invenzione sali farmaceuticamente accettabili di acidi penem-carbossilici di formula generale (1), come per esempio di sodio, potassio, benzatina, procaina e sali simili formati di solito con penicilline e cefalosporine.

L'invenzione comprende anche procedimenti per la preparazione di composti di formula generale (1), intermedi in questi procedimenti e composizioni farmaceuticamente accettabili contenenti questi composti in miscela con i soliti eccipienti per uso orale e parenterale.

Il seguente diagramma illustra la preparazione di composti di formula generale (1) secondo l'invenzione.



Quando R''' è idrogeno, i composti di formula generale (2) vengono preparati a partire dall'acido (5R) 6-aminopenicillanico, cioè il 6-APA, secondo il procedimento generale largamente conosciuto (vedere Cignarella et al., Journal of Organic Chemistry, 27, 2668 ed Evrard et al., Nature, 201, 1124).

Quando R''' è alchile inferiore, cicloalchile oppure idrossialchile, il gruppo R''' può essere introdotto secondo il procedimento di Di Ninno et al., Journal of Organic Chemistry 42, 2960 (1977).

Quando R''' è un alcossile inferiore, il gruppo R''' può essere introdotto nella posizione 6 partendo dal 6-APA secondo il procedimento di Hauser et al. Helv Chim. Acta, 50, 1327 (1967) e Giddings et al. Tetrahedron Letters 11, 995 (1978).

In alternativa i composti di formula generale (2) in cui R''' è idrogeno possono essere trasformati nei composti di formula generale (2) in cui R''' è alchile inferiore, cicloalchile oppure ossidrile introducendo il sostituyente nella posizione 6 facendo uso di una base forte, come illustrato negli esempi seguenti.

I composti di formula (2) in cui R''' è alchile inferiore, cicloalchile oppure idrossialchile possono essere preparati anche partendo da un opportuno estere dell'acido penicillanico S-ossido, come illustrato negli esempi seguenti. La sostituzione della posizione 6 è diretta stereospecificamente verso i derivati 6 α .

L'estere dell'acido penicillanico S-ossido (2) (R rappresenta un alchile) ed R''' è come sopra definito può essere riscaldato in un solvente inerte, come per esempio benzene o toluene, di solito ad una temperatura compresa tra 70°C e 140°C, con un opportuno derivato acetilenico di formula generale $X'C \equiv CY$ in cui X' rappresenta un gruppo di formula CH_2Z' nel quale Z' è idrogeno o alogeno, ossidrile, amino, carbamoilossi oppure un gruppo di formula OR' , $OCOR'$, $NHCOR'$ ed Y rappresenta un atomo di idrogeno, un alchile inferiore o un gruppo ciano oppure un gruppo di formula $COOR$ o CH_2Z' dove R e Z' hanno i significati sopradescritti. X', quando diverso, può essere trasformato nel gruppo X, in cui X rappresenta un gruppo di formula CH_2Z in cui Z ha il significato assegnatogli per mezzo delle largamente note reazioni di sostituzione, un esempio delle quali viene dato nei seguenti esempi.

Il composto (3) può essere isomerizzato per mezzo di una base in (4) che può essere trasformato nel composto finale (1) secondo due diverse vie.

Nel primo modo, (4) può essere ozonizzato selettivamente sul doppio legame isopropenile per dare (5, $n = 1$), che può essere ridotto a (5, $n = 0$) con opportuni agenti riducenti come per esempio fosforo tribromuro oppure sodio ioduro in cloruro di acetile e successivamente idrolizzato a (6, $n = 0$) in blande condizioni basiche oppure su gel di silice.

La condensazione con un opportuno estere dell'acido glios-

silico dà (7, $\underline{n} = 0$), che può essere trasformato nel cloroderivato (8, $\underline{n} = 0$) per mezzo di un agente clorurante come per esempio cloruro di tionile e piridina, e quindi nel fosforano (9, $\underline{n} = 0$).

Inoltre lo stesso gruppo di reazioni viene pure effettuato a partire dall'inatteso (6, $\underline{n} = 1$) che è stabile quando Y non è un forte gruppo elettronattrattore. Nel caso di (9, $\underline{n} = 0$), il composto può essere ozonizzato selettivamente come sale di fosfonio in condizioni acide per dare (11), che viene ciclizzato a (1), semplicemente riscaldandolo in un solvente inerte, come per esempio toluene, ad una temperatura compresa tra 50°C e 140°C.

Nel caso di (9, $\underline{n} = 1$), il composto deve essere ridotto a (10) e successivamente ozonizzato selettivamente a (11), che dà (1).

Nel secondo modo, il composto (4) può essere ridotto nelle solite condizioni a (12), che viene ozonizzato su entrambi i doppi legami per dare (13) e, dopo idrolisi, (14).

Seguendo lo stesso procedimento del modo precedente, la gliosilazione di (14) dà (15), che può essere trasformato nel cloroderivato (16) e quindi nel fosforano (11), che è un intermedio comune per entrambe le vie.

Quando R''' è un idrossialchile si preferisce effettuare la sequenza di reazione con la funzione alcolica protetta.

Composti di formula generale (1) in cui R''' è idrogeno pos

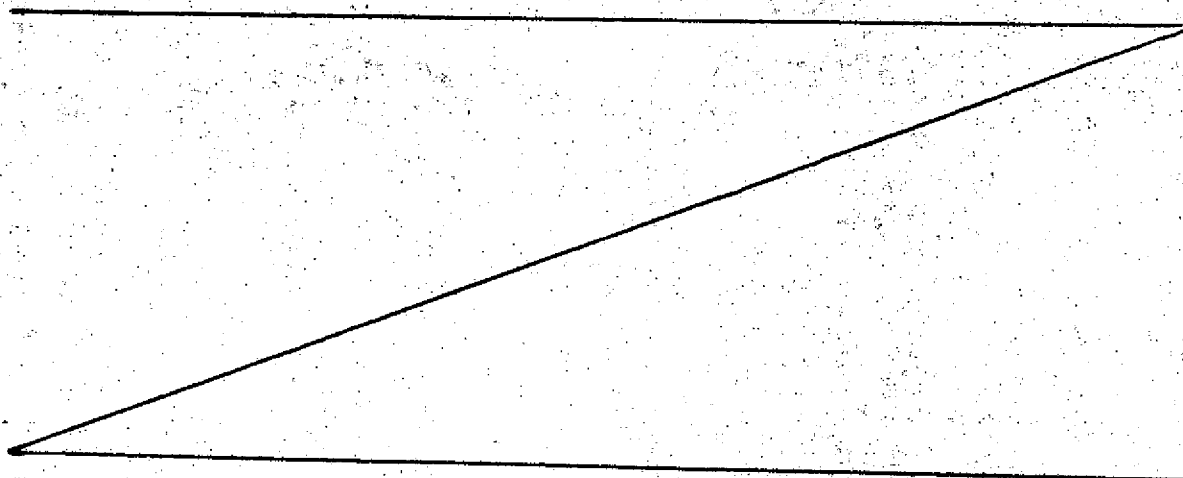
sono essere ottenuti per idrolisi o idrogenolisi dei corrispondenti composti esterificati.

Composti di formula generale (1) in cui $n=1$ vengono preparati facilmente partendo da composti di formula generale (1) in cui $n=0$ seguendo i ben noti procedimenti di ossidazione. Si possono usare vantaggiosamente dei peracidi; sono preferiti l'acido m-cloroperbenzoico e l'acido peracetico.

I numeri dei composti si riferiscono al diagramma di sintesi.

I procedimenti illustrati più sopra sono compresi nell'ambito dell'invenzione.

Una serie di prove è stata effettuata in vitro per confrontare le attività di (5R) acetossimetil-2-acetossimetil-2-penem-3-carbossilato (Codice di laboratorio FCE/20077/B40/341), (5R)acetossimetil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-2-penem-3-carbossilato (composto A) e due composti di riferimento. La tabella 1 sotto riporta i risultati delle prove di cui sopra come MIC (concentrazione minima inibente).



T A B E L L A 1

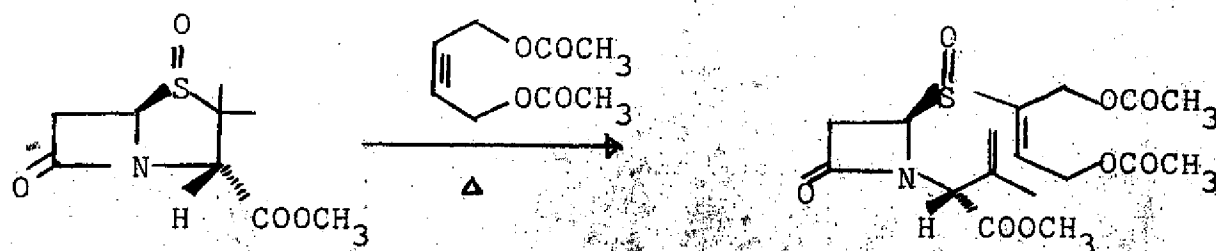
M I C μ g/ml

<u>Ceppi</u>	<u>FCE/20077/B40/341</u>	<u>Compound A</u>	<u>Ampicillin</u>	<u>Cefoxitin</u>
Staphylococcus aureus 209P	0.39	0.39	40.19	0.78
Staphylococcus aureus 153	1.56	0.78	1.56	0.78
Staphylococcus aureus PV2	0.39	0.78	40.19	0.78
Staphylococcus aureus Smith ATCC 13709	40.19	0.39	40.19	0.78
Streptococcus pyogenes ATCC 12384	3.12	0.78	3.12	1.56
Escherichia coli B	1.56	0.78	0.39	1.56
Escherichia coli V14	1.56	0.78	1.56	3.12
Escherichia coli V23	3.12	0.78	3.12	12.5
Enterobacter sp. V19	12.5	>100	>100	12.5
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	-	3.12	50	0.78
Klebsiella sp. R2	25	-	50	12.5
Proteus vulgaris V15	3.12	6.25	1.56	0.78
Proteus mirabilis V15	0.39	0.78	40.19	0.78
Proteus mirabilis V25	3.12	0.78	0.39	1.56
Shigella flexneri	0.39	0.39	40.19	0.78
Pseudomonas aeruginosa	3.12	0.39	25	6.25
Salmonella typhimurium	1.56	0.78	0.78	3.12
Salmonella panamae F15	1.56	0.78	0.78	1.56
Salmonella Saint paul F20	1.56	0.78	0.78	3.12
Salmonella derby F14	3.12	0.78	0.78	3.12
Salmonella montevideo F16	3.12	0.78	0.78	3.12

I seguenti esempi illustrano ma non limitano l'invenzione.

ESEMPIO 1

4 β -Viniltio-1,2-diacetossimetil-7-1-1-metossicarbonil-2-
-metil-2-propenil-7-azetidina-2-one-8-ossido.



Una soluzione di 2,0 g di metilpenicillanato S-ossido e 2,8 g di butindiole diacetato in 40 ml di toluene viene riscaldata a riflusso per 24 ore. Il composto indicato nel titolo può essere purificato per cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con diclorometano-etile acetato 96:4.

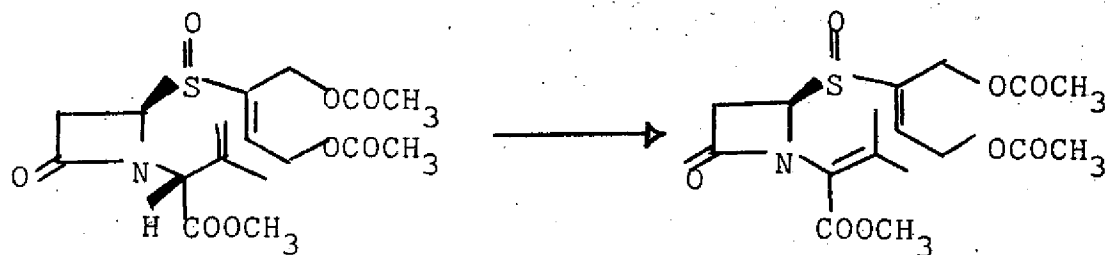
Si ottengono 1,4 g di 4β-viniltio-7-1,2-diacetossimetil-7-1-metossicarbonil-2-metil-2-propenil-7-azetidina-2-one-8-ossido.

RMP (CDCl_3): 2,03 δ (s, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 2,15 e 2,20 δ (due s, 2 CH_3CO), 2,88 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 14 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic cis}} = 4 \text{ Hz}$, C-3-H α), 3,38 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 14 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic trans}} = 2 \text{ Hz}$, C-3-H β), 3,83 δ (s, CH_3O), 4,88 δ (d, $J_{\text{vic}} = 6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 4,92 δ (s allargato, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 4,93-5,33 δ (m, $=\text{CH}_2$ e CH-C=), 5,32 δ (dd, $J_{\text{vic}} = 4 \text{ e } 2 \text{ Hz}$, C-4-H), 6,47 δ (t, $J_{\text{vic}} = 6 \text{ Hz}$, $=\text{C-C(H)}_2$).

ESEMPIO 2

4β-Viniltio-7-1,2-diacetossimetil-7-1-metossicarbonil-2-

-metil-1-propenil-7-azetidina-2-one-8-ossido.

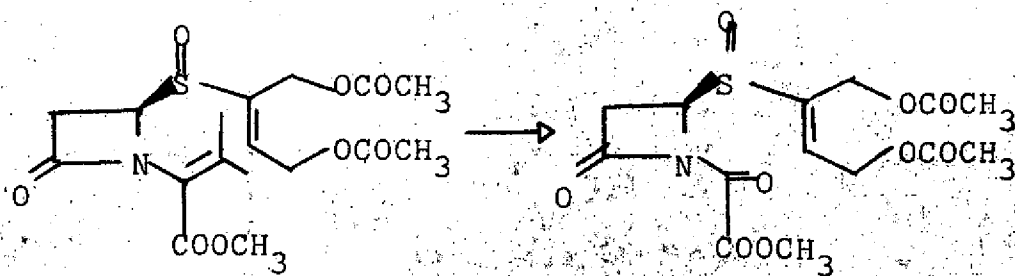


1,7 g di 4β-viniltio-1,2-diacetossimetil-1-metossicarbo-
nil-2-metil-2-propenil-7-azetidina-2-one-S-ossido vengono sciol-
ti in 80 ml di diclorometano; si aggiungono 0,5 ml di trie-
tilamina e la soluzione viene lasciata per poche ore a tempe-
ratura ambiente. Dopo evaporazione del solvente, il composto
indicato nel titolo viene ottenuto puro con rese quantitati-
ve.

RMP (CDCl₃): 2.13 (9 H) e 2.32 (3H) δ (due s, 2 CH₃CO e 2 CH₃-
-C=), 2.92 δ(dd, Jgem = 15 Hz, Jvic cis = 5 Hz,
C-3-H_α), 3.38 δ(dd, Jgem = 15 Hz, Jvic trans = 2.5
Hz, C-3-H_β), 3.82 δ(α, CH₃O), 4.88 δ(d, Jvic = 6.5
Hz, CH₂-C=), 4.92 δ(s, CH₂-C=), 5.15 δ(dd, Jvic=
(H)
5 e 2.5 Hz, C-4-H), 6.50 δ(t, Jvic 6.5 Hz, =C-(H₂))

ESEMPIO 3

4β-Viniltio-1,2-diacetossimetil-1-metossiossaloil-azetidina-2-
-one-S-ossido



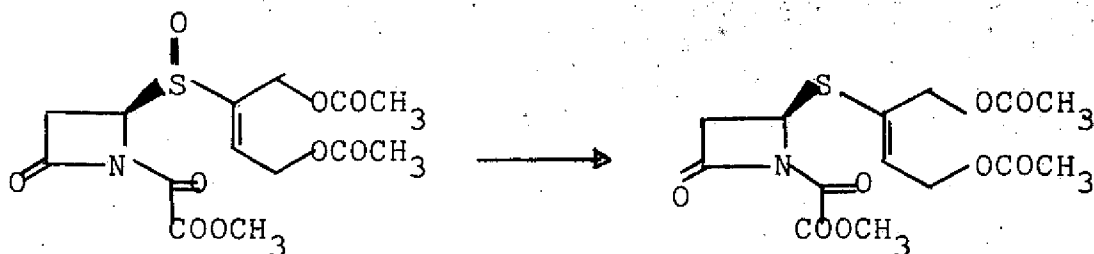
2,0 g di 4β-viniltio-1,2-diacetossimetil-1-metossicarbo-
nil-2-metil-1-propenil-azetidin-2-one-S-ossido, vengono sciol-
ti in 150 ml di diclorometano e, dopo raffreddamento a -78°C,
viene fatta gorgogliare una corrente di ozono in ossigeno fi-
no a comparsa di un colore leggermente blu. La soluzione viene
portata a temperatura ambiente, sbattuta con una soluzione
acquosa di Na₂S₂O₅ e seccata su Na₂SO₄. La fase organica ri-
sultante dà, dopo evaporazione del solvente sotto vuoto, 1,4
g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl₃): 2.05 e 2.08 δ (due s, 2 CH₃CO), 3.03 δ (dd, J_{gem}=
= 17 Hz, J_{vic} cis = 5.5 Hz, C-3-H_α), 3.50 δ (dd, J_{gem} = 17 Hz, J_{vic} trans = 3 Hz, C-3-H_β), 3.90 δ
(s, CH₃O), 4.82 δ (d, J_{vic} = 6.5 Hz, CH₂-C(=H)), 4.90 δ
(s, CH₂-C=), 5.32 δ (dd, J_{vic} = 5.5 e 3 Hz, C-4-H),
6.47 δ (t, J_{vic} = 6.5 Hz, =C-C(H₂)).

IR (CH₂Cl₂) : 1830 cm⁻¹ β-lattame C=O
1750 cm⁻¹ esteri C=O
1715 cm⁻¹ amide C=O

ESEMPIO 4

4 β -Viniltio-/[1,2-diacetossimetil]7-1-metossiossaloil-azetidina-2-one.



Una soluzione di 1,4 g di 4 β -viniltio-/[1,2-diacetossimetil]7-1-metossiossaloil-azetidina-2-one-S-ossido in 10 ml di dimetilformamide anidra viene raffreddata a -25°C e si aggiungono 0,9 ml di tribromuro di fosforo. Dopo 10 minuti la miscela viene diluita con etile acetato e lavata due volte con una soluzione satura di NaHCO₃. Dopo essiccamento su Na₂SO₄ ed evaporazione del solvente, vengono ottenuti 0,9 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl₃): 2.07 δ (s, 2 CH₃CO), 3.17 δ (dd, J_{gem} = 19 Hz, J_{vic trans} = 3.5 Hz, C-3-H β), 3.65 δ (dd, J_{gem} = 19 Hz, J_{vic cis} = 5 Hz, C-3-H α), 3.90 δ (s, CH₃O), 4.73 δ (d, J_{vic} = 6.5 Hz, CH-C=), 4.88 δ (s allargato, (H) CH₂-C=), 5.52 δ (dd, J_{vic} = 5 e 3.5 Hz, C-4-H), 6.25 δ (t, J_{vic} = 6.5 Hz, =C-C(H₂)).

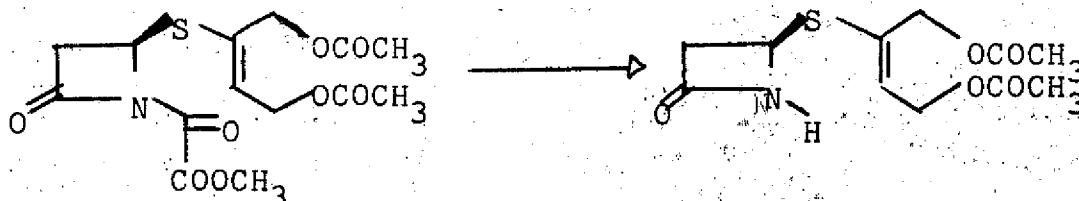
IR (CHCl₃) : 1815 cm⁻¹ β -lattame C=O

1745 cm^{-1} esteri $\text{C}=\text{O}$

1710 cm^{-1} amide $\text{C}=\text{O}$

ESEMPIO 5

4 β -Viniltio-1,2-diacetossimetil7-azetidina-2-one.



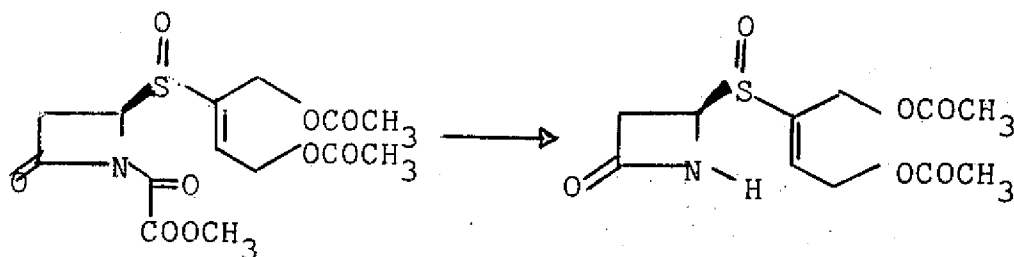
1,5 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil7-1-metossiossaloil-azetidina-2-one vengono sciolti in 100 ml di metanolo e pochi grammi di gel di silice vengono aggiunti sotto agitazione. Dopo un'ora, si filtra via il gel di silice e la soluzione metanolica viene evaporata per dare 0,8 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil7-azetidina-2-one.

RMP (CDCl_3): 2.25 δ (s, 2 CH_3CO), 2.98 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 15 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic trans}} = 2 \text{ Hz}$, C-3- H^β), 3.48 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 15 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic cis}} = 4.5 \text{ Hz}$, C-3- H^α), 4.78 δ (d, $J_{\text{vic}} = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 4.87 δ (s, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 5.03 δ (dd, $J_{\text{vic}} = 4.5^{(\text{H})}$ e 2 Hz , C-4-H), 6.02 δ (t, $J_{\text{vic}} = 7 \text{ Hz}$, $=\text{C}-\text{C}(\text{H}_2)$), 7.13 δ (s allargato, N-H).

IR (CHCl_3) : 1770 cm^{-1} β -lattame $\text{C}=\text{O}$
1740 cm^{-1} esteri $\text{C}=\text{O}$.

ESEMPIO 6

4 β -Viniltio-1,2-diacetossimetil7-azetidina-2-one-S-ossido.



0,800 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-1-metossiossaloil-azetidin-2-one-S-ossido vengono disciolti in 80 ml di metanolo e pochi grammi di silice vengono aggiunti sotto agitazione.

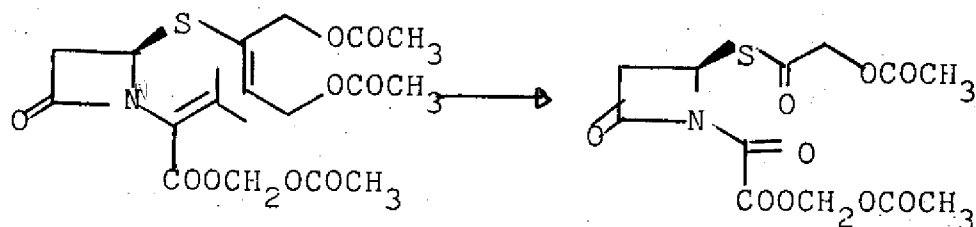
Dopo un'ora il gel di silice viene filtrato via e dopo evaporazione del solvente si ottengono 0,5 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-azetidin-2-one-S-ossido.

RMP (CDCl_3): 2.13 δ (s, 2 CH_3CO), 3.0-3.3 δ (m, 2 protoni a C-3),
 4.70 δ (m, C-4-H), 4.88 δ (d, $J_{\text{vic}} = 6 \text{ Hz}$, CH-C=),
 (H)
 4.93 δ (s, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 6.53 δ (t, $J_{\text{vic}} = 6 \text{ Hz}$, =C-C
 H
 (H_2)), 7.23 δ (s, NH).

IR (CHCl_3): 1790 cm^{-1} β -lattame C=O
 1745 cm^{-1} esteri C=O

ESEMPIO 7

4 β -acetilglicoliltio-1-acetossimetilossiossaloil-azetidin-2-one.

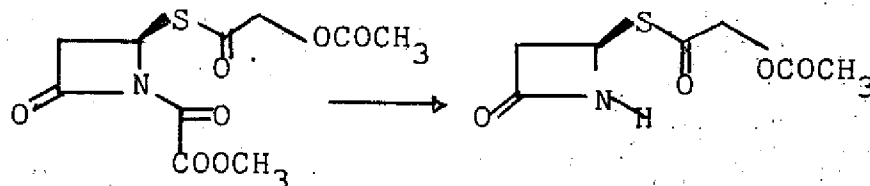


0,8 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-7-1-1-acetossimetilosicarbonil-2-metil-1-propenil-7-azetidina-2-one vengono sciolti in 80 ml di diclorometano e raffreddati a -78°C, ed una corrente di ozono in ossigeno viene fatta gorgogliare fino a comparsa di un colore blu. La soluzione, dopo sbattimento con una soluzione acquosa di Na₂S₂O₅, viene essiccata su Na₂SO₄ per dare 0,45 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl₃): 2.10 e 2.13 δ (due s, 2 CH₃CO), 3.20 δ (dd, Jgem = 17 Hz, Jvic trans = 3.5 Hz, C-3-H β), 3.77 δ (dd, Jgem = 17 Hz, Jvic cis = 5.5 Hz, C-3-H α), 4.73 δ (s, -CO-CH₂-OCO-), 5.73 δ (dd, Jvic 5.5 e 3.5 Hz, C-4-H), 5.87 δ (s, COO-CH₂-OCO).

ESEMPIO 8

4 β -acetilglicoliltio-azetidina-2-one.

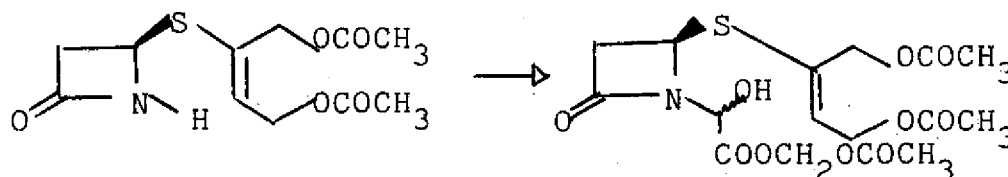


0,6 g di 4 β -acetilglicoliltio-1-metossiossaloil-azetidina-2-one vengono sciolti in 100 ml di metanolo e pochi grammi di gel di silice vengono aggiunti sotto agitazione. Dopo un'ora il gel di silice viene filtrato via e la soluzione risultante dà, dopo evaporazione del solvente, 0,35 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl_3): 2.20 δ (s, CH_3CO), 3.03 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 16 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic trans}} = 2.5 \text{ Hz}$, C-3-B β), 3.50 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 16 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic cis}} = 4.5 \text{ Hz}$, C-3-H α), 4.77 δ (s, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OCO}-$), 5.32 δ (dd, $J_{\text{vic}} = 4.5 \text{ e } 2.5 \text{ Hz}$, C-4-H), 6.40 δ (s allargato, NH).

ESEMPIO 9

4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil7-1-1-acetossimetilossicarbonil-1-idrossimetil7-azetidin-2-one.



0,7 g di acetossimetil-gliosilato (preparato di fresco per ozonolisi di diacetossimetil fumarato) vengono sciolti in 30 ml di benzene e la soluzione risultante viene fatta rifluire per 20 minuti attraverso un apparecchio Dean-Stark.

Dopo raffreddamento a $50^{\circ}\text{--}60^{\circ}\text{C}$, si aggiungono 0,7 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil7-azetidin-2-one sciolti in 10 ml di benzene e la soluzione risultante viene fatta rifluire per 2 ore.

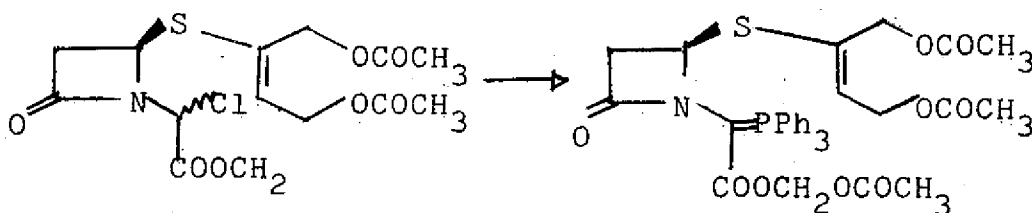
Il composto indicato nel titolo viene ottenuto con rese quasi quantitative e può essere usato come miscela grezza per il passaggio successivo. Un campione puro per scopi analitici viene ottenuto con TLC preparativa.

Un campione viene purificato per scopi analitici su TLC preparativa, ma la miscela grezza può essere usata senza purificazione per il passaggio successivo.

RMP (CDCl_3): 2.14 δ (s, 3 CH_3CO), 3.10 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 15.5$ Hz, vic trans = 2 Hz, C-3H β), 3.55 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 15.5$ Hz, $J_{\text{vic cis}} = 5$ Hz, C-3-H α), 4.77 δ (d, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}_2-\underset{\text{(H)}}{\text{C}}=$), 4.83 δ (s, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{}$), 5.4-5.9 δ (m, C-4-H e -N-CHCl-COO-), 5.88 δ (s, -COO- CH_2 -OCO-), 6.13 δ (t, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, $=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{C}(\text{H}_2)$)

ESEMPIO 11

4 β -viniltio- $\underline{1}$,2-diacetossimetil $\underline{7}$ -1- $\underline{1}$ -acetossimetilosicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil $\underline{7}$ -azetidin-2-one.



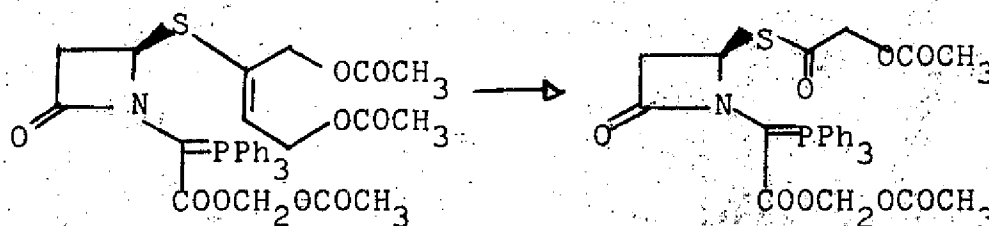
Una soluzione di 0,430 g di 4 β -viniltio- $\underline{1}$,2-diacetossimetil $\underline{7}$ -1- $\underline{1}$ -acetossimetilossicarbonil-1-clorometil $\underline{7}$ -azetidin-2-one, in 5 ml di tetraidrofurano e 5 ml di diossano contenenti 0,520 g di trifenilfosfina e 0,08 ml di piridina viene lasciata in agitazione per una notte a 50°C. Il fosforano risultante viene purificato per cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con diclorometano-etile acetato 70:30; si ottengono

0,400 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl_3): 2.05 δ (s, 3 CH_3CO), 4.70 δ (d, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$), 4.73 δ (s, $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$), 5.77 δ (s, $-\text{COO}-\text{CH}_2-$ (H)), 5.90 δ (t, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, $-\text{C}-\text{C}(\text{H}_2)-$), 7.1-8.0 δ (m, $3\text{C}_6\text{H}_5$).

ESEMPIO 12

4 β -acetilglicoliltio-1- γ -1-acetossimetilossicarbonil-1-tri
fenilfosforanilidenemetil γ -azetidina-2-one.

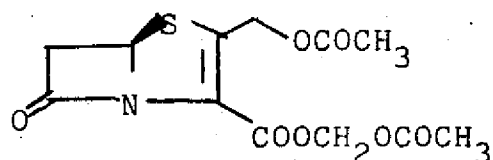
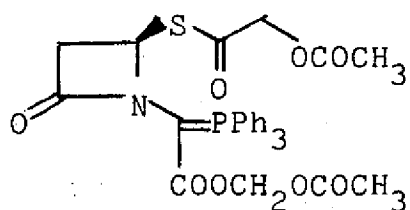


0,7 g di 4 β -viniltio- γ -1,2-diacetossimetil γ -1- γ -1-acetossimetilos
sicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil γ -azetidina-2-one vengo
no disciolti in 40 ml di diclorometano e, dopo raffreddamento
a -20°C , vengono aggiunti 50 ml di una soluzione al 10% di aci
do trifluoroacetico in diclorometano. Dopo pochi minuti, si
fa gorgogliare una corrente di ozono in ossigeno a -20°C fino
a comparsa di un colore leggermente blu. A questo punto, la
reazione viene fermata e vengono aggiunte poche gocce di tri
metilfosfito. La soluzione organica viene lavata con una solu
zione acquosa satura di NaHCO_3 e seccata su Na_2SO_4 per dare
0,550 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl_3): 2.10 e 2.15 δ (due d, 2 CH_3CO), 4.72 δ (s, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$
 $-\text{OCO}-$), 5.64 δ (s, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{OCO}-$), 7.1-8.0 δ (m,
 3 C_6H_5).

ESEMPIO 13

(5R)-acetossimetil-2-acetossimetil-2-penem-3-carbossilato.



0,7 di 4 β -acetilglicoliltio-1- β -1-acetossimetilossicarbonil-
 -1-trifenilfosforanilidenemetil-7-azetidina-2-one vengono sciol
 ti in 30 ml di toluene anidro e fatti rifluire per 2 ore.

La miscela di reazione formata dal composto indicato nel ti
 tolo ed ossido di trifenilfosfina, viene purificata con una
 breve cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo con
 diclorometano-etile acetato 97:3, per dare 0,250 g di acetos
 simetil-2-acetossimetil-2-penem-3-carbossilato.

RMP (CDCl_3): 2.11 e 2.13 δ (due s, 2 CH_3CO), 3.49 δ (dd, $J_{\text{gem}} =$
 $=16.5$ Hz, $J_{\text{vic trans}} = 2$ Hz, C-6-H β), 3.86 δ (dd, J
 $J_{\text{gem}} = 16.5$ Hz, $J_{\text{vic cis}} = 3.8$ Hz, C-6-H α), 5.12 e
 5.245 δ (due d, $J_{\text{gem}} = 15.5$ Hz, $=\text{C}-\text{CH}_2$), 5.68 δ (dd,
 $J_{\text{vic}} = 3.8$ e 2 Hz, C-5-H), 5.87 δ (s, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{OCO}-$).

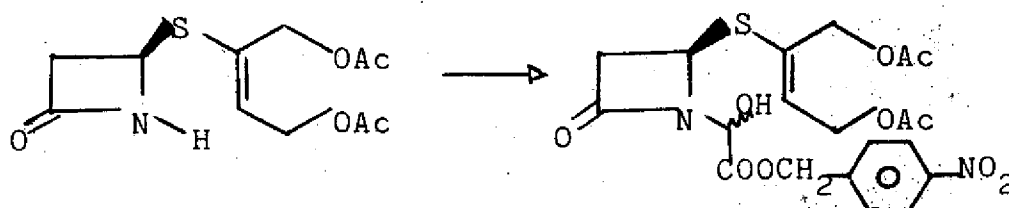
IR (CHCl_3): 1800 cm^{-1} β -lattame C=O
 1750-1725 cm^{-1} esteri C=O.

U.V. (EtOH): λ max 325 nm.

MS : m/c 315.04108 (M^+) calcolato per $C_{12}H_{13}NO_7S$
315.04127.

ESEMPIO 14

4 β -viniltio-(1,2-diacetossimetil)-1-(1-p.nitrobenzilossicarbo
nil-1-idrossimetil)-azetidina-2-one.



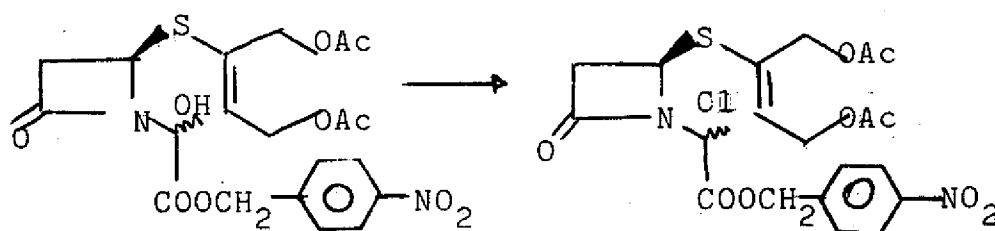
Il composto indicato nel titolo viene ottenuto seguendo lo stesso procedimento dell'esempio (9), usando p-nitrobenzilglicosilato preparato di fresco per ozonolisi di p-nitrobenzilfumarato.

Resa Quantitativa.

RMP. ($CDCl_3$) δ : 2.1 (s, 6 H); 2.8-3.7 (m, 2 H); 4.7-4.9 (m, 5 H)
5.1-5.6 (m, 2 H); 5.2 (m, 1 H); 6.1 (m, 1 H);
7.5-8.3 (m, 4 H).

ESEMPIO 15

4 β -Viniltio-(1,2-diacetossimetil)-(1-p-nitrobenzilossicarbonil-1-clorometil)-azetidina-2-one.

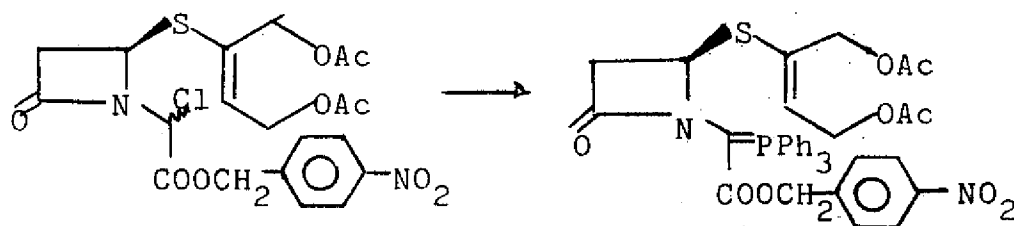


Il composto indicato nel titolo viene ottenuto seguendo il procedimento mostrato nell'esempio (10).

RMP (CDCl_3) δ : 2.1 (s, 6 H); 2.8-3.7 (m, 2 H); 4.7-4.9 (m, 4 H); 5.2-5.4 (m, 1 H); 5.4 (m, 2 H); 6.1-6.3 (m, 2 H); 7.5-8.4 (m, 4 H).

ESEMPIO 16

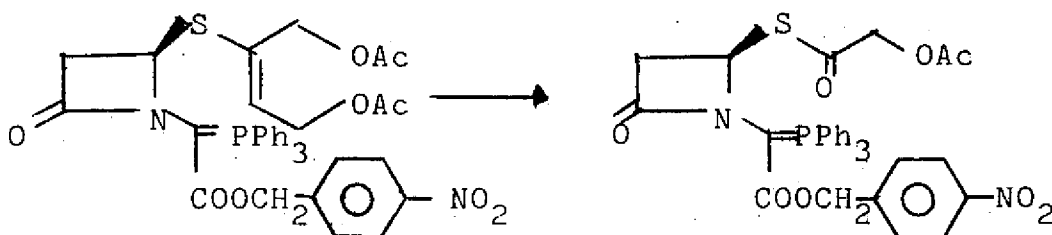
4 β -Viniltio-(1,2-diacetossimetil)-1-(1-p-nitrobenzilossicarbo_nil-1-trifenilfosforanilidenemetil)-azetid_in-2-one.



Il composto indicato nel titolo viene ottenuto seguendo il procedimento dell'esempio (11).

ESEMPIO 17

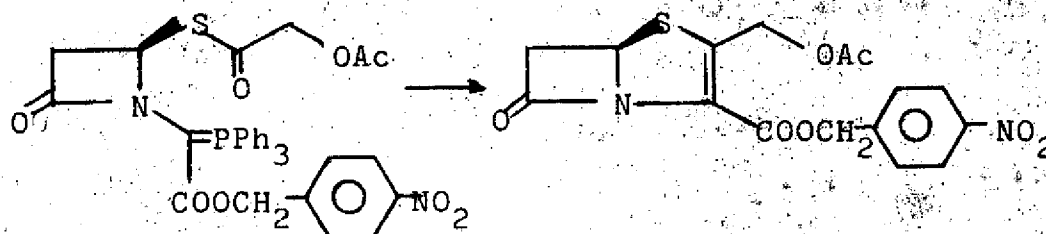
4 β -acetilglicoliltio-1-(1-p-nitrobenzilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil)-azetid_in-2-one.



Il composto indicato nel titolo viene ottenuto seguendo il procedimento dell'esempio (12).

ESEMPIO 18

(5R)-p-nitrobenzil-2-acetossimetil-2-penem-3-carbossilato.



Il composto indicato nel titolo viene ottenuto seguendo il procedimento dell'esempio (13).

RMP (CDCl_3) δ : 3.751 (1 H, dd, $J = 2.3$ Hz, 16.8 Hz, H-6 α);

3.87 (1 H, dd, $J = 3.6$ Hz, 16.8 Hz, H-6 β);

5.14 (1 H, d, $J = 15.8$, $=\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-$); 5.50 (1 H,

d, $J = 15.8$ Hz, $=\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 5.71 (1 H, dd, $J = 2.3$ Hz, 3.6 Hz, H-5).

$[\alpha]_D^{25} + 87^\circ$ (C 1.2 CHCl_3).

I.R. (CHCl_3): 1800 (β -lattame), 1750 e 1720 cm^{-1} .

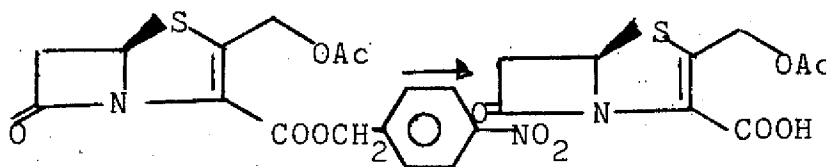
U.V. (EtOH) : 265 (ϵ 11000) e 322 (ϵ 7000) nm.

M.S.: m/e 378 (M^+).

P.F. 122°-123°C.

ESEMPIO 19

Acido (5R)-2-acetossimetil-2-penem-3-carbossilico.



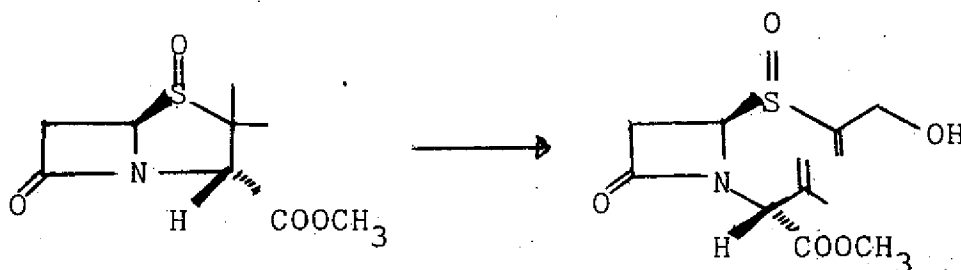
200 mg di (5R)-p-nitrobenzil-2-acetossimetil-2-penem-3-carbosilato preparati come descritto nell'esempio 18 vengono sciolti in 12 ml di etile acetato: si aggiungono 8 ml di una soluzione 0,2 M di NaHCO_3 e 400 mg di Pd/C al 10% e la miscela bifasica risultante viene tenuta sotto sbattimento in atmosfera di idrogeno per 60'. Dopo filtrazione del catalizzatore, la fase acquosa viene acidificata con 20 ml di soluzione acquosa al 5% di acido citrico ed estratta tre volte con cloruro di metilene. Gli strati organici vengono essiccati su Na_2SO_4 ed evaporati per dare 60 mg del composto indicato nel titolo.

I.R. (CHCl_3): 1790 (β -lattame), 1735 e 1700 cm^{-1} .

U.V. (EtOH): 300 nm.

ESEMPIO 20

4 β -(1-idrossimetil)-viniltio-1-[1-metossicarbonil-2-metil-2-propenil]-azetidina-2-one-S-ossido.



4 g di estere metilico dell'acido penicillanico S-ossido vengono sciolti in 15 ml di toluene e fatti rifluire con 15 ml di alcol propargilico per 8 ore. Dopo evaporazione sotto vuoto il residuo viene purificato con una breve cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo con diclorometano-etile ace

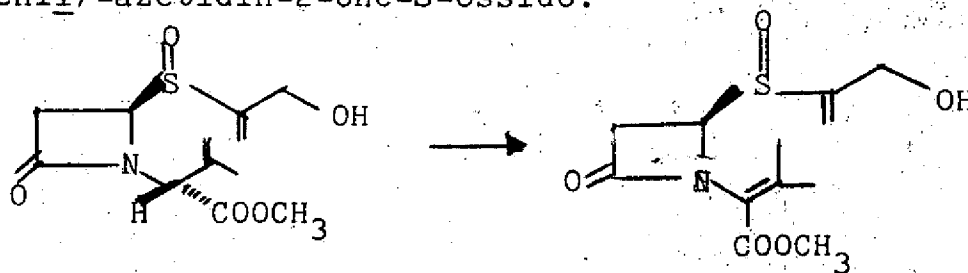
tato 1:1.

Si ottengono 2.8 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl_3) δ : 1.96 (bs, 3 H, $\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{-CH}_3$); 2.91 e 3.35 (dd, 2 H, $J = 2 \text{ Hz}, 5 \text{ Hz}, 15 \text{ Hz}, \text{CO-CH}_2\text{-CH-S}$); 3.78 (s, 3 H, COOCH_3); 4.36 (bs, 2H, CH_2OH); 4.90-5.25 (m, 3 H, CH-COOCH_3 C-C=CH_2); 5.35 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-CH-S}$); 5.88 (s, 2 H, $\text{CH}_2=\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{-S}$).

ESEMPIO 21

4 β -(1-idrossimetil)-viniltio-1- $\overline{\text{L}}$ -1-metossicarbonil-2-metil-
-1-propenil $\overline{\text{L}}$ -azetidina-2-one-S-ossido.



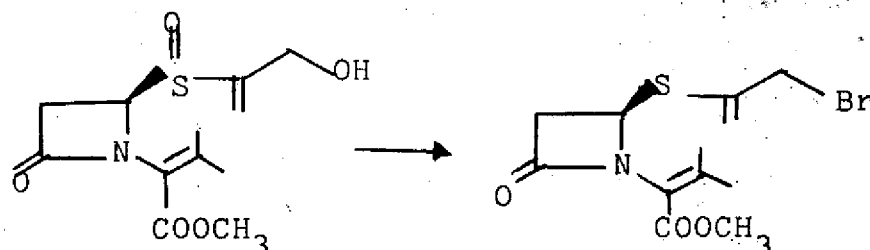
3,0 g di 4 β -(1-idrossimetil)-viniltio-1- $\overline{\text{L}}$ -1-metossicarbonil-
-2-metil-2-propenil $\overline{\text{L}}$ -azetidina-2-one-S-ossido vengono sciolti
in 100 ml di diclorometano e lasciati a temperatura ambiente
per alcune ore. Dopo evaporazione del solvente, il residuo
è formato dal composto puro indicato nel titolo.

La resa è quantitativa.

RMP (CDCl_3) : 2.08 (s, 3 H, $\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{-CH}_3$); 2.18 (s, 3 H, $\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{-CH}_3$);
2.7-3.6 (m, $J = 2 \text{ Hz}, 5 \text{ Hz}, 16 \text{ Hz}, \text{CO-CH}_2\text{-CH-S}$);
3.78 (s, 3 H, COOCH_3); 4.35 (s, 2 H, CH_2OH); 5.32
(m, 1 H, CH-S); 5.90 (s allargato, 2 H, =CH_2).

ESEMPIO 22

4 β -(1-bromometil)-viniltio-1- γ -1-metossicarbonil-2-metil-1-propenil γ -azetidina-2-one.

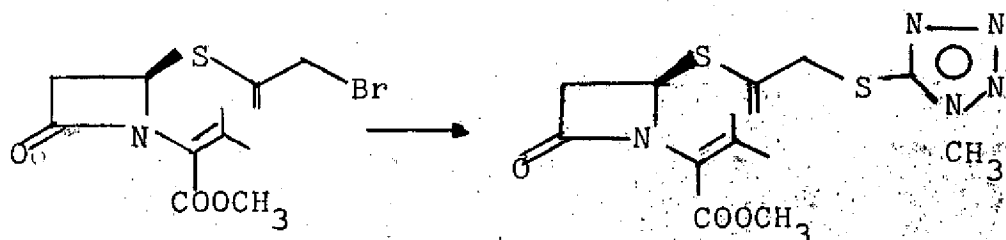


1,8 g di 4 β -(1-idrossimetil)-viniltio-1- γ -1-metossicarbonil-2-metil-1-propenil γ -azetidina-2-one-S-ossido vengono sciolti in 40 ml di dimetilformamide e raffreddati a -20°C; 0,7 ml di piridina e 30 ml di PBr₃ vengono aggiunti e la miscela viene lasciata per 15 minuti sotto agitazione. Si aggiunge etile acetato e lo strato organico viene sbattuto con una soluzione satura di NaHCO₃, lavato con acqua e poi essiccato su Na₂SO₄ dando, dopo evaporazione del solvente, 1,6 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl₃) δ : 2.04 (s, 3 H, =CH₃); 2.24 (s, 3 H, =CH₃);
 3.24 (dd, J = 2.8, 5, 16 Hz, 2 H, C(=O)-CH₂-CH);
 3.75 (s, 3 H, OCH₃); 4.02 (s, 2 H, CH₂Br);
 5.24 (s allargato, 1 H, =CH); 5.37 (dd, J = 2.8 Hz, 1 H, CH₂-CH-S); 5.60 (s allargato, 1 H, =CH).

ESEMPIO 23

4 β - γ -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il-tiometil γ -viniltio- γ -1-metossicarbonil-2-metil-1-propenil γ -azetidina-2-one.



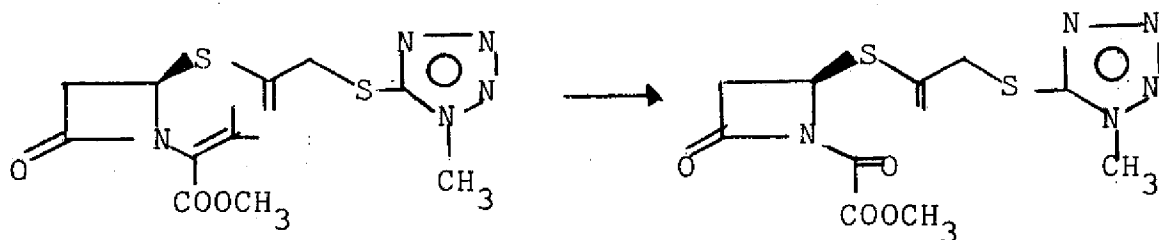
1,4 g di 4 β -(1-bromometil)-viniltio-1-metossicarbonil-2-metil-1-propenil-azetidina-2-one vengono sciolti in 25 ml di tetraidrofurano e raffreddati a 0°C.

0,8 g di 1-metil-5-tiol-tetrazolo sale sodico vengono aggiunti e la miscela è lasciata in agitazione per tre ore a temperatura ambiente. Dopo filtrazione del materiale insolubile, si diluisce la miscela con etile acetato, si lava con acqua, si essicca su Na₂SO₄ e si evapora. Il residuo è costituito da 2,0 g del composto puro indicato nel titolo.

R.M.P. (CDCl₃) δ : 2.00 (s, 3 H, =C-CH₃); 2.22 (s, 3 H, =C-CH₃); 2.70-3.80 (m, 2 H, J = 2 Hz, 5 Hz, 15 Hz, CO-CH₂CH-S); 3.72 (s, 3 H, COOCH₃); 3.95 (s, 3 H, N-CH₃); 4.10 (s, 2 H, CH₂-S); 5.18 (s allargato, 1 H, S-C=CH); 5.36 (m, 1 H, CH₂-CH-S); 5.57 (s allargato, 1 H, S-C=C-H).

ESEMPIO 24

4 β -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)tioacetiltio-1-metossiossaloil-azetidina-2-one.



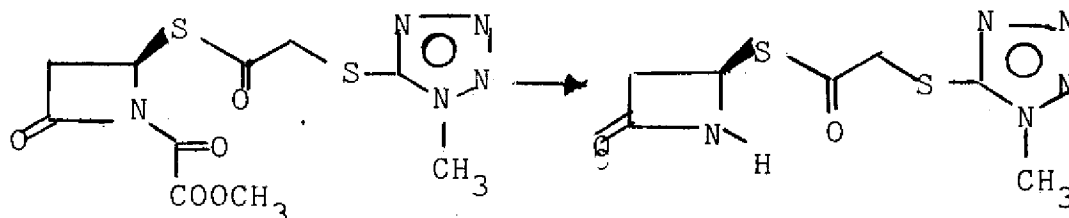
1.8 g di 4 β -[1- (1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tiometil7-
-viniltio-1-/-1-metossicarbonil-2-metil-1-propenil7-azetidini-
2-one vengono sciolti in 200 ml di diclorometano e raffredda-
ti a -78°C. Si fa gorgogliare attraverso la soluzione una
corrente di ozono in ossigeno fino a comparsa di un colore
blu.

Si aggiungono poche gocce di P(OCH)₃, la miscela viene porta-
ta a temperatura ambiente ed evaporata per dare 1,3 g del
composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl₃) δ : 2.9-3.7 (m, 2 H, CDCH₂CH S); 3.85 (s, 3 H,
COOCH₃); 3.98 (s, 3 H, N-CH₃); 4.35 (s, 2 H,
CH₂S); 5.75 (m, 1 H, CH₂CH S).

ESEMPIO 25

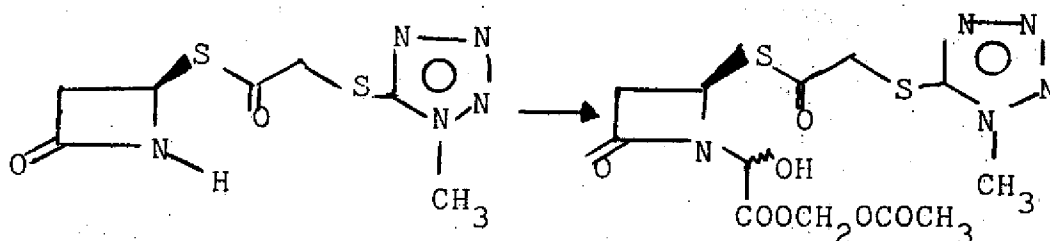
4 β -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tioacetiltio-azetidini-2-one.



1,2 g di 4 β -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tioacetiltio-1-metos-
sioaloloil-azetidini-2-one vengono sciolti in una miscela 1:1
di etile acetato/metanolo e vengono aggiunti alcuni grammi
di gel di silice sotto una vigorosa agitazione. Dopo un'ora
il materiale insolubile viene filtrato via e la soluzione
evaporata sotto vuoto. Il composto indicato nel titolo cristal-
lizza da metanolo-etere etilico: si ottengono 0,6 g.

ESEMPIO 26

4 β -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tioacetiltio-1-(1-acetossi
metilossicarbonil-1-idrossimetil)-azetidina-2-one.



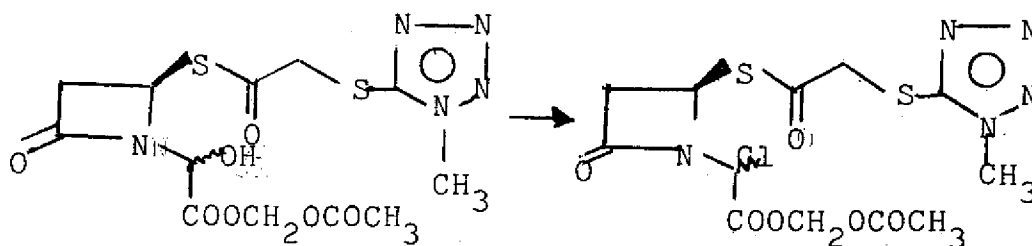
1,5 g di 4 β -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tioacetiltio-azetidina-2-one vengono fatti rifluire in 50 ml di benzene con 1,2 g di acetossimetilgliossilato (preparato di fresco per ozonolisi di diacetossimetilfumarato). La reazione viene completata in 3 ore. L'olio grezzo ottenuto dopo evaporazione del solvente può essere usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

Un campione viene purificato per TLC per l'analisi spettroscopica.

RMP (CDCl₃) δ : 2.05 (s, 3 H); 2.7-3.8 (m, 2 H); 3.95 (s, 3 H);
4.30 (s, 2 H); 5.40 (s, 1 H); 5.50 (m, 1 H);
5.80 (s, 2 H).

ESEMPIO 27

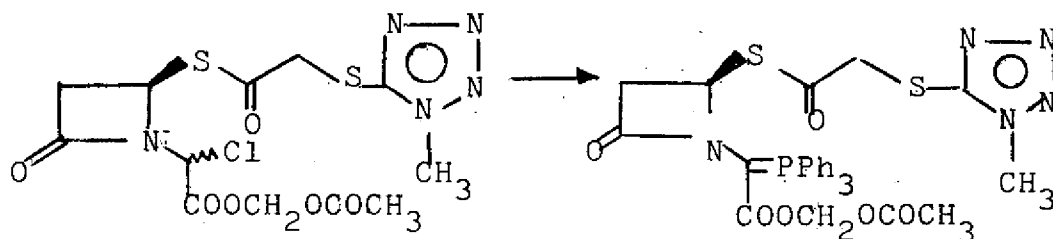
4 β -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tioacetiltio-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-clorometil)-azetidina-2-one.



L'olio ottenuto dal precedente campione costituito da 4 -
 -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tioacetiltio-1-(1-acetossime
 tilossicarbonil-1-idrossimetil)-azetid-2-one grezzo, vie
 ne sciolto in tetraidrofurano anidro (20 ml) e trattato a
 0°C con quantità equimolari di piridina e cloruro di tioni
 le fino a scomparsa di tutto il materiale di partenza.
 Dopo filtrazione del materiale insolubile, il filtrato viene
 usato immediatamente per il passaggio successivo.

ESEMPIO 28

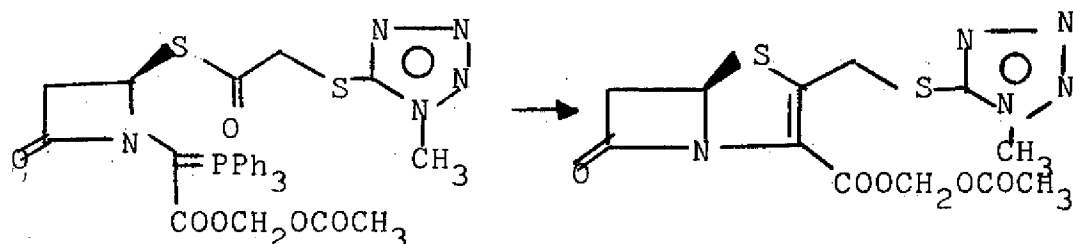
4 β -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tioacetiltio-1-(1-acetossi
 metilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil)-azetid-
 -2-one.



Alla soluzione contenente il 4 β -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-
 -tioacetiltio-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-clorometil)-
 azetid-2-one grezzo si aggiungono 800 mg di trifenilfosfi
 na e 0,4 ml di piridina e la miscela risultante viene riscal
 data a 60°-70°C per alcune ore. Il fosforano viene purifi
 cato su gel di silice eluendo con diclorometano-etile aceta
 to(1:1).

ESEMPIO 29

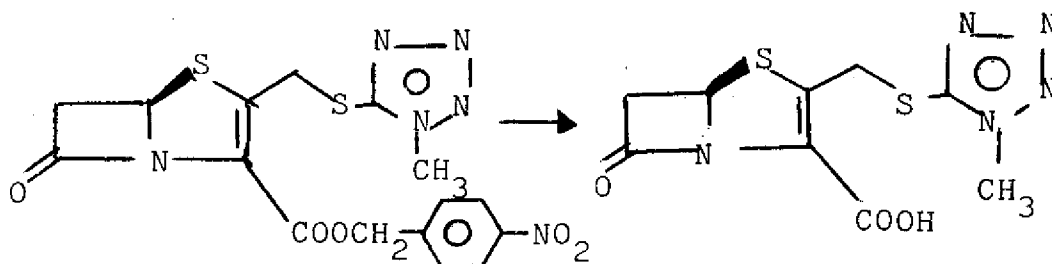
(5R)-acetossimetil-2-/(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-
-2-penem-3-carbossilato.



0,500 g di 4 β -(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tioacetiltio-1-
-(1-acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil)-
-azetidina-2-one vengono sciolti in 30 ml di toluene e riscaldati
a 100°C per due ore. Il composto indicato nel titolo viene
purificato dal PPh₃O con una breve cromatografia su colonna di
gel di silice eluendo con diclorometano-etile acetato (8:2).
RMP (CDCl₃) δ : 2.15 (s, 3 H, COCH₃); 3.30-4.03 (m, J = 4 Hz,
2 Hz, -CH₂-(6); 3.97 (s, 3 H, -NCH₃); 4.56
(d, J = 14 Hz, 1 H, HCH-S); 4.84 (s, J = 14 Hz,
1 H, HCH-S), 5.65 (dd, J = 4 Hz, 2 Hz, 1 H, H-5 α);
5.88 (s, 2 H, COOCH₂O).

ESEMPIO 30

Acido (5R)-2-(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tiometil-2-penem-3-
-carbossilico.

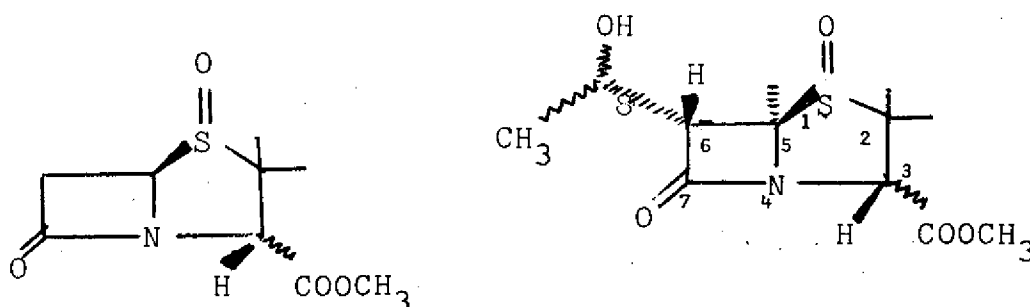


- . Il composto indicato nel titolo viene ottenuto seguendo il procedimento descritto nell'esempio 19. Il (5R)-p-nitro benzil-2-(1-metil-1-H-tetrazol-5-il)-tiometil-2-penem-3-carbossilato viene ottenuto con un procedimento simile a quello descritto negli esempi precedenti.

I.R. (CHCl_3): 1800 (β -lattame), 1750 e 1720.

ESEMPIO 31

6 α -(1'-idrossietil)-penicillinato di metile -S-ossido.



Una soluzione di metilpenicillinato S-ossido (2.3 g) in 50 ml di tetraidrofurano anidro viene raffreddata a -78°C .

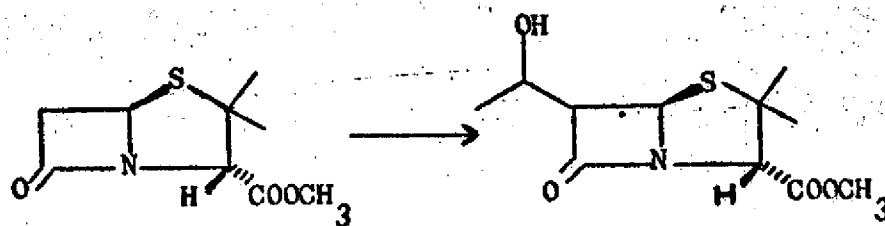
Si aggiunge litio diisopropilamide (preparata di fresco da 5 ml di diisopropilamina e 20 ml di una soluzione 1,6M di butillitio di esano) sciolta in tetraidrofurano anidro e la miscela viene lasciata a -78°C per 10 minuti. Successivamente si aggiungono 5 ml di acetaldeide e si lascia in agitazione per 15 minuti. La reazione viene poi fermata con una soluzione acquosa satura di NH_4Cl , estratta con acetato d'etile, lavata due volte con acqua e seccata su Na_2SO_4 . Dopo evapo

razione del solvente il residuo viene brevemente purificato per cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con diclorometano-etile acetato (1:1). Si ottengono 1,5 g. Il composto indicato nel titolo consiste di una miscela 2:3 di epimeri al carbonio ossidrilato basandosi sulla RMP, poichè il nuovo legame C₆-C₈ si trova solamente nella posizione α a causa della stereospecificità della reazione nelle condizioni impiegate.

RMP (CDCl₃) δ : 1.27 (s, 3 H, α -CH₃); 1.40 (d, 3 H, U = 5.7 Hz, CH₃-CHOH) maggiore isomero; 1.48 (d, 3 H, J = 5.7 Hz, CH₃-CHOH) minore isomero; 1.70 (s, 3 H, β -CH₃); 3.4-3.8 (m, 1 H, H-6); 3.80 (s, 3 H, COOCH₃); 4.1-4.7 (m, 1 H, CHOH); 4.50 (s, 1 H, H-3); 4.98 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, H-5) minore isomero; 5.05 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, H-5) maggiore isomero.

ESEMPIO 32

6-(1-idrossietil)-3-penicillanato di metile

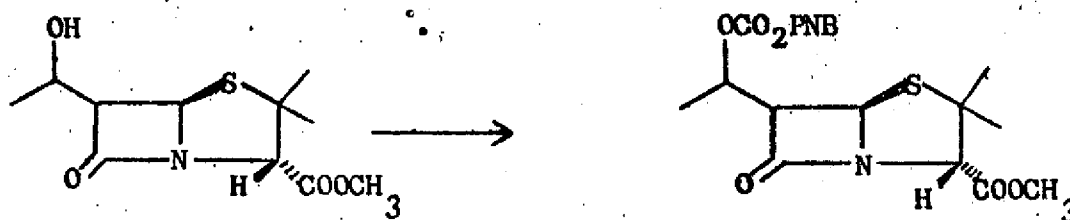


Ad una soluzione di 2,2 g di penicillanato di metile in 30 ml di tetraidrofurano anidro, si aggiunge a -78°C e sotto azoto un leggero eccesso di litio diisopropilamide. Si gocciola un

eccesso di acetaldeide e la miscela viene agitata per 5 minuti. La reazione viene poi fermata con una traccia di acido acetico; la miscela viene versata in acqua ed estratta con diclorometano. Gli strati organici vengono seccati su sodio solfato anidro ed evaporati sotto vuoto per dare 0,8 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 33

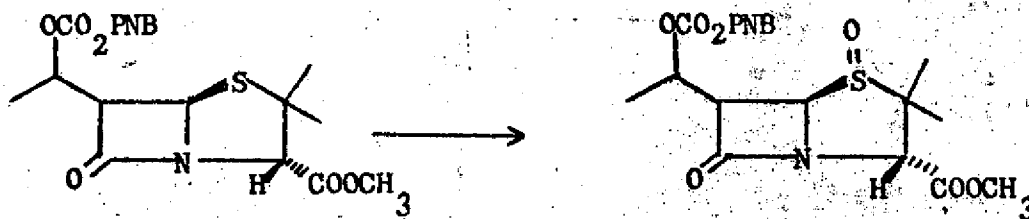
6-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-3-penicillanato di metile



1,2 g di 6-(1-idrossietil)-3-penicillanato di metile, vengono sciolti in 40 ml di tetraidrofurano, raffreddati a -78°C e trattati con un equivalente di litio butile. Vengono aggiunti alla miscela 1,2 equivalenti di p-nitrobenzilossicarbonil-cloruro. Dopo 30' a -78°C , la miscela di reazione viene lasciata a temperatura ambiente per 60 minuti, versata in acqua ed estratta con diclorometano. 1,4 g del composto indicato nel titolo vengono ottenuti dopo essiccamento su sodio solfato anidro ed evaporazione del solvente.

ESEMPIO 34

6-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-3-penicillanato di metile-S-ossido

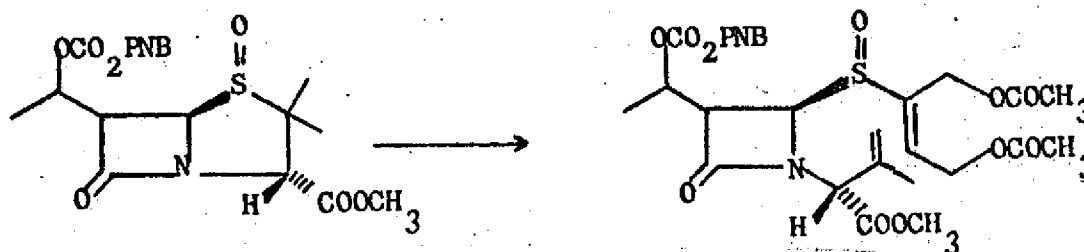


1,8 g di 6-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-3-penicillanato di metile, vengono sciolti in 50 ml di diclorometano e trattati a 0°C con 1,5 equivalenti di acido m-cloroperbenzoico.

La fase organica viene sbattuta con una soluzione satura di bicarbonato di sodio, estratta, seccata su solfato di sodio anidro ed evaporata: vengono ottenuti 1,4 g del solfossido atteso.

ESEMPIO 35

4β-viniltio-(1,2-diacetossimetil)-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(1-metossicarbonil-2-metil-2-propenil)-azetidina-2-one-S-ossido.

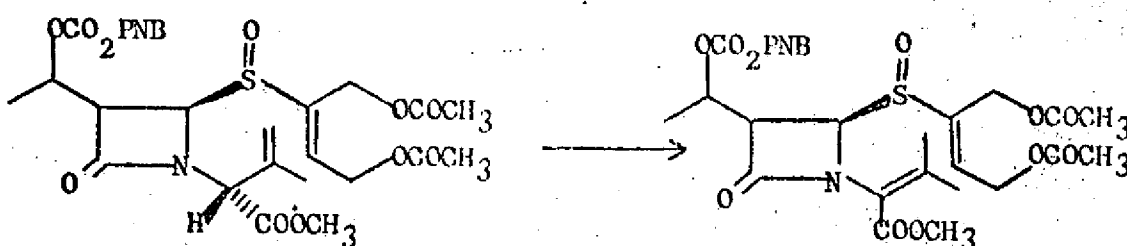


Una soluzione di 2,0 g di 6-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-3-penicillanato di metile-S-ossido e 2,4 di butindiole diacetato in 50 ml di toluene viene fatta rifluire per 24 ore. Il composto formato viene poi purificato per cromatografia su

colonna di gel di silice eluendo con diclorometano:etile acetato 9:1 in volume. Viene ottenuto 1,1 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 36

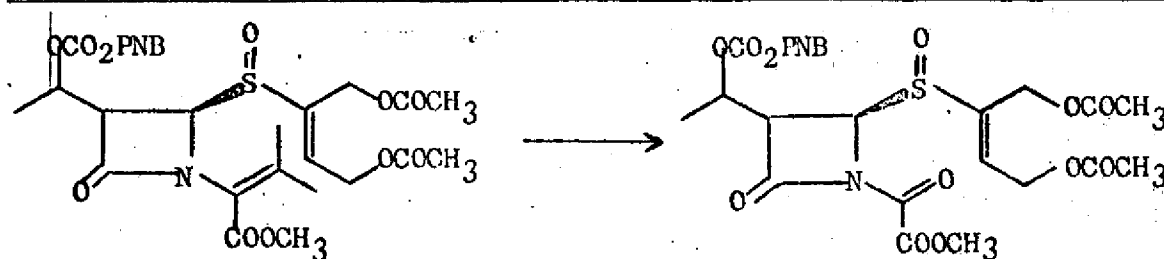
4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossi
carbonilossietil)-1-(1-metossicarbonil-2-metil-1-propenil)-
-azetidin-2-one-S-ossido



1.3 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(1-metossicarbonil-2-metil-2-propenil)-azetidin-2-one-S-ossido vengono sciolti in 80 ml di diclorometano. Si aggiungono 0,3 ml di trietilamina e la miscela viene lasciata a temperatura ambiente per 2 ore. Il composto indicato nel titolo viene ottenuto in forma pura con resa quantitativa evaporando il solvente.

ESEMPIO 37

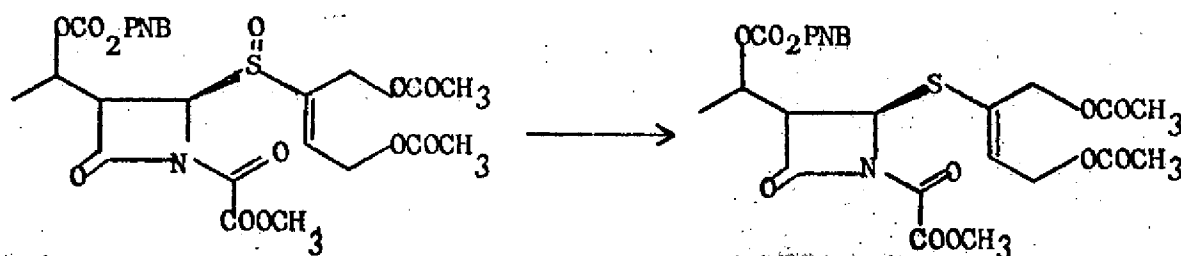
4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossi
carbonilossietil)-1-metossiossalil-azetidin-2-one-S-ossido



Una soluzione di 1,1 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitro-benzilossicarbonilossietil)-1-metossicarbo-
nil-2-metil-1-propenil-azetidin-2-one-S-ossido in 100 ml.
di diclorometano viene raffreddata a -78°C. Si fa poi
gorgogliare ozono in ossigeno attraverso la soluzione fino a
comparsa di un colore blu. La soluzione viene sbattuta con
una soluzione acquosa di Na₂S₂O₅ e seccata su Na₂SO₄. 0,5 g
del composto indicato nel titolo vengono ottenuti dopo eva-
porazione del solvente.

ESEMPIO 38

4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossi-
carbonilossietil)-1-metossiossalil-azetidin-2-one



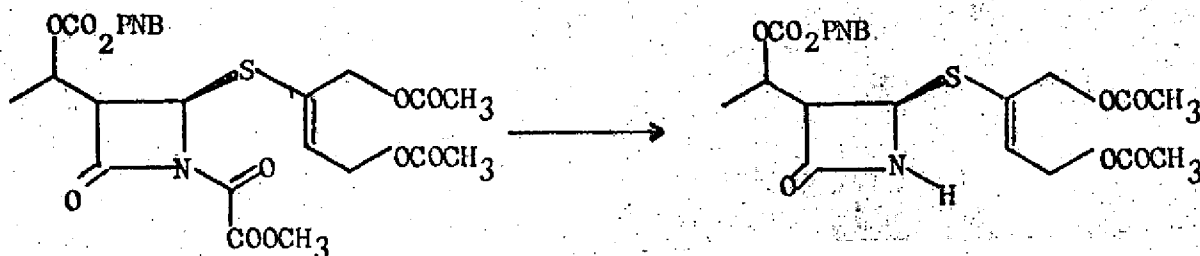
Una soluzione di 0,8 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-metossiossaloil-
-azetidin-2-one in 15 ml di dimetilformamide anidra viene
raffreddata a -20°C e si aggiungono 0,6 ml di fosforo tri-
bromuro. La miscela di reazione viene diluita con acetato
d'etile dopo 10 minuti e lavata due volte con una soluzione
di NaHCO₃.

La fase organica viene essiccata su Na₂SO₄ ed il solvente

viene quindi evaporato dando 0,4 g del composto ridotto.

ESEMPIO 39

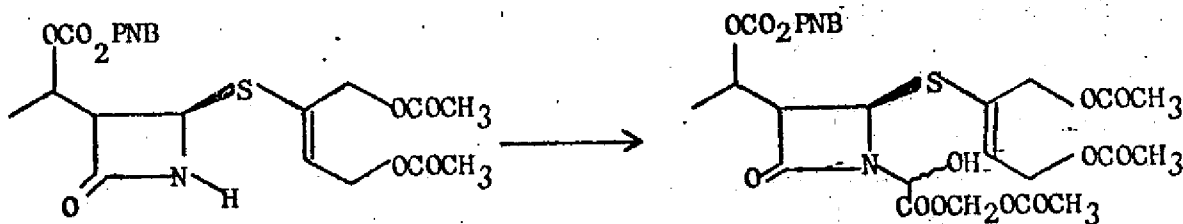
4β-viniltio-[-1,2-diacetossimetil]7-3-(1-p-nitrobenzilossi-
carbonilossietil)-azetidin-2-one



1,2 g di 4β-viniltio-[-1,2-diacetossimetil]7-3-[-1-p-nitroben-
zilossicarbonilossietil]7-1-metossiossaloil-azetidin-2-one
vengono sciolti in metanolo e 2 g di gel di silice vengono
aggiunti alla soluzione. Dopo 60 minuti il materiale inso-
lubile viene filtrato e la fase organica viene evaporata:
una breve cromatografia su colonna fornisce 0,4 g del compo-
sto indicato nel titolo.

ESEMPIO 40

4β-viniltio-[-1,2-diacetossimetil]7-3-(1-p-nitrobenzilossicarbo-
nilossietil)-1-(acetossimetilossicarbonil-1-idrossimetil)-
-azetidin-2-one

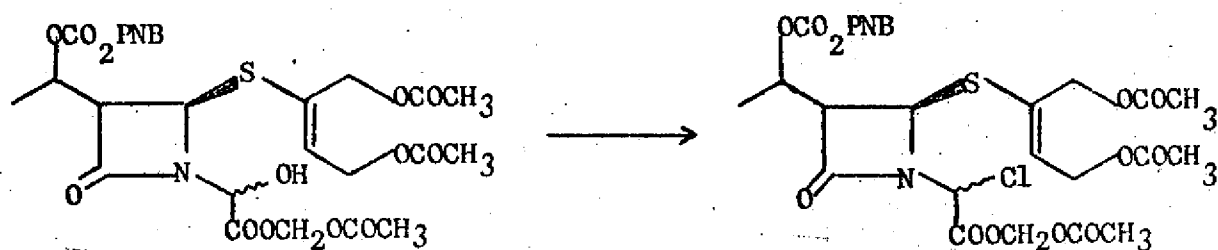


0,6 g di 4β-viniltio-[-1,2-diacetossimetil]7-3-[-1-p-nitro-
benzilossicarbonilossietil]7-azetidin-2-one sciolti in 30

ml di benzene, e 0,6 g di acetossimetilgliossilato (preparato di fresco per ozonolisi di diacetossi-metil-fumarato), vengono fatti rifluire insieme. La reazione viene completata dopo due ore. Il prodotto di condensazione può essere usato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione.

ESEMPIO 41

4β-viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-clorometil)-azetidin-2-one

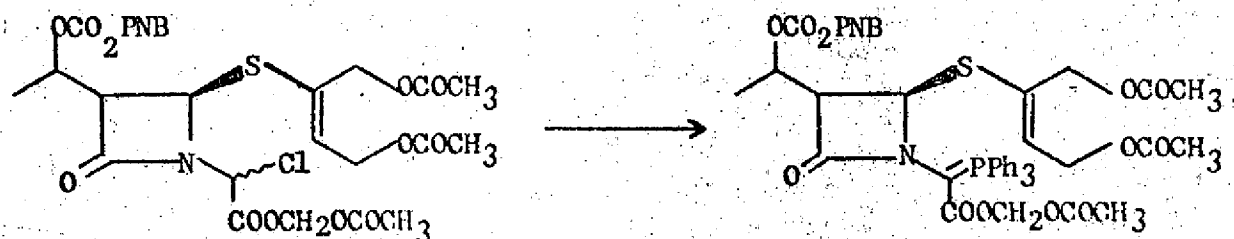


0,5 g di 4β-viniltio-1,2 diacetossimetil-3-1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil-1-1-acetossimetilossicarbonil-1-idrossimetil-azetidin-2-one vengono sciolti in 12 ml di tetraidrofurano anidro e raffreddati a 0°C.

1,1 equivalenti di piridina ed 1,1 equivalenti di cloruro di tionile vengono aggiunti e la miscela viene lasciata in agitazione per 10 minuti. Il materiale insolubile viene filtrato ed il solvente è evaporato a temperatura ambiente per dare il composto indicato nel titolo con resa quasi quantitativa. Il prodotto può essere usato senza ulteriore purificazione per lo stadio successivo.

ESEMPIO 42

4β-viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossicar-
bonilossietyl)-1-(acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosfo-
ranilidenemetil)-azetidina-2-one

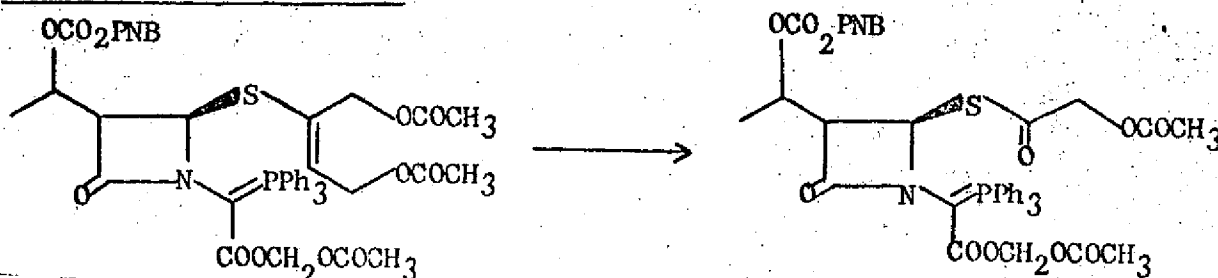


Una soluzione di 0,760 g di 4β-viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietyl)-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-idrossimetil)-azetidina-2-one in 10 ml di tetraidrofurano e 10 ml di diossano viene agitata per una notte a 50°C con 2 equivalenti di trifenilfosfina ed 1,1 equivalenti di piridina.

Il fosforano viene purificato per cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo con diclorometano:etile acetato 70:30 in volume. Vengono ottenuti 0,480 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 43

4β-acetilglicoliltio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietyl)-
1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosforanilideneme-
til)-azetidina-2-one.

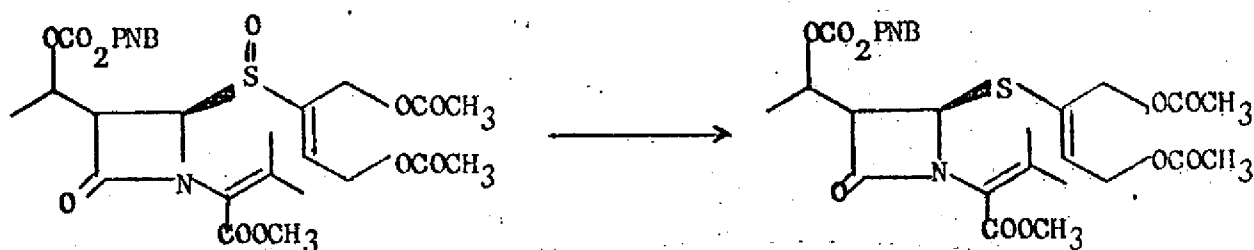


0,45 di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil-azetidin-2-one vengono sciolti in 50 ml di diclorometano e raffreddati a -20°C.

Si aggiungono 30 ml di acido trifluoroacetico sciolti in diclorometano. Dopo alcuni minuti si fa gorgogliare ozono in ossigeno attraverso la soluzione fino a comparsa di un colore leggermente blu. La reazione viene fermata e vengono aggiunte alcune gocce di trimetilfosfito. La fase organica viene lavata con una soluzione satura di NaHCO₃ e seccata su Na₂SO₄: si ottengono 0,260 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 44

4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(metossicarbonil-2-metil-1-propenil)-azetidin-2-one



1,5 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(metossicarbonil-2-metil-1-propenil)-azetidin-2-one-S-ossido vengono sciolti in 10 ml di dimetilformamide anidra e raffreddati a -20°C.

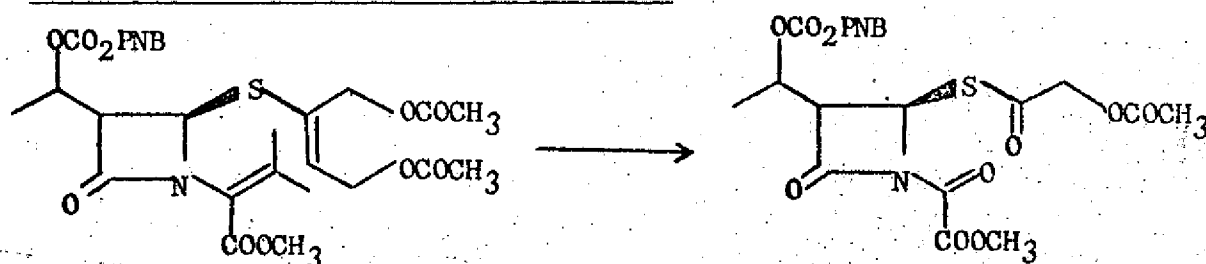
Si aggiungono 0,8 ml di tribromuro di fosforo e la miscela

viene agitata per 10 minuti. Essa viene poi diluita con etile acetato e lavata due volte con una soluzione satura di NaHCO_3 .

Lo strato organico viene essiccato su Na_2SO_4 e dopo evaporazione del solvente si ottengono 1,1 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 45

4 β -acetilglicoliltio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-metossiossalil-azetidin-2-one

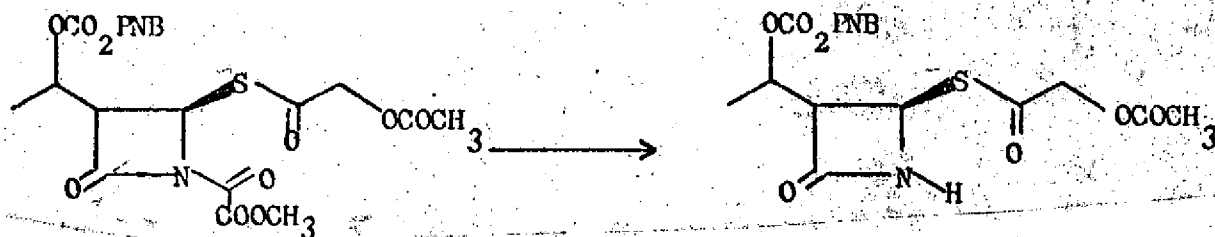


1,4 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-metossicarbonil-2-metil-1-propenil-azetidin-2-one sciolti in 120 ml di diclorometano vengono raffreddati a -78°C . Si fa gorgogliare ozono in ossigeno attraverso la soluzione fino a comparsa di un colore blu. La soluzione viene sbattuta con una soluzione acquosa di $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ e seccata su Na_2SO_4 .

Per evaporazione del solvente si ottengono 0,8 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 46

4 β -acetilglicoliltio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-metossiossalil-azetidin-2-one

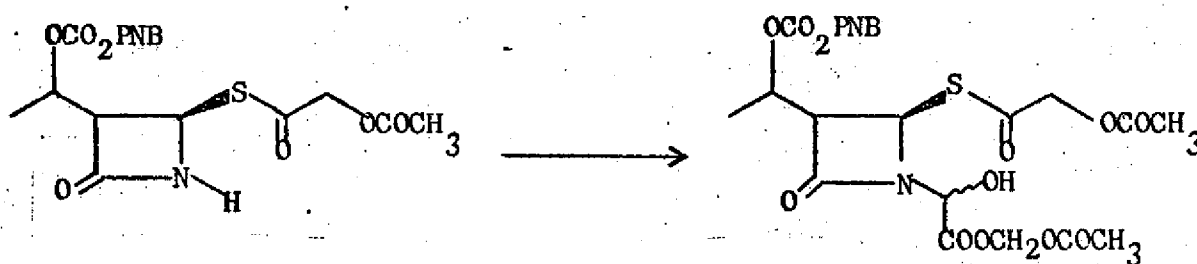


Si sciolgono in 50 ml di metanolo 0,800 g di 4β-acetilglicoliltio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-metossiossazolidin-2-one e si aggiungono alcuni grammi di gel di silice. La miscela viene lasciata a temperatura ambiente per 60' e quindi il materiale insolubile viene filtrato.

Il filtrato, dopo che il solvente è stato allontanato per evaporazione, dà 0,300 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 47

4β-acetilglicoliltio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-idrossimetil)-azetidina-2-one

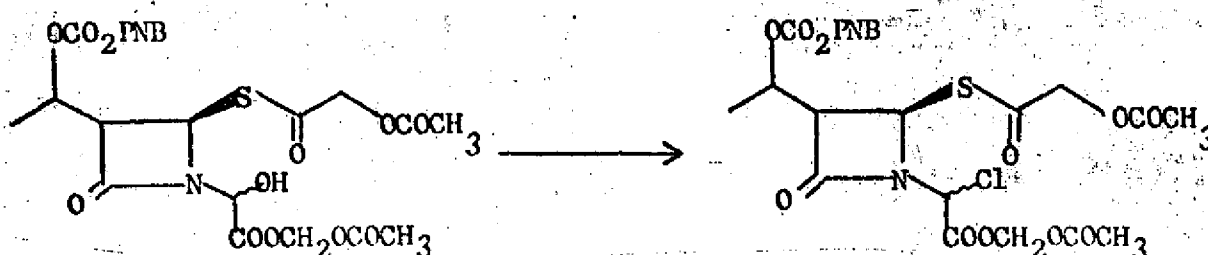


0,5 g di 4β-acetilglicoliltio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-idrossimetil)-azetidina-2-one e 0,5 g di acetossimetilgliossilato in 30 ml di benzene vengono fatti rifluire fino a reazione completa (due

ore). Il composto indicato nel titolo viene ottenuto e può essere usato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione.

ESEMPIO 48

4 β -acetilglicoliltio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietyl)-
-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-clorometil)-azetid-2-one

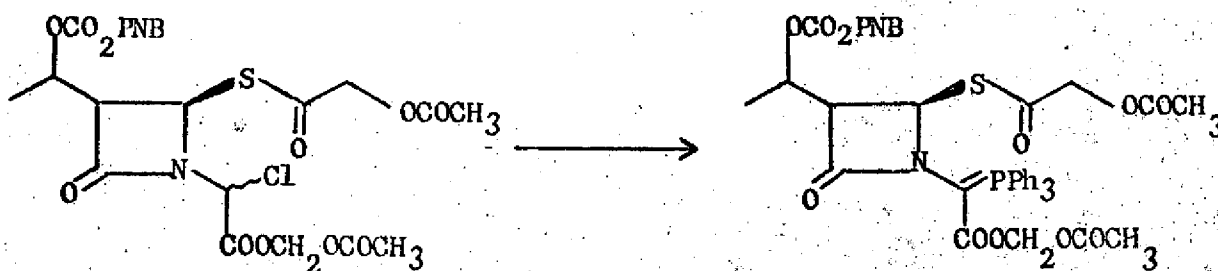


Si sciolgono 0,35 g di 4 β -acetilglicoliltio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietyl)-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-idrossimetil)-azetid-2-one in 10 ml di tetraidrofurano anidro a 0°C.

Si aggiungono 1,1 equivalenti di piridina ed 1,1 equivalenti di cloruro di tionile e la miscela viene agitata per 10 minuti. Il precipitato viene filtrato ed il filtrato, dopo evaporazione del solvente, dà il composto indicato nel titolo con resa quantitativa. Il prodotto grezzo viene usato come tale per il passaggio successivo.

ESEMPIO 49

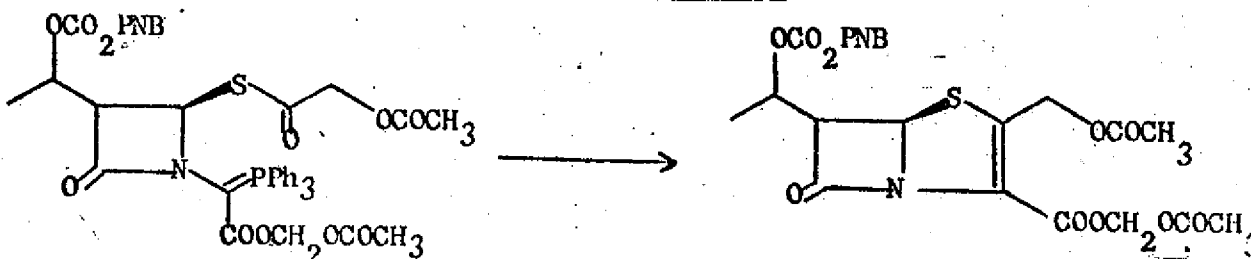
4 β -acetilglicoliltio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietyl)-
-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetyl)-azetid-2-one.



0,400 g di 4 β -acetilglicoliltio-3-[-1-p-nitrobenzilossicarbo
nilossietil]-1-[-1-acetossimetilossicarbonil-1-clorometil]-
-azetidina-2-one vengono sciolti in 20 ml di una miscela 1:1 in
volume di tetraidrofurano e diossano; si aggiungono 2 equi
valenti di trifenilfosfina ed 1,1 equivalenti di piridina e
la miscela viene agitata per una notte a 50°C. Viene ottenuto
il composto indicato nel titolo e viene purificato per croma
tografia su colonna di gel di silice, eluendo con diclorome
tano:etile acetato 70:30 in volume. Vengono ottenuti 0,280 g
del fosforano.

ESEMPIO 50

(5R)-acetossimetil-6-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-
-2-acetossimetil-2-penam-3-carbossilato

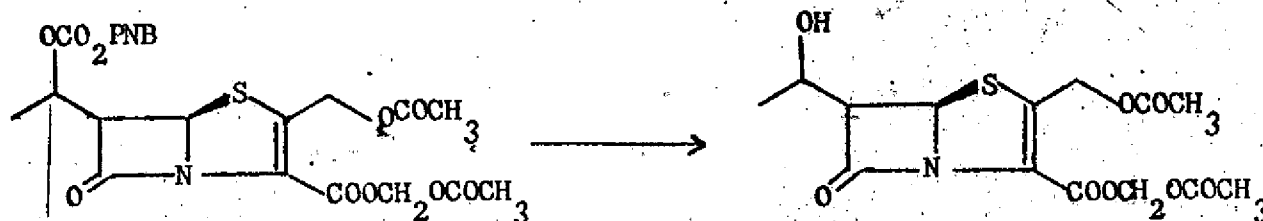


0,210 g di 4 β -acetilglicoliltio-3-[-1-p-nitrobenzilossicarbo
nilossietil]-1-[-1-acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosfo
ranilidenemetil]-azetidina-2-one vengono sciolti in 7 ml di to
luene e la soluzione viene fatta rifluire per due ore. Per

purificazione con una breve cromatografia su colonna, eluen-
do con diclorometano:etile acetato 95:5 in volume si ottengo
no 0,050 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 51

(5R)-acetossimetil-6-(1-idrossimetil)-2-acetossimetil-2-penem-
-3-carbossilato



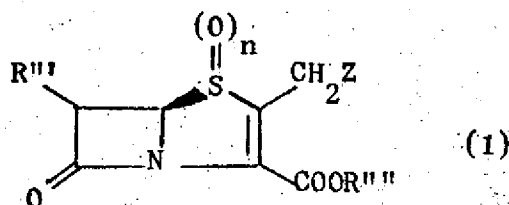
0,060 g di 5R-acetossimetil-6- $\bar{\text{1}}$ -p-nitrobenzilossicarbonilossietil/
sietil $\bar{7}$ -2-acetossimetil-2-penem-3-carbossilato vengono versa-
ti in una miscela di acqua:etanolo K_2HPO_4 ed idrogenolizzati
con palladio su carbone al 10%. Una veloce purificazione per
cromatografia su colonna di gel di silice da 0,015 g del compo-
sto indicato nel titolo.

Operando come negli esempi precedenti, ma impiegando 5-metil-2-
-tiol-1,3,4-tiadiazolo, 5-tiol-1,2,3-triazolo oppure tiolpira-
zina invece di 1-metil-5-tiol-tetrazolo, vengono preparati
l'acido (5R)-2- $\bar{\text{1}}$ -(5'-metil-1',3',4'-tiadiazol-2'-il)-tiometil $\bar{7}$ -
-2-penem-3-carbossilico, l'acido (5R)-2- $\bar{\text{1}}$ -(1',2',3'-triazol-5-il)-
-tiometil $\bar{7}$ -2-penem-3-carbossilico, l'acido (5R)-2-(pirazinil)-
-tiometil-2-penem-3-carbossilico, l'acido (5R)-6- $\bar{\text{1}}$ -idrossietil $\bar{7}$ -
-2- $\bar{\text{1}}$ -(5"-metil-1",3",4"-tiadiazol-2"-il)tiometil $\bar{7}$ -2-penem-3-carbos-
silico, l'acido (5R)-6- $\bar{\text{1}}$ -idrossietil $\bar{7}$ -2- $\bar{\text{1}}$ -(1",2",3"-triazol-5"-

-il)tiometil-7-2-penem-3-carbossilico, l'acido (5R)-6- β -1'-
-idrossietil-7-2-(pirazinil)tiometil-2-penem-3-carbossilico.
Operando come descritto precedentemente, ma riducendo il 6-
- β -1'-idrossietil-7-3-penicillanato di metile seguendo il
procedimento ben noto, si ottengono i corrispondenti 6-etil-
-derivati.

R I V E N D I C A Z I O N I

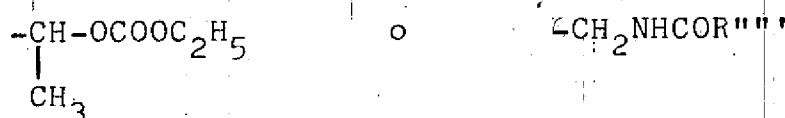
1)- Un composto di formula generale (1)



in cui n è 0 oppure 1, R''' rappresenta un atomo di idrogeno,
un gruppo alchile inferiore, 2,2,2-tricloroetile, benzile,
p-nitrobenzile, p-metossibenzile, fenile, p-nitrofenile oppure
benzidrile, o un residuo di cui è nota l'attivazione metabo-
lica "in vivo" e che abbia favorevoli proprietà farmacocine-
tiche, Z rappresenta un atomo di idrogeno oppure alogeno, un
gruppo ossidrile, amino, carbamoilossi, mercapto o piridinio,
oppure un gruppo di formula OR', OCOR', NHCOR' ed SR'' in cui
R' ed R'' rappresentano entrambi un alchile inferiore, un ari-
le oppure un anello eterociclico, ciascuno dei quali può es-
sere sostituito oppure non sostituito; ed R''' rappresenta un
atomo di idrogeno, un alchile inferiore, un cicloalchile, un

idrossialchile in cui la funzione alcoolica è libera o protetta oppure un alcossile inferiore.

2)- Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui detto residuo di cui è nota l'attivazione metabolica "in vivo" e che abbia favorevoli proprietà farmacocinetiche è un gruppo acetossimetile, pivaloilossimetile o ftalidile oppure un gruppo di formula



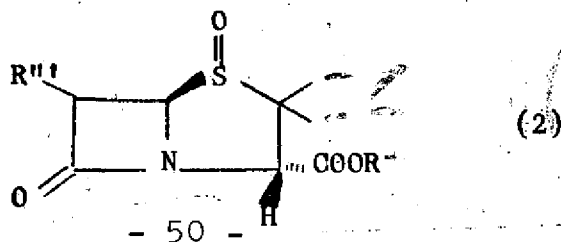
in cui R'''' è un alchile avente da 1 a 5 atomi di carbonio, un gruppo cicloalchile oppure arile.

3)-Un composto secondo una delle rivendicazioni 1 e 2 in cui detto anello eterociclico è un gruppo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, 1-metil-tetrazol-5-ile; 1,2,3-triazol-5-ile oppure pirazinile.

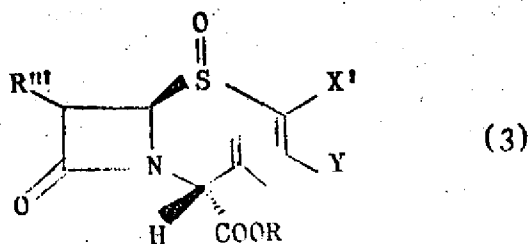
4)- Un composto secondo una delle rivendicazioni 1, 2 e 3 in cui R''' è metile, etile, 1-idrossietile, metossile, 1-(p-nitrobenzilossicarbonilossi)-etile oppure 1-(dimetil-t-butilsililossi)-etile.

5)- Un composto secondo una delle rivendicazioni 1, 2, 3 e 4 in cui R''' è 1-idrossietile.

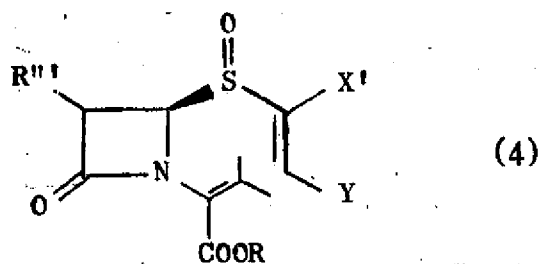
6) - Un procedimento per preparare un composto come descritto nella rivendicazione 1, detto procedimento comprendendo il far reagire un composto di formula generale (2):



in cui R rappresenta un alchile ed R'' è come definito sopra, con un derivato acetilenico di formula $X'C \equiv CY$ in cui X' è un gruppo di formula CH_2Z' dove Z' è un atomo di alogeno oppure di idrogeno, un gruppo ossidrilico, amino, carbamoyl o un gruppo di formula OR' , $OCOR'$, $NHCOR'$ ed Y rappresenta un atomo di idrogeno, un alchile inferiore o un gruppo ciano o di formula $COOR$ o CH_2Z' in cui R è alchile inferiore e Z' ha i significati sopra attribuitigli, per dare un composto di formula generale (3):



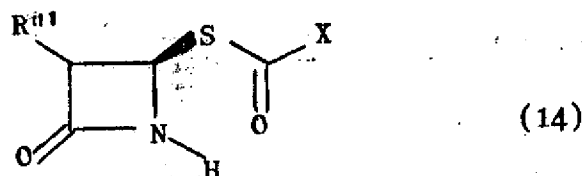
in cui R, R'' , X ed Y sono come sopra definiti, che viene isomerizzato in condizioni basiche per dare un composto di formula generale (4):



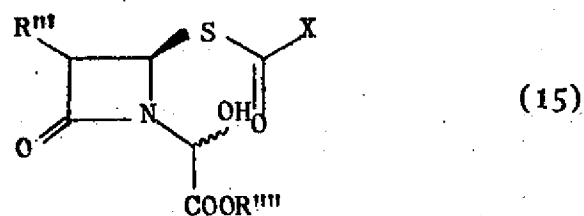
in cui R, R'' , X' ed Y sono come sopra definiti, in cui X' può essere, quando differente, trasformato per mezzo di una reazione di sostituzione in X, che rappresenta un gruppo di formula CH_2Z in cui Z ha il significato sopra attribuitogli, e:

a) riducendo, ozonizzando ed idrolizzando il composto di for

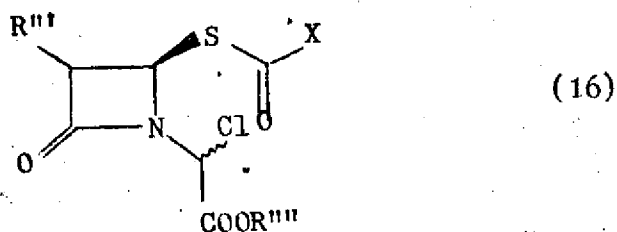
mula generale (14):



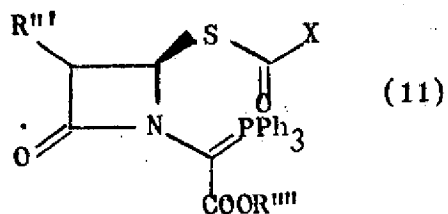
in cui R''' ed X sono come sopra definiti, che viene fatto reagire con un opportuno estere dell'acido gliossilico di formula $\text{CHOCOOR}''''$, in cui R'''' è come sopra definito, per dare un composto di formula generale (15):



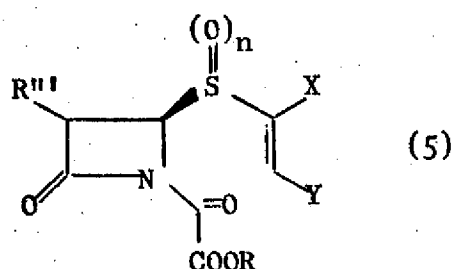
in cui X, R''' ed R'''' sono come sopra definiti, che viene trasformato nel cloroderivato di formula generale (16):



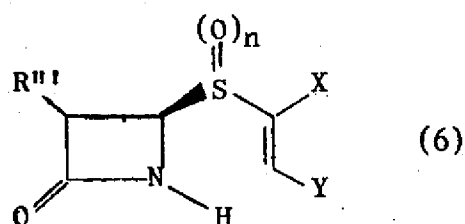
in cui X, R''' ed R'''' sono come sopra definiti, che viene trasformato nel fosforano di formula generale (11):



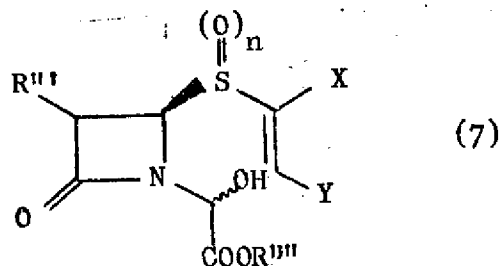
in cui X, R''' ed R''' sono come sopra definiti, che viene ciclizzato per dare un composto di formula generale (1) come descritto nella rivendicazione 1, oppure
b) ozonizzando selettivamente il composto di formula generale (4) come sopra definito per dare un composto di formula generale (5):



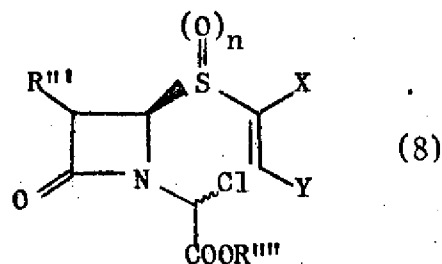
in cui $n = 1$ ed X, Y, R, R''' sono come sopra definiti, che è ridotto per dare un composto di formula generale (5) in cui $n=0$, che viene idrolizzato per dare un composto di formula generale (6):



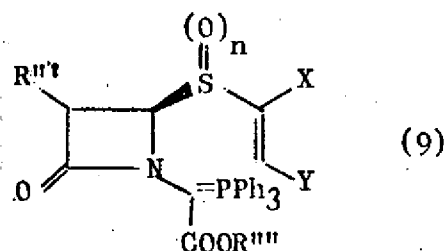
dove X, Y, R''' sono come sopra definiti ed $n = 0$, che viene fatto reagire con un opportuno estere dell'acido gliossilico di formula $\text{CHOCOOR}'''$, in cui R''' è come sopra definito, per dare un composto di formula generale (7)



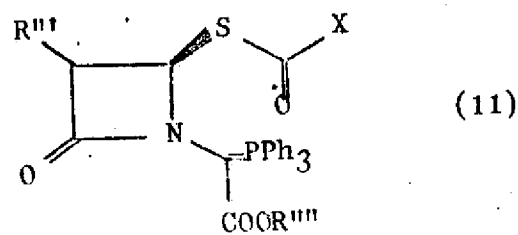
in cui X, Y, R''' ed R''' sono come sopra definiti ed n = 0, che viene trasformato nel cloroderivato di formula generale (8):



dove X, Y, R''' ed R''' sono come sopra definiti ed n = 0, che viene trasformato nel fosforano di formula generale (9):

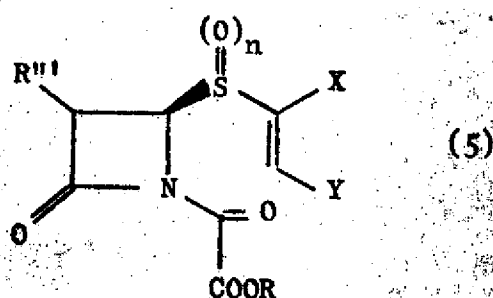


in cui R''', R''', X, Y sono come sopra definiti, Ph è fenile ed n=0, che viene ozonizzato per dare un composto di formula generale (11):

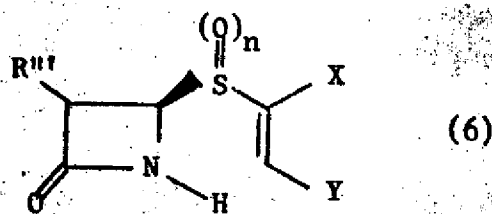


che viene ciclizzato per dare un composto di formula generale (1) come descritto nella rivendicazione 1, oppure:

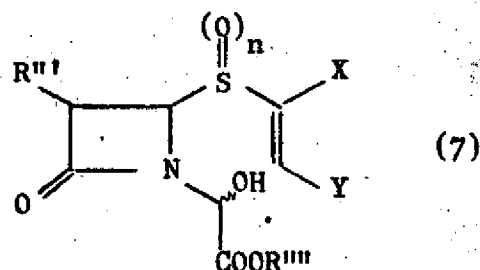
c) ozonizzando selettivamente il composto di formula generale (4) come sopra definito per dare un composto di formula generale (5):



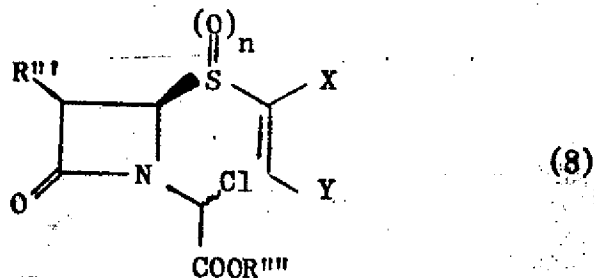
dove $n = 1$ ed X, Y, R, R''' sono come sopra definiti, che viene idrolizzato per dare un composto di formula generale (6):



in cui X, Y, R''' sono come sopra definiti ed $n=1$, che viene fatto reagire con un opportuno estere dell'acido gliossilico di formula $\text{CHOCOOR}''''$, in cui R'''' è come sopra definito, per dare un composto di formula generale (7):

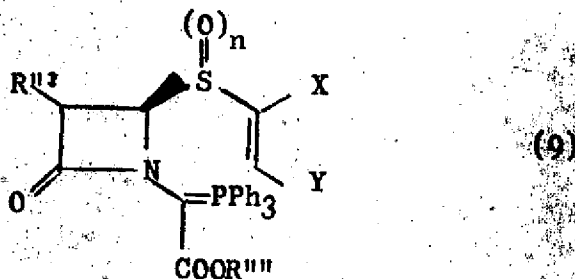


dove X, Y, R''' ed R'''' sono come sopra definiti ed $n = 1$, che viene trasformato nel cloroderivato di formula generale (8):

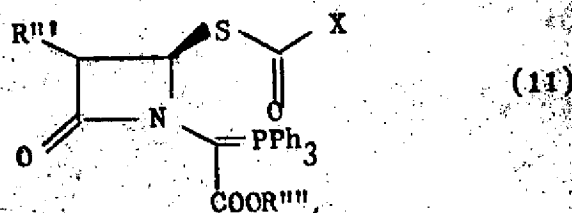


in cui X, Y, R''' ed R'''' sono come definiti ed $n = 0$, che viene
sopra

trasformato nel fosforano di formula generale (9):



dove R''', R''', X, Y sono come sopra definiti, Ph è fenile ed n = 1, che viene ridotto per dare un composto di formula generale (9) in cui n = 0, che viene ozonizzato per dare un composto di formula generale (11):



che viene ciclizzato per dare un composto di formula generale (1) come descritto nella rivendicazione 1.

7) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2-acetossimetil-2-penem-3-carbossilico.

8) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2-acetossimetil-6-etil-2-penem-3-carbossilico.

9) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2-acetossimetil-6-(1'-idrossietil)-2-penem-3-carbossilico.

10) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2-[(1'-metil-1'-H-tetrazol-5'-il)-tiometil]-2-penem-3-carbossilico.

11) - Un composto come definito nella rivendicazione 1, che è l'acido (5R)-2-[(1'-metil-1'-H-tetrazol-5'-il)-tiometil]-2-penem-3-carbossilico.

UFFICIO BREVETTI

25 Southampton Buildings

LONDRA

Io, sottoscritto essendo un funzionario autorizzato dal Ministero del Commercio in conformità all'articolo 62(3) della legge sui Brevetti e Modelli "1907" a firmare e ad emettere certificati per conto del Capo Controllo Generale con la presente certifico che l'allegato è una copia autentica dei documenti come originariamente depositati con la domanda di brevetto qui identificata. -----

In testimonianza di ciò questo
giorno di 8 febbraio 1980

firmato illeggibile

LEGGE DEI BREVETTI 1977

24 febbraio 1980

Modulo dei Brevetti N. 1/77
(Norme 6,16,19)

Il Controllore 1 9 7 9
Ufficio Brevetti 06634
25 Southampton Buildings
Londra WC2A 1AY

DOMANDA PER LA CONCESSIONE DI BREVETTO

LA CONCESSIONE DI BREVETTO E' RICHIESTA DAL SOTTOSCRITTO SUL
LA BASE DELLA PRESENTE DOMANDA

I Riferimento della Richiedente o dell'Agente
(per favore, inserire se disponibile) FE 5

II Titolo dell'invenzione
ACIDI 2-PENEM-3-CARBOSSILICI

III Richiedente o Richiedenti (vedi nota 2)
Nome (primo o unico richiedente) FARMITALIA C. ERBA S.p.A

Indirizzo Via Imbonati, 24 - MILANO - ITALIA

Nazionalità una società organizzata ed esistente in conformità
con le leggi italiane.

Nome (secondo richiedente, se più
di uno)

Indirizzo

Nazionalità

IV Inventore (v. nota 3) (a) ~~il richiedente è l'unico~~
~~inventore~~
(b) Si fornirà una dichiarazione
in merito al Modulo dei Bre-
vetti n. 7/77

V Autorizzazione dell'Agente SERJEANTS
(v. nota 4)

VI Indirizzo di servizio
(v. nota 5)

25 The Crescent,
King Street,
LEICESTER.

VII Dichiarazione di priorità (v. nota 6)

Paese	Data di deposito	N. di deposito
-----	-----	-----
-----	-----	-----
-----	-----	-----

VIII La Richiedente rivendica una data precedente alla Sezione 8(3), 12(6), 15(4) o 37(4) (v. nota 7)

Domanda precedente o numero brevetto -----
e data di deposito -----

IX Elenco di Controllo (da riempire dal richiedente o agente)

A La domanda contiene il numero seguente di fogli	B La domanda depositata è corredata da:-
1 Richiesta 1 foglio(i)	1 Documento di priorità
2 Descrizione 16 foglio(i)	2 Traduzione documento di priorità
3 Rivendicazioni foglio(i)	3 Richiesta ricerche
4 Disegni foglio(i)	4 Dichiarazione d'inventore e diritto ad applicare 7/77
5 Riassunto foglio(i)	5 Autorizzazione generale del 9 Giugno 1978

X Si suggerisce di corredare la figura n. ----- dei disegni (eventuale) al riassunto una volta pubblicato

XI Firma (v. nota 8)

SERJEANTS

f.to Agenti brevettuali scelti.

Autorizzazione generale del 9 Giugno 1978

ve essere indicata in VIII e nella stessa deve essere indicato il numero della domanda precedente o dell'eventuale brevetto concesso in merito.

8. L'agente può firmare solo se previamente autorizzato. Una autorizzazione esplicita firmata dal richiedente o dai richiedenti deve pervenire all'Ufficio Brevetti prima della scadenza di 3 mesi dalla data di deposito.

9. Si desidera richiamare l'attenzione dei richiedenti ad evitare la pubblicazione di invenzioni riguardanti qualsiasi articolo, materiale o dispositivo destinato o atto ad uso bellico (Leggi di Segreti Ufficiali del 1911 e 1920). Inoltre, dopo che una domanda di brevetto è stata depositata presso l'Ufficio Brevetti, il controllore si riserva se la pubblicazione o la comunicazione dell'invenzione debba essere proibita o vincolata secondo la sezione 22 della Legge ed informerà il richiedente se tale proibizione è necessaria.

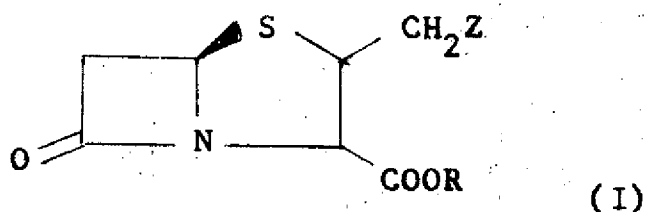
10. Si ricorda inoltre ai richiedenti residenti nel Regno Unito che secondo quanto indicato nella sezione 23 che le domande non possono essere depositate all'estero senza permesso scritto o salvo depositare una domanda non prima di sei settimane nel Regno Unito di un brevetto per la stessa invenzione e a meno che non sia stata data o ricevuta in tal senso nessuna comunicazione o pubblicazione di proibizione in tale senso.

TITOLO

ACIDI-2-PENEM-3-CARBOSSILICI

DESCRIZIONE

L'invenzione si riferisce ad acidi 2-penem-3-carbossilici di formula generale I aventi ampio spettro di attività antibatterica ad un'attività β -lammasi inibente, ed ai corrispondenti solfossidi.

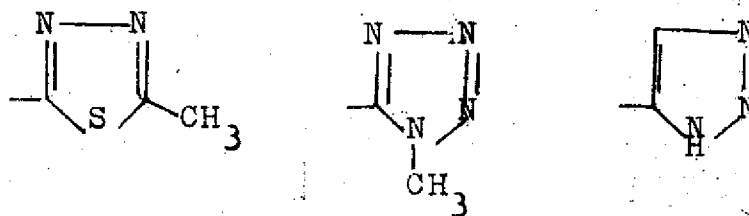


La stereochimica nell'atomo C_5 di questi composti e quella degli intermedi per la loro preparazione, è la stessa che si ha nelle penicilline e cefalosporine naturali che sono otticamente attive.

Nella formula I, R è idrogeno, alchile inferiore, 2,2,2-tricloroetile, benzile, p.nitrobenzile, p.metossibenzile, fenile, p.nitrofenile, o benzidrile, oppure un residuo di cui è nota l'attivazione metabolica "in vivo" e che abbia favorevoli proprietà farmacocinetiche, comprendendo per esempio un gruppo acetossimetile, pivaloillossimetile o ftalidile oppure un gruppo di formula $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OCOOEt}$ o $-\text{CH}_2\text{NHCOR}$.

Z è H, OH, OR', OCOR', OCONH₂, NH₂, NHCOR', SH oppure SR'', o un alogeno o un gruppo piridinio, dove R ed R''

sono ciascuno un alchile inferiore, arile, oppure un anello eterociclico comprendendo per esempio come R'' un anello eterociclico a cinque o sei membri come



oppure un residuo pirazinile, tutti sostituiti o non sostituiti.

Sono pure compresi sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula I, per esempio di sodio, potassio, benzatina, procaina e sali simili formati di solito con penicilline e cefalosporine.

L'invenzione comprende anche procedimenti per la preparazione di questi composti, intermedi di questi procedimenti e composizioni farmaceuticamente accettabili contenenti questi in miscela con eccipienti.

Il materiale di partenza di questo procedimento è un estere facilmente disponibile dell'acido penicillanico S-assido (2). Esso viene riscaldato in un solvente inerte, come per esempio benzene o toluene, generalmente ad una temperatura compresa tra + 70° e + 140°C, con un derivato acetilenico di formula generale:



dove X ed Y possono essere uguali o diversi ed X è un gruppo di formula CH_2Z , dove Z è come sopra definito ed Y, quando diverso da X è idrogeno, alchile inferiore, COOR , oppure CN.

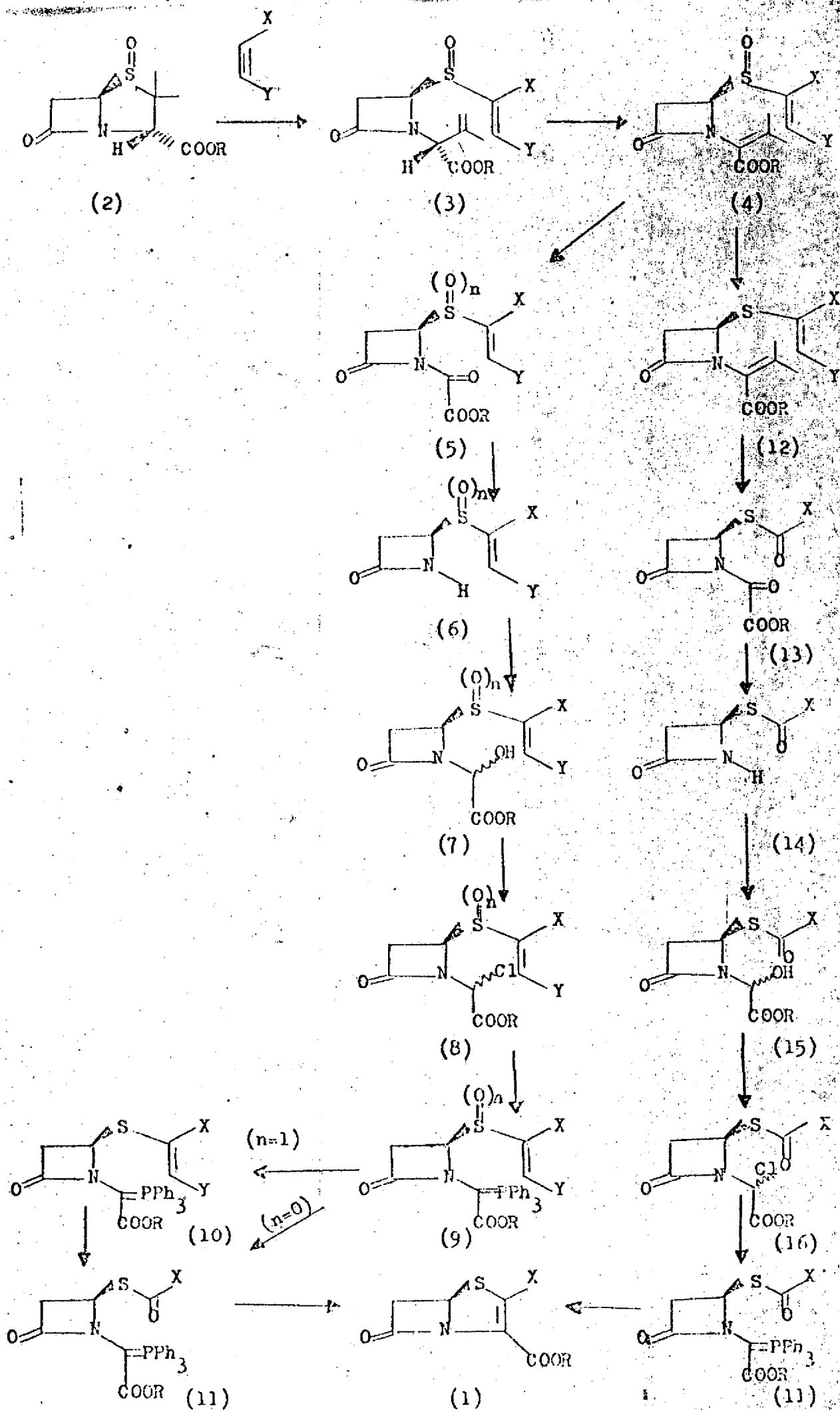
Il composto (3) viene isomerizzato per mezzo di una base in (4) che può essere trasformato nel composto finale (1) secondo due diverse vie.

Nel primo modo, (4) viene ozonizzato selettivamente sul doppio legame isopropenile per dare (5, $\underline{n} = 1$), che può essere ridotto a (5, $\underline{n} = 0$) con opportuni agenti riducenti come per esempio PBr_3 oppure $\text{NaI}/\text{CH}_3\text{COCl}$ e successivamente idrolizzato a (6, $\underline{n} = 0$) in blande condizioni basiche oppure su gel di silice.

La condensazione con un opportuno estere dell'acido gliossilico dà (7, $\underline{n} = 0$), che può essere trasformato nel cloroderivato (8, $n = 0$) per mezzo di un agente clorurante come per esempio cloruro di tionile e piridina, e quindi nel fosforano (9, $\underline{n} = 0$).

Lo stesso gruppo di reazioni viene pure effettuato a partire dall'inatteso (6, $\underline{n} = 1$) che è stabile quando Y non è un forte gruppo elettronattrattore. (9, $\underline{n} = 0$)

SCHEMA DI SINTESI

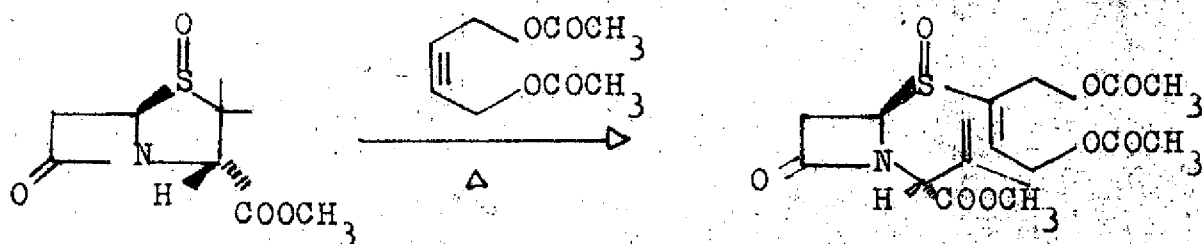


Attività comparative "in vitro" di FCE/20077/B40/341 (esempio 13) e composti di riferimento.

	MIC $\mu\text{g/ml}$			
	FCE/20077/ /B40/341	Cefoxitin	Cefuroxime	Ampicillin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.75	0.75	0.31	0.3
<i>S. aureus</i> 153	0.75	0.75	0.2	0.75
<i>S. aureus</i> PV2	25	>100	-	3.1
<i>S. aureus</i> Smith 13709	0.75	3.1	-	0.75
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3.1	6.2	-	0.5
<i>Escherichia coli</i> B	1.5	1.5	0.078	0.3
<i>E. coli</i> cef R	>100	>100	>100	>100
<i>E. coli</i> V 14	3.1	6.2	6.2	2.5
<i>E. coli</i> V23	3.1	25	25	2.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	>100	>100	>100	>100
" sp. V19	25	25	25	>100
" " V27	>100	50	6.25	>100
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1032	100	6.2	>100	>100
" sp. K2	25	12.5	6.25	50
" " V23	>100	25	25	>100
" " V29	>100	12.5	12.5	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	5	1.25	-	0.3
" mirabilis V15	3.1	3.1	0.39	2.5
" " 525	5	2.5	0.6	0.3
<i>Shigella flexneri</i>	0.37	0.75	0.75	0.037
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.1	6.2	1.5	25
" " 9229B	>100	>100	>100	>100
" " 6F	>100	>100	>100	>100
" " 5235PL	>100	>100	>100	>100
<i>Hemophilus influenzae</i> 75/19	1.5	6.2	-	0.06
<i>Salmonella abortus equina</i>	1.5	12.5	-	0.62
" typhimurium	3.1	6.2	12.5	1.5
" panamae F15	2.5	2.5	-	0.6
" saintpaul F20	2.5	5	-	1.25
" derby F14	2.5	5	-	0.6
" montevideo F16	2.5	5	-	0.6

ESEMPIO 1

4 -Viniltio-[-1,2-diacetossimetil]-1-[-1-metossicarbonil-2-metil-2-propenil]-azetidina-2-one-S-ossido.



Una soluzione di 2,0g di metilpenicillanato S-ossido e 2,8g di butindiole diacetato in 40 ml di toluene viene riscaldata a riflusso per 24 ore. Il composto indicato nel titolo può essere purificato per cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con diclorometano-etile acetato 96:4.

Si ottengono 1,4 g di 4 β -viniltio-[-1,2-diacetossimetil]-1-[-1-metossicarbonil-2-metil-2-propenil]-azetidina-2-one-S-ossido.

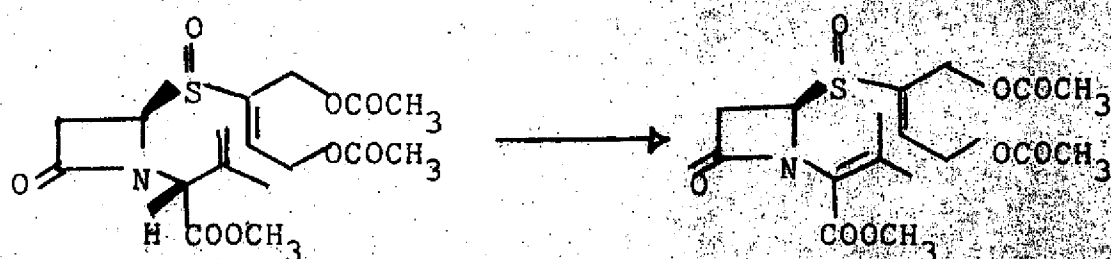
RMP (CDCl_3): 2,03 δ (s, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 2,15 e 2,20 δ (due s, 2 CH_3CO),
 2,88 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 14 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic cis}} = 4 \text{ Hz}$, C-3-H α),
 3,38 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 14 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic trans}} = 2 \text{ Hz}$, C-3-H β),
 3,83 δ (s, CH_3O),
 4,88 δ (d, $J_{\text{vic}} = 6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C=}$);
 (H)

$4,92 \delta$ (broad s, $\text{CH}_2\text{-C=}$) $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{COO} \end{array}$
 $4,93\text{-}5,33 \delta$ (m, $=\text{CH}_2$ and CH)
 $5,32 \delta$ (dd, $J_{\text{vic}} = 4$ and Hz, C-4-H),
 $6,47 \delta$ (t, $J_{\text{vic}} = 6$ Hz, $-\text{C}-\text{C}(\text{H}_2)-$)

ESEMPIO 2

4 β -Viniltio- $\overline{1}$,2-diacetossimetil $\overline{7}$ -1- $\overline{1}$ -metossicarbonil-2-

-metil-1-propenil-7-azetidina-2-one-8-ossido.

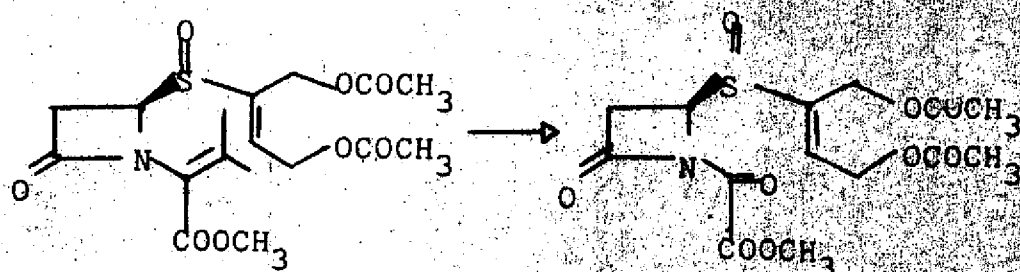


1,7 g di 4β-viniltio-1,2-diacetossimetil-1-metossicarbo-
nil-2-metil-2-propenil-7-azetidina-2-one-S-ossido vengono sciol-
ti in 80 ml di diclorometano; si aggiungono 0,5 ml di trie-
tilamina e la soluzione viene lasciata per poche ore a tempe-
ratura ambiente. Dopo evaporazione del solvente, il composto
indicato nel titolo viene ottenuto puro con rese quantitati-
ve.

RMP (CDCl₃): 2.13 (9 H) e 2.32 (3H) δ (due s, 2 CH₃CO e 2 CH₃-
C=), 2.92 δ (dd, Jgem = 15 Hz, Jvic cis = 5 Hz,
C-3-H_α), 3.38 δ (dd, Jgem = 15 Hz, Jvic trans = 2.5
Hz, C-3-H_β), 3.82 δ (α, CH₃O), 4.88 δ (d, Jvic = 6.5
Hz, CH₂-C=), 4.92 δ (s, CH₂-C=), 5.15 δ (dd, Jvic =
(H)
5 e 2.5 Hz, C-4-H), 6.50 δ (t, Jvic 6.5 Hz, =C-(H₂))

ESEMPIO 3

4β-Viniltio-1,2-diacetossimetil-1-metossiossaloil-azetidina-2-
-one-S-ossido



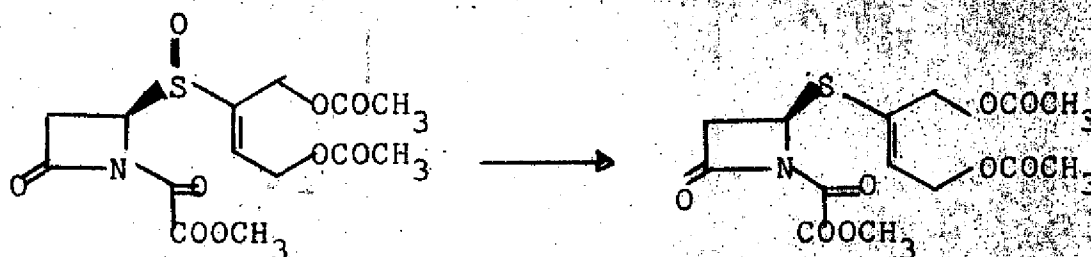
2,0 g di 4 β -viniltio- β -1,2-diacetossimetil-7-1- β -1-metossicarbo-
nil-2-metil-1-propenil-7-azetidina-2-one-S-ossido, vengono sciol-
ti in 150 ml di diclorometano e, dopo raffreddamento a -78°C,
viene fatta gorgogliare una corrente di ozono in ossigeno fi-
no a comparsa di un colore leggermente blu. La soluzione viene
portata a temperatura ambiente, sbattuta con una soluzione
acquosa di Na₂S₂O₅ e seccata su Na₂SO₄. La fase organica ri-
sultante dà, dopo evaporazione del solvente sotto vuoto, 1,4
g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl₃): 2.05 e 2.08 δ (due s, 2 CH₃CO), 3.03 δ (dd, J_{gem} =
17 Hz, J_{vic} cis = 5.5 Hz, C-3-H α), 3.50 δ (dd, J_{gem} = 17 Hz, J_{vic} trans = 3 Hz, C-3-H β), 3.90 δ
(s, CH₃O), 4.82 δ (d, J_{vic} = 6.5 Hz, CH₂-C=), 4.90 δ
(s, CH₂-C=), 5.32 δ (dd, J_{vic} = 5.5 e 3 Hz, C-4-H),
6.47 δ (t, J_{vic} = 6.5 Hz, =C-C(H₂)).

IR (CH₂Cl₂) : 1830 cm⁻¹ β -lattame C=O
1750 cm⁻¹ esteri C=O
1715 cm⁻¹ amide C=O

ESEMPIO 4

4 β -Viniltio-[-1,2-diacetossimetil]-1-metossiossaloil-azetidina-2-one.



Una soluzione di 1,4 g di 4 β -viniltio-[-1,2-diacetossimetil]-1-metossiossaloil-azetidina-2-one-S-ossido in 10 ml di dimetilformamide anidra viene raffreddata a -25°C e si aggiungono 0,9 ml di tribromuro di fosforo. Dopo 10 minuti la miscela viene diluita con etile acetato e lavata due volte con una soluzione satura di NaHCO₃. Dopo essiccamento su Na₂SO₄ ed evaporazione del solvente, vengono ottenuti 0,9 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl₃): 2.07 δ (s, 2 CH₃CO), 3.17 δ (dd, J_{gem} = 19 Hz, J_{vic trans} = 3.5 Hz, C-3-H β), 3.65 δ (dd, J_{gem} = 19 Hz, J_{vic cis} = 5 Hz, C-3-H α), 3.90 δ (s, CH₃O), 4.73 δ (d, J_{vic} = 6.5 Hz, CH-C=), 4.88 δ (s allargato, (H)

CH₂-C=), 5.52 δ (dd, J_{vic} = 5 e 3.5 Hz, C-4-H), 6.25 δ (t, J_{vic} = 6.5 Hz, =C-C(H₂)).

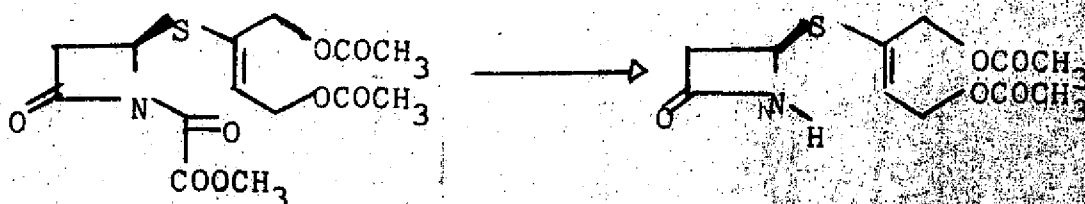
IR (CHCl₃) : 1815 cm⁻¹ β -lattame C=O

1745 cm^{-1} esteri C=O

1710 cm^{-1} amide C=O

ESEMPIO 5

4 β -Viniltio- γ -1,2-diacetossimetil-7-azetidina-2-one.



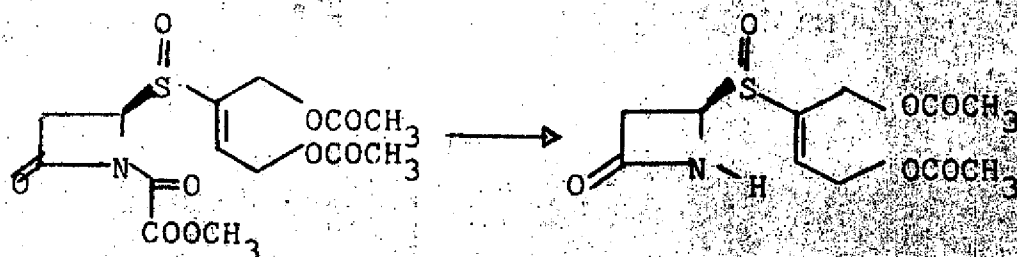
1,5 g di 4 β -viniltio- γ -1,2-diacetossimetil-7-1-metossiossaloil-azetidina-2-one vengono sciolti in 100 ml di metanolo e pochi grammi di gel di silice vengono aggiunti sotto agitazione. Dopo un'ora, si filtra via il gel di silice e la soluzione metanolica viene evaporata per dare 0,8 g di 4 β -viniltio- γ -1,2-diacetossimetil-7-azetidina-2-one.

RMP (CDCl_3): 2.25 δ (s, 2 CH_3CO), 2.98 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 15 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic trans}} = 2 \text{ Hz}$, C-3-H β), 3.48 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 15 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic cis}} = 4.5 \text{ Hz}$, C-3-H α), 4.78 δ (d, $J_{\text{vic}} = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 4.87 δ (s, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 5.03 δ (dd, $J_{\text{vic}} = 4.5^{(\text{H})}$ e 2 Hz, C-4-H), 6.02 δ (t, $J_{\text{vic}} = 7 \text{ Hz}$, $=\text{C-C}(\text{H}_2)$), 7.13 δ (s allargato, N-H).

IR (CHCl_3) : 1770 cm^{-1} β -lattame C=O
1740 cm^{-1} esteri C=O.

ESEMPIO 6

4 β -Viniltio- γ -1,2-diacetossimetil-7-azetidina-2-one-S-ossido.



0,800 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil7-1-metossiossaloil-azetidin-2-one-S-ossido vengono disciolti in 80 ml di metanolo e pochi grammi di silice vengono aggiunti sotto agitazione.

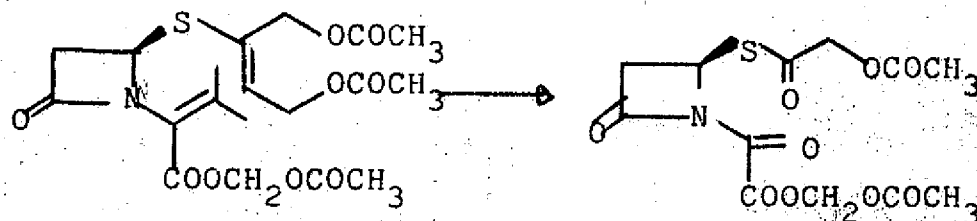
Dopo un'ora il gel di silice viene filtrato via e dopo evaporazione del solvente si ottengono 0,5 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil7-azetidin-2-one-S-ossido.

RMP (CDCl₃): 2.13 δ (s, 2 CH₃CO), 3.0-3.3 δ (m, 2 protoni a C-3),
 4.70 δ (m, C-4-H), 4.88 δ (d, J_{vic} = 6 Hz, CH-C=),
 4.93 δ (s, CH₂-C=), 6.53 δ (t, J_{vic} = 6 Hz, =C-C(H₂)),
 7.23 δ (s, NH).

IR (CHCl₃): 1790 cm⁻¹ β -lattame C=O
 1745 cm⁻¹ esteri C=O

ESEMPIO 7

4 β -acetilglicoliltio-1-acetossimetilossiossaloil-azetidin-2-one.

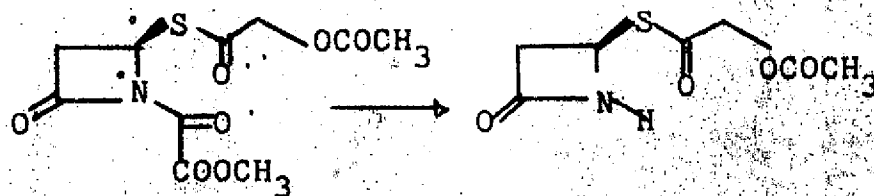


0,8 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-1-acetossimetilossicarbonil-2-metil-1-propenil-azetidin-2-one vengono sciolti in 80 ml di diclorometano e raffreddati a -78°C, ed una corrente di ozono in ossigeno viene fatta gorgogliare fino a comparsa di un colore blu. La soluzione, dopo sbattimento con una soluzione acquosa di Na₂S₂O₅, viene essicata su Na₂SO₄ per dare 0,45 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl₃): 2.10 e 2.13 δ (due s, 2 CH₃CO), 3.20 δ (dd, Jgem = 17 Hz, Jvic trans = 3.5 Hz, C-3-H β), 3.77 δ (dd, Jgem = 17 Hz, Jvic cis = 5.5 Hz, C-3-H α), 4.73 δ (s, -CO-CH₂-OCO-), 5.73 δ (dd, Jvic 5.5 e 3.5 Hz, C-4-H), 5.87 δ (s, COO-CH₂-OCO).

ESEMPIO 8

4 β -acetilglicoliltio-azetidin-2-one.

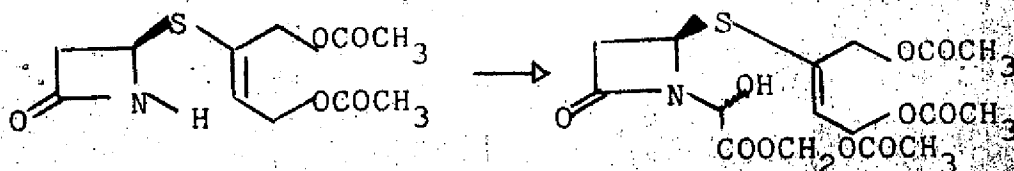


0,6 g di 4 β -acetilglicoliltio-1-metossiossaloil-azetidin-2-one vengono sciolti in 100 ml di metanolo e pochi grammi di gel di silice vengono aggiunti sotto agitazione. Dopo un'ora il gel di silice viene filtrato via e la soluzione risultante dà, dopo evaporazione del solvente, 0,35 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl_3): 2.20 δ (s, CH_3CO), 3.03 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 16 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic trans}} = 2.5 \text{ Hz}$, C-3-B β), 3.50 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 16 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic cis}} = 4.5 \text{ Hz}$, C-3-H α), 4.77 δ (s, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OCO}-$), 5.32 δ (dd, $J_{\text{vic}} = 4.5 \text{ e } 2.5 \text{ Hz}$, C-4-H), 6.40 δ (s allargato, NH).

ESEMPIO 9

4 β -viniltio- γ -1,2-diacetossimetil γ -1- γ -1-acetossimetilossicarbo
nil-1-idrossimetil γ -azetidina-2-one.



0,7 g di acetossimetil-gliosilato (preparato di fresco per ozonolisi di diacetossimetil fumarato) vengono sciolti in 30 ml di benzene e la soluzione risultante viene fatta rifluire per 20 minuti attraverso un apparecchio Dean-Stark.

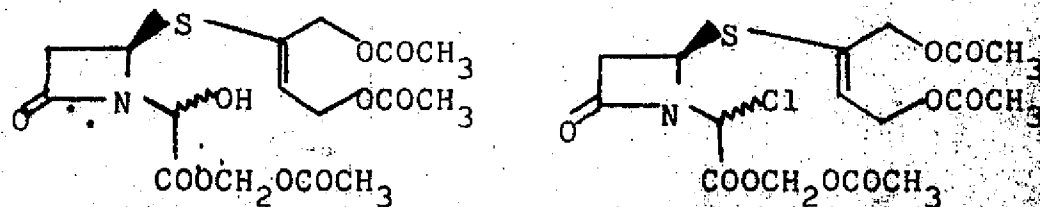
Dopo raffreddamento a 50°-60°C, si aggiungono 0,7 g di 4 β -viniltio- γ -1,2-diacetossimetil γ -azetidina-2-one sciolti in 10 ml di benzene e la soluzione risultante viene fatta rifluire per 2 ore.

Il composto indicato nel titolo viene ottenuto con rese quasi quantitative e può essere usato come miscela grezza per il passaggio successivo. Un campione puro per scopi analitici viene ottenuto con TLC preparativa.

RMP (CDCl_3): 2.07 δ (s, 3 CH_3CO), 2.97 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 18 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic trans}} = 2 \text{ Hz}$, C-3-H β), 3.40 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 18 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic cis}} = 4 \text{ Hz}$, C-3-H), 4.70 δ (d, $J_{\text{vic}} = 6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 4.77 δ (s, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 5.0-5.4 δ (m, C-4-H e -N-CH-COO-), 5.77 δ (s, -COO- CH_2 -OCO-), 6.12 δ (t, $J_{\text{vic}} = 6 \text{ Hz}$, $=\text{C-C(H}_2\text{)}$).

ESEMPIO 10

4 β -Viniltio- γ -1,2-diacetossimetil γ -1- γ -1-acetossimetilossi-carbonil-1-clorometil γ -azetidina-2-one.



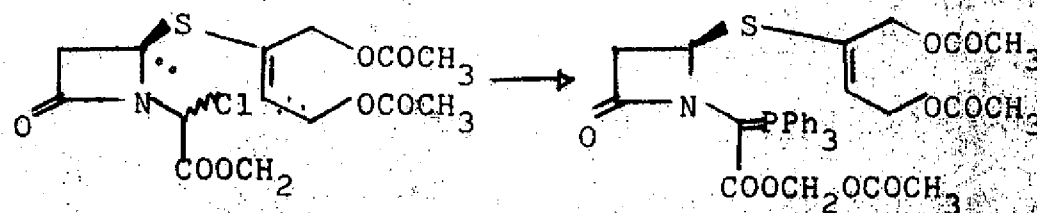
0,6 g di 4 β -viniltio- γ -1,2-diacetossimetil γ -1- γ -1-acetossimetilossi-carbonil-1-idrossimetil γ -azetidina-2-one disciolti in 15 ml di tetraidrofurano vengono raffreddati a 0°C; vengono aggiunti 0,115 ml di piridina e 0,104 ml di cloruro di tionile e la miscela è lasciata in agitazione per 10 minuti. Il materiale insolubile viene filtrato via e la soluzione viene evaporata sotto vuoto a temperatura ambiente per dare il composto indicato nel titolo con alte rese.

Un campione viene purificato per scopi analitici su TLC preparativa, ma la miscela grezza può essere usata senza purificazione per il passaggio successivo.

RMP (CDCl_3): 2.14 δ (s, 3 CH_3CO), 3.10 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 15.5$ Hz, $J_{\text{vic trans}} = 2$ Hz, C-3H β), 3.55 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 15.5$ Hz, $J_{\text{vic cis}} = 5$ Hz, C-3-H α), 4.77 δ (d, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 4.83 δ (s, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 5.4-5.9 δ (m, C-4-H e -N-CHCl-COO-), 5.88 δ (s, -COO- CH_2 -OCO-), 6.13 δ (t, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, =C-C(H)_2)

ESEMPIO 11

4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-1-acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil-azetidina-2-one.



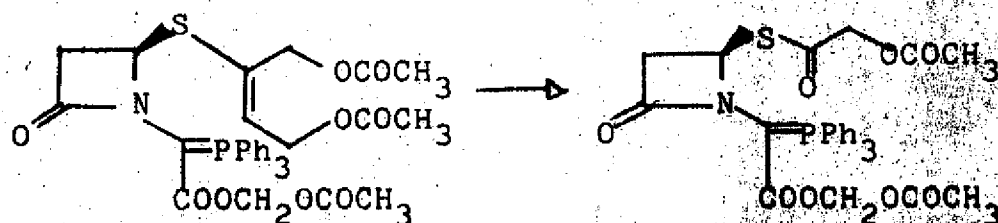
Una soluzione di 0,430 g di 4 β -viniltio-1,2-diacetossimetil-1-acetossimetilossicarbonil-1-clorometil-azetidina-2-one, in 5 ml di tetraidrofurano e 5 ml di diossano contenenti 0,520 g di trifenilfosfina e 0,08 ml di piridina viene lasciata in agitazione per una notte a 50°C. Il fosforano risultante viene purificato per cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con diclorometano-etile acetato 70:30; si ottengono

0,400 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl_3): 2.05 δ (s, 3 CH_3CO), 4.70 δ (d, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}(\text{H})$), 4.73 δ (s, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}(\text{H})$), 5.77 δ (s, $-\text{COO}-\text{CH}_2-$), 5.90 δ (t, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, $-\text{COO}-$), 7.1-8.0 δ (m, $3\text{C}_6\text{H}_5$).

ESEMPIO 12

4 β -acetilglicoliltio-1- γ -1-acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil-7-azetidina-2-one.

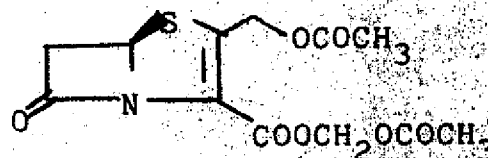
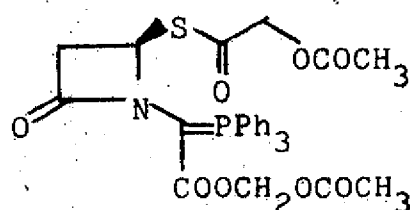


0,7 g di 4 β -viniltio- γ -1,2-diacetossimetil-7-1- γ -1-acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil-7-azetidina-2-one vengono disciolti in 40 ml di diclorometano e, dopo raffreddamento a -20°C , vengono aggiunti 50 ml di una soluzione al 10% di acido trifluoroacetico in diclorometano. Dopo pochi minuti, si fa gorgogliare una corrente di ozono in ossigeno a -20°C fino a comparsa di un colore leggermente blu. A questo punto, la reazione viene fermata e vengono aggiunte poche gocce di trimetilfosfito. La soluzione organica viene lavata con una soluzione acquosa satura di NaHCO_3 e seccata su Na_2SO_4 per dare 0,550 g del composto indicato nel titolo.

RMP (CDCl_3): 2.10 e 2.15 δ (due d, 2 CH_3CO), 4.72 δ (s, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$
 $-\text{OCO}-$), 5.64 δ (s, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{OCO}$), 7.1-8.0 δ (m,
 3 C_6H_5).

ESEMPIO 13

(5R)-acetossimetil-2-acetossimetil-2-penem-3-carbossilato.



0,7 di 4 β -acetilglicoliltio-1- γ -1-acetossimetilossicarbonil-
 -1-trifenilfosforanilidenemetil-7-azetidina-2-one vengono sciol-
 ti in 30 ml di toluene anidro e fatti rifluire per 2 ore.

La miscela di reazione formata dal composto indicato nel ti-
 tolo ed ossido di trifenilfosfina, viene purificata con una
 breve cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo con
 diclorometano-etile acetato 97:3, per dare 0,250 g di acetos-
 simetil-2-acetossimetil-2-penem-3-carbossilato.

RMP (CDCl_3): 2.11 e 2.13 δ (due s, 2 CH_3CO), 3.49 δ (dd, $J_{\text{gem}} =$
 $=16.5$ Hz, $J_{\text{vic trans}} = 2$ Hz, C-6-H β), 3.86 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 16.5$ Hz, $J_{\text{vic cis}} = 3.8$ Hz, C-6-H α), 5.12 e
 5.45 δ (due d, $J_{\text{gem}} = 15.5$ Hz, $=\text{C}-\text{CH}_2$), 5.68 δ (dd,
 $J_{\text{vic}} = 3.8$ e 2 Hz, C-5-H), 5.87 δ (s, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{OCO}-$).

IR (CHCl_3): 1800 cm^{-1} β -lattame C=O
 1750-1725 cm^{-1} esteri C=O.

U.V. (EtOH): λ_{max} 325 nm.

MS : m/c 315.04108 (M^+) calcolato per $C_{12}H_{13}N_7O_7S$
315.04127.

UFFICIO BREVETTI

25 Southampton Buildings

LONDRA

Io, sottoscritto essendo un funzionario autorizzato dal Ministero del Commercio in conformità all'articolo 62(3) della legge sui Brevetti e Modelli "1907" a firmare e ad emettere certificati per conto del Capo Controllo Generale con la presente certifico che l'allegato è una copia autentica dei documenti come originariamente depositati con la domanda di brevetto qui identificata. -----

In testimonianza di ciò questo

giorno di 8 febbraio 1980

firmato illeggibile

LEGGE DEI BREVETTI 1977

20 settembre 1979

Modulo dei Brevetti N. 1/77
(Norme 6,16,19)

Il Controllore 1 9 7 9
Ufficio Brevetti 32591
25 Southampton Buildings
Londra WC2A 1AY

DOMANDA PER LA CONCESSIONE DI BREVETTO

LA CONCESSIONE DI BREVETTO E' RICHIESTA DAL SOTTOSCRITTO SUL
LA BASE DELLA PRESENTE DOMANDA

I Riferimento della Richiedente o dell'Agente
(per favore, inserire se disponibile) S.034. F.E.5/a

II Titolo dell'invenzione
AGENTI ANTIBATTERICI ED INIBITORI DI β -LATTAMASI

III Richiedente o Richiedenti (vedi nota 2)
Nome (primo o unico richiedente) FARMITALIA C. ERBA S.p.A.

Indirizzo Via Imbonati, 24 - MILANO - ITALIA

Nazionalità una società organizzata ed esistente in
conformità con le leggi italiane.

Nome (secondo richiedente, se più
di uno)

Indirizzo

Nazionalità

IV Inventore (v.nota 3) (a) ~~xxxxrichiedente(x)xx~~ ~~xxxxxx~~
~~xxxxxxxxxx(x)xxxxxx~~
(b) Si fornirà una dichiarazione
in merito al Modulo dei Bre-
vetti n. 7/77

V Autorizzazione dell'Agente SERJEANTS
(v. nota 4)

(II)

VI Indirizzo di servizio 25 the Crescent,
(v. nota 5) King Street,
Leicester
LE1 6RX

VII Dichiarazione di priorità (v. nota 6)

Paese	Data di deposito	N. di deposito
-------	------------------	----------------

VIII La Richiedente rivendica una data precedente alla Se
zione 8(3), 12(6), 15(4) o 37(4) (v. nota 7)

Domanda precedente o numero brevetto
e data di deposito

IX Elenco di Controllo (da riempire dal richiedente o agente)

A La domanda contiene il numero seguente di fogli

B La domanda depositata è corredata da:-

1	Richiesta	1	foglio(i)	1	Documento di priorità
2	Descrizione	15	foglio(i)	2	Traduzione documento
3	Rivendicazioni		foglio(i)		di priorità
4	Disegni	3	foglio(i)	3	Richiesta ricerche
5	Riassunto		foglio(i)	4	Dichiarazione d'inven- tore e diritto ad ap- plicare /
				5	Autorizzazione genera- le del 9 Giugno 1978

X Si suggerisce di corredare la figura n. _____
dei disegni (eventuale) al riassunto una volta pub-
blicato

XI Firma (v. nota 8) SERJEANTS
f.to Agenti brevettuali scelti.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

(IV)

ve essere indicata in VIII e nella stessa deve essere indicato il numero della domanda precedente o dell'eventuale brevetto concesso in merito.

8. L'agente può firmare solo se previamente autorizzato. Una autorizzazione esplicita firmata dal richiedente o dai richiedenti deve pervenire all'Ufficio Brevetti prima della scadenza di 3 mesi dalla data di deposito.

9. Si desidera richiamare l'attenzione dei richiedenti ad evitare la pubblicazione di invenzioni riguardanti qualsiasi articolo, materiale o dispositivo destinato o atto ad uso bellico (Leggi di Segreti Ufficiali del 1911 e 1920). Inoltre, dopo che una domanda di brevetto è stata depositata presso l'Ufficio Brevetti, il controllore si riserverà se la pubblicazione o la comunicazione dell'invenzione debba essere proibita o vincolata secondo la sezione 22 della Legge ed informerà il richiedente se tale proibizione è necessaria.

10. Si ricorda inoltre ai richiedenti residenti nel Regno Unito che secondo quanto indicato nella sezione 23 che le domande non possono essere depositate all'estero senza per messo scritto o salvo depositare una domanda non prima di sei settimane nel Regno Unito di un brevetto per la stessa invenzione e a meno che non sia stata data o ricevuta in tal senso nessuna comunicazione o pubblicazione di proibizione in tale senso.

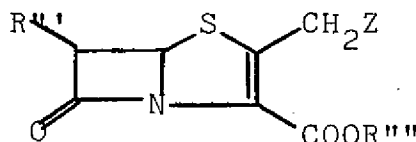
TITOLO

AGENTI ANTIBATTERICI ED INIBITORI DI β -LATTAMASI.

DESCRIZIONE

L'invenzione si riferisce a composti contenenti il β -lattame, a procedimenti per la loro preparazione ed a composizioni che li contengono.

L'invenzione fornisce acidi penem-carbossilici di formula generale I



in cui R''' rappresenta un atomo di idrogeno, un alchile inferiore, un gruppo 2,2,2-tricloroetile, benzile, p-nitrobenzile, p-metossibenzile, fenile, p-nitrofenile o benzidrile, oppure un residuo di cui è nota l'attivazione metabolica "in vivo" e che abbia favorevoli proprietà farmacocinetiche per esempio un gruppo acetossimetile, pivaloilossimetile o ftalidile oppure un gruppo di formula $-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ o $-\text{CH}_2\text{NHCOR}''''$;

Z rappresenta un atomo di idrogeno o alogeno, un gruppo ossidrilico, amino, carbamoilossi, mercapto o piridinio, oppure un gruppo di formula OR' , OCOR' , NHCOR' ed SR'' in cui sia R' che R'' rappresentano un alchile inferiore, un arile oppure un eterociclo ciascuno dei quali può essere sostituito oppure non sostituito; ed R''' rappresenta un alchile inferiore, un cicloalchile oppure un idrossialchile, la funzione alcolica del gruppo idrossialchile essendo libera o protetta.

Esempi di residui che R_3 può rappresentare, poichè di essi è nota l'attivazione metabolica "in vivo" ed hanno favorevoli proprietà farmacocinetiche, sono i gruppi acetossimetile, pivaloilossimetile e ftalidile ed i gruppi di formula

$$\begin{array}{c} \text{-CH-OCOOC}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{ e } \text{-CH}_2\text{NHCOR}''''.$$

R'' è preferibilmente un anello eterociclico a 5 o 6 membri, per esempio un gruppo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, 1-metil-tetrazol-5-ile, 1,2,3-triazol-5-ile o pirazinile.

Esempi di significati di R''' sono metile, etile, 1-idrossietile e 1-(p-nitrobenzilossicarbonilossi)-etile.

Questi composti possiedono un ampio spettro di attività antibatterica come pure un'attività β -lattamasi inibente.

Si deve osservare che la stereochimica dell'atomo C_5 dei composti di cui si tratta, come pure quella di tutti gli intermedi per la loro preparazione è la stessa che si ha nelle penicilline e cefalosporine naturali.

Sono pure compresi nell'ambito dell'invenzione sali farmaceuticamente accettabili di acidi penem-carbossilici di formula generale I, come per esempio di sodio, potassio, benzatina, procaina e sali simili formati di solito con penicilline e cefalosporine.

I composti secondo l'invenzione possono essere preparati da esteri di acido penicillanico S-ossido, opportunamente sostituiti dal gruppo R''' nella posizione 6. Questo sostituyente può essere introdotto secondo il procedimento di Di Ninno et al., J. Org. Chem. 42, 2960 (1977) partendo da 6,6-dibromo penicillinato di

metile. In alternativa il gruppo R'" può essere introdotto direttamente nella posizione 6 usando una base forte, come illustrato negli esempi seguenti.

L'estere 6-sostituito dell'acido penicillanico S-ossido (2) (R rappresenta un alchile) può essere riscaldato in un solvente inerte, come per esempio benzene o toluene, di solito ad una temperatura compresa tra 70°C e 140°C con un opportuno derivato acetilenico di formula generale $\text{XC}\equiv\text{CY}$ in cui X rappresenta un gruppo di formula CH_2Z nel quale Z ha il significato datogli in precedenza, ed Y rappresenta un atomo di idrogeno, un alchile inferiore o un gruppo ciano oppure un gruppo di formula COOR o CH_2Z dove R o Z hanno i significati sopra descritti. Il composto (3) può essere isomerizzato per mezzo di una base in (4) che può essere trasformato nel composto finale (1) secondo due diverse vie.

Nel primo modo, (4) può essere ozonizzato selettivamente sul legame doppio/isopropenile per dare (5, $\underline{n} = 1$), che può essere ridotto a (5, $\underline{n} = 0$) con opportuni agenti riducenti come per esempio fosforo tribromuro oppure sodio ioduro in cloruro di acetile e successivamente idrolizzato a (6, $\underline{n} = 0$) in blande condizioni basiche oppure su gel di silice.

La condensazione con un opportuno estere dell'acido gliossilico dà (7, $\underline{n} = 0$), che può essere trasformato nel cloroderivato (8, $\underline{n} = 0$) per mezzo di un agente clorurante come per esempio cloruro di tionile e piridina, e quindi nel fosforano (9, $\underline{n} = 0$).

Inoltre lo stesso gruppo di reazioni viene pure effettuato a partire dall'inatteso (6, $\underline{n} = 1$) che è stabile quando Y non è un forte gruppo elettronattrattore. Nel caso di (9, $\underline{n} = 0$), il composto può essere ozonizzato selettivamente come sale di fosfonio in condizioni acide per dare (11), che viene ciclizzato a (1), semplicemente riscaldandolo in un solvente inerte, come per esempio toluene, ad una temperatura compresa tra 50°C e 140°C.

Nel caso di (9, $\underline{n} = 1$), il composto deve essere ridotto a (10) e successivamente ozonizzato selettivamente a (11), che dà (1).

Nel secondo modo, il composto (4) può essere ridotto nelle solite condizioni a (12), che viene ozonizzato su entrambi i doppi legami per dare (13) e, dopo idrolisi, (14).

Seguendo lo stesso procedimento del modo precedente, la glicosilazione di (14) dà (15), che può essere trasformato nel cloroderivato (16) e quindi nel fosforano (11), che è un intermedio comune per entrambe le vie.

I numeri dei composti si riferiscono al diagramma di sintesi sottorappresentato. Questi procedimenti sono compresi nell'ambito dell'invenzione.

L'invenzione è illustrata dai seguenti esempi.

ESEMPIO 1

6-(1-idrossietil)-3-penicillanato di metile

Ad una soluzione di 2,2 g di penicillanato di metile in 30 ml di tetraidrofurano anidro, si aggiunge a -78°C e sotto azoto un leggero eccesso di litio diisopropilamide. Si gocciola un eccesso di acetaldeide e la miscela viene agitata per 5 minuti. La reazione viene poi fermata con una traccia di acido acetico; la miscela viene versata in acqua ed estratta con diclorometano. Gli strati organici vengono seccati su sodio solfato anidro ed evaporati sotto vuoto per dare 0,8 g del composto indicato nel titolo.

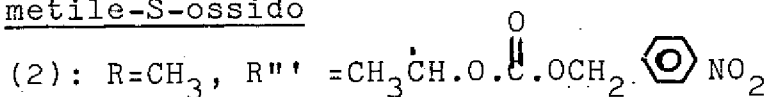
ESEMPIO 2

6-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-3-penicillanato di metile

1,2 g di 6-(1-idrossietil)-3-penicillanato di metile, preparati come descritto nell'esempio 1, vengono sciolti in 40 ml di tetraidrofurano, raffreddati a -78°C e trattati con un equivalente di litio butile. Vengono aggiunti alla miscela 1,2 equivalenti di p-nitrobenzilossicarbonil-cloruro. Dopo 30' a -78°C , la miscela di reazione viene lasciata a temperatura ambiente per 60 minuti, versata in acqua ed estratta con diclorometano. 1,4 g del composto indicato nel titolo vengono ottenuti dopo essiccamento su sodio solfato anidro ed evaporazione del solvente.

ESEMPIO 3

6-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-3-penicillanato di metile-S-ossido

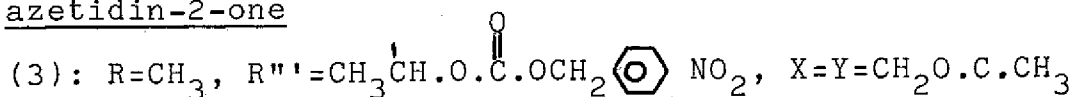


1,8 g di 6-1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil-3-penicillanato di metile, preparati come descritto nell'esempio 2, vengono sciolti in 50 ml di diclorometano e trattati a 0°C con 1,5 equivalenti di acido m-cloroperbenzoico.

La fase organica viene sbattuta con una soluzione satura di bicarbonato di sodio, estratta, seccata su solfato di sodio anidro ed evaporata: vengono ottenuti 1,4 g del solfossido atteso.

ESEMPIO 4

4A-(1-acetossimetil-3-acetossi-1-propenilsulfinil)-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(1-metossi-carbonil-2-metil-allil)-azetidin-2-one



Una soluzione di 2,0 g del composto preparato nell'esempio 3 e 2,4 di butindiole diacetato in 50 ml di toluene viene fatta rifluire per 24 ore. Il composto formato viene poi purificato per cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con diclorometano:etile acetato 9:1 in volume. Viene ottenuto 1,1 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 5

4β-(1-acetossimetil-3-acetossi-1-propenilsulfinil)-3-(1-
-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(1-metossicarbonil-2-
-metil-1-propenil)-azetidina-2-one

(4): $R=CH_3$, $R''=CH_3CH.O.\overset{O}{\parallel}C.OCH_2$  NO_2 , $X=Y=CH_2O.\overset{O}{\parallel}C.CH_3$

1.3 g del composto preparato nell'esempio 4 vengono sciolti in 80 ml di diclorometano. Si aggiungono 0,3 ml di trietilamina e la miscela viene lasciata a temperatura ambiente per 2 ore. Il composto indicato nel titolo viene ottenuto in forma pura con resa quantitativa evaporando il solvente.

ESEMPIO 6

4β-(1-acetossimetil-3-acetossi-1-propenilsulfinil)-3-(1-p-
-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-metossiossalil-azetidina-
-2-one

(5): $R=CH_3$, $R''=CH_3CH.O.\overset{O}{\parallel}C.OCH_2$  NO_2 , $X=Y=CH_2O.\overset{O}{\parallel}C.CH_3$,

n=1

Una soluzione di 1,1 g del composto preparato nell'esempio 5 in 100 ml di diclorometano viene raffreddata a -78°C. Si fa poi gorgogliare ozono in ossigeno attraverso la soluzione fino a comparsa di un colore blu. La soluzione viene sbattuta con una soluzione acquosa di sodio piro-solfito e seccata su sodio solfato anidro. 0.5 g del composto indicato nel titolo vengono ottenuti dopo evaporazione del solvente.

ESEMPIO 7

4β-(1-acetossimetil-3-acetossi-1-propeniltio)-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-metossiossalil-azetidina-2-one

(5): $R=CH_3$, $R''=CH_3CH.O.C(=O).OCH_2$  NO_2 , $X=Y=CH_2O.C(=O).CH_3$, $n=0$

Una soluzione di 0,8 g del composto preparato nell'esempio 6 in 15 ml di dimetilformamide anidro viene raffreddata a -20°C e si aggiungono 0,6 ml di fosforo tribromuro. La miscela di reazione viene diluita con acetato d'etile dopo 10 minuti e la vata due volte con una soluzione di sodio bicarbonato.

La fase organica viene essiccata su sodio solfato anidro ed il solvente viene quindi evaporato dando 0,4 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 8

4β-(1-acetossimetil-3-acetossi-1-propeniltio)-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-azetidina-2-one

(6): $R''=CH_3CH.O.C(=O).OCH_2$  NO_2 , $X=Y=CH_2O.C(=O).CH_3$, $n=0$

1,2 g del composto preparato nell'esempio 7 vengono sciolti in metanolo e 2 g di gel di silice vengono aggiunti alla soluzione. Dopo 60 minuti il materiale insolubile viene filtrato e la fase organica viene evaporata: una breve cromatografia su colonna fornisce 0,4 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 9

4β-(1-acetossimetil-3-acetossi-1-propeniltio)-3-(1-p-nitrobenzil-
ossicarbonilossietil)-1-(acetossimetilossicarbonil-1-idrossime-
til)-azetidin-2-one

(7): $R''' = \text{CH}_3\text{CH}(\text{O} \cdot \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \cdot \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, $R''' = \text{X} = \text{Y} = \text{CH}_2\text{O} \cdot \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \cdot \text{CH}_3$, $n=0$

0,6 g del composto preparato nell'esempio 8, sciolti in 30 ml di benzene, e 0,6 g di acetossimetilgliossilato (prepara to di fresco per ozonolisi di diacetossi-metil-fumarato), ven gono fatti rifluire insieme. La reazione viene completata do po due ore. Il prodotto di condensazione può essere usato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione.

ESEMPIO 10

4β-(1-acetossimetil-3-acetossi-1-propeniltio)-3-(1-p-nitro-
benzilossicarbonilossietil)-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-
-clorometil)-azetidin-2-one

(8): $R''' = \text{CH}_3\text{CH}(\text{O} \cdot \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \cdot \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, $R''' = \text{X} = \text{Y} = \text{CH}_2\text{O} \cdot \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \cdot \text{CH}_3$, $n=0$

0,5 g del composto preparato nell'esempio 9 vengono sciolti in 12 ml di tetraidrofurano anidro e raffreddati a 0°C.

1,1 equivalenti di piridina ed 1,1 equivalenti di cloruro di tionile vengono aggiunti e la miscela viene lasciata in agita zione per 10 minuti. Il materiale insolubile viene filtrato ed il solvente è evaporato a temperatura ambiente per dare il composto indicato nel titolo con resa quasi quantitativa. Il prodotto può essere usato senza ulteriore purificazione per lo stadio successivo.

ESEMPIO 11

4β-(1-acetossimetil-3-acetossi-1-propeniltio)-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil)-azetidin-2-one.

(9): $R''' = \text{CH}_3\text{CH}(\text{O} \cdot \text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)$, $R''' = \text{X} = \text{Y} = \text{CH}_2\text{O} \cdot \text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $n=0$

Una soluzione di 0,760g del composto preparato nell'esempio 10 in 10 ml di tetraidrofurano e 10 ml di diossano viene agitata per una notte a 50°C con 2 equivalenti di trifenilfosfina ed 1,1 equivalenti di piridina.

Il fosforano viene purificato per cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo con diclorometano: etile acetato 70:30 in volume. Vengono ottenuti 0,480 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 12

4β-acetilglicoloiltio)-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetil)-azetidin-2-one.

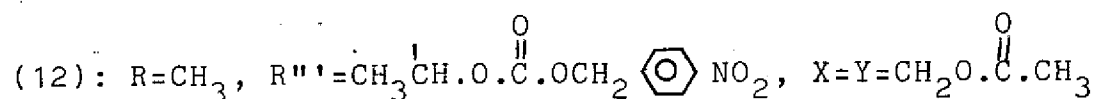
(11): $R''' = \text{CH}_3\text{CH}(\text{O} \cdot \text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)$, $R''' = \text{X} = \text{CH}_2\text{O} \cdot \text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$

0,45 g del composto preparato nell'esempio 11 vengono sciolti in 50 ml di diclorometano e raffreddati a -20°C.

Si aggiungono 30 ml di acido trifluoroacetico sciolti in diclorometano. Dopo alcuni minuti si fa gorgogliare ozono in ossigeno attraverso la soluzione fino a comparsa di un colore leggermente blu. La reazione viene fermata e vengono aggiunte alcune gocce di trimetilfosfito. La fase organica viene lavata con una soluzione satura di sodio bicarbonato e seccata su so dio solfato anidro: si ottengono 0,260 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 13

4β-(1-acetossimetil-3-acetossi-1-propeniltio)3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietyl)-1-(metossicarbonil-2-metil-1-propenil)-azetidina-2-one

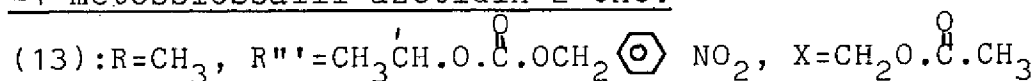


1,5 g del composto dell'esempio 5 vengono sciolti in 10 ml di dimetilformamide anidra e raffreddati a $-20^{\circ}C$.

Si aggiungono 0,8 ml di tribromuro di fosforo e la miscela viene agitata per 10 minuti. Essa viene poi diluita con etile acetato e lavata due volte con una soluzione satura di sodio bicarbonato. Lo strato organico viene essiccato su sodio solfato anidro e dopo evaporazione del solvente si ottengono 1,1 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 14

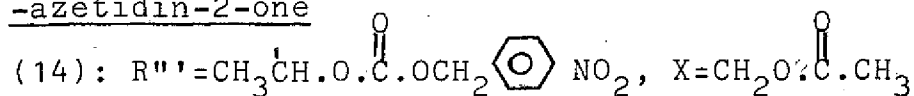
4β-acetilglicolilloiltio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietyl)-1-metossiossalil-azetidina-2-one.



1,4 g del composto preparato nell'esempio 13 sciolti in 120 ml di diclorometano vengono raffreddati a $-78^{\circ}C$. Si fa gorgogliare ozono in ossigeno attraverso la soluzione fino a comparsa di un colore blu. La soluzione viene sbattuta con una soluzione acquosa di sodio piosolfito e seccata su sodio solfato anidro. Per evaporazione del solvente si ottengono 0,8 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 15

4β-acetilglicoliloltilio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-
-azetidin-2-one

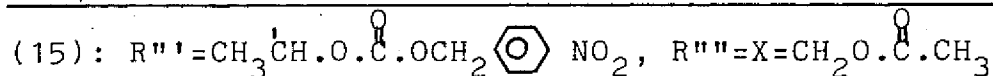


Si sciolgono in 50 ml di metanolo 0,800 g del composto preparato nell'esempio 14 e si aggiungono alcuni grammi di gel di silice. La miscela viene lasciata a temperatura ambiente per 60' e quindi il materiale insolubile viene filtrato.

Il filtrato, dopochè il solvente è stato allontanato per evaporazione, dà 0,300 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 16

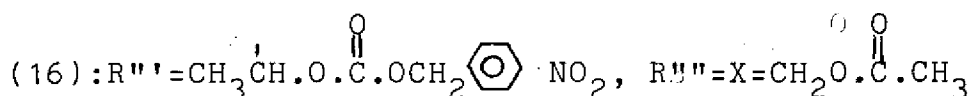
4β-acetilglicoliloltilio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-
-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-idrossimetil)-azetidin-2-one.



0,5 g del composto preparato nell'esempio 15 e 0,5 g di acetossimetilgliossilato in 30 ml di benzene vengono fatti rifluire fino a reazione completa (due ore). Il composto indicato nel titolo viene ottenuto e può essere usato per lo stadio successivo senza ulteriore purificazione.

ESEMPIO 17

4β-acetilglicoliloltilio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietil)-
-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-clorometil)-azetidin-2-one



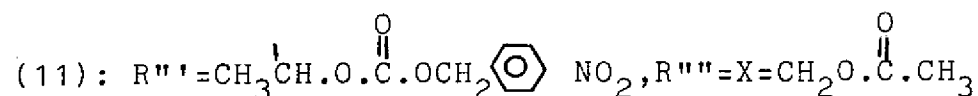
Si sciolgono 0,35 g del composto preparato nell'esempio 16

in 10 ml di tetraidrofurano anidro a 0°C.

Si aggiungono 1,1 equivalenti di piridina ed 1,1 equivalenti di cloruro di tionile e la miscela viene agitata per 10 minuti. Il precipitato viene filtrato ed il filtrato, dopo evaporazione del solvente, dà il composto indicato nel titolo con resa quantitativa. Il prodotto grezzo viene usato come tale per il passaggio successivo.

ESEMPIO 18

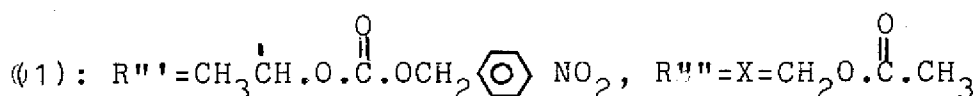
4β-acetilglicoliloltilio-3-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietyl)-
-1-(1-acetossimetilossicarbonil-1-trifenilfosforanilidenemetyl)-
-azetidin-2-one.



0,400 g del composto preparato nell'esempio 17 vengono sciolti in 20 ml di una miscela 1:1 in volume di tetraidrofurano e diossano; si aggiungono 2 equivalenti di trifenilfosfina ed 1,1 equivalenti di piridina e la miscela viene agitata per una notte a 50°C. Viene ottenuto il composto indicato nel titolo e viene purificato per cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo con diclorometano: etile acetato 70:30 in volume. Vengono ottenuti 0,280 g del fosforano.

ESEMPIO 19

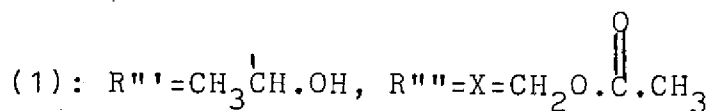
(5R)-Acetossimetil-6-(1-p-nitrobenzilossicarbonilossietyl)-
-2-acetossimetil-2-penem-3-carbossilato.



0,210 g del composto preparato nell'esempio 12 o nell'esempio 18 vengono sciolti in 7 ml di toluene e la soluzione viene fatta rifluire per due ore. Per purificazione con una breve cromatografia su colonna, eluendo con diclorometano: etile acetato 95:5 in volume si ottengono 0,050 g del composto indicato nel titolo.

ESEMPIO 20

(5R)-acetossimetil-6-(1-idrossimetil)-2-acetossimetil-2-penem-
-3-carbossilato.



0,060 g del composto preparato nell'esempio 19 vengono versati in una miscela di acqua:etanolo:ortofosfato bipotassico monoacido ed idrogenolizzati con palladio su carbone al 10%. Una veloce purificazione per cromatografia su colonna di gel di silice da 0,015 g del composto indicato nel titolo.

