

406861



P.- 52.100

25.104-677

"Relay Compounds 11"

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: C07D//C07G

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE AZETIDIN-2-ONAS"

(Clase Internacional C07d)

30.10.72

- 1 -

406861



Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de nuevos compuestos intermedios o transmisores semisintéticos, utilizables en la producción de cefalosporinas, penicilinas y compuestos antibióticos de beta-lactama relacionados.

La primera síntesis total de un antibiótico de cefalosporina fué conseguida por R.B. Woodward (J.A.C.S. 1966, 88, (4), 852) a partir de L(+)-cisteína, y procediendo a través de aproximadamente ocho operaciones sintéticas hasta una beta-lactama (i) que era entonces convertida en un cefem (iii) por la siguiente secuencia de reacción

15

20

25

30.10.72

406861



1972

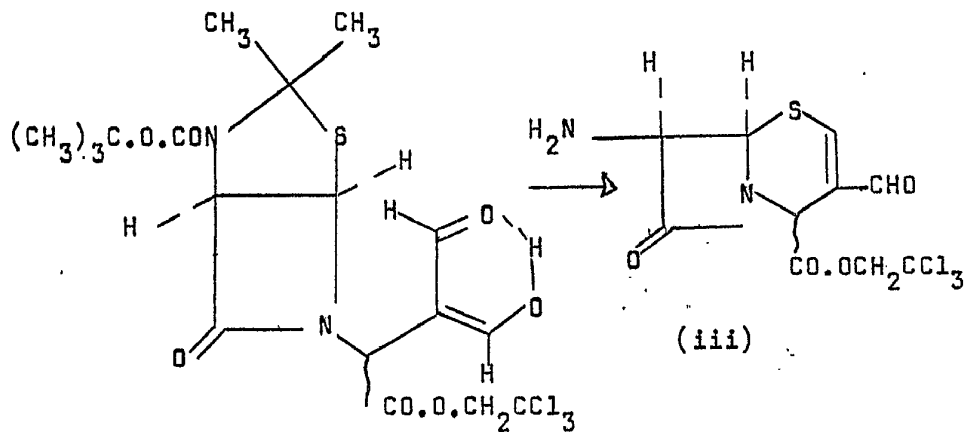
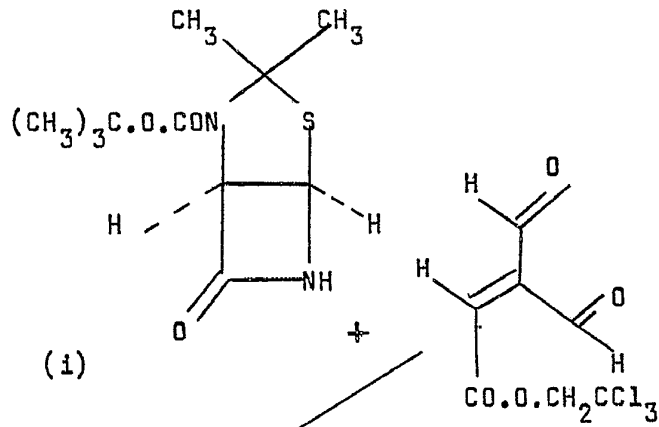
5

10

15

20

25



30.10.72

406861



El compuesto (i) constituye pues un compues
to valioso intermedio en la preparación de cefalospori-
nas y otros antibióticos de beta-lactama; por reacción
con un reactivo de aldehído análogo es también posible
5 convertir (i) en una penicilina, y se observará que de
este modo pueden producirse penicilinas que tienen sus-
titución variable en el anillo de 5 miembros. De modo
similar, sustituyendo el reactivo de 3,3-diformilacri-
lato de 2,2,2-tricloroetilo por compuestos alternativos
10 adecuadamente sustituidos, puede prepararse una serie
de análogos de cefalosporina.

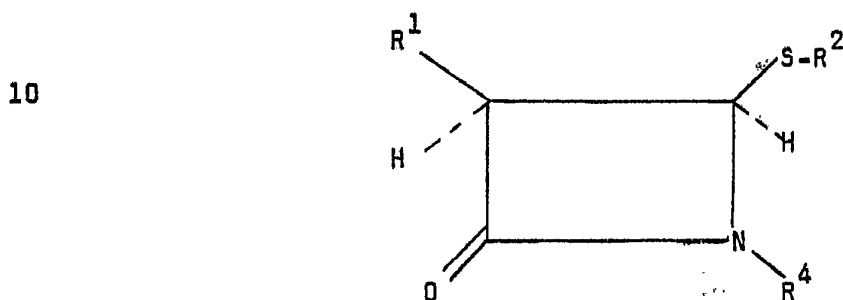
R. B. Woodward partió de L(+)-cisteína con
el fin de conseguir una síntesis total. No obstante, es
te material es relativamente caro y, aún más significa-
15 tivamente, su conversión en una beta-lactama de la con-
figuración estereoquímica necesaria requiere un control
extremadamente cuidadoso de la estereoquímica en varios
puntos. Se ha encontrado ahora en la invención que pue-
den producirse a partir de penicilinas compuestos inter
20 medios muy similares al compuesto (i) de Woodward; esta
conversión tiene lugar más fácilmente en menor número
de etapas que la producción de (i) a partir de L-(+)-cis-
teína, y tiene la ventaja de partir de una beta-lactama
de la configuración estérica requerida. Además, las peni
25 cilinas, particularmente las penicilinas G y V, son en

406861



general más baratas de producir, por ej. por fermentación, que la L(+)-cisteína.

En las Patentes Belgas nos. 770726, 770727, 770728, 770729, 770730 y 770731, de los mismos autores, se ha descrito la producción, a partir de penicilinas, de compuestos que pueden representarse por la fórmula:

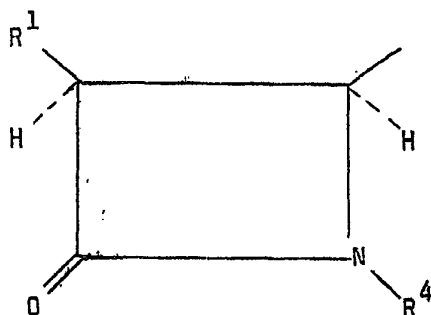


donde R^1 es un grupo amínico o un grupo amínico bloqueado, incluyendo en particular grupos NH_2 , COR que son cadenas laterales presentes en las penicilinas en la posición 6; R^2 es un grupo acilo (incluyendo un grupo sulfonilo, sulfinilo o fosforilo), un grupo alifático, aralifático o aromático, o un grupo $-S-R^3$, donde R^3 es, o bien el radical de un nucleófilo de azufre tiofílico o un grupo de la fórmula

25

30.10.72

406861



5

ó R^1 y R^2 , juntamente con el átomo de zulfra, forman un grupo $-N=C-S-$, donde R es el radical de un grupo

10

acilo $RCO-$, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, aromático, aralifático o acilo.

15

Los compuestos de la fórmula I poseen la estructura de anillo de beta-lactama de las penicilinas de las que se derivaron, con la misma configuración estérica. Son, por tanto, compuestos intermedios muy adecuados para la producción de posteriores penams y los cefams relacionados que tienen esta estructura de beta-lactama en común, mientras que la síntesis de Woodward requería un control muy cuidadoso para conseguir una configuración adecuada de beta-lactama como se ha indicado anteriormente.

20

25

Los compuestos de la fórmula I en los que R^1 y R^2 forman, juntamente con el átomo de azufre, un grupo $-N=C-S-$ son obtenidos por "captación" interna del

30.10.72

- 6 -

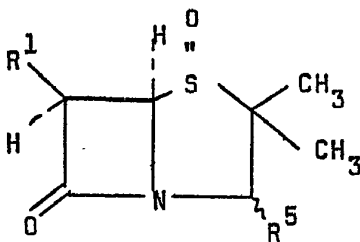
406861



átomo de azufre de la penicilina por el grupo de carbonilo del grupo de 6-acilamino durante la escisión. Los compuestos en los que R^1 y R^2 constituyen grupos separados provienen de la "captación" externa del átomo de azufre durante la escisión.

La presente invención se refiere a la preparación de compuestos intermedios relacionados por "captación" externa, efectuándose esto por sustitución nucleofílica sobre el átomo de azufre por un compuesto que contiene un enlace carbono-carbono múltiple.

Así, es posible preparar azetidín-2-onas útiles que tienen en la posición 4 un grupo alifático, unido por S, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido, que tiene al menos 2 átomos de carbono y en la posición 3 un grupo amínico o grupo amínico bloqueado, por escisión de un 1-óxido de penicilina de fórmula II



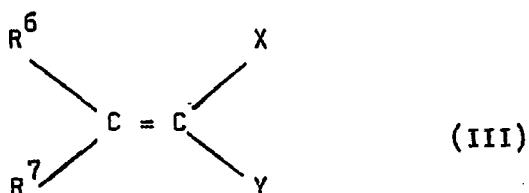
II

20

25



donde R^1 es un grupo amínico o un grupo amínico bloquea
do, y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o
amínico, un grupo hidroxilo o amínico protegidos, un
grupo carboxilo o grupo carboxilo bloqueado, o un grupo
5 alifático, aromático, aralifático o acilo, en presencia
de un compuesto que contiene un enlace múltiple carbono-
carbono nucleofílico que no forma parte de un anillo.
Estos compuestos incluyen típicamente compuestos de la
fórmula III



donde X es un grupo donador de electrones; Y es un gru
po como se ha definido para X, un átomo de hidrógeno o
un grupo de aril hidrocarbilo, ó X e Y forman, conjunta
20 mente con el átomo de carbono al que están unidos, un
anillo heterocíclico; y R^6 y R^7 , que pueden ser iguales
o diferentes, son individualmente un átomo de hidrógeno
o un grupo alifático, cicloalifático, aromático o arali
fático, o un grupo como se ha definido para X, ó R^7 e Y
25 constituyen un enlace carbono-carbono.

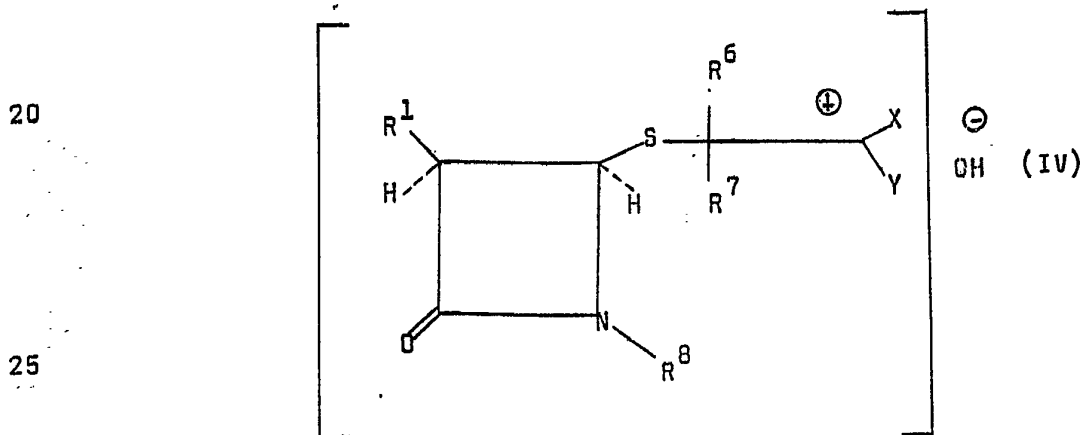
406861

-4



En vista de las propiedades nucleofílicas inherentes de los enlaces múltiples carbono-carbono, también es posible escindir l-óxidos de penicilina de la fórmula II en presencia de compuestos de la fórmula III en los que X es un radical que no tiene propiedades donadoras de electrones, Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula III en los que X representa un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, cicloalifático, aralifático o de aril hidrocarbilo, o en los que X e Y forman conjuntamente un anillo carbocíclico, pueden usarse para efectuar la captación del átomo de azufre de la penicilina.

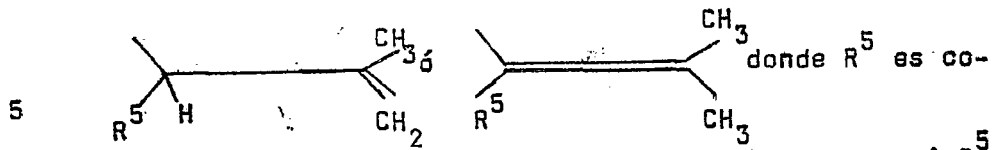
En general, el producto inicial de la reacción puede representarse como un compuesto intermedio transitorio de la fórmula IV



30.10.72

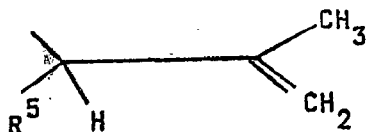


donde R^1 , R^6 , R^7 , X e Y son como se han definido anteriormente, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo



mo se ha definido anteriormente, excepto en que si R^5 en el material de partida es un grupo amino o hidroxilo libre, el grupo R^8 en el ión de carbonio del compuesto de la fórmula IV se elimina espontáneamente produciendo un compuesto en el que R^8 es un átomo de hidrógeno.

10 Cuando R^5 en la fórmula II es distinto de un grupo hidroxilo o amino libre, siendo, por ejemplo, un grupo acilamino tal como un uretano, un grupo hidroxilo esterificado, un grupo carboxilo o un grupo carboxilo esterificado, entonces el grupo R^8 en el producto inicial de la fórmula IV tiene normalmente la fórmula



20 Cuando R^5 es un grupo carboxilo o un grupo carboxilo esterificado, este grupo de isopropilideno puede ser convertido fácilmente, si se desea, en un

25 grupo de isopropenilo de la fórmula

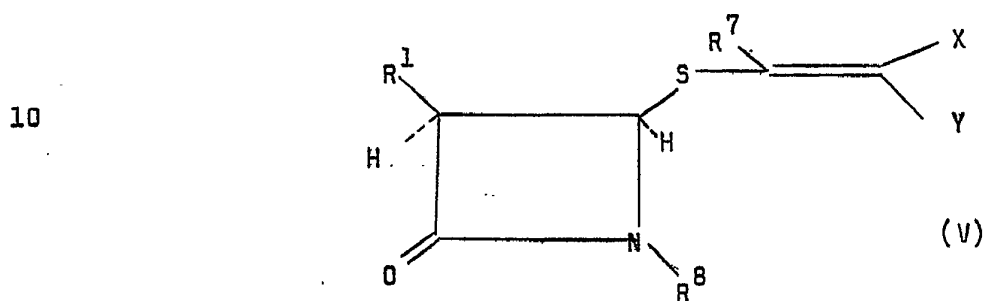
406861

-4



por ejemplo por tratamiento con una base, o puede formarse espontáneamente.

Cuando el grupo R^6 en la fórmula IV es un átomo de hidrógeno, el compuesto de la fórmula IV puede reaccionar posteriormente por eliminación de un proton, produciendo un compuesto de la fórmula V



15 siendo los símbolos tal como se han definido anteriormente.

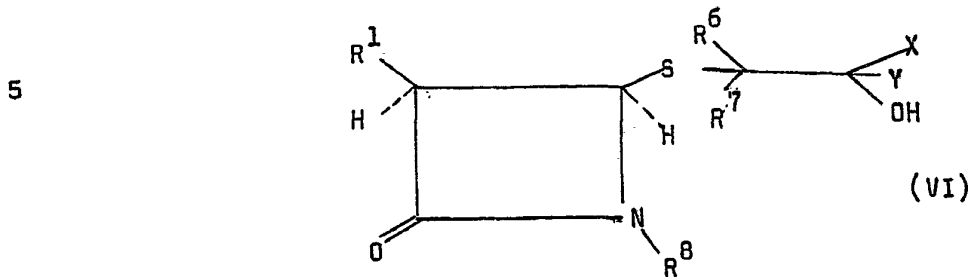
Se observará que el reactivo no saturado III y el producto de la fórmula V pueden existir en las formas cis o trans, o en forma de mezclas de éstas.

20 Alternativamente, cuando R^6 y R^7 comprenden átomos de hidrógeno o grupos orgánicos, es decir R^7 e Y no constituyen conjuntamente un enlace carbono-carbono, y particularmente cuando los grupos X y/o Y tienden a estabilizar el ión carbonio del compuesto de

25 la fórmula IV, el ión puede reaccionar con un ión de hi



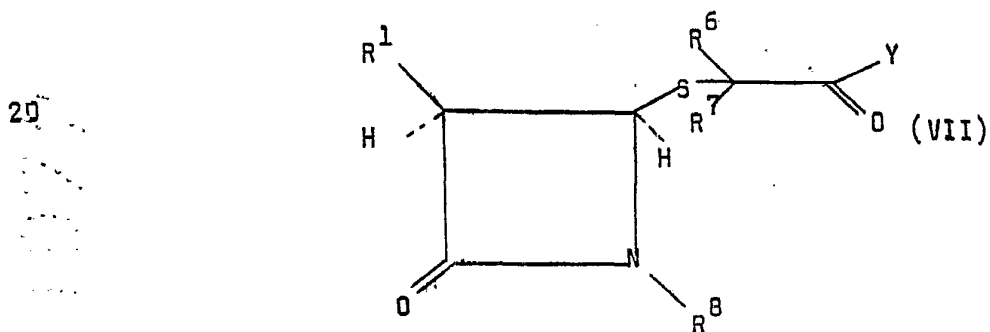
dróxido que se deriva de la escisión de la penicilina,
produciendo un compuesto de la fórmula VI



10

compuesto que frecuentemente experimenta (particular-
mente cuando Y es otro grupo donador de electrones tal
como un grupo éter) una re-estructuración subsiguiente
y eliminación de una especie XH, produciendo un deriva
do de carbonilo de la fórmula VII

15



25

30.10.72

2-2-70
406861



siendo los símbolos de cada fórmula como se han definido anteriormente.

5 Los compuestos de la fórmula VII en los que R^6 es un átomo de hidrógeno pueden experimentar una posterior re-reestructuración, particularmente si Y es también un átomo de hidrógeno, con ataque del grupo carbonilo de la cadena lateral en el átomo de nitrógeno de la beta-lactama, lo que da como resultado la formación de una carbinolamina cíclica.

10 Cuando este grupo carbonilo reactivo llega a formarse, el grupo R^1 en los compuestos de la fórmula VII preferiblemente no contiene átomos de hidrógeno sustituibles; de otro modo puede haber una reacción entre R^1 y la cadena lateral unida por S. Así pues, es
15 indeseable que haya ninguna agrupación -NH- en el grupo R^1 .

20 En las fórmulas anteriores R^1 es un grupo amínico "bloqueado". Tal como se usa en esta Memoria, la expresión "bloqueado" significa que el grupo aludido lleva al menos un sustituyente y ya no es un grupo amino, carboxilo o hidroxilo libre. La expresión "protegido", tal como se usa en esta Memoria, significa que el grupo aludido lleva al menos un sustituyente que puede extraerse selectivamente sin daño indebido al resto
25 de la molécula, por ej. por hidrolisis, hidrogenolisis

406861

-4 NO



o reducción.

Así pues, R¹ puede ser un grupo amino protegido, y puede ser convenientemente uno de los grupos indicados en la tabla siguiente.

5	Tipo	Ejemplo	Nombre usual y comp. análogos, etc.
	Uretano	$\begin{array}{c} \\ \text{HNCOCH}_2\text{Ph} \\ \\ \text{O} \end{array}$	Benciloxicarbonilo p-metoxilo
10	Uretano	$\begin{array}{c} \\ \text{HNCO}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	terc-butoxicarbonilo
	Uretano	$\begin{array}{c} \\ \text{HNCOCHPh}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	Difenilmetoxicarbonilo
	Uretano	$\begin{array}{c} \\ \text{HNCO}-(1\text{-adamantilo}) \\ \\ \text{O} \end{array}$	1-adamantiloxicarbonilo
15	Arimetilamino	$\begin{array}{c} \\ \text{HN}(\text{CPh}_3) \\ + \end{array}$	Tritilo
	-Onio	NH_3	
20	Uretano	$\begin{array}{c} \\ \text{HN}\cdot\text{CO}\cdot\text{OCH}_2\text{CCl}_3 \end{array}$	beta, beta, beta-tricloroetoxicarbonilo

25

30.10.72

406861

-4 NOV



R^1 puede ser también un grupo NHCOR, donde R puede definirse en general como hidrógeno o un grupo orgánico que preferiblemente contiene 1-20 átomos de carbono. Estos grupos están usualmente presentes en los antibióticos de penicilina y cefalosporina.

En general, las clases principales siguientes son especialmente adecuadas para el grupo acilo RCO:

(i) $R^u C_n H_{2n} -CO$, donde R^u es arilo (carbocíclico o heterocíclico), cicloalcoholo, arilo sustituido, cicloalcoholo sustituido, ciclohexenilo opcionalmente sustituido, ciclohexadienilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico no aromático o mesoiónico, y n es un número entero de 1-4. Los ejemplos de este grupo incluyen el fenilacetilo; fenilacetilo sustituido, por ej. fluorofenilacetilo, nitrofenilacetilo, aminofenilacetilo, acetoxifenilacetilo, metoxifenilacetilo, metilfenilacetilo ó hidroxifenilacetilo; N,N-bis(2-cloroetil)aminofenilpropinilo; tienil-2- y -3-acetilo; 4-isoxazolilo y 4-isoxazolilacetilo sustituido; piridilacetilo; tetrazolilacetilo o un grupo siduonaacetilo. El grupo de 4-isoxazolilo sustituido puede ser un grupo 3-aril-5-metil isoxazol-4-ilo, siendo el grupo arilo, por ej. fenilo o halofenilo, por ej. cloro- o bromofenilo. Un grupo acilo de este tipo es el 3-o-clorofenil-5-metilsoxazol-4-il-acetilo.

(ii) $C_n H_{2n+1} CO-$, donde n es un número entero

406861



de 1 a 7. El grupo de alcohol puede ser recto o ramificado y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre, o sustituido por, por ej. un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo hidroxilo o un grupo carboxicarbonilo (-CO.COOH). Los ejemplos de estos grupos incluyen los grupos cianoacetilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, butiltioacetilo, cloroacetilo y tricloroacetilo.

(iii) $C_n H_{2n-1} CO-$ donde n es un número entero de 2 a 7. El grupo de alqueno puede ser recto o ramificado y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre. Un ejemplo de este grupo es el aliltioacetilo.

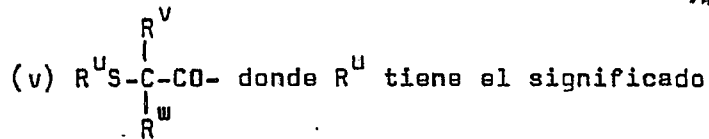
(iv) $R^U \begin{array}{c} | \\ R^V \\ | \\ R^W \end{array} CO-$ donde R^U tiene el significado

definido en (i), y además puede ser bencilo, y R^V y R^W , que pueden ser iguales o diferentes, representan individualmente hidrógeno, fenilo, bencilo, fenetilo o alcohol inferior. Los ejemplos de estos grupos incluyen el fenoxiacetilo, 2-fenoxi-2-fenilacetilo, 2-fenoxipropionilo, 2-fenoxibutirilo, 2-metil-2-fenoxipropionilo, p-cresoxiacetilo y p-metiltiofenoxiacetilo.

25

30.10.72

406861



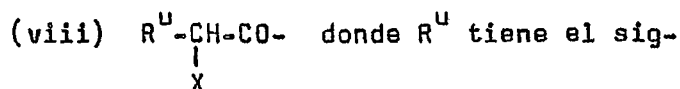
5 definido en (i) y, además, puede ser bencilo, y R^V y R^W tienen los significados definidos en (iv). Los ejemplos de estos grupos incluyen el S-feniltioacetilo, S-clorofeniltioacetilo, S-fluorofeniltioacetilo, piridiltioacetilo, y S-benciltioacetilo.

10 (vi) $R^U Z(CH_2)_m CO-$ donde R^U tiene el significado definido en (i), y, además, puede ser bencilo, Z es un átomo de oxígeno o azufre y m es un número entero de 2 a 5. Un ejemplo de este grupo es el S-benciltiopropionilo.

15 (vii) $R^U CO-$ donde R^U tiene el significado definido en (i). Los ejemplos de estos grupos incluyen el benzoilo, benzoilo sustituido (por ej. aminobenzoilo), 4-isoxazolil- y 4-isoxazolilcarbonilo sustituido, ciclo-
20 pentanocarbonilo, sidnonacarbonilo, naftoilo y naftoilo sustituido (por ej. 2-etoxinaftoilo), quinoxalinilcarbonilo y quinoxalinilcarbonilo sustituido (por ej. 3-carboxi-2-quinoxalinilcarbonilo). Otros sustituyentes posibles del benzoilo incluyen alcoholo, alcoxilo, fenilo, fenilo sustituido por carboxilo, alcoholamido, cicloalcoholamido, alilamido, fenil-alcoholo inferior-amido,
25 morfolinocarbonilo, pirrolidinocarbonilo, piperidinocar



bonilo, tetrahidropiridino, furfurilamido o N-alcohol-
 -N-anilino, o derivados de los mismos, y estos sustituyentes pueden estar en las posiciones 2- 6 2- y 6-. Son
 ejemplos de estos grupos benzoilo sustituidos el 2,6-
 5 -dimetoxibenzoilo, 2-metilamidobenzoilo y 2-carboxibenzoilo. Si el grupo R^U representa un grupo 4-isoxazolilo sustituido, los sustituyentes pueden ser como se ha
 indicado anteriormente en (i). Son ejemplos de estos
 grupos de 4-isoxazolilo el 3-fenil-5-metil-isoxazol-4-
 10 -il carbonilo, 3-o-clorofenil-5-metil isoxazol-4-il
 carbonilo, y 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-isoxazol-4-
 -il carbonilo.



15 nificado definido en (i) y X es un grupo amino, amino
 sustituido (por ej. acilamido o un grupo obtenido ha-
 ciendo reaccionar el grupo alfa-amino-acilamido de la
 cadena lateral en posición 6 con un aldehido o cetona,
 por ej. acetona, metiletilcetona o acetoacetato de etil-
 20 lo), hidroxilo, carboxilo, carboxilo esterificado, tria-
 zolilo, tetrazolilo, ciano, halógeno, aciloxilo (por ej.
 formiloxilo o alcanoiloxilo inferior) o hidroxilo este-
 rificado. Son ejemplos de estos grupos de acilo el al-
 fa-aminofenilacetilo y el alfa-carboxifenilacetilo.

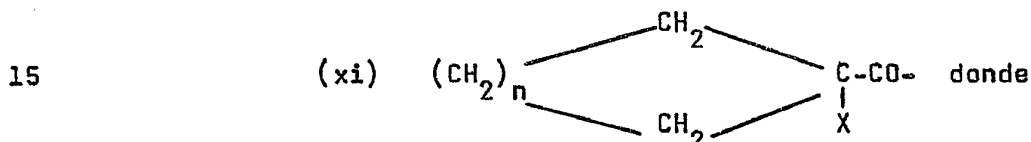
25

406861



5 pueden ser iguales o diferentes, pueden representar in
 dividualmente alcoholo inferior, fenilo o fenilo susti
 tuído. R^X puede ser también hidrógeno. Un ejemplo de
 este grupo de acilo es el trifenilmetilcarbonilo.

10 (x) $R^U - NH - \overset{\overset{O}{||}}{C} -$ donde R^U tiene el signifi-
 cado definido en (i) y además puede ser hidrógeno, alco
 hilo inferior o alcoholo inferior sustituido por halóge
 no. Un ejemplo de este grupo es el $Cl(CH_2)_2NHCO$.



X tiene el significado definido en (viii) anteriormente
 y n es un número entero de 1 a 4. Un ejemplo de este gru
 20 po de acilo es el 1-aminociclohexanocarbonilo.

(xii) Amino acilo, por ejemplo $R^W CH(NH_2)$.
 $(CH_2)_n CO$, donde n es un número entero de 1 a 10, ó
 $NH_2 - C_n H_{2n} - Ar(CH_2)_m CO$, donde m es cero o un número entero
 de 1 a 10, y n es 0, 1 ó 2, R^W es un átomo de hidrógeno
 25 o un grupo alcoholo, aralcoholo o carboxilo, ó un grupo

406861



como se ha definido para R^U anteriormente, y Ar es un grupo de arileno, por ej. p-fenileno o 1,4-naftileno. Se describen ejemplos de estos grupos en la Memoria descriptiva de la Patente Británica Nº 1.054.806. Un
5 grupo de este tipo es el grupo p-aminofenilacetilo. Otros grupos de acilo de este tipo incluyen los, por ej. aminoadipoilo, derivados de aminoácidos naturales y sus derivados, por ej. N-benzoil-delta-aminoadipoilo ó N-cloroacetil-delta-aminoadipoilo.

10 (xiii) Grupos de glioxililo sustituidos de la fórmula $R^Y.CO.CO-$, donde R^Y es un grupo alifático, aralifático o aromático, por ej. un grupo tienilo, un grupo fenilo, o un grupo fenilo mono- di- o trisustituido, siendo los sustituyentes, por ejemplo, uno o
15 más átomos de halógeno (F, Cl, Br ó I), grupos metoxilo, grupos metilo o grupos amino, o un anillo de bence no condensado. Están también incluidos en este grupo los derivados de alfa-carbonilo de los grupos de glioxililo sustituidos anteriores, formados por ejemplo
20 con hidroxilamina, semicarbazida, tiosemicarbazida, isoniazida o hidrazina.

Los grupos protectores de amina preferidos son los grupos de hidrocarbiloxicarbonilo (en los que el grupo amino forma parte de un uretano), y en
25 particular los grupos de alcoxicarbonilo tales como

406861



el metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y, los más preferibles, los grupos de terc-butoxicarbonilo, que pueden llevar sustituyentes tales como átomos de halógeno, como en el grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, así como los grupos aralcoxicarbonilo tales como los grupos benciloxi-
5 carbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo y difenilmetoxicarbonilo. Son también ventajosos los grupos de cicloalcoxicarbonilo, especialmente el grupo adamantiloxicarbonilo. El grupo p-nitrobenciloxicarbonilo, que puede ser
10 extraído selectivamente por reducción, por ej. hidrogenolisis, es útil también. Las penicilinas iniciales que llevan grupos protectores de este tipo pueden prepararse a partir de 6-aminopenams por métodos convencionales, por ejemplo por reacción con un éster halofórmico apropiado.
15

Es posible también que el grupo amino lleve dos sustituyentes de acilo que, si se desea, pueden derivarse de un ácido dicarboxílico, como por ejemplo en el grupo ftaloilo.

20 El grupo R^5 es, ventajosamente, un grupo hidroxilo; un grupo hidroxilo esterificado o eterificado; un grupo acilamino, por ej. un grupo uretano; un grupo carboxilo o un grupo carboxilo esterificado.

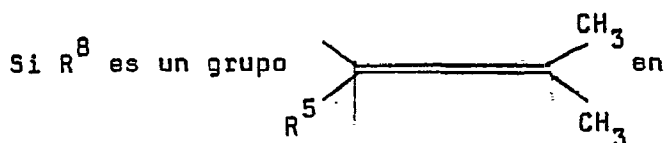
25 Cuando R^5 es un grupo hidroxilo esterificado o eterificado, o incluye este grupo por ej. en ure-



tanos o grupos carboxilo esterificados, el grupo unido por O es, preferiblemente, escindido fácilmente a hidroxilo, por ejemplo por hidrólisis suave ácida, básica o enzimática, reducción o hidrogenolisis, para

5 permitir la extracción de toda la cadena sobre el nitrógeno de beta-lactama. Estos grupos extraíbles incluyen, en particular, los grupos tetrahidropirani-
 xilo, 4-metoxi tetrahidropirani-oxilo, di-(2-cloroeto-
 xi)metoxilo, difenilmetoxilo, carbobenzoxilo o trifluo-
 10 roacetoxilo. Si R^5 es un grupo uretano, el radical terminal de alcohol fenol es preferiblemente uno que se escinda fácilmente por hidrolisis ácida, básica o enzi-
 mática, reducción o hidrogenolisis. Estos radicales de alcohol incluyen, en particular, grupos de 2-halo-alco-
 15 hilo inferior, que preferiblemente llevan más de un átomo de halógeno, por ejemplo un grupo 2,2,2-tricloro-
 toxilo ó 2,2,2-tricloro-1-metil-etoxilo, ó un grupo 2,2,2-tribromoetoxilo, o un grupo 2-yodoetoxilo ó 2-bro-
 20 mostoxilo. Estos grupos pueden extraerse fácilmente por reducción. El radical de alcohol puede ser también un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo que puede ser extraído por hidrólisis.

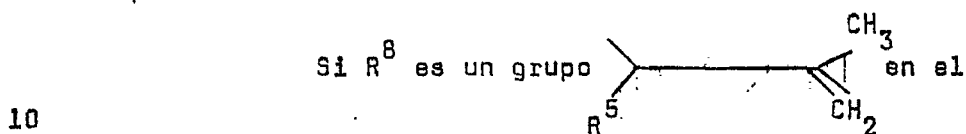
25



406861



el que R^5 es un grupo aceptor de electrones, particularmente un grupo carboxilo o carboxilo esterificado, el grupo R^8 puede convertirse en un derivado de pirazolina por reacción con un reactivo diazoico N_2CHR^9 , donde R^9 es un grupo alifático, aromático o aralifático, y esta cadena lateral resultante puede extraerse por reducción, por ejemplo con zinc y ácido acético.



que R^5 es un grupo aceptor de electrones, éste puede convertirse fácilmente en la forma Δ^2 anterior por tratamiento con una base.

15 El grupo X en el compuesto de la fórmula III puede ser, por ejemplo, una función de oxígeno, nitrógeno o azufre o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo.

20 Las funciones oxigenadas adecuadas incluyen los grupos hidroxilo, grupos hidroxilo bloqueado tales como hidroxilo esterificado alifático, aromático y aralifático, grupos hidroxilo esterificados y grupos estanniloxilo y sililoxilo, que ventajosamente contienen 1 a 20 átomos de carbono. Así pues, las porciones de hidrocarburo de estos grupos pueden ser, por ejemplo, grupos alcohilo, que pueden contener por ejemplo

25

406861



1 a 6 átomos de carbono, por ej. grupos metilo, etilo y butilo, grupos aralcohilo, que son preferiblemente grupos monocíclicos que tienen 1 a 6 átomos de carbono en la parte de alcoholo, por ej. grupos bencilo, fenetilo y fenilpropilo, o grupos arilo monocíclicos, por ejemplo grupos fenilo o grupos fenilo sustituidos. Las funciones oxigenadas preferidas incluyen los grupos etoxilo, isobutiloxilo y benciloxilo.

Las funciones de azufre adecuadas incluyen los análogos de azufre de las funciones oxigenadas descritas anteriormente, y las funciones nitrogenadas adecuadas incluyen grupos amino, que preferiblemente son di sustituidos y débilmente básicos, que llevan, por ejemplo grupos N-alifáticos, aralifáticos, cicloalifáticos o aromáticos por ejemplo como se ha definido anteriormente para las funciones de O y de S.

Si los grupos Y, R⁶ y R⁷ son distintos de hidrógeno, éstos pueden ser grupos alifáticos, aralifáticos o aromáticos que contienen, ventajosamente de 1 a 20 átomos de carbono. Así, pueden ser, por ejemplo, como se han definido más específicamente para los grupos hidrocarbilo en las funciones de O, S y N descritas anteriormente.

Los grupos Y, R⁶ y R⁷ pueden llevar, ventajosamente, una función sobrante como sustituyente, con

406861

-4



el fin de favorecer la ciclación con el átomo de nitrógeno de la beta-lactama, o con un grupo unido al mismo, para formar una estructura policíclica tal como una estructura de cefam, cefem, o penam. Estas funciones incluyen grupos éster reactivos tales como átomos de halógeno, por ej. átomos de cloro, bromo ó yodo, y grupos sulfonilo alifáticos o aromáticos, por ej. grupos mesiloxilo o tosiloxilo. Otros sustituyentes posibles incluyen los grupos carboxilo y grupos carboxilo esterificados, por ej. grupos etoxicarbonilo.

La ciclación puede favorecerse también por introducción de un grupo o enlace reactivo en un compuesto de la fórmula V ó VI como reacción subsiguiente.

La reacción del 1-óxido de penicilina y el compuesto de la fórmula III es efectuada convenientemente a una temperatura en el intervalo de 50°C a 140°C, y ventajosamente 70°C-100°C, para facilitar la escisión en el átomo de azufre de la penicilina. Se prefiere una temperatura de reacción de aproximadamente 80°C.

La reacción es efectuada preferiblemente en condiciones neutras, aunque en ciertos casos pequeñas cantidades de ácido pueden tender a acelerar el proceso. Para este fin puede usarse convenientemente un catalizador ácido insoluble, por ejemplo bromuro de aluminio, o una resina ácida cambiadora de iones. Se cree



que el ácido ayuda a la escisión en el átomo de azufre de la penicilina debilitando el enlace S-O del grupo sulfóxido por protonación o formación de complejo.

5 El compuesto de la fórmula III puede actuar por sí mismo como disolvente, o puede ser diluído con un disolvente, por ej. un disolvente de hidrocarburo tal como benceno, un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como el tetracloruro de carbono o el dicloruro de etileno, un éter cíclico tal como di-
10 xano o tetrahydrofurano, o un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo. La reacción ha de efectuarse en general en ausencia sustancial de un disolvente prático.

Los compuestos de las fórmulas V, VI y
15 VII son nuevos, y constituyen una característica de la invención. Los compuestos son intermedios valiosos en la síntesis de estructuras policíclicas que contienen un grupo de beta-lactama. Como se ha indicado anteriormente, la ciclación puede favorecerse por medio
20 de sustituyentes o enlaces reactivos en los grupos Y, R⁶ ó R⁷. El grupo carbonilo en los compuestos de la fórmula VII es capaz por sí mismo de reaccionar con
25 el átomo de nitrógeno de la beta-lactama, cuando este no está bloqueado, para dar una penicilina modificada.

406861

-4



Usualmente puede introducirse un grupo carbonilo en la cadena lateral unida al azufre de los compuestos de la fórmula V por escisión del grupo X donador de electrones. Los éteres de O y los ésteres pueden escindirse por métodos tales como la hidrólisis 5 ácida básica o enzimática, reducción o hidrogenolisis, según la naturaleza del grupo unido al O. Para la hidrólisis ácida, los ácidos adecuados incluyen ácidos minerales, por ej. ácido clorhídrico, y los ácidos orgánicos fuertes, por ej. ácido tricloroacético, ácido 10 trifluoroacético o ácido p-toluensulfónico. Los enol éteres que contienen grupos 2-halo-alcoxilo inferior, por ejemplo grupos 2,2,2-tricloroetoxilo, 2,2,2-tricloro-1-metilettoxilo, 2,2,2-tribromoetoxilo, 2-yodostoxilo 15 ó 2-bromoetoxilo pueden ser escindidos de modo particularmente fácil por reducción, por ej. con zinc y ácido. Los éteres de bencilo pueden escindirse por hidrogenolisis. Si la escisión se efectúa bajo condiciones acuosas, usando por ejemplo tetrahidrofurano o 20 dioxano acuosos como disolvente, se forma un grupo carbonilo. Así, si Y es un átomo de hidrógeno el producto será un aldehído. Alternativamente, si la hidrólisis se efectúa en un medio alcohólico, el producto será el acetal o cetal correspondiente. Pueden obtenerse acetales y cetales cíclicos efectuando la hidrólisis en pre- 25



sencia de un glicol. De modo similar, pueden obtenerse tioacetales y tiocetales por hidrólisis en presencia de un tiol. Si X es un S-éter o éster o un grupo correspondiente unido al N, las reacciones de escisión del tipo anterior en un medio acuoso producen normalmente un grupo carbonilo, aunque en el caso de los derivados de S puede producirse algo de tiona. Naturalmente, las tionas pueden convertirse en tioacetales y cetales.

Estos acetales y cetales y sus compuestos análogos de S pueden ser manejados más fácilmente en reacciones subsiguientes que los correspondientes enol éteres y ésteres o los correspondientes derivados de N y de S de los que han sido producidos.

En el caso de la hidrólisis ácida, la mezcla de reacción es, ventajosamente, calentada, preferiblemente hasta una temperatura en el intervalo de 40° a 100°C.

Para una mejor comprensión de la invención se dan los Ejemplos siguientes, sólo como ilustración. Todas las temperaturas son en °C. La cromatografía en columna se efectuó usando gel de sílice Merck de 0,05-0,2 mm. La cromatografía de capa fina se efectuó sobre placas de gel de sílice Merck F₂₅₄; los disolventes usados se indican en los Ejemplos individuales. Los espectros de NMR (resonancia magnética nuclear) fueron obtenidos sobre

406861

-4



un instrumento Varian HA 100, a no ser que se indique otra cosa. Las integrales concordaban con los números de protones indicados. No se determinaron los signos de las constantes de acoplamiento (J).

5

Ejemplo 1

(3'R,4'R)-2-isopropiliden-2-(3'-fenilacetamido-4'-(etoxycarbonilmetiltio)-azetidín-2'-on-1'-il) acetato de 2'',2'',2''-tricloroetilo.

Una disolución de 1-óxido de 6-fenilacetamidopenicilánato de (1S, 3S, 5R, 6R)-2',2',2'-tricloroetilo (2,0 g., 4,15 m.moles) en ceteno dietil acetal (2 g., 29,3 m.moles) y benceno (10 ml.) fué sometida a reflujo durante 42 horas. La mezcla fué evaporada hasta dar una goma de color pardo que fué cromatografiada sobre sílice (90 g.) usando benceno/acetato de etilo 10:1 como disolvente, dando el compuesto buscado (1,57 g., 68%) en forma de una goma amarilla.

ν_{max} (mancha de cloroformo): 3300 (N-H), 1770 (beta-lactama), 1730 (ésteres), 1670 (amida), 1540 (amida) cm^{-1} . NMR (60 MHz, CDCl_3 , τ) 2,65 (singlete de 5 protones, grupo fenilo), 2,90 (doblete de 1 protón, J=8 Hz, protón de amida), 4,50 (doblete de 1 protón, J=5 Hz,

406861



protón de beta-lactama), 4,73 (doblete doble de protón, $J=5,8$ Hz, protón de beta-lactama), 5,24 (cuadruplete A-B de 2 protones, $J=12$ Hz, $-O-CH_2CCl_3$), 5,92 (cuadruplete de 2 protones, $J=7,5$ Hz, $-CO_2CH_2Me$), 6,38 (singlete de 2 protones, protones bencílicos), 6,95 (singletes de 2 protones, $-S-CH_2-CO_2Et$), 7,68 y 7,95 (singletes de 3 protones, grupos metilo terminales), 8,74 (tripleto de 3 protones, $J=7,5$ Hz, $-CO_2CH_2CH_3$).
 (Encontrado: C 47,8; H 4,6; N 5,0. $C_{22}H_{25}Cl_3N_2O_6S$
 10 requiere C 47,9; H 4,6; N 5,1)

Ejemplo 2

15 (3'R, 4'R)-2-isopropiliden-2-(3'-fenilacetamido-4'-(2"-isobutiloxivinileno-1"-il-tioazetidín-2'-on-1'-il) acetato de 2" ', 2" ', 2" '-tricloroetilo.

Una suspensión de 1-óxido de 5-fenilacetamido penicilanato de (1S, 3S, 5R, 6R)2',2',2'-tricloro-
 20 etilo (3,0 g., 6,23 m.moles) en éter vinil isobutílico (50 ml.) y dioxano (10 ml) fué sometida a reflujo durante 42 horas. La mezcla fué evaporada, dando una goma parda que fué cromatografiada sobre sílice (100 g.) usando ben-
 ceno/acetato de etilo 10:1 como disolvente, dando el
 25 compuesto buscado (1,69 g., 48%) en forma de una goma

406861

-4



amarilla.

ν_{\max} (película líquida): 3300 (N-H), 1765 (beta-lactama), 1735 (éster no saturado), 1665 (amida), 1550 (amida) cm^{-1} . N.M.R. (100 M.Hz, CDCl_3 , τ) 2,67 (singlete de 5 protones, grupo fenilo), 3,04 (doblete de 1 protón, $J=8$ Hz, protón de amida), 3,54 (doblete de 1 protón, $J=12$ Hz, protón vinílico), 4,65 (doble doblete de 1 protón, $J=4,8$ Hz y 8 Hz, protón de beta-lactama), 4,86 (doblete de 1 protón, $J=4,8$ Hz, protón de beta-lactama), 5,12 (doblete de 1 protón, $J=12$ Hz, protón vinílico), 5,30 (cuadruplete A-B de 2 protones, $J=12$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 6,45 (singlete de 2 protones, protones bencílicos), 6,72 (dobletes de 2 protones, $J=6$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{Me}_2$), 7,74 y 7,98 (singletes de 3 protones, grupos metilo terminales), 8,18 (multiplete de 1 protón, $-\text{OCH}_2\text{CHMe}_2$) 9,12 (doblete de 6 protones, $J = 6,5$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Ejemplo 3

20

(3'R, 4'R)-2-isopropiliden-2-[3'-fenilacetamido-4'-(2'', 2''-dimetoxietan-1''-il-tio)-azetidín-2'-on-1'-il] acetato de 2'', 2''-tricloroetilo.

25

El (3'R, 4'R)-2-isopropiliden-2-[3'-fenila



cetamido-4'-(2"-isobutiloxivinilen-1"-il-tio)-azetidín-
 -2'-on-1'-il] acetato de 2"°, 2"°, 2"°-triclороetilo cru-
 do del Ejemplo 2 (3,5 g.) fué sometido a reflujo en me-
 5 tanol (100 ml.) con ClH 6N (1 ml.) durante una hora. El
 disolvente fué extraído bajo vacío y después el produc-
 to fué disuelto en benceno, lavado con disolución de bi
 carbonato de sodio, agua (dos veces), secado sobre sul-
 fato de magnesio, y el disolvente fué extraído, dejando
 una goma de color rojo oscuro (2,87 g.). Esta goma fué
 10 cromatografiada sobre alúmina (100 g., grado V) usando
 benceno/acetato de etilo 20:1 → 10:1 como eluyente,
 dando el compuesto buscado en forma de goma amarilla.
 Producción, 1,5 g. (44%). La goma fué cristalizada a
 partir de benceno/gasolina para dar cristales incolo-
 15 ros del compuesto buscado, p. d f. 90,5-91,5° $[\alpha]_D^{23} =$
 -15° (c, 0,90, CHCl₃). ν_{max} . (película) 3320 (NH)
 1770 (beta-lactama), 1730 (éster no saturado), 1680
 (amida), 1540 cm⁻¹ (amida). τ 2,74 (protones de fe-
 nilo), 3,86 (protón de NH, doblete, J= 8 Hz), 4,64-4,78
 20 (2 protones, protones de beta-lactama), 5,10 y 5,45
 (cuadruplete AB de 2 protones, -CH₂CCl₃), 6,40 (sin-
 glete de 2 protones PhCH₂), 5,80 (tripleto de 1 pro-
 tón, J = 5,5 Hz, -CH₆Me₂), 6,80 (singlete de 3 proto-
 nes, MeO), 6,83 (singlete de 3 protones MeO), 7,51
 25 (dobletes de 2 protones, J = 5,5 Hz, -SCH₂), 7,72

406861

-4



(singlete de 3 protones), 7,99 (singlete de 3 protones).
 (Encontrado C 47,71; H 5,02; N 4,98; Cl 19,19; S 5,80.
 $C_{22}H_{27}N_2O_6S Cl_3$ requiere C 47,70; H 4,91; N 5,05; Cl
 19,20; S 5,78; O 17,13%)

5

Ejemplo 4

(3'R, 4'R)-4,4-dimetil-3 epsilon- /3'-fenilacetamidoa-
zetidin-2"-on-4"--(2"-isobutiloxivinileno-1"-il)tio-
 10 1"-il/ -1-pirazolina-3 epsilon-carboxilato de 2',2',2'
-tricloroetilo..

Se disolvió (3'R, 4'R)-2-isopropiliden-2-
 -/3'-fenilacetamido-4'-(2"-isobutiloxivinilen-1"-il-
 15 -tio)azetidin-2'-on-1'-il/ acetato de 2'',2'',2''-tri-
 cloroetilo (723 mg., 1,28 m.moles) en éter (25 ml.) a
 0°C que contenía un gran exceso de diazometano y la mez-
 cla se dejó reposar la mezcla a 5°C durante 5 días. Des-
 pués, el diazometano se dejó evaporar y el disolvente
 20 fué extraído para dar una mezcla de los dos epímeros
 del compuesto buscado (750 mg., 97%) en forma de una
 goma amarilla. N.M.R (60 MHz, $CDCl_3$, τ): 2,68 (sin-
 glete de 5 protones, grupo fenilo), 3,08 (doblete de
 1 protón, J = 9 Hz, protón de amida), 3,34 (doblete de
 25 1 protón, J = 12 Hz, protón vinílico), 4,24 - 5,40 (com

30.10.72

- 33 -

406861

-4 NO



plejo de 6 protones, protones de beta-lactama, protones de pirazolina y $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 6,32 (singlete de 2 protones, protones bencílicos), 6,60 (doblete de 2 protones, $J = 6$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CHMe}_2$), 8,18 (multiplete de 1 protón, $-\text{OCH}_2-\text{CHMe}_2$), 8,66 y 9,02 (singletes de 3 protones, grupos de metilo terminales), 9,12 (doblete de 6 protones, $J = 7$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Ejemplo 5

10

(3R, 4R)-4-(2'-isobutiloxivinileno-1'-il-tio)-3-fenilacetamido-azetidín-2-ona

Una disolución de (3"R,4"R)-4,4-dimetil-3
 15 epsilon- [3"-fenilacetamidoazetidín-2"-on-4"- (2'-isobutiloxivini-
 lenil-1'-il)-tio-1"-il] -1-pirazolina-3 epsilon-carboxilato de 2"',2"',2"'-tricloroetilo (4,0 g, 6,4 m.moles)
 en ácido acético (54 ml.) que contenía agua (6 ml.)
 fué tratado con zinc en polvo (6 g.). La mezcla de reac-
 20 ción fué agitada durante 1,5 horas a 22°C. Después de
 la filtración, el filtrado fué evaporado hasta un pequeño volumen y después se repartió entre agua y acetato de etilo (100 ml.). La fase orgánica fué lavada después con disolución de bicarbonato de sodio, secada y
 25 evaporada hasta formar una espuma. La cromatografía so

406861

-4



1972

bre gel de sílice (30 g.) usando benceno:acetato de etilo = 2:1 dió el compuesto buscado en forma de una mezcla 2:1 de isómeros cis y trans (0,85 g., 38%). La trituración con éter dió un sólido cristalino blanco de p. de f. 105-110°C, $[\alpha]_D^{24} + 58^\circ$ (c, 1,06, tetrahidrofurado).
 5 ν_{max} (CHBr₃) 3410 y 3300 (NH), 1774 (beta-lactama), 1678 y 1510 cm⁻¹ (amida). NMR (100 MHz, CDCl₃, τ) 2,68 (fenilo), 3,24 (NH), 3,44 y 5,13 (protones trans-vinílicos, J 12 Hz), 3,68 y 5,38 (protones cis-vinílicos, J 6 Hz), 4,49 (3-H, J 4 Hz), 5,28 (4-H, J 4 Hz), 6,39 (CH₂Ph),
 10 6,62 (-CH₂O), 8,10 (CH(CH₃)₂) y 9,09 ((CH₃)₂). (Encontrado: C 60,7; H 6,7; N 8,5; S 9,5. C₁₇H₂₂N₂O₃ requiere C 61,0; H 6,6; N 8,4; S 9,6%)

15 Ejemplo 6

(3"R, 4"R)-2-isopropiliden-2- /3"-fenilacetamido-4"-(2'-
-benciloxivinilen-1'-il-tio)-azetidín-2"-on-1"-il/ aceta-
to de 2" ', 2" ', 2" '-tricloroetilo.

20

25

Una disolución de 1-óxido de 6-fenilacetamidopenicilánato de (1S,3S,5R,6R) 2',2',2'-tricloroetilo (3,0 g., 6,25 m.moles) en dioxano (10 ml.) que contenía éter bencil vinílico, fué calentada a reflujo durante 6 h. El disolvente en exceso fué extraído en vacío y



el aceite resultante fué cromatografiado sobre gel de sílice (30 g.) usando benceno y benceno:acetato de etilo = 4:1 como disolvente. Se obtuvo el compuesto buscado en forma de una goma (2,25 g., 60%). ν_{\max} (bromoforno) 3400 (NH), 1759 (beta-lactama), 1740 (éster), 1675 y 1500 cm^{-1} (NH). N.M.R. (100 MHz, CDCl_3 , τ) 2,68 (fenilo, 3,4 (protón vinílico), 4,50 (3-H y 4-H), 4,89 (protón vinílico), 5,20 ($-\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 5,33 (OCH_2Ph), 6,40 (COCH_2Ph), 7,98 y 8,11 (grupos metilo terminales).

10

Ejemplo 7

(1R, 3R, 4R)-4-(2'-isobutiloxivinileno-1'-il-tio)-3-fenilacetamido-1- /1''-(2'',2'',2''-tricloroetoxicarbonilamino)-2''-metilen-n-propil-1''-il/ azetidín-2-ona.

15

Una disolución de óxidos de (3R, 5R, 6R)-2,2-dimetil-6-fenilacetamido-3-(N-2',2',2'-tricloroetoxicarbonilamino)penam-1R y -1S (1,0 g., 2 moles) en dioxano (5 ml.) que contenía éter isobutil vinílico (25 ml.) fué calentada a reflujo durante 16 h. La extracción del disolvente en exceso dió como resultado una goma que fué cromatografiada sobre gel de sílice (10 g.) usando benceno y benceno:acetato de etilo = 3:1 como disolvente, para dar el compuesto buscado en forma de

20

25

406861



una espuma (0,43 g., 37%). ν_{\max} (bromoforno) 3440 y 3350 (NH), 1760 (beta-lactama), 1740 (CO₂R), 1675 y 1500 cm⁻¹ (amida). NMR (100 MHz, CDCl₃, τ): 2,00 (NH), 2,68 (fenilo), 3,5 a 4,1 (protones olefínicos),
5 4,48 (1"-H), 4,90 (protones de vinilo y 3-H y 4-H), 5,18 y 5,33 (-CH₂CCl₃, cuádruplete AB, J 12 Hz), 6,39 (CH₂Ph), 6,80 (CH₂-CH(CH₃)₂), 8,19 (-CH₃), 9,10 ((CH₃)₂).

El material de partida para este ejemplo
10 puede prepararse como se ha descrito en el Ejemplo 9 de las solicitudes afines también en tramitación, de los mismos autores, Nos. 37189/70 y 52285/70 (Parte 2/4).

15 Ejemplo 8

(3'R, 4'R)-4,4-dimetil-3 epsilon- /4'-etoxicarbonilmetiltio-3'-fenilacetamidoazetidín-2'-on-1'-il/ -1-pirazolína-3 epsilon-carboxilato de 2",2",2"-triclороetilo.

20

Una disolución de (3'R, 4'R)-2-isopropilidén-2-(3'-fenilacetamido-4'-etoxicarbonilmetiltio-azetidín-2'-on-1'-il)acetato de 2",2",2"-triclороetilo (0,685 g., 1,1 mmoles) en éter (60 ml.) que contena
25 nía diazometano preparado a partir de n-nitrosometil

406861



urea (3 g., 0,03 moles) se dejó reposar a 0°C durante 7 días. El diazometano en exceso fué extraído por evaporación y el producto crudo se hizo pasar a través de una columna de celita. La extracción del disolvente dió una goma (0,724 g., 98%). ν_{\max} (mancha de cloroforno) 3300 (NH), 1770 (beta-lactama), 1750 (éster) y 1680 cm^{-1} (amida). NMR (100 MHz, CDCl_3 , τ) : 2,7 (fenilo), 3,4 (NH), 4,35 (3-H y 4-H), 5,20 (CH_2CCl_3), 5,80 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6,25 (CH_2Ph), 6,55 ($-\text{SCH}_2$), 7,70 ($-\text{CH}_2\text{N}-$), 8,6 ($(\text{CH}_3)_2$) y 9,0 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ejemplo 9

(3'R, 4'R)-(3'-fenilacetamidoazetidín-2'-on-1'-il)-tio-
-2-acetato de etilo.

Una disolución de (3'R, 4'R)-4,4-dimetil-3 epsilon- $\left[\text{4'-etoxicarbonilmetiltio-3'-fenilacetamido-azetidín-2'-on-1'-il} \right]$ -1-pirazolin-3 epsilon-carboxilato de 2",2",2"-tricloroetilo (0,73 g., 1,2 mmoles) en ácido acético acuoso al 10% (60 ml.) fué agitada con limaduras de zinc (1,5 g.) durante 4 h. a 20°C. Después de la filtración, el filtrado fué evaporado en vacío, dando un aceite que fué sometido a extracción con acetato de etilo; el lavado con agua, con disolución de bicar

406861



bonato de sodio, el secado y la evaporación dieron un sólido cristalino amarillo (300 mg). Este producto fué cromatografiado sobre gel de sílice (6 g.) usando benceno:acetato de etilo = 10:1 y 2:1 como disolvente. El compuesto buscado se obtuvo en forma de un sólido amarillo (195 mg., 50%) que cristalizó a partir de acetato de etilo/gasolina (p. de ebul. 60 a 80°C) como mezcla disolvente. P.de f. 118,5 a 120°C. $[\alpha]_D^{22} + 17^\circ$ (c, 0,97 cloroformo). ν_{\max} (cloroformo) 3300 (NH), 1770 (beta-lactama), 1730 (éster) y 1680 cm^{-1} (amida). NMR (100 MHz, CDCl_3 , τ): 2,65 (fenilo), 3,1 (NH), 4,50 y 4,90 (3-H y 4-H, respectivamente, J 4 Hz), 5,80 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6,35 ($-\text{CH}_2\text{Ph}$), 6,80 ($-\text{CH}_2\text{S}$) y 8,70 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$). (Encontrado: C 55,9; H 5,8; N 8,8; S 9,8. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ requiere C 55,9; H 5,6; N 8,7; S 9,9%).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 21 de Septiembre de 1971, bajo el Nº 44034/71 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

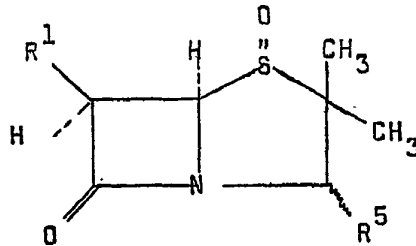
30.10.72

- 39 -

REIVINDICACIONES

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

1. Un procedimiento para la producción
 10 de azetidín-2-onas que tienen en la posición 4 un grupo alifático unido por S, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido, que tiene al menos 2 átomos de carbono, y en la posición 3 un grupo amino o grupo amino bloqueado, que comprende escindir un compuesto
 15 de la fórmula



II

20 (donde R^1 representa un grupo amino o un grupo amino bloqueado, y R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o amino, un grupo hidroxilo o amino
 25 protegido, un grupo carboxilo o grupo carboxilo blo-

Ry

406861

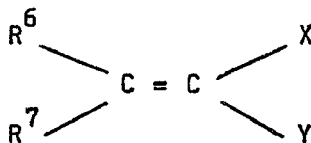


- 4 NOV 1972

queado, o un grupo alifático, aromático, aralifático o acilo), en presencia de un compuesto que contiene un enlace múltiple carbono-carbono nucleofílico que no forma parte de un anillo.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto que contiene un enlace múltiple carbono-carbono nucleofílico es un compuesto de fórmula

10



III

15

donde X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, representan individualmente un grupo donador de electrones, un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, cicloalifático, aralifático o de aril hidrocarbilo, ó X e Y, juntamente con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo carbocíclico o heterocíclico, y R^6 y R^7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan individualmente un grupo donador de electrones, un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, cicloalifático, aromático o aralifático, ó

20

25

30.10.72

- 41 -

Bg



R⁷ e Y constituyen un enlace carbono-carbono.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que X es una función de oxígeno, ni nitrógeno o azufre o un átomo de halógeno.

5 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el X es un grupo etoxilo, isobutiloxilo o benciloxilo, o un átomo de cloro ó bromo.

10 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que uno o más de los grupos Y, R⁶ y R⁷ llevan una función sobrante como sustituyente.

15 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicha función sobrante es un grupo éster reactivo, un grupo carboxilo o un grupo carboxilo esterificado.

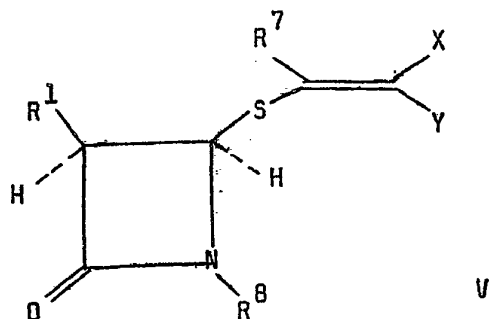
20 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que un compuesto de la fórmula II, tal como se ha definido en la reivindicación 1, es hecho reaccionar con un compuesto de fórmula III en el que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, y R⁷, X e Y son como se han definido en la reivindicación 2, con lo que se obtiene un compuesto de fórmula

25

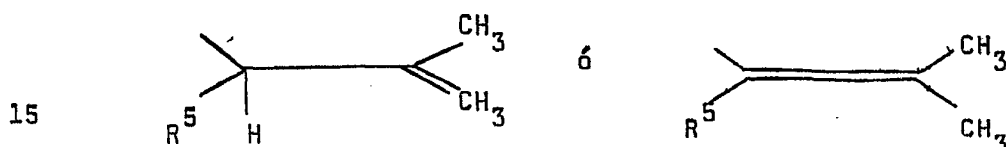
30.10.72

Rg

406861



10 (donde R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1; R^7 , X e Y son como se han definido en la reivindicación 2; y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula



donde R^5 es, como se ha definido en la reivindicación 1, distinto de un grupo amino ó hidroxilo libre).

20 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que un compuesto de fórmula II según se ha definido en la reivindicación 1, es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula III según se ha definido en la reivindicación 2, con la condición de que R^7 e Y no constituyen conjuntamente un enlace carbono-carbono, con lo que se ob-

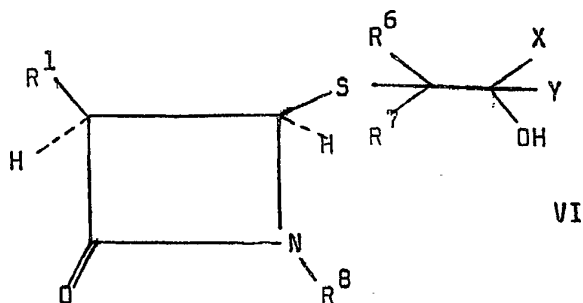
25

Handwritten signature or initials.



tiene un compuesto de fórmula

5



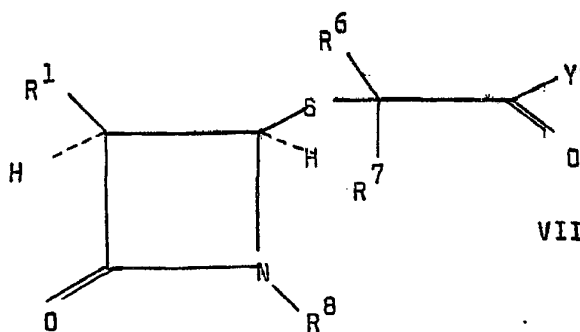
10

(donde R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1; R^6 , R^7 , X e Y son como se han definido en la reivindicación 2, con la condición de que R^7 e Y no constituyen conjuntamente un enlace carbono-carbono; y R^8 es como se ha definido en la reivindicación 7).

15

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que la reacción es efectuada en condiciones en las que el compuesto de fórmula VI obtenido inicialmente es convertido después en un compuesto de la fórmula

20



25

30.10.72

kg

406861



NOV. 1972

donde R^1 , R^6 , R^7 , R^8 e Y son como se han definido en la reivindicación 8.

5 10. Un procedimiento según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que X es un O-éter o éster y el producto inicial de fórmula VI es sometido a hidrólisis ácida, básica o enzimática para obtener un producto de la fórmula VII según se ha definido en la reivindicación 9.

10 11. Un procedimiento según la reivindicación 10 en el que la hidrólisis es efectuada en presencia de un alcohol para producir el producto de fórmula VII en forma de un cetal o acetal del mismo.

15 12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^5 representa un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo esterificado o esterificado, un grupo acilamino, un grupo carboxilo o un grupo carboxilo esterificado.

20 13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de escisión es efectuada a una temperatura de desde 50 a 140°C.

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que la reacción de escisión es efectuada a una temperatura de desde 70 a 100°C.

25 15. Un procedimiento según la reivindi-

30.10.72

- 45 -

Rg

406861

-4 NOV.



cación 14, en el que la reacción de escisión es efectuada a una temperatura de aproximadamente 80°C.

5 16. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de escisión es efectuada en condiciones neutras.

10 17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la reacción de escisión es efectuada en presencia de una pequeña proporción de un catalizador ácido insoluble.

18. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho catalizador comprende bromuro de aluminio o una resina ácida de cambio de iones.

15 19. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción es efectuada en presencia de un hidrocarburo, un hidrocarburo halogenado, un éter cíclico o un nitrilo como disolventes.

20 20. Un procedimiento para la producción de azetidín-2-onas.

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

25

30.10.72

- 46 -

Bz

406861

-4 NOV



Esta Memoria consta de cuarenta y siete
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

-4 NOV. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

30.10.72
EAS.-

- 47 -

Rz