



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 419.264	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 2.10.73	

P.- 55.652  
25.X.109-254

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 52286/70	3.11.70	G. Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 393.804
------------------------	--	---

54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AZETIDIN- -2-ONA"
---

71 SOLICITANTE (S) GLAXO LABORATORIES LIMITED
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Greenford, Middlesex, Inglaterra
---

72 INVENTOR (ES) Derek Harold Richard Barton, Peter George Sammes, Graham Hewitt, Brian Edgar Locker y William George Elphinstone Underwood
---

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
--

Este invento se refiere a nuevos compuestos intermedios semisintéticos o compuestos "releadores" de utilización en la producción de cefalosporinas, penicilinas y compuestos antibióticos de beta-lactama afines.

5

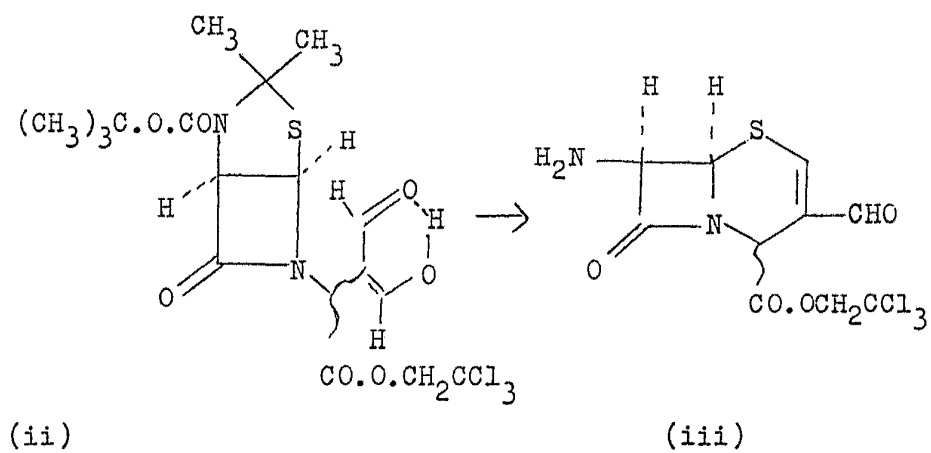
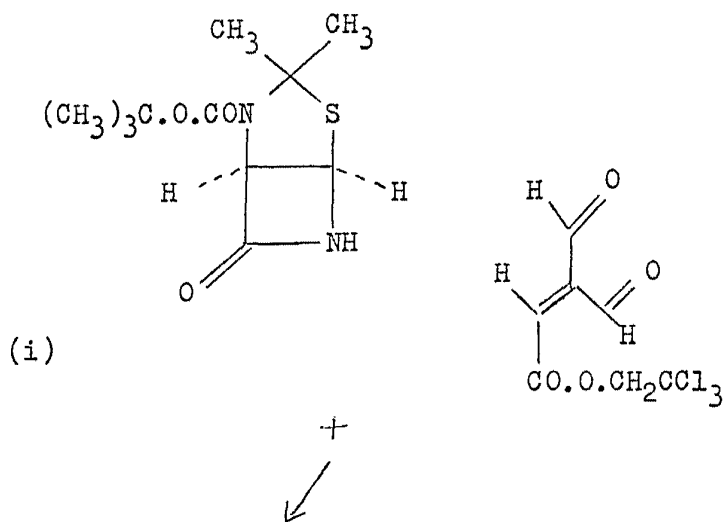
La primera síntesis total de un antibiótico de cefalosporina fué lograda por R. B. Woodward (J. A. C. S. 1.966, 88, (4), 852) partiendo de L(+)-cisteina y pasando por aproximadamente ocho etapas de síntesis para formar una beta-lactama (i), que luego era convertida en un cefem (iii) por la siguiente sucesión de reacciones.

10

15

20

25

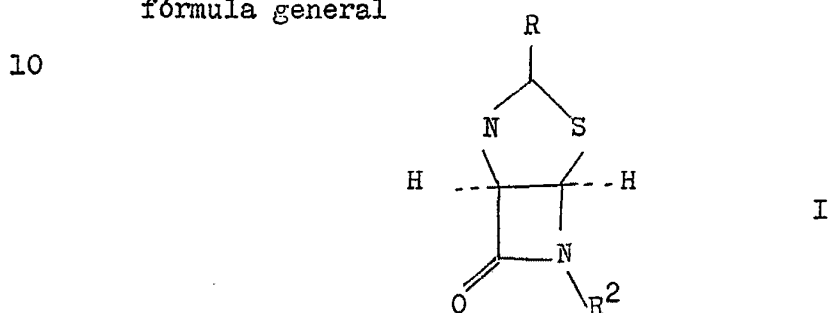


El compuesto (i) constituye por lo tanto un valioso intermedio en la preparación de cefalosporinas y otros antibióticos de betalactama; por reacción con un reactivo de aldehído análogo es también posible  
5 convertir (i) en una penicilina, y se apreciará que de esta manera se pueden producir penicilinas que tienen sustituciones variables en el anillo de 5 miembros. Similarmente, reemplazando el reactivo de 3,3-diformilacrilato de 2,2,2-tricloroetilo por compues  
10 tos alternativos apropiadamente sustituidos, se pueden preparar una serie de compuestos análogos de cefalosporina.

R. B. Woodward partió de L(+)-cisteína con el fin de lograr una síntesis total. Sin embargo, este material es relativamente costoso y, lo que es todavía más importante, su conversión en una beta-lactama con la configuración estereoquímica requerida requiere un control extremadamente cuidadoso de las condiciones estereoquímicas en diversos puntos. Se ha encontrado ahora que se pueden producir compuestos intermedios análogos al compuesto (i) de Woodward a partir  
15 de penicilinas, al tiempo que se retiene la configuración estérica común a los anillos de beta-lactama tanto de las cefalosporinas como de las penicilinas, y  
20 requiriendo por lo tanto menos control de las condi-  
25

ciones estereoquímicas durante la síntesis global. Además, las penicilinas, particularmente las penicilinas G y V, son generalmente más baratas de producir, por ejemplo por fermentación, que la L(+)-cisteína.

5 En las solicitudes de Patente números 393.798, y 393.800 de la firma solicitante, se ha descrito el desdoblamiento del enlace 1,2- de ciertos derivados de penicilina para rendir tiazolinas de la fórmula general



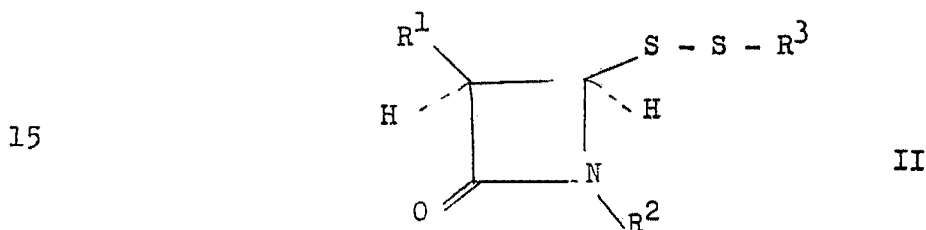
15 en que R es hidrógeno ó el resto de la cadena lateral 6-acilamino de la penicilina, mientras que R<sup>2</sup> es hidrógeno o un resto derivado del anillo de tiazolidina de la penicilina. El desdoblamiento del enlace 1,2 de penicilina dá como resultado la "captura" del azufre por el grupo carbonilo del grupo 6-acilamino para formar la estructura de anillo de tiazolina. Los compuestos en los cuales R<sup>2</sup> es hidrógeno pueden ser hechos reaccionar, si se desea, con reactivos que introducen en el

20

25 nitrógeno de beta-lactama un grupo finalmente capaz

de ciclizarse con el átomo de azufre o con un grupo  
unido a este. Estos compuestos pueden ser reducidos  
y N-acilados tal como se describe en la Solicitud de  
Patente número 393.801 de la firma solicitante para  
5 rendir tiazolidinas que entran exactamente en las  
mismas reacciones que el compuesto (i) de Woodward.

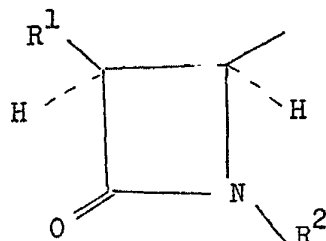
En la Solicitud de Patente número 393.802  
de la firma solicitante se ha descrito la "captura"  
del átomo de azufre de penicilina por un tiófilo ex-  
10 terno después de desdoblamiento del enlace 1,2, rindien-  
do beta-lactamas de la fórmula general



en que R<sup>1</sup> es un grupo -MHCOR, R tiene los significados  
20 anteriores y R<sup>2</sup> es hidrógeno o un grupo alifático, ara-  
lifático o aromático, incluyendo restos derivados del  
anillo de tiazolidina de una penicilina, y R<sup>3</sup> es el  
resto de un nucleófilo sulfurado tiofílico. Allí se  
ha descrito además la oxidación de tiazolinas de fór-  
25 mula I para formar disulfuros simétricos de fórmula

II en que  $R^3$  es un grupo de la fórmula

5



III

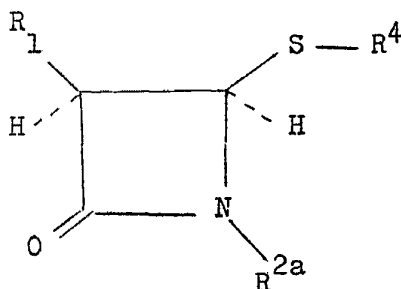
en que  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados anteriores.

10

El presente invento concierne el desdoblamiento de disulfuro de fórmula II para formar tioéteres o tioésteres que pueden ser sometidos a ciclización para formar estructuras policíclicas, tales como cefamos, cefemos o penamos o, desde luego, por si mismos pueden incluir dicha estructura. Así, los disulfuros pueden ser sometidos a desdoblamiento del enlace S-S y a captura del azufre unido al anillo de beta-lactama para proporcionar un compuesto de la fórmula

15

20



IV

25

en que  $R^{2a}$  será en general idéntico a  $R^2$ , no habiendo  
tenido lugar ninguna modificación de la agrupación,  
pero si  $R^2$  lleva un sustituyente capaz de ciclizarse  
espontáneamente con el átomo de azufre inmediatamen-  
5 te después de desdoblamiento,  $R^{2a}$  puede constituir en  
tonces con  $R^4$  un grupo hidrocarbilo divalente tal co-  
mo se indica con detalle a continuación;  
y  $R^4$  es un grupo hidrocarbilo o acilo alifático, ara-  
lifático, cicloalifático o aromático, o forma con  $R^{2a}$   
10 una agrupación hidrocarbilo divalente. El grupo hidro-  
carbilo anterior puede estar sustituido o no sustitui-  
do.

Ventajosamente, los grupos monovalentes  $R^4$   
pueden llevar una agrupación funcional capaz de reac-  
15 cionar con el nitrógeno de beta-lactama cuando éste  
último está en la forma no bloqueada, o dicho grupo  
puede ser introducido más tarde, por ejemplo, por téc-  
nicas de funcionalización convencionales tales como  
bromación. Cuando  $R^4$  es un grupo 2-tosiloxi-2-carbo-  
20 xietilo, preferiblemente en forma esterificada (que  
puede ser introducido, por ejemplo, por desdoblamien-  
to de un disulfuro de fórmula II en presencia de un  
éster de ácido 2-bromo-1-hidroxi-propiónico), la sub-  
siguiente condensación con el nitrógeno de beta-lacta-  
25 ma rendirá un 3-carboxi-penam. Si el grupo S-carboxie

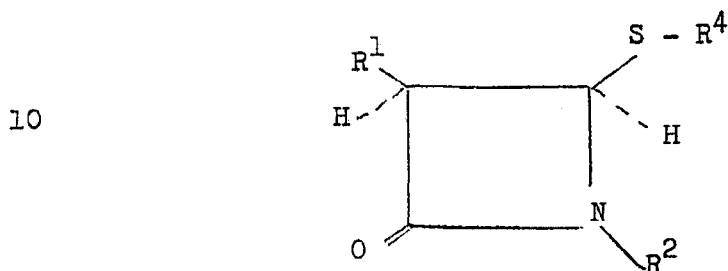
tilo lleva sustituyentes, pueden producirse diversos compuestos análogos de 3-carboxi-penam de las penicilinas naturales, que tienen sustitución "antinatural" en el anillo de tiazolidina.

5                    Se deberá hacer observar además que las reacciones de desdoblamiento aquí descritas, con las que el átomo S en forma "capturada" es liberado, cuando se efectúan con compuestos en los cuales el grupo R<sup>2</sup> lleva un grupo funcional reactivo, pueden producir  
10                    directamente compuestos bicíclicos del tipo de penam y cefam. Así, por ejemplo, cuando R<sup>2</sup> en la fórmula II es un grupo 2-bromo-2-carboxietilo esterificado, el desdoblamiento rinde un producto de fórmula IV en que R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> forman una cadena -CH<sub>2</sub>-CHCOOR; la subsi-  
15                    guiente desesterificación rinde un 2-carboxipenam, una clase de penamos que muestran actividad antibiótica, Así, compuestos de fórmula II en los que R<sup>1</sup> es el grupo fenilacetamido, R<sup>3</sup> es un grupo isobutilo y R<sup>2</sup> es un grupo 2-metoxi-carbonilo o 2-para-fenoxicarbonil-  
20                    -2-bromoetilo pueden ser desdoblados para rendir los correspondientes ésteres de ácido 6-fenilacetamido-penam-2-carboxílico que se ha mostrado que exhiben actividad antobiótica. Se apreciará que en todas estas reacciones el grupo R<sup>1</sup> puede ser uno de los grupos  
25                    acilamino presentes en antibióticos de penicilina

conocidos, por ejemplo el grupo fenilacetamino.

Un objeto del presente invento es el de modificar penicilinas para proporcionar otras estructuras bicíclicas.

5 De acuerdo con una característica del invento se crean compuestos de fórmula general IX

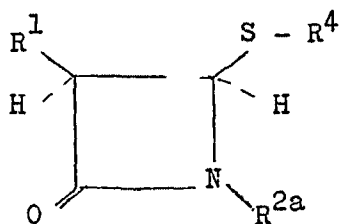


15 en que R<sup>1</sup> es un grupo amino o amino bloqueado, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, aralifático o aromático y R<sup>4</sup> es un grupo hidrocarbilo alifático, aralifático, cicloalifático o aromático, excepto que R<sup>4</sup> no es un grupo isopropilo, isopropenilo o isopropilo o isopropenilo sustituido cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno o un grupo formilo.

20

El invento crea también un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general IV

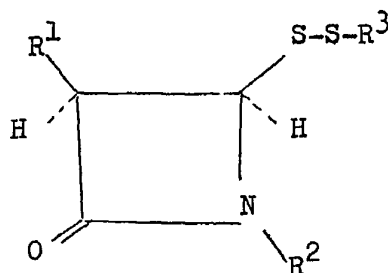
25



IV

5 en que  $R^1$  es tal como se define arriba para la fórmula IX,  $R^4$  es un grupo hidrocarbilo o acilo alifático, aralifático, cicloalifático o aromático y  $R^{2a}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, aralifático o aromático, o  $R^{2a}$  y  $R^4$  forman conjuntamente un grupo hidrocarbilo divalente, que comprende someter al enlace -S-S- de un disulfuro de fórmula II

10



II

15

en que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, aralifático o aromático y  $R^3$  es el resto de un nucleófilo sulfurado tiofílico, a desdoblamiento en presencia de un reactivo que sirve para introducir dicho grupo  $R^4$ .

5

El enlace -S-S- puede ser sometido a desdoblamiento reductivo en presencia de un reactivo S-eterificador o S-esterificador que sirve para introducir el grupo  $R^4$ . En general, el reactivo será de la fórmula general  $R^4X$  en que  $R^4$  tiene los significados anteriores y X es un grupo éster reactivo. X puede ser por lo tanto un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi aromático o alifático tal como un grupo tosiloxi o mesiloxi.

10

15

El grupo  $R^2$  en compuestos de fórmula II puede actuar efectivamente como el reactivo S-eterificador o S-esterificador cuando  $R^2$  lleva un grupo éster reactivo, proporcionando ésto un medio de ciclización con el cual se pueden obtener compuestos de fórmula IV en que  $R^4$  y  $R^{2a}$  forman conjuntamente una agrupación hidrocarbilo divalente.

20

El desdoblamiento reductivo del enlace -S-S- puede ser efectuado por ejemplo por agentes reductores o por electrólisis, con lo cual se introducen electro-

25

nes, o por un nucleófilo tiofilico que tambien proporciona electrones; en dicho caso, se cree que un compuesto intermedio transitorio es el anión tiolato, que reacciona subsiguientemente con el agente eterificador.

5

Así, por ejemplo, el disulfuro de fórmula II puede ser hecho reaccionar con un compuesto de fósforo trivalente para efectuar el desdoblamiento deseado. Este reactivo puede ser representado como  $PR^5R^6R^7$  en que  $R^5$  y  $R^6$ , que pueden ser iguales o diferentes, son grupos hidrocarbilo, hidrocarbiloxi o hidrocarbílamo, por ejemplo grupos alcoholo, alcoxi o dialcoholo, que tienen preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupo metilo, etilo, ter-butilo, metoxi ó etoxi; grupos aralcoholo, aralcoxi o diaralcoholo, preferiblemente grupos monocíclicos con 1 a 6 átomos de carbono en la porción alcohólica, tales como bencilo, fenetilo, benciloxi o fenetoxi; o grupos aromáticos, preferiblemente grupos monocíclicos, tales como grupos fenilo, tolilo, fenoxi o toli-loxi o grupos diarilamo; o  $R^5$  y  $R^6$ , conjuntamente con el átomo de fósforo, pueden formar un anillo: y  $R^7$  es otro grupo tal como se define para  $R^5$  y  $R^6$  o un grupo hidroxilo, Reactivos particulares de este tipo son los fosfitos de dialcoholo y trialcoholo,

10

15

20

25

preferiblemente los últimos, y las fosfinas tri-sus-  
tituidas; reactivos convenientes son tri-n-butyl-fos-  
finas y tri-n-octil-fosfinas y fosfitos de trimetilo  
y trietilo. El compuesto  $P(NMe_2)_3$  es un reactivo  
5 conveniente del tipo de tri(hidrocarbílaminó)fosfina.

Se deberá hacer observar que los anteriores  
fosfitos pueden actuar por sí mismos como agentes S-  
-eterificadores, dado que son derivados de éster reac-  
tivos de alcoholes o fenoles. Así, por ejemplo, la  
10 reacción de fosfito de trimetilo con el disulfuro pro-  
porcionará un derivado metílico de fórmula IV en que  
 $R^4$  es  $CH_3-$ . Proporcionando el reactivo de fosfito con  
sustituyentes apropiados se pueden obtener productos  
de fórmula IV en los que  $R^4$  es una cadena que lleva  
15 sustituyentes capaces de ciclizarse directamente con  
el nitrógeno de beta-lactama o con un grupo unido a  
éste.

Todavía otra posibilidad más es la de que  
el desdoblamiento del enlace -S-S- por el reactivo  
20 de fósforo trivalente añada al reactivo el fragmento  
-SR<sup>3</sup> separado para formar un catión fosfonio  $R^3-S-P^{\dagger}$   
 $R^5R^6R^7$  que actuará luego como el reactivo S-eterifica-  
dor para rendir un producto de fórmula IV en que  $R^4$   
es idéntico a  $R^3$ .

25 Cuando el grupo  $R^2$  lleva un sustituyente

capaz de efectuar ciclización con el ión tiolato inicialmente formado, se puede formar directamente un producto de fórmula IV en que R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> constituyen un grupo divalente, por ejemplo un cefam o penam.

5                   La reacción con reactivos a base de fósforo se efectúa preferiblemente a entre 0 y 120°C, convenientemente dentro del margen de 15 a 50°C.

10                   El reactivo S-eterificador puede servir en algunos casos como disolvente, cuando es líquido, pero en general está presente preferiblemente un disolvente inerte, por ejemplo un disolvente de éter cíclico tal como dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente de éster tal como acetato de etilo, o un disolvente hidrocarbonado tal como benceno o tolueno. Está presente preferiblemente una pequeña cantidad de una sustancia hidroxílica, por ejemplo agua.

15                   La reducción selectiva del enlace -S-S- puede ser efectuada también utilizando electrólisis o reactivos tales como yoduro de hidrógeno o, más particularmente, agentes reductores de hidruro. Dichos reactivos no atacarán otras partes de la molécula, y se ha encontrado que son especialmente apropiados los borohidruros, particularmente los borohidruros de metal alcalino tales como borohidruro de sodio o de potasio. Los borohidruros pueden ser utilizados en di-

solventes hidroxilicos tales como alcanoles, por ejemplo metanol, etanol, etc., y/o agua.

El desdoblamiento puede efectuarse también utilizando nucleófilos sulfurados tiófilicos y en particular tioles, incluyendo sustancias tales como tiourea y otras tioamidas, tiofosfatos, tiosulfatos, sulfitos, sulfinatos, tiocianatos y tioglicolatos que pueden reaccionar como tioles, y sulfuro de hidrógeno. Los tioles o el sulfuro de hidrógeno son hechos reaccionar preferiblemente en presencia de una base o en forma de sales con bases. Dichas bases incluyen bases inorgánicas, en particular compuestos de metal alcalino, por ejemplo, compuestos de sodio, potasio o litio, por ejemplo hidróxidos, alcóxidos, é hidruros y bases orgánicas tales como aminas, por ejemplo trietilamina o hidróxidos de amonio cuaternario. Los nucleófilos sulfurados pueden ser representados por la fórmula general  $R^3SH$  en que  $R^3$  tiene los significados anteriores, diferentes de un grupo de fórmula III.

El desdoblamiento puede efectuarse adicionalmente mediante cianuros. Los precedentes tiofosfatos, tiosulfatos, sulfitos, sulfonatos, tiocianatos y cianuros son preferiblemente sales de metal alcalino, por ejemplo de sodio o de potasio, o sales de amonio cuaternario.

Se deberá hacer observar que las reacciones de desdoblamiento reductivo anteriores y el desdoblamiento con un nucleófilo sulfurado desdoblan el disulfuro selectivamente para introducir el grupo  $R^4$  de la manera deseada.

Alternativamente, el desdoblamiento del enlace -S-S- en los disulfuros de fórmula II se puede efectuar por oxidación, con lo cual se genera una especie deficitaria en electrones tal como un catión de la fórmula  $R^8S^+$ , en que  $R^8$  es un grupo de la fórmula III tal como se define arriba. Este catión reaccionará en general con la especie aniónica predominante presente para formar un derivado de sulfenilo. Así, por ejemplo, la oxidación con cloro, bromo o yodo, ventajosamente en presencia de un disolvente inerte tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo un tetrahalogenuro de carbono, rinde un halogenuro de sulfenilo. Luego el halogenuro de sulfenilo puede ser hecho reaccionar con un hidrocarburo alifático o cicloalifático insaturado, por ejemplo un alqueno o cicloalqueno, por ejemplo etileno o ciclohexeno, para adicionar un doble enlace del mismo rindiendo un sulfuro de beta-haloalcoholo de fórmula  $R^8-S-R^9-Hal$  en que  $R^8$  representa un grupo de fórmula III,  $R^9$  representa un grupo alifático o cicloalifático divalente y Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo. El hidrocarburo alifático ó cicloalifático, y por lo tan-

to el grupo  $R^9$ , puede llevar sustituyentes tales como anillos aromáticos u otros sustituyentes, tal como se describe específicamente a continuación con relación a  $R^3$ .

5                    Si  $R^3$  en el compuesto de fórmula II es un grupo de fórmula III, el desdoblamiento puede no ser siempre simétrico y consiguientemente se puede perder uno de los dos anillos de beta-lactama. En general, sin embargo, la reducción rendirá dos aniones tiolato.

10                    La reacción con un sulfuro de di-metal alcalino rendirá normalmente de modo inicial una mezcla de tiolatos de metal alcalino  $R^8SAlk$  y  $R^8-S-S-Alk$  en que Alk representa un metal alcalino y  $R^8$  representa un grupo de fórmula III, transponiéndose el último compuesto al menos en parte, para formar el correspondiente tiolato  $R^8SAlk$  y azufre. Por lo tanto, la reacción puede rendir más de la mitad del contenido de beta-lactama original en forma del deseado tiolato para S-eterificación o S-esterificación.

15                    Los tioéteres de fórmula IV, que son compuestos intermedios clave en la conversión de penicilinas en cefalosporinas o penicilinas modificadas, pueden ser preparados también por S-eterificación ó S-esterificación de tiazolinas de fórmula general I.

20                    Así, se ha encontrado que la reacción de la

25

5 tiazolina I con un reactivo S-esterificador o S-eteri-  
ficador, preferiblemente en presencia de un triacila-  
to de talio o una base débil que tiene un pKa menor de  
10 (en agua a 25°C), por ejemplo urea, y un compuesto  
10 hidroxilado, rinde un compuesto de fórmula IV en que  
 $R^1$  es -NHCOR, tal como se define arriba y  $R^{2a}$  tiene  
los significados anteriores. El reactivo puede ser por  
ejemplo un compuesto de la fórmula  $R^{4a}X$  en que  $R^{4a}$  lle-  
va un grupo sustractor de electrones en la posición  
10 alfa, por ejemplo un grupo carbonilo tal como en un  
alfa-haloéster o alfa-halocetona, por ejemplo bromoace-  
tato de etilo, alfa-bromoacetona o bromuro de fenacilo,  
y X es un grupo éster reactivo.

15 Si el compuesto hidroxilado produce iones  
diferentes de iones hidroxilo, el producto inicial  
puede ser, en ausencia de agua, un iminoéter en vez  
de una amida de fórmula IV, y el tratamiento con un  
disolvente pródigo tal como agua será requerido para  
generar la amida. El compuesto hidroxilado puede ser,  
20 por ejemplo, un alcohol tal como metanol o etanol.  
En general, se prefiere que esté presente suficiente  
cantidad de agua durante la reacción para formar di-  
rectamente la amida. Medios disolventes apropiados  
incluyen alcoholes, tales como etanol, o metanol,  
25 cetonas tales como acetona o metiletilcetona, éteres

cíclicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, o disolventes de amida, imida ó hidantoína tales como dimetilformamida y dimetilacetamida.

5 El grupo  $R^{4a}$  en el reactivo eterificador o esterificador  $R^{4a}X$  es ventajosamente uno que puede ser hecho ciclizarse finalmente con el nitrógeno de beta-lactama o con un grupo unido a él; así, por ejemplo, reactivos útiles de la fórmula  $R^{4a}X$  incluyen ésteres alfa-haloacéticos tales como bromoacetato de etilo, 1-halocetonas tales como bromoacetona o bromuro de fenacilo, ésteres alfa,beta-dihalo-propiónicos tales como alfa,beta-dibromopropionato de metilo o para-nitrobencilo, ésteres alfa-haloacrílicos tales como alfa-bromoacrilatos de metilo y para-nitrobencilo, y halogenuros de acilo tales como halogenuros de acilo alifáticos, aralifáticos o aromáticos, por ejemplo bromuro de acetilo.

10

15

El triacilato de talio puede derivarse de ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos o aromáticos, pero es preferiblemente triacetato de talio. La base débil incorporada como una alternativa al triacilato de talio puede ser, por ejemplo, una base débil tal como urea.

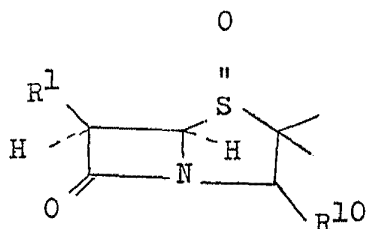
20

Los compuestos de fórmula IV en los que  $R^{2a}$  es hidrógeno y  $R^4$  es un grupo acilo pueden ser preparados

25

también por reacción de un penam-1-óxido de la fórmula

5

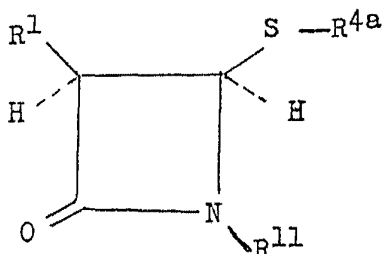


VII

10 en que  $R^1$  tiene los significados anteriores y  $R^{10}$  es un grupo hidroxilo o amino o un grupo hidroxilo o amino protegido, con un compuesto de fósforo trivalente en presencia de un anhídrido o anhídrido mixto de un ácido carboxílico para producir un compuesto de la

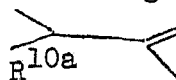

15 fórmula

20



VIII

25

en que  $R^{4a}$  es un grupo acilo, y  $R^{11}$  es hidrógeno o  
 un grupo  en que  $R^{10a}$  es un grupo hidro-  
 xilo o amino protegido, seguido por conversión de di-  
 cho grupo protegido, cuando está presente, para for-  
 5 mar un grupo hidroxilo o amino con consiguiente reem-  
 plazamiento del grupo  por hidrógeno.

Los anhídridos utilizados en la reacción an-  
 terior pueden ser anhídridos simétricos o anhídridos  
 asimétricos en los que el grupo acilo está unido a un  
 10 grupo aciloxi derivado de otro ácido, por ejemplo un  
 ácido carboxílico o sulfónico. El grupo acilo  $R^{4a}$  lle-  
 va preferiblemente una agrupación apropiada para subsi-  
 guiente ciclización, tal como se indica a continuación.  
 Sin embargo, también son útiles grupos acilo más sim-  
 15 ples, tales como grupos acetilo, dado que subsiguiente-  
 mente pueden ser desdoblados en presencia de reactivos  
 que sirven para introducir cadenas laterales más com-  
 plicadas capaces de ciclización para proporcionar los  
 anillos deseados y dichos grupos acilo simples sirven  
 20 por lo tanto para capturar y proteger el átomo de S.

El grupo  $R^{10}$  es un grupo hidroxilo o amino  
 o un grupo hidroxilo o amino protegido, es decir un  
 grupo que puede ser convertido en hidroxilo o amino  
 sin degradación indeseable de otras partes de la molé-  
 25 cula, por ejemplo por hidrólisis ácida o básica suave,

hidrólisis enzimática o hidrogenólisis. Grupos hidroxilo protegidos apropiados incluyen, por ejemplo, grupos éter y éster fácilmente desdoblados, indicados a continuación para  $R^m$  en la fórmula V. La agrupación esterificadora en los uretanos puede ser, por ejemplo, cualquier resto alcohólico que pueda ser separado con facilidad del uretano, tal como se indica a continuación para  $R^m$  en la fórmula V.

En las fórmulas anteriores en general,  $R^1$  representa un grupo amino o un grupo amino bloqueado, incluyendo los grupos 6-acilamino presentes en penicilinas, que pueden ser representados como  $-NHCO\bar{R}$ .

Grupos amino protegidos típicos están ilustrados en la siguiente tabla:

15

20

25

Tipo	Ejemplo	Nombre usual y Análogos, etc.
Uretano	$\begin{array}{c}   \\ \text{HNCOCH}_2\text{Phenyl} \\    \\ \text{O} \end{array}$	Benciloxicarbonylo, para-metoxi
Uretano	$\begin{array}{c} \text{HNCO}(\text{CH}_3)_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	Ter-butoxicarbonylo
Uretano	$\begin{array}{c}   \\ \text{HNCOCHPh}_2 \\    \\ \text{O} \end{array}$	Difenilmetoxicarbonylo
Uretano	$\begin{array}{c}   \\ \text{HNC}(\text{O})-(1\text{-adamantyl}) \\    \\ \text{O} \end{array}$	1-adamantiloxicarbonylo
Arimetilamino	$\text{HNCPH}_3$	Tritilo
Onio	$\text{NH}_3^+$	
Uretano	$\begin{array}{c}   \\ \text{HN.CO.OCH}_2\text{CCl}_3 \end{array}$	Beta, beta, beta-tri cloroetoxicarbonylo

En la cadena -NHCOR arriba mencionada, el grupo R puede ser hidrógeno o cualquier agrupación presente en la cadena lateral 6-acilamino de una penicilina, y en general permanecerá inalterado en la sucesión de reacciones aunque la modificación en la cadena puede no ser indeseable en el producto final. R puede ser definido generalmente como hidrógeno o un grupo orgánico que contiene preferiblemente 1 a 20 átomos de carbono.

Pueden estar presentes un amplio margen de sustituyentes. En general, las siguientes clases principales son especialmente apropiadas para el grupo acilo RCO:

(i)  $R^u C_n H_{2n} - CO$  en que  $R^u$  es un grupo arilo (carbocíclico ó heterocíclico), cicloalcohilo, arilo sustituido, cicloalcohilo sustituido, ciclohexadienilo o heterocíclico no aromático o mesoiónico, y  $n$  es un número entero de 1 a 4. Ejemplos de este grupo incluyen fenilacetilo; fenilacetilo sustituido, por ejemplo aminofenilacetilo, acetoxifenilacetilo, metoxifenilacetilo, fluorofenilacetilo, nitrofenilacetilo, metilfenilacetilo, o hidroxifenilacetilo; N,N-(2-cloroetil)-aminofenilpropionilo; tienil-2 y tienil-3-acetilo; 4-isoxazolil-acetilo y 4-isoxazolil-sustituido-acetilo; piridilacetilo; tetrazolilacetilo o un grupo

5 sidnonacetilo. El grupo 4-isoxazolilo sustituido puede ser un grupo 3-aril-5-metil-isoxazol-4-ilo, siendo el grupo arilo por ejemplo fenilo o halofenilo, por ejemplo clorofenilo o bromofenilo. Un grupo acilo de este tipo es 3-orto-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-

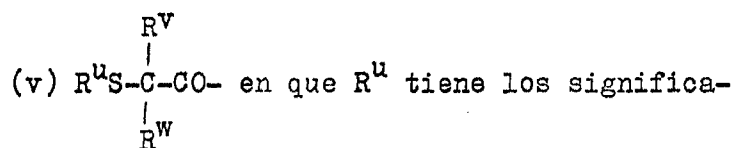
10 (ii)  $C_nH_{2n+1}CO-$  en que n es un número entero de 1 a 7. El grupo alcoholilo puede ser de cadena recta o ramificada, y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o sustituido por ejemplo por uno o más átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo hidroxilo o un grupo carboxicarbénico (-CO.COOH). Ejemplos de dichos grupos incluyen ciano-

15 acetilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, butiltioacetilo, cloroacetilo y tricloroacetilo.

20 (iii)  $C_nH_{2n-1}CO-$  en que n es un número entero de 2 a 7. El grupo alquenoilo puede ser de cadena recta o ramificada y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre. Un ejemplo de dicho grupo es aliltioacetilo.

25 (iv)  $\begin{array}{c} R^V \\ | \\ R^UOC-CO- \\ | \\ R^W \end{array}$  en que  $R^U$  tiene los significados definidos en (i) y además puede ser bencilo, y  $R^V$  y  $R^W$ ,

que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, fenilo, bencilo, fenetilo o alcoholo inferior. Ejemplos de dichos grupos incluyen fenoxiacetilo, 2-fenoxi-2-fenilacetilo, 2-fenoxipropionilo, 2-fenoxibutirilo, 2-metil-2-fenoxi-propionilo, para-cresoxiacetilo y para-metiltiofenoxiacetilo.



Ejemplos de dichos grupos incluyen S-feniltioacetilo, S-clorofeniltioacetilo, S-fluorofeniltioacetilo, piri-diltioacetilo, y S-benciltioacetilo.

(vi)  $R^U Z (CH_2)_m CO-$  en que  $R^U$  tiene los significados definidos en (i) y, además, puede ser bencilo, Z es un átomo de oxígeno o de azufre y m es un número entero de 2 a 5. Un ejemplo de dicho grupo es S-benciltiopropionilo.

(vii)  $R^U CO-$  en que  $R^U$  tiene los significados definidos en (i). Ejemplos de dichos grupos incluyen bencilo, benzoilo sustituido (por ejemplo aminobenzofilo), 4-isoxazolilcarbonilo y 4-isoxazolil sustituido-carbonilo, ciclopentancarbonilo, sidnoncarbonilo, naftoilo y naftoilo sustituido (por ejemplo 2-etoxinaftoilo).

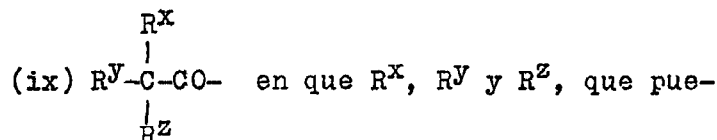
lo), quinoxalinilcarbonilo y quinoxalinil sustituido-  
-carbonilo (por ejemplo, 3-carboxi-2-quinoxalinilcar-  
bonilo). Otros sustituyentes posibles para benzoilo  
5 incluyen alcoholo, alcoxi, fenilo, fenilo sustituido  
por carboxi, alcoholamido, cicloalcoholamido, alila-  
mido, fenilalcohol(inferior)-amido, morfolinocarboni-  
lo, pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, tetra  
hidropiridino, furfurilamido ó N-alcohol-N-anilino,  
o sus derivados, y dichos sustituyentes pueden estar  
10 en las posiciones 2 o 2 y 6. Ejemplos de dichos gru-  
pos benzoilo sustituidos son 2,6-dimetoxibenzoilo,  
2-metilamidobenzoilo y 2-carboxibenzoilo. Si el grupo  
 $R^u$  representa un grupo 4-isoxazolilo sustituido, los  
sustituyentes pueden ser los que se indican arriba en  
15 (i). Ejemplos de dichos grupos 4-isoxazolilo son 3-  
-fenil-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo, 3-orto-cloro  
fenil-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo y 3-(2,6-diclo  
rofenil)-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo.

(viii)  $R^u$ -CH-CO- en que  $R^u$  tiene los signi-  
20  $\begin{array}{c} | \\ X \end{array}$

ficados definidos en (i) y X es amino, amino sustitui-  
do (por ejemplo acilamido o un grupo obtenido hacien-  
do reaccionar el grupo alfa-aminoacilamido de la ca-  
dena lateral ó con un aldehido o cetona, por ejemplo  
25 acetona, metiletilcetona ó acetoacetato de etilo),

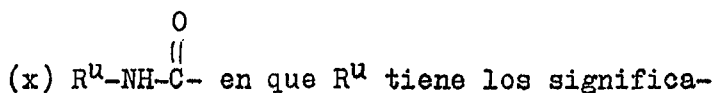
hidroxi, carboxi, carboxi esterificado, triazolilo, tetrazolilo, ciano, halógeno, aciloxi (por ejemplo formiloxi o alcanoiloxi inferior) o hidroxi eterificado. Ejemplos de dichos grupos acilo son alfa-aminofenilacetilo y alfa-carboxifenilacetilo.

5



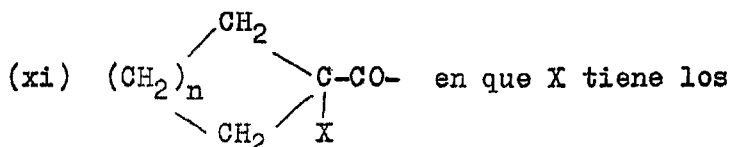
den ser iguales ó diferentes, pueden representar cada uno alcoholo inferior, fenilo ó fenilo sustituido.  $R^X$  puede ser también hidrógeno. Un ejemplo de dicho grupo acilo es trifenilmetilcarbonilo.

10



15

dos definidos en (i) y, además, puede ser hidrógeno, alcoholo inferior ó alcoholo inferior sustituido por halógeno. Un ejemplo de dicho grupo es  $Cl(CH_2)_2NHCO$ .



20

significados definidos arriba en (viii) y  $n$  es un número entero de 1 a 4. Un ejemplo de dicho grupo acilo es 1-aminociclohexan-carbonilo.

25

(xii) Aminoacilo, por ejemplo  $R^WCH(NH_2)$ .  $(CH_2)_nCO$  en que  $n$  es un número entero de 1 a 10, o  $NH_2$ .

$C_n H_{2n} Ar(CH_2)_m CO$ , en que  $m$  es cero ó un número entero de 1 a 10, y  $n$  es 0, 1 ó 2,  $R^W$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, aralcohol o carboxi, o un grupo tal como se define en  $R^U$  arriba, y Ar es un grupo arileno, por ejemplo, para-fenileno ó 1,4-naftileno. Ejemplos de dichos grupos están descritos en la Memoria de Patente británica nº 1.054.806. Un grupo de este tipo es el grupo para-aminofenilacetilo. Otros grupos acilo de este tipo incluyen aquellos, por ejemplo delta-aminoadipoilo, que se derivan de aminoácidos que aparecen en la naturaleza y derivados de éstos, por ejemplo N-benzoil-delta-aminoadipoilo ó N-cloroacetil-delta-aminoadipoilo.

(xiii) Grupos glioxililo sustituidos de la fórmula  $R^V.CO.CO-$  en que  $R^V$  es un grupo alifático, aralifático ó aromático, por ejemplo un grupo tienilo, un grupo fenilo o un grupo fenilo mono-, di- ó trisustituido, siendo los sustituyentes, por ejemplo, uno ó más átomos de halógeno (F, Cl, Br, ó I), grupos metoxi, grupos metilo o grupos amino, o un anillo benceno condensado. Están incluidos en este grupo también los derivados alfa-carbonílicos de los grupos glioxililo sustituidos anteriores, formados por ejemplo con hidroxilamina, semicarbazida, tiosemicarbazida, isoniazida ó hidrazina.

Grupos protectores de amino preferidos son los grupos hidrocarbilo<sup>2</sup>carbonilo (en que el grupo amino forma parte de un uretano), en particular grupos alcoxicarbonilo tales como metoxicarbonilo, etoxi-  
5 carbonilo y lo más preferiblemente, ter-butoxicarbo-  
nilo, que pueden llevar sustituyentes tales como áto-  
mos de halógeno tal como en el grupo 2,2,2-triclorceto  
xicarbonilo, así como grupos aralcoxicarbonilo tales  
como benciloxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbo-  
10 nilo y difenilmetoxicarbonilo. Grupos cicloalcoxicar-  
bonilo son también ventajosos, especialmente el gru-  
po adamantiloxicarbonilo. El grupo para-nitrobencilo-  
xicarbonilo, que puede ser eliminado selectivamente  
por reducción, por ejemplo por hidrogenólisis, es tam-  
15 bién útil. Se apreciará que las penicilinas que llevan  
grupos protectores de este tipo pueden ser preparadas  
a partir de 6-aminopenamams por métodos convencionales,  
por ejemplo por reacción con un éster halofórmico apro-  
piado.

20 El grupo  $R^2$  es hidrógeno o un grupo alifático,  
aralifático o aromático, por ejemplo un grupo de-  
rivado del anillo de tiazolidina de penicilina tal co-  
mo se describe en las antedichas Solicitudes de Paten-  
te de la firma solicitante.

25 Así, por ejemplo,  $R^2$  puede ser un grupo de



blemente más de un átomo de halógeno, por ejemplo un grupo 2,2,2-tricloroetoxi o un grupo 2,2,2-tricloro-  
-1-metil-etoxi o un grupo 2,2,2-tribromoetoxi; o un grupo 2-yodoetoxi. Estos grupos pueden ser eliminados  
5 con facilidad por reducción. El resto alcohol puede ser también un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, que puede ser eliminado por hidrólisis.

$R^2$  puede ser también un grupo alifático, aralifático o aromático diferente del resto de un anillo de tiazolidina; dichos grupos pueden ser introducidos, por ejemplo, antes del desdoblamiento de azufre por reacción de compuestos de fórmula II (ó precursores de ellos) en que  $R^2$  es hidrógeno, con un éster reactivo, por ejemplo un halogenuro, o un alcohol o  
10 fenol, preferiblemente en presencia de una base fuerte. Dichos grupos llevan ventajosamente sustituyentes funcionales y permitirán ciclización del compuesto cuanto el disulfuro es desdoblado para rendir una estructura policíclica tal como otra penicilina o una  
15 cefalosporina. Dichos sustituyentes funcionales incluyen, en particular, sustituyentes de éster reactivos tales como átomos de halógeno y grupos sulfoniloxi alifáticos o aromáticos.  $R^2$  puede llevar también convenientemente sustituyentes inertes, tales como grupos carboxilo esterificados, por ejemplo grupos para-nitro-  
20  
25

benciloxycarbonilo ó fenaciloxycarbonilo.

El grupo  $R^3$  en el material de partida de disulfuro es preferiblemente una agrupación de la fórmula III ó el resto de un tiol, preferiblemente un

5 grupo alifático, aralifático, cicloalifático o aromá-  
tico, que contiene ventajosamente 1 a 20 átomos de  
carbono. Así,  $R^3$  puede ser, por ejemplo, un grupo al-  
coholo, que contiene preferiblemente 1 a 6 átomos de  
carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, butilo  
10 o isobutilo; un grupo aralcoholo, que contiene pre-  
feriblemente 1 a 6 átomos de carbono en la porción  
alcoholica, por ejemplo un grupo bencilo, fenilpropi-  
lo; un grupo cicloalcoholo que puede contener 5 a 7  
átomos de carbono en el anillo y en que pueden estar  
15 presentes otros sustituyentes de anillo alifáticos que  
contienen hasta 6 átomos de carbono; un grupo arilo  
monocíclico tal como un grupo fenilo o fenilo sustitui-  
do. Dichos grupos pueden ser saturados o insaturados  
y pueden llevar sustituyentes. Tal como se explica  
20 arriba, el grupo  $R^3$  puede volverse el grupo  $R^4$  del  
compuesto de fórmula IV y puede poseer ventajosamente  
sustituyentes o enlaces reactivos que permitan cicli-  
sación con el nitrógeno de beta-lactama o con un grupo  
unido a éste. Dichos sustituyentes incluyen sustitui-  
25 yentes de éster reactivos, por ejemplo átomos de haló

geno y grupos sulfoniloxi aromáticos y alifáticos, grupos carboxilo o carboxilo esterificado o grupos amino.

El grupo  $R^4$  en el producto de fórmula IV puede ser un grupo alifático, aralifático, cicloalifático o aromático que contiene ventajosamente 1 a 20  
5 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo alcohol, que puede contener, por ejemplo, 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo o butilo; un grupo aralcohol, preferiblemente un grupo  
10 monocíclico que tiene 1 a 6 átomos de carbono en la porción alcohólica, por ejemplo un grupo bencilo, fenetilo o fenilpropilo; o un grupo cicloalcohol, tal como un grupo 1-etil- ó 1-propil-ciclohexilo, o -ciclo  
15 pentilo. Para efectuar subsiguiente ciclización el grupo  $R^4$  debe ser finalmente funcionalizado, bien sea por una reacción subsiguiente para introducir un grupo o enlace reactivo bien sea por poseer un sustituyente funcional reactivo. Así, el grupo  $R^4$  puede llevar ven  
20 tajosamente uno o más sustituyentes, por ejemplo grupos éster reactivos tales como átomos de halógeno, por ejemplo átomos de cloro, bromo o yodo; grupos sulfoniloxi aromáticos o alifáticos, por ejemplo grupos mesiloxi o tosiloxi; o grupos carboxilo esterificados, por  
25 ejemplo grupos etoxicarbonilo, preferiblemente éstos están colocados de tal manera que pueden reaccionar

con el átomo de nitrógeno del anillo de beta-lactama,  
o con un grupo unido a éste, para formar una estructu-  
ra policíclica tal como una estructura de cefam, cefem  
o penam.

5                     $R^4$  puede ser también un grupo acilo, por  
ejemplo un grupo acilo alifático, aralifático o aro-  
mático en que la porción alifática, aralifática o aro-  
mática puede ser, por ejemplo, tal como se define arri-  
ba para los grupos hidrocarbilo directamente unidos  
10 al azufre.

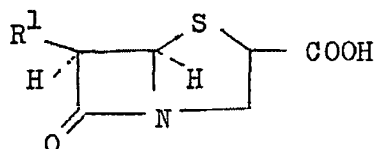
$R^4$  puede formar también con  $R^{2a}$  una agrupa-  
ción hidrocarbilo divalente, es decir los átomos de  
azufre y nitrógeno pueden formar parte de un anillo.  
Cuando  $R^{2a}$  y  $R^4$  constituyen conjuntamente un grupo  
15 etileno o etileno sustituido, el producto es un penam;  
cuando  $R^{2a}$  y  $R^4$  constituyen conjuntamente un grupo n-  
propileno o n-propileno sustituido, el producto es  
un cefam.

La Solicitud de Patente número 393.803 de  
20 la firma solicitante describe la adición de un grupo  
alifático, aralifático o aromático a compuestos de  
fórmula II en los cuales  $R^2$  es hidrógeno. Compuestos  
en los cuales  $R^2$  es un grupo de fórmula VI pueden ser  
convertidos en sus derivados de pirazolina por reac-  
25 ción con un reactivo diazoico de la fórmula  $N_2CHR^4$ ,

en que R<sup>4</sup> es un grupo alifático, aralifático ó aromático. La reacción puede efectuarse en un disolvente inerte, por ejemplo un disolvente de éter, hidrocarburo halogenado o hidrocarburo, preferiblemente a una temperatura entre -15 y +50°C, más preferiblemente de -10 a +15°C.

De acuerdo con otra característica más del invento, se crean compuestos de la fórmula

10



15 y sales y ésteres de los mismos. En particular, los isómeros ácido 2R,5R,6R-6-fenilacetamido-penam-2-carboxílico y ácido 2S,5R,6R-6-fenilacetamidopenam-2-carboxílico en la forma de sus sales sódicas han mostrado actividad contra organismos gram-positivos resistentes a la penicilina.

20

Para una mejor comprensión del invento, se dan los siguientes Ejemplos sólo a título ilustrativo. Todas las temperaturas están en °C. La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice Merck de 0,05-0,2 mm. La cromatografía en capa delgada

25

se llevó a cabo sobre placas Merck F<sub>254</sub>; los disolventes utilizados están dados en los Ejemplos individuales; los espectros de RMN se obtuvieron sobre un instrumento Varian HA 100, a menos que se indique otra cosa. Las integrales estaban de acuerdo con los números de protones indicados. Los signos no fueron determinados para las constantes de acoplamiento (J).

Los materiales de partida de disulfuro fueron preparados tal como se describe en la Solicitud nº 393.802 de la firma solicitante de la misma fecha que esta.

Ejemplo 1

(3R,4R)-4-acetoniltio-3-fenilacetamidoazetid-  
din-2-ona.

(1R,5R)-3-bencil-4,7-diazo-6-oxo-2-tia-biciclo[3,2,0]-hept-3-eno (1 g, 0,0046 moles) fué calentado a 50°C con bromoacetona (1,5 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml) que contenía agua (0,25 ml), urea, (3 g), y 2,6-di-ter-butyl-4-metil-fenol (50 mg) (como antioxidante) durante 5 horas. La mezcla fué diluída con acetato de etilo (250 ml) y fué lavada con agua (3 x 200 ml) antes de evaporar la solución orgánica. La goma de color pardo resultante fué cromatografiada sobre sílice; la elución con acetato de etilo proporcionó (3R,4R)-

-4-acetoniltio-3-fenilacetamidoazetidín-2-ona (552 mg. 41%). Una muestra analítica se obtuvo por recristalización en acetato de etilo,  $[\alpha]_D^{20} + 28,8^\circ$  (c 1,00, en dioxano), p. de f. 141°C,  $\nu_{\text{máx}}$  (en CHBr<sub>3</sub>) 3.420 y 3.350 (NH) 1.770 (beta-lactama), 1.700 (COCH<sub>3</sub>), y 1.674 y 1.506 cm<sup>-1</sup> (amida), RMN (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\tau$ ) 1,07 (doblete, J 8 Hz; C-3 NH), 1,23 (singulete; beta-lactama NH) 2,74 (singulete; protones fenilo), 4,77 (doblete do-  
 5  
 blete, J 8 y 4 Hz; C-3H), 5,13 (doblete, J 4 Hz; C-4H),  
 10 6,50 (singulete; PhCH<sub>2</sub>-), 6,62 (singulete; -SCH<sub>2</sub>-CO), y 7,90 (singulete; COCH<sub>3</sub>)  $\square$  Encontrado: C, 57,1; H, 5,4; N, 9,7; S, 10,9; C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O S<sub>3</sub> (292) requiere C, 57,5; H, 5,5; N, 9,6; S, 11,0%  $\square$ .

15

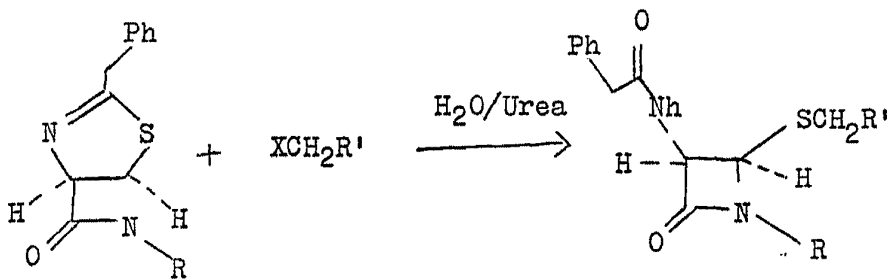
Ejemplo 2


Derivados S-alcohlícos de 1(R), 5(R)-3-bencil-4,7-diazo-6-oxo-2-tiabiciclo[3,2,0]-hept-3-eno.

Los siguientes derivados S-alcohlícos fueron preparados de una manera similar al Ejemplo 2:

20

25



Halogenuro	R	Disolvente	Rendimiento %	Compuesto
BrCH <sub>2</sub> COEt	H	DMF/agua	50	A
ClCH <sub>2</sub> COPh	H	DMF/agua	62	B
ClCH <sub>2</sub> COPh	-CH <sub>2</sub> COEt	DMF/agua	41	C
BrCH <sub>2</sub> CO-  -Br	H	DMF/agua	41	D
BrCH <sub>2</sub> CH=CHCOEt	H	DMF/agua	14	E
BrCH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> COEt	H	DMF/agua	44	F

Las constantes son las siguientes:

Compuesto A

(3R,4R)-(3-fenilacetamidoazetidion-4-il)-

15 -tioacetato de etilo.

Goma,  $\nu$  máx (en CHBr<sub>3</sub>) 3.420 y 3.340 (NH), 1.778 (beta-lactama) 1.728 (éster), y 1.680 y 1.510 (amida),  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,69 (singulete; protones fenilo), 2,92 (singulete, N-1H), 2,94 (doblete, J 9 Hz, C-3 NH) 4,52 (doble doblete, J 9 y 4 Hz C-3H), 4,96 (doblete, J 4 Hz, C-4H), 5,86 (cuartete, J 7 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,40 (singulete; PhCH<sub>2</sub>-), 6,84 (singulete; -SCH<sub>2</sub>-), y 8,74 (triplete, J 7 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Compuesto B

25 (3R,4R)-3-fenilacetamido-4-fenaciltioazetidion-

-2-ona.

Sólido cristalino, p. de f. 160 a 162°C.

5  $\left[ \alpha \right]_D^{20} \pm 0.2$  (c 1,00, en dioxano),  $\nu_{\text{máx}}$  (en  $\text{CHBr}_3$ )  
3.380 y 3.300 (dos grupos NH), 1.770 (beta-lactama),  
1.678 (cetona) y 1.678 y 1.518  $\text{cm}^{-1}$  (amida),  $\tau$  ( $\text{d}_6$ -  
-DMSO), 0,97 (doblete, J 9 Hz; C-3 NH), 1,15 (singulete, N-1H), 2,02 a 2,37 (multiplete; CO.Ph), 2,72  
(singulete;  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,68 (doble doblete, J 9 y 4  
10 Hz; 3-H), 4,99 (doblete, J 4 Hz; 4-H), 5,84 y 6,03  
(AB-cuartete, J 15 Hz;  $\text{SCH}_2$ ), y 6,48 (singulete;  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  
(Encontrado: C 63,4; H, 5,1; N, 7,8; S, 8,9;  
 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$  (358,5) requiere: C, 63,5; H,  
5,1; N, 7,8; S, 8,9%).

Compuesto C

15 (3R,4R)-(3-fenilacetamido-4-fenaciltioaze-  
tidin-2-on-1-il)-acetato de etilo

Sólido cristalino, p. de f. 110 a 125°C,

20  $\nu_{\text{máx}}$  (en  $\text{CHBr}_3$ ) 3.440 (NH), 1.766 (beta-lactama),  
1.740 (éster), 1.690 (cetona) y 1.678 y 1.510  $\text{cm}^{-1}$   
(amida),  $\tau$  (DMSO- $\text{d}_6$ ), 0,98 (singulete; NH), 1,99 a 2,35  
(multiplete; CO.Ph), 2,70 (singulete;  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,66 (do-  
ble doblete. J 8,5 Hz; 3-H), 4,79 (doblete, J 5 Hz;  
4-H), 5,82 (complejo;  $-\text{SCH}_2$ , N- $\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6,46  
(singulete;  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), y 8,76 (triplete; J 7 Hz;  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

25

28-11-73

Compuesto D

(3R,4R)-4-para-bromofenaciltio-3-fenilacetamidoazetidionona.

Sólido cristalino, p. de f. 160 a 161°C,  
5  $\nu_{\text{máx}}$  (en  $\text{CHBr}_3$ ) 3430 y 3350 (NH), 1.780 (beta-lactama), 1.680 (ArCO-), y 1.680 y 1.510  $\text{cm}^{-1}$  (amida).

Compuesto E

4-(3'R,4'R)-(3'-fenilacetamidoazetidionon-4'-il)-tiocrotonato de etilo.

10 Sólido cristalino, p. de f. 84 a 87°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -40^\circ$  (c 1,00, en dioxano),  $\nu_{\text{máx}}$  (en  $\text{CHBr}_3$ ) 3.430 y 3.380 (dos grupos NH), 1.780 (beta-lactama), 1.710 (éster insaturado), 1.676 y 1.510 (amida), y 975  $\text{cm}^{-1}$  (doble enlace trans),  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,71 (singulete, protones fenilo), 3,00 (singulete, N-1'H), 3,09 (doblete, J 9 Hz; C-3'NH), 3,18 (doblete triplete, J 16 y 7 Hz; 3-H), 4,15 (doblete, J 16 Hz; 2-H), 4,56 (doblete triplete, J 9 y 4,5 Hz; 3'-H), 5,20 (doblete, J 4,5 Hz; 4'-H), 5,80 (cuartete, J 7 Hz;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6,38 (singulete;  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6,94 (doblete, J 7 Hz; 4-H), y 8,72 (triplete, J 7 Hz;  $\text{CH}_3$ ). (Encontrado: C, 58,5; H 5,8; N 8,0; S 9,3;  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (348) requiere: C, 58,5; H, 5,75; N, 8,0; S, 9,2%).

Compuesto F

25 4-(3'R,4'R)-(3'-fenilacetamidoazetidionon-4'-

-il)-tioacetoacetato de etilo.

Sólido cristalino, p. de f. 60 a 70°C,

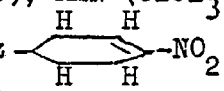
$[\alpha]_D^{20} +12,1^{\circ}$  (c 1,00, en dioxano),  $\nu_{\text{máx}}$  (en  $\text{CHBr}_3$ )  
3.500 (OH), 3.408 y 3.340 (NH), 1.776 (beta-lactama),  
5 1.722 (éster), 1.720 (éster y carbonilo) y 1.679 y  
1.509  $\text{cm}^{-1}$  (amida),  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ), 1,04 (doblete, J 8  
Hz; CO.NH), 1,20 (singulete; NH), 2,71 (singulete;  
protones fenilo), 4,75 (doble doblete, J 4 y 8 Hz;  
C-3H), 5,12 (doblete, J 4 Hz; 4-H), 5,88 (cuartete,  
10 J 7 Hz;  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6,35 (singulete; CO.CH<sub>2</sub>); 6,48 (sin-  
gulete; PhCH<sub>2</sub>), 6,70 (singulete; S.CH<sub>2</sub>), y 8,80 (tri-  
plete, J 7 Hz; CH<sub>2</sub>.CH<sub>3</sub>). (Encontrado: C, 56,0; H, 5,8;  
N, 7,7; S, 7,0; C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (365) requiere: C, 56,0;  
H, 5,7; N, 7,7; S, 8,7%).

15

Ejemplo 3

2-(3'R,4'R)-(3'-fenilacetamidoazetidín-2'-  
-on-4'-il)sulfinil-7-acrilato de para-nitrobencilo.

Una solución de (1R.5R)-3-bencil-4,7-diaza-  
20 -6-oxo-2-tiabicciclo[3,2,0]-hept-3-eno (0,5 g, 2,3 mili-  
moles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) que contenía  
urea (1,5 g, 25 milimoles) y 2,3-dibromopropionato de  
para-nitrobencilo (0,87 g, 2,5 milimoles) fué dejada  
25 en agua en exceso y fué extraída con acetato de etilo

(50 ml). Después de lavar con agua, secar y evaporar se obtuvo el producto bruto en forma de una espuma. La cromatografía sobre gel de sílice (7 g) utilizando benceno:acetato de etilo = 4:1 en calidad de disolvente proporcionó el compuesto del título (0.12 g, 24%) en forma de un aceite,  $R_f$  0,24 (en benceno:acetato de etilo . 1:1),  $\nu_{\text{máx}}$  (en  $\text{CHBr}_3$ ) 3.415 (NH) 1.772 (beta-lactama), 1722 (éster) 1.678 y 1.510 (CONH), 1.520 y 1.350  $\text{cm}^{-1}$  (nitro), RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\tau$ ), 1,76 y 2,47 (AB-cuartete, J 9 Hz , 2,72 (fenilo), 3,15 (dos grupos NH), 3,57 y 4,30 ( $=\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ ), 4,37 y 4,93 (3'-H y 4'-H, J 4 Hz), 4,70 ( $\text{OCH}_2$ ), y 6,43 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

El material de partida para los Ejemplos 1, 2 y 3 puede prepararse como se describe en el Ejemplo 1 (c) de nuestra solicitud Nº 393.798.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 3 de Noviembre de 1970, bajo el Nº 52286/70, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

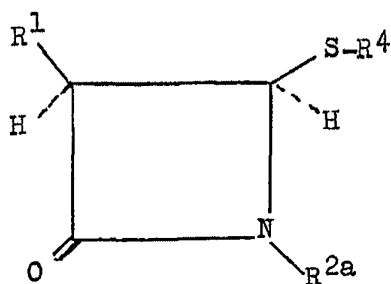
28-11-73

## REIVINDICACIONES

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

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de azetidín-2-ona de fórmula general IV

10

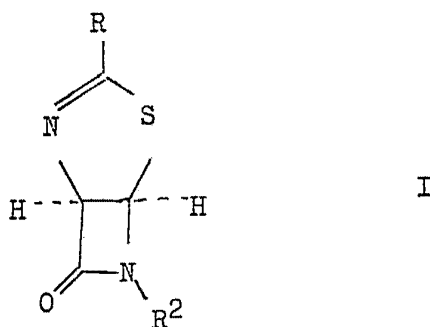


IV

15

en que R<sup>1</sup> es un grupo amino o amino bloqueado y R<sup>2a</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, aralifático o aromático y R<sup>4</sup> es un grupo hidrocarbilo alifático, aralifático, cicloalifático o aromático o un grupo acilo o R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> forman conjuntamente un grupo hidrocarbilo divalente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I

20



10 (en que R es hidrógeno o el resto de la cadena lateral  
6-acilamino de la penicilina y R<sup>2</sup> es un átomo de hi-  
drógeno o un grupo alifático, aralifático o aromático),  
con un reactivo S-eterificador o S-esterificador.

15 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
1ª, en que el reactivo S-eterificador o S-esterifica-  
dor es un compuesto de fórmula R<sup>4a</sup>X en que R<sup>4a</sup> es un  
grupo alifático que tiene un sustituyente sustractor  
de electrones en la posición alfa con relación a X,  
y X es un grupo éster reactivo.

20 3ª.- Un procedimiento según la reivindica-  
ción 2ª, en que la reacción se efectúa en presencia  
de un triacilato de talio o una base débil que tiene  
un pKa menor de 10 (en agua a 25°C) y un compuesto hi-  
droxilado.

25 4ª.- Un procedimiento según la reivindica-  
ción 3ª, en que el triacilato de talio es triacetato

de talio.

5 5ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 4ª, en que el reactivo  $R^{4a}X$  es un éster alfa-halo-acético, una 1-halo-cetona, un éster alfa,beta-dihalo-propiónico, un éster alfa-halo-acrílico o un halogenuro de acilo.

10 6ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, en que  $R^1$  es un grupo  $-NHCOR$  en que R es el resto de un grupo acilo que contiene 1 a 21 átomos de carbono.

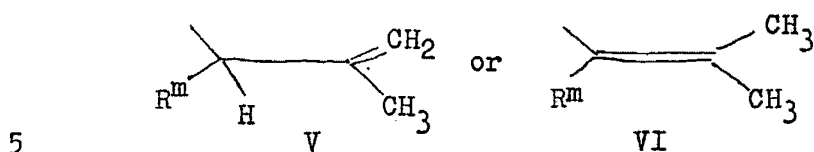
7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, en que R es un átomo de hidrógeno o el resto de un grupo acilo que tiene una cualquiera de las fórmulas (i) a (xiii) tal como se definen anteriormente.

15 8ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, en que el grupo  $R^1$  es un grupo hidrocarbiloxicarbonilamino.

20 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, en que el grupo  $R^1$  es un grupo metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, ter-butoxi-carbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, benciloxicarbonilamino, para-metoxibenciloxicarbonilamino, difenilm<sub>2</sub>etoxicarbonilamino, adamantiloxicarbonilamino o para-nitrobenciloxicarbonilamino.

25 10ª.- Un procedimiento según una cualquiera

de las reivindicaciones 1ª a 9ª, en que  $R^2$  es un grupo de fórmula



en que  $R^m$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo esterificado o eterificado, un grupo acilamino, un grupo carboxilo o un grupo carboxilo esterificado.

10 11ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, en que  $R^2$  es un derivado de pirazolina de un grupo de fórmula VI tal como se define en la reivindicación 10ª.

15 12ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 11ª, en que  $R^2$  lleva uno o más sustituyentes funcionales que permitirán ciclización con el átomo de azufre unido al anillo al desdoblarse el disulfuro.

20 13ª.- Un procedimiento según la reivindicación 12ª, en que  $R^2$  lleva uno o más sustituyentes de éster reactivo.

14ª.- Un procedimiento según la reivindicación 13ª, en que  $R^2$  lleva uno o más átomos de halógeno o grupos sulfonilo alifáticos o aromáticos.

25 15ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, en que  $R^2$  lleva uno o más sustituyentes inertes.

16ª.- Un procedimiento según la reivindicación 15ª, en que  $R^2$  lleva uno o más grupos carboxilo esterificados.

5 17ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 16ª, en que  $R^3$  es un grupo alifático, aralifático, cicloalifático o aromático que contiene 1 a 20 átomos de carbono.

10 18ª.- Un procedimiento según la reivindicación 17ª, en que  $R^3$  es un grupo alcoholilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralcoholilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono en la porción alcoholílica, un grupo cicloalcoholilo que contiene 5 a 7 átomos de carbono en el anillo y hasta 6 átomos de carbono en cualesquiera sustituyentes de anillo, o un grupo  
15 anillo monocíclico.

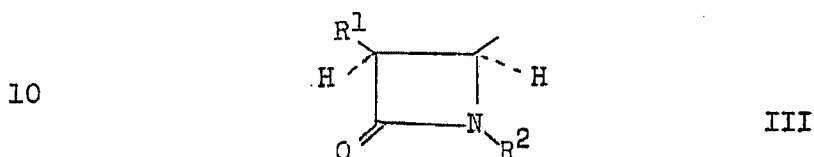
19ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 18ª, en que  $R^3$  posee uno o más sustituyentes o enlaces reactivos que permiten  
20 ciclización con el nitrógeno de beta-lactama o con una función del grupo  $R^2$ .

20ª.- Un procedimiento según la reivindicación 19ª, en que  $R^3$  posee uno o más sustituyentes de éster reactivos.

25 21ª.- Un procedimiento según la reivindicación 20ª, en que  $R^3$  está sustituido por uno o más áto-

mos de halógeno, grupos sulfoniloxi aromáticos o alifáticos, grupos carboxilo o carboxilo esterificados, o grupos amino.

22.- Un procedimiento según una cualquiera  
5 de las reivindicaciones 1ª a 16ª, en que R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula III



15 en que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se definen para la fórmula II.

23ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 22ª, en que el grupo R<sup>4</sup> contiene 1 a 20 átomos de carbono.

20 24ª.- Un procedimiento según la reivindicación 23ª, en que R<sup>4</sup> es un grupo alcoholilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralcoholilo monocíclico que tiene 1 a 6 átomos de carbono en la porción alcohólica.

25 25ª.- Un procedimiento según la reivindicación 23ª, en que R<sup>4</sup> es un grupo acilo alifático o arali

fático en que la porción alifática es un grupo alcohilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralcohilo monocíclico que contiene 1 a 6 átomos de carbono en la porción alcohólica.

5                   26ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 25ª, en que R<sup>4</sup> lleva uno o más grupos éster reactivos.

10                   27ª.- Un procedimiento según la reivindicación 26ª, en que R<sup>4</sup> lleva uno o más átomos de halógeno, grupos sulfoniloxi aromáticos o alifáticos o grupos carboxi esterificados.

28ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de azetidín-2-ona.

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

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

Madrid,  
P.A.

27 ABR. 1976

Alberto de la  
Ferreira