



28 JUN 1972

CO7F//A61K

Nº 431.708

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham, House, Great West Road,

BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra

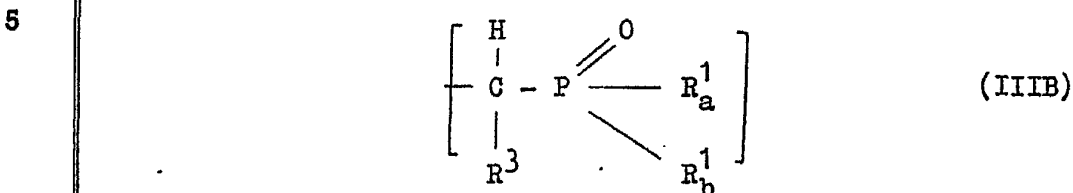
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UNA AZEIDIN-2-ONA.

Prioridad: Patente británicas n.º 35029/69 del 16-7-71
" n.º 00141 del 3-1-72
" n.º 18692 del 21-4-72

OF.



1 donde R³ es un grupo ácido carboxílico esterificado y R_a, R_b
 y R_c son cada uno un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo,
 cualquiera de los cuales puede estar sustituido o (4) un
 grupo de fórmula (IIIB):



10 donde R_a¹ y R_b¹ son grupos alcoxi o aralcoxi sustituidos o sin
 sustituir; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un
 compuesto de fórmula (IV) con agua, en presencia de una fuente
 de iones mercúricos como catalizador.

15 En la fórmula (I) el grupo X ha sido definido como un
 grupo amino o amino sustituido. El término "grupo amino sustituido"
 comprende grupos amino monosustituidos y disustituidos.

20 Los compuestos de fórmula (I) se obtienen a partir de
 compuestos de fórmula (IV) como materiales de partida. El
 grupo X en los compuestos (IV) debe sobrevivir a las condiciones
 de reacción para terminar como grupo X en los compuestos (I).
 Como los grupos amino libres y los grupos amino protonados tienen
 tendencia a ser algo reactivos, no siempre es conveniente efectuar
 la reacción utilizando los compuestos (IV) donde X es cualquiera
 de estos grupos. Preferiblemente, el material de partida (IV) es
 aquél en el que el grupo X es un grupo amino sustituido. La
 identidad de los sustituyentes no es crítica pero, naturalmente,
 debe ser tal que el grupo amino sustituido X completo sea estable
 en las condiciones particulares de reacción elegidas. Si el grupo
 amino sustituido particular elegido puede ser convertido en un grupo
 amino

25

30



1 libre sin descomponer el anillo de β -lactama de los compues-
tos (I), entonces puede ser preferible preparar los compues-
tos (I) donde X es un grupo amino libre partiendo del com-
puesto (IV) donde X es un grupo amino sustituido y poste-
5 riormente separando los sustituyentes. Son ejemplos de grupos
amino sustituidos X que pueden encontrarse presentes en los
materiales de partida (IV) y que, después de la reacción pa-
ra producir los compuestos (I), pueden ser convertidos en gru-
pos amino libres los siguientes: trifenilmetilamino (el gru-
10 po trifenilmetilo se puede separar por hidrólisis ácida o hi-
drogenación catalítica); terc-butoxicarbonilamino (separable
por tratamiento con un ácido anhídrido); tricloroetoxicarbo-
nilamino (separable por reducción con cinc y ácido acético);
grupos acilamino, v.g. fenilacetilamino o fenoxiacetilamino
15 (separables, si se desea, enzimáticamente o por procedimien-
tos químicos conocidos).

Refiriéndonos de nuevo a los productos del procedi-
miento antes descrito, es decir las azetidín-2-onas sustitui-
das (I), se observará que el grupo B es hidrógeno o uno de
20 los grupos (II), (III), (IIIA) o (IIIB). Cuando B es un gru-
po de fórmula (II), (III), (IIIA) o (IIIB), los grupos R^2 y
 R^3 han sido definidos como grupos ácido carboxílico esterifi-
cado. De nuevo este grupo ácido carboxílico esterificado no
toma parte en la reacción antes descrita y su identidad en
este aspecto no es crítica. Sin embargo, los compuestos (I)
25 más versátiles se obtienen cuando R^2 y R^3 son grupos ácido
carboxílico esterificado que pueden ser convertidos fácilmen-
te en grupos ácido carboxílico libres sin dañar al resto de
la molécula. Son ejemplos de estos ésteres los ésteres terc-
30 butílico y p-metoxibencílico (ambos separables con un ácido



1 fuerte anhidro como ácido trifluoracético). Sin embargo, en
ocasiones pueden emplearse otros ésteres quizás menos fácil-
mente separables, por ejemplo ésteres o tioésteres alquílicos
inferiores (v.g. ésteres o tioésteres metílicos, etílicos o
5 propílicos); ésteres o tioésteres aralquílicos (v.g. ésteres
o tioésteres bencílicos, bencílicos sustituidos o benzohidrí-
licos); ésteres o tioésteres arílicos (v.g. ésteres o tioéste-
res fenílicos o fenílicos sustituidos); ésteres aciloxialquí-
licos (v.g. ésteres acetoximetílicos o pivaloioximetílicos).

10 El grupo R en los materiales de partida de fórmula
(IV) (y por lo tanto también en los productos finales de fór-
mula (I)) ha sido ampliamente definido como hidrógeno o un
grupo orgánico. Hemos encontrado que seleccionando las con-
diciones de reacción y los materiales de partida cuidadosamen-
15 te, la reacción antes descrita puede ser llevada a cabo con
una amplia gama de grupos orgánicos R presentes en los mate-
riales de partida. Diremos más sobre la relación entre el
grupo R y las condiciones de reacción más adelante, pero por
el momento será suficiente indicar que, en general, R puede
20 ser hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, aralquilo
sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir
o un grupo heterocíclico que puede llevar sustituyentes en el
anillo. En particular, R puede ser un grupo alquilo o ciclo-
alquilo C_1 a C_6 sin sustituir; un grupo fenilo; un grupo fe-
25 nilalquilo en el que el radical alquilo contiene de 1 a 4
átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono
o un grupo heterocíclico monocíclico.

30 En los párrafos anteriores, se ha hecho referencia a
la relación entre las condiciones de reacción y la identidad
de varios grupos situados sobre el material de partida (IV).



23 JUN 1976

1 Antes de discutir con cierta profundidad esta relación, de-
be observarse que las "fuentes de iones mercúricos" adecua-
das útiles en el procedimiento antes descrito son sulfato mer-
cúrico en ácido sulfúrico diluido; cloruro mercúrico en pipe-
5 ridina, morfolina o pirrolidina, acetato mercúrico, acetamida
mercúrica, p-toluensulfonamida mercúrica y una resina de po-
liestireno impregnada de mercurio en ácido acético acuoso.
Con agua como reactivo, es conveniente incluir en la mezcla
de reacción un disolvente orgánico del material de partida
10 (IV) tal como un alcohol inferior, ácido acético, acetona,
dioxano, acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido
o tetrahidrofurano. En general, la adición de agua al triple
enlace ocurre más rápidamente que la de un alcohol. Por lo
tanto, cuando se encuentran presentes agua y alcohol, habi-
15 tualmente el producto principal es la cetona ($I: A = \text{>C} = O$),
aunque también puede formarse algo de cetal ($I: A = \text{>C} \begin{matrix} \text{OR}^1 \\ \text{OR}^1 \end{matrix}$),
especialmente si la cantidad de alcohol presente es muy supe-
rior a la de agua.

20 La adición de agua al triple enlace puede ser realiza-
da a temperaturas comprendidas entre 0°C y 100°C pero trans-
curre más deprisa a las temperaturas más altas.

25 Cuando se hace reaccionar con agua el sulfuro o el
sulfóxido (IV), en presencia del catalizador mercúrico, ya
se ha indicado que la identidad de los grupos X, B y R en
los materiales de partida influye en la elección del catali-
zador.

30 Cuando el catalizador es sulfato mercúrico/ácido (en
metanol, por ejemplo), la presencia de ácido hace esencial
que los grupos X y R en los compuestos (IV) sean estables a
los ácidos. La resina de poliestireno impregnada de mercurio



1 en un ácido acuoso parece útil en circunstancias prácticamen-
te iguales a las de utilidad del HgSO_4/H^+ , aunque es menos
activa.

5 Cuando el catalizador es acetato mercúrico, acetamida
de mercurio o p-toluensulfonamida de mercurio, no es necesa-
rio que los grupos X y R del material de partida (IV) sean
estables a los ácidos pero estos catalizadores solo parecen
eficaces cuando $R = H$.

10 El catalizador formado calentando momentáneamente una
mezcla de óxido mercúrico rojo, complejo de éter-trifluoruro
de boro, ácido tricloroacético y el alcohol inferior apropia-
do parece eficaz solamente con los compuestos (IV) donde X
es estable a los ácidos y R es H.

15 La adición directa de agua al triple enlace en pre-
sencia de un compuesto de mercurio como catalizador es útil
principalmente cuando $R = H$ y, si se emplean condiciones áci-
das, cuando X es estable a los ácidos.

20 Además, el sistema HgCl_2 /piperidina no es efectivo con
los compuestos (IV) donde $B = H$. Si en cualquier caso se de-
sea preparar compuestos (I) donde $n = 0$ (es decir, el sulfu-
ro) y el procedimiento descrito anteriormente solo permite
la preparación de los correspondientes compuestos donde
25 $n = 1$ (es decir, el sulfóxido), entonces el sulfóxido puede
ser convertido en el sulfuro por métodos conocidos para la
reducción de los penicilinsulfóxidos o cefalosporinsulfóxidos
a las penicilinas o cefalosporinas iniciales. Estos métodos
están descritos, por ejemplo, en la patente belga nº 737.121.

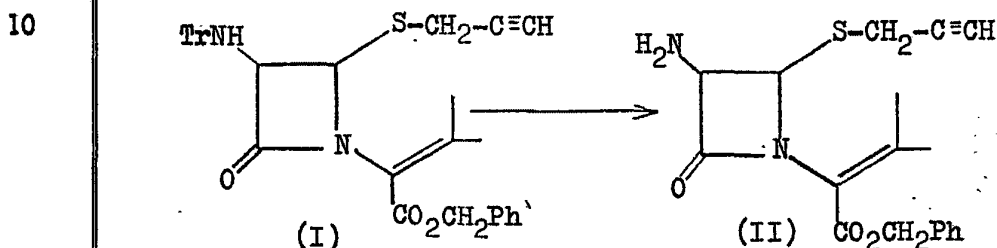
30 Los materiales de partida de fórmula (IV) se obtienen
por diversos métodos, descritos en la Patente Principal
nº 402.958.



1 Las azetidín-2-onas sustituidas de fórmula (I) son va-
liosos productos intermedios en la síntesis de cef-3-emas
sustituidas con actividad antimicrobiana, como se describe
en la memoria de la Patente Principal nº 402.958.

5 EJEMPLO 1

(A) Preparación de sal de ácido p-toluensulfónico de 1-(1-
benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-amino-4-(pro-
pargiltio)azetidín-2-ona (II)



15 La lactama (I) se disuelve en 20 ml de acetona y la
solución se enfría a -20° . Se añade gota a gota a lo largo
de 5 minutos una solución de 3,03 g de ácido p-toluensulfó-
nico en 10 ml de acetona y la mezcla de reacción se deja
durante la noche a 0°C para dar 6,48 g de finas agujas blan-
cas del p-toluensulfonato de la base (II), p.f. $175-179^{\circ}$.

20 ν_{max} (mull): 1780 (β -lactama), 1685 (éster), 1625
 cm^{-1} (doble enlace).

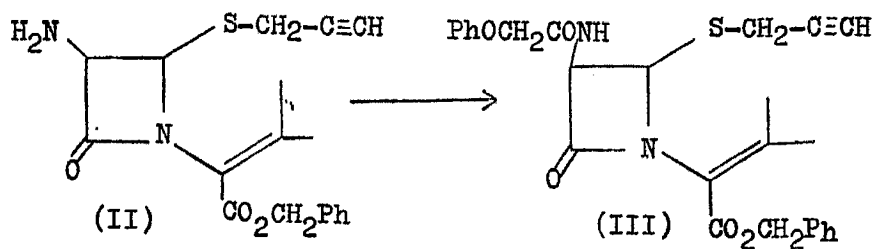
25 δ ppm $\{(\text{CD}_3)_2\text{SO}\}$: 1,98 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,3
(s, 3H), 3,16 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz), 3,5 (d, 2H, $J = 2,5$ Hz),
4,95 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 5,25 (s, 2H), 5,43 (d, 1H $J = 5$ Hz),
7,0-7,7 (m, 9H).

30 (B) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-prope-
nil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(propargiltio)azetidín-2-
ona (III)



1

5



10

15

Se suspenden 2,58 g de la sal de ácido p-toluensulfónico de (II) en 40 ml de cloruro de metileno seco y se añaden 1,1 g de trietilamina seca. La solución se enfría a -20° y se añaden otros 1,1 g de trietilamina. Se añade gota a gota con agitación una solución de 950 mg de cloruro de fenoxiacetilo en 10 ml de cloruro de metileno. Al cabo de 5 minutos aproximadamente la mezcla se lava con agua, se seca y se evapora hasta formar una espuma. Por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo (60-80°) se obtienen 1,85 g de (III) en forma de espuma.

20

ν_{max} : 3375 (NH), 3260 (triple enlace C-H), 1768 (β -lactama), 1720 (éster), 1690 (amida), 1630 (doble enlace) cm^{-1} .

25

δ ppm ($CDCl_3$): 2,07 (s, 3H), 2,11 (t, 1H, J = 2,5 Hz), 2,30 (s, 3H), 3,08 (d, 2H, J = 2,5 Hz), 4,58 (s, 2H), 5,22 (q, 2H, J = 12 Hz), 5,43 (m, 2H), 7,5 (m, 11H).

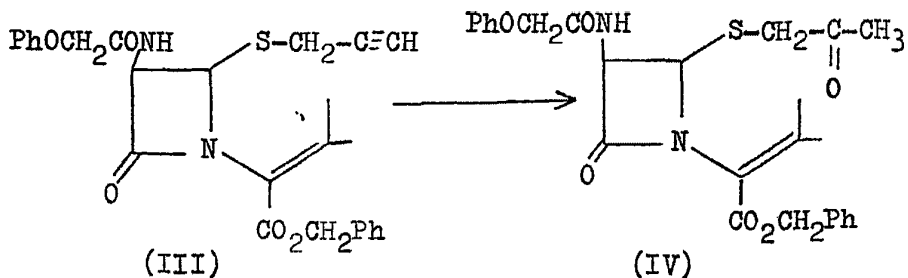
30

(C) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(acetonioltio)azetidina (IV)

28 JUN 1954

1

5



10

15

Se disuelven 638 mg de la lactama (III) en 10 ml de metanol y se añade 1 ml de agua. Se añaden 0,4 ml de una solución saturada de sulfato mercúrico en ácido sulfúrico diluido y la mezcla se agita a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte sobre acetato de etilo y la capa orgánica se lava con agua hasta que las aguas de lavado ya no son ácidas. La capa orgánica se seca y evapora hasta formar 640 mg de una goma que se cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo (60-80°) para dar 449 mg de (IV) en forma de espuma.

20

ν_{max} (CHCl₃): 3360 (NH), 1770 (β-lactama), 1720 (éster), 1705 (cetona), 1690 (amida), 1630 (doble enlace) cm⁻¹.

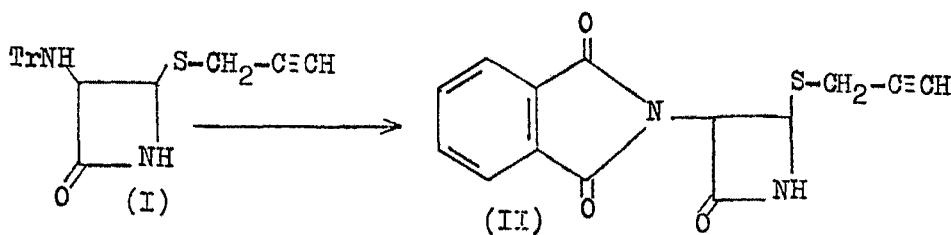
δ_{ppm} (CDCl₃): 2,07 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,23 (m, 4H), 7,31 (m, 11H).

EJEMPLO 2

25

(A) Preparación de 3-(ftalimido)-4-(propargiltio)azetidina-2-ona (II)

30





1
5
10
15
20
25
30

Se disuelven 184 mg de la lactama (I) en 2 ml de acetona y la solución se enfría a -20° . Se añaden gota a gota a lo largo de 5 minutos 110 mg de ácido p-toluensulfónico en 1 ml de acetona y la mezcla de reacción se deja en un frigorífico durante 6 horas. La mezcla se vierte sobre acetato de etilo, se lava con solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y salmuera, se seca y se evapora. El residuo se recoge en 5 ml de cloruro de metileno seco y se añaden 214 mg de N-carbetoxiftalimida. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 6 horas, la mezcla de reacción se lava con ácido clorhídrico N y agua y la capa orgánica se seca y evapora hasta dar una espuma. Esta última se recoge en 3 ml de metanol y se añaden 4 gotas de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Al cabo de 2-3 minutos la mezcla se vierte sobre acetato de etilo y la capa orgánica se lava con agua, se seca y evapora. Por cromatografía sobre 5 g de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo (150 ml) y después con acetato de etilo se obtienen 30 mg del producto (II) en forma sólida.

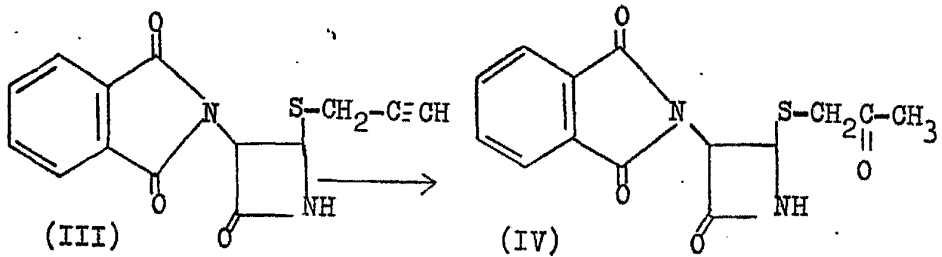
El espectro de masas presenta el ión molecular esperado a m/e 286.

ν_{\max} (Nujol): 3270, 3200, 1783, 1760, 1730, 1712 cm^{-1} .

δ ppm $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 6,98 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,67 (d, 2H, $J = 2,5$ Hz), 4,29 (d,d, 1H), 4,73 (d, 1H, $J = 4,5$ cps), 2,05 (s, 4H), 1,00 (b,s, 1H, intercambio con D_2O).



1 (B) Preparación de 3-(ftalimido)-4-(acetoniitio)azetidín-
5 2-ona (III)



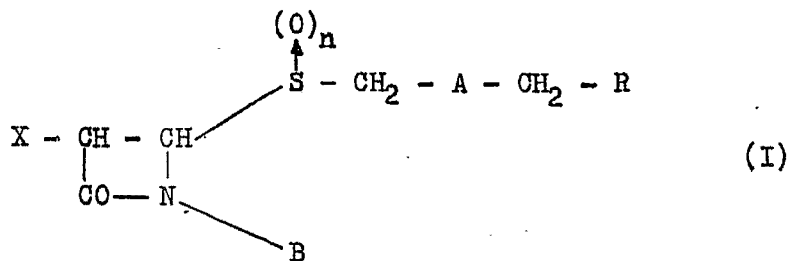
10 Se disuelven 20 mg de la lactama (II) en 3 ml de metanol a reflujo que contienen 0,1 ml de agua y se añade una gota de una solución saturada de sulfato mercúrico en ácido sulfúrico diluído. Al cabo de 3 horas a reflujo, la mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo 2, método 1, para dar una espuma que se cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para dar 14 mg de (IV).

15

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

REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento para la preparación de una azetidín-2-ona de fórmula (I):

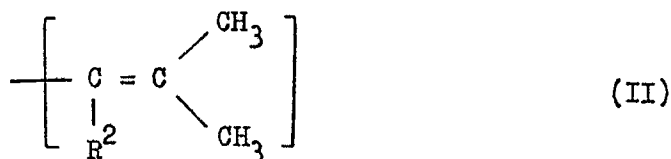


30 donde n representa 0 ó 1; X representa un grupo amino o amino sustituido; R representa hidrógeno o un radical orgánico; A representa un grupo carbonilo $>C=O$ y B representa (1) hidrógeno, (2) un grupo de fórmula (II):

mg

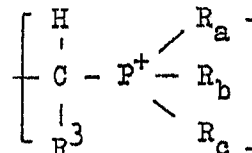
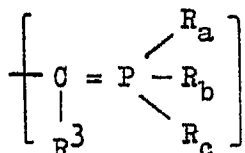


.1



5

donde R² representa un grupo ácido carboxílico esterificado,
 (3) un grupo de fórmula (III) o (IIIA)



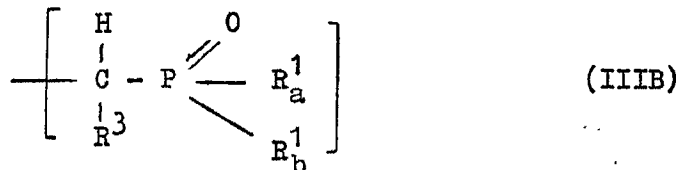
10

(III)

(IIIA)

donde R³ es un grupo ácido carboxílico esterificado y R_a,
 R_b y R_c son cada uno un grupo alquilo inferior, arilo o
 aralquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido
 o (4) un grupo de fórmula (IIIB):

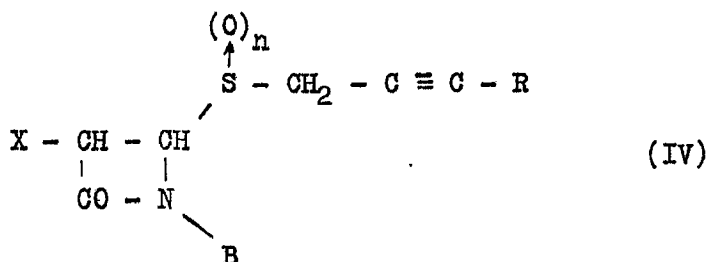
15



20

donde R_a¹ y R_b¹ son grupos alcoxi o aralcoxi sustituidos o
 sin sustituir; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccio-
 nar un compuesto de fórmula (IV)

25



donde n, X, B y R son los definidos al referirnos a la fór-
 mula (I), con agua en presencia de iones mercurícos como
 catalizador.

30

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el

ME



1 que los iones mercurícos proceden de uno de los siguientes sistemas:

- 2 cloruro mercuríco más base orgánica
- 3 sulfato mercuríco más ácido
- 5 acetamida de mercurio más disolvente orgánico
- 6 acetato mercuríco más disolvente orgánico
- 7 p-toluensulfonato de mercurio más base orgánica
- 8 resina de poliestireno impregnada de mercurio más
- 9 ácido acético acuoso.

10 3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA AZETIDIN-2-ONA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de catorce páginas mecanografiadas.

Madrid, 6 de Noviembre 1.974

BERNARDO UNGRIA

20

25

mg

30