

REF: FP/353-72/KI File 852 Divisional II.



COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA 404.197
DEL 23 JUNIO 1.972.

Int. Cl.²: C07D//A61K No 432/976

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: c/o No. 3, Dosho-machi, 4-chome, Higashi-ku

OSAKA - Japón.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE

UN COMPUESTO DE UN DERIVADO DE OXOAZETIDI

NA.-

Prioridad: Patente japonesas no 46158/1971 del 24.6.71.
" " no 63885/1971 21.8.71.



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a un método para la producción de derivados de oxoazetidina antibacterialmente activos que son útiles como compuestos intermedios para la obtención de derivados de cefema y además presentan útiles propiedades antibacterianas. Más especialmente, esta invención se refiere a un procedimiento único que consiste en hacer reaccionar los derivados oxidados de penama con un nucleófilo sulfurado tiofílico para producir nuevos derivados de oxoazetidina que poseen actividad antibacteriana y que pueden después reaccionar para dar productos de reacción básicos únicos.

Es sabido que los derivados de penama, como la penicilina, poseen una útil actividad antibacteriana. Sin embargo, una dificultad en la preparación de los derivados de penama para este fin es que deben ser purificados hasta un grado relativamente alto y el proceso de esta purificación es algo complejo. Aunque se han registrado en la técnica anterior una multitud de procesos de purificación ninguno ha resultado totalmente satisfactorio y continuamente se están buscando otras alternativas. Por lo tanto, sería conveniente proporcionar un método de conversión de los derivados de penama, en su estado impuro, en otros productos más fácilmente aislables que pudieran ser administrados directamente al organismo, donde podrían ser utilizados como tales como compuestos antibacterianos o donde podrían ser reconvertidos a la forma asequible de los derivados de penama.

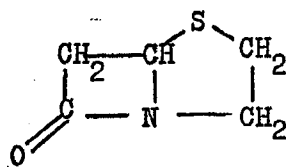
La nomenclatura penama para las penicilinas ha sido descrita por Sheehan, Henery-Logan y Johnson en J. Am. Chem.



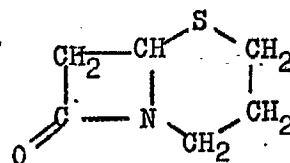
1. Soc., 75, 3293, nota al pie 2 (1953) y ha sido adaptada a las
cefalosporinas por Morin, Jackson, Flynn y Toeske en J. Am.
5 Chem. Soc., 84, 3400 (1962). De acuerdo con estos sistemas
de nomenclatura, los términos "penama" y "cefama" se refieren
respectivamente a las siguientes estructuras cíclicas satu-

radas:

10



Penama



Cefama

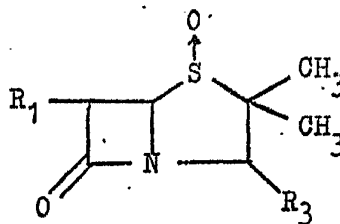
15

mientras que los términos "penema" y "cefema" se refieren
a la misma estructura cíclica con un doble enlace.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

20

El descubrimiento singular de esta invención es que
los derivados de penama oxidados, de fórmula:

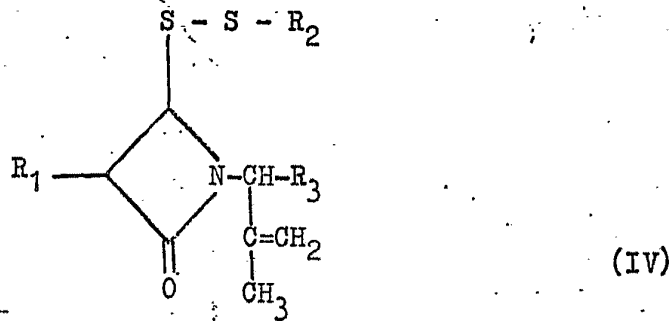


25

donde R₁ representa un radical amino sustituido o sin susti-
tuir, formados como se ha descrito en la solicitud de paten-
30 te española nº 432.975, pueden reaccionar con un nucleófilo



1
sulfurado tiofílico para formar un derivado de oxoazetidina
de fórmula (IV)



10
15
20
25
30

donde R_1 es el definido anteriormente, R_3 representa un radical seleccionado entre el grupo formado por carboxi, carboxi protegido, éster, amida de ácido, anhídrido, haluro de ácido, azida y sal carboxi y $-SR_2$ es un resto de nucleófilo sulfurado tiofílico. Se ha encontrado que estos derivados de oxoazetidina no son solamente útiles intermedarios para la reacción de obtención de derivados de cefema sino que también poseen notables y útiles propiedades antibacterianas. Se cree además que, bajo ciertas condiciones de uso, cuando los derivados de oxoazetidina son administrados a los seres humanos o a otros animales pueden ser reconvertidos en la co-

27 OCT 1954



1 rrespondiente forma derivada de penama. Por lo tanto, es po-
sible que estos derivados puedan ser utilizados en lugar del
correspondiente derivado de penama con notable ventaja. Como
es sabido, el aislamiento y purificación de los derivados
5 de penama es bastante complicado y costoso y es posible que
estas dificultades puedan ser obviadas convirtiendo el de-
rivado de penama en su correspondiente derivado de oxoazeti-
dina, que puede ser separado y purificado sencilla y econó-
micamente y utilizado en esta forma. Con objeto de conver-
10 tir el derivado de penama en una oxoazetidina, aquél debe
ser oxidado primero en la forma discutida y después se hace
reaccionar el óxido con un nucleófilo sulfurado tiofílico
de fórmula R_2-SH , donde R_2 puede ser un radical alifático
sustituído o sin sustituir, aromático sustituído o sin sus-
15 tituir o heterocíclico sustituído o sin sustituir. Por ejem-
plo, R_2 puede ser un radical alquilo (v.g. metilo, etilo,
propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, vinilo, 1-isopropo-
nilo, 3-butenilo o similares); un radical alquilo sustitui-
do (v.g. metoximetilo, etoximetilo, bencilo, fenetilo, xilil-
20 metilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, p-nitrobencilo,
p-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2-cloro-4-metoxibenci-
lo, etc.); un radical arilo (v.g. fenilo, xililo, toliilo,
naftilo, etc.); un radical arilo sustituído (v.g. clorofe-
nilo, nitrofenilo, bromofenilo, metoxifenilo, dimetoxifeni-
25 lo, diclorofenilo, cloronitrofenilo, etc.); un radical
heterocíclico que contenga por lo menos un heteroátomo como
oxígeno, nitrógeno, azufre y similares (v.g. pirrolidini-
lo, piperazinilo, piperizinilo, homopiperizinilo; furilo,
tienilo, pirrolilo, piridilo, imidazolizínilo, quinolilo,
30 isoquinolilo, bencimidazolizínilo, benzotiazolilo, benzoxa-



1 zolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo,
oxadiazolilo, oxatriazolilo, triazolilo, tetrazolilo, etc.);
un radical heterocíclico sustituido en el que el radical
heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes
5 apropiados, tales como un radical alquilo (v.g. metilo, etilo,
etc.), un radical alcoxi (v.g. metoxi, etoxi, etc.), un
átomo de halógeno (v.g. flúor, cloro, bromo, etc.), un radical
nitro, un radical arilo, (v.g. fenilo, toluilo, xililo,
etc.), un radical arilo sustituido (v.g. clorofenilo, nitro-
10 fenilo, etc.), un radical aralquilo (v.g. bencilo, fenetilo
etc.) o similares; un radical acilo (v.g. acetilo, propionilo,
benzoilo, fenilacetilo, tioacetilo, tiopropionilo,
tiobenzoilo, feniltioacetilo, tiocarbonilo heterocíclico,
carbonilo heterocíclico, etc.). Naturalmente, pueden utilizarse
15 aquí los compuestos capaces de ser convertidos en
cualquiera de los nucleófilos sulfurados tiofílicos anteriores
en las condiciones de reacción citadas.

La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente
como benceno, tolueno, terc-butanol, isopropanol, metil-
isobutil-cetona, metil-etil-cetona, dioxano, dimetilformamida,
etc., o sus mezclas o mezclas con otros disolventes
inertes. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una
temperatura inferior al punto de ebullición del disolvente
20 empleado y preferiblemente entre 50° y 150°C. El nucleófilo
sulfurado tiofílico puede ser utilizado en una cantidad por
lo menos equivalente, aunque también son permisibles las
cantidades en exceso. La cantidad particular a utilizar en
una reacción dada dependerá naturalmente del nucleófilo
particular utilizado y de las condiciones de reacción y de
25 las sustancias reaccionantes particulares.



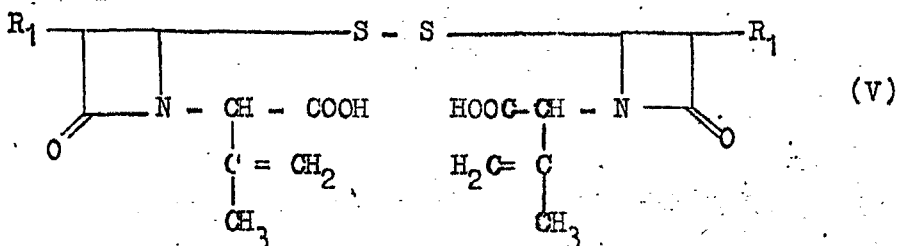
1

Aunque en las patentes belgas núms. 770.726, 770.729, 770.730 y 770.731 se describen ampliamente los isómeros de los derivados de oxoazetidina de esta invención, los isómeros allí descritos no pueden reaccionar de nuevo de la misma manera que los derivados de oxoazetidina particulares de esta invención y su actividad antibiótica es inferior.

5

Si R₃ en los derivados de oxoazetidina antes descritos (IV) de esta invención es un grupo carboxi, puede ser convertido después en la forma bis, de fórmula:

10



15

donde R₁ es el definido anteriormente, por reacción en un disolvente adecuado en presencia de una base, a la temperatura ambiente o con suave aplicación de calor. Las sustancias básicas adecuadas que pueden ser utilizadas para efectuar esta reacción son los hidróxidos de metales alcalinos (v.g. sodio, potasio, etc.), los carbonatos de metales alcalinos, los bicarbonatos de metales alcalinos, los alcóxidos de metales alcalinos (v.g. etóxido potásico, etóxido sódico, etc.), óxido de plata, trialkilamina (v.g. trimetilamina, trietilamina, etc.), N,N-dimetilanilina, N,N-dimetilbencilamina, piridina o similares o cualquiera de las resinas cambiadoras de ión básicas convencionales. La reacción puede ser efectuada en un disolvente inerte como agua, etanol, isopropanol, terc-butanol o similares.

20

25

30

Los derivados bis de esta invención son compuestos singulares que poseen una notable actividad antibiótica.

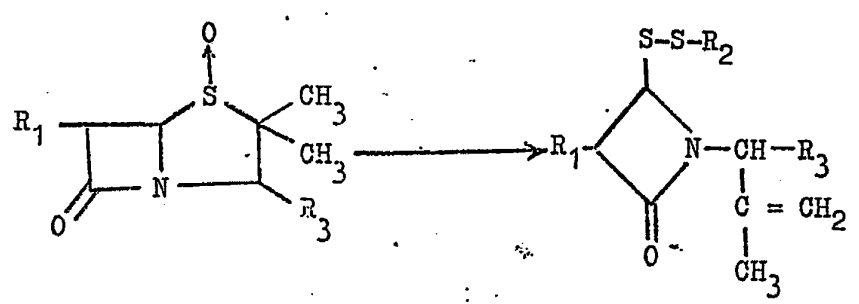


1
5
10
15
20
25
30

Es de interés la observación de que si R_3 en el derivado de oxoazetidina (IV) es distinto de un grupo carboxi, bajo las mismas condiciones de reacción se obtiene un isómero indeseable, que no puede ser utilizado en la reacción posterior de acuerdo con los métodos de esta invención y cuyas propiedades antibacterianas son inferiores. Por consiguiente, el derivado bis solamente es obtenible si R_3 es un radical carboxi.

Habiendo descrito la invención en términos generales, se puede alcanzar una mayor comprensión de la misma mediante ciertos ejemplos específicos que incluimos aquí con fines ilustrativos solamente y que no deben ser considerados como limitativos salvo indicación en contrario.

Reacción de:





1

EJEMPLO 1

5

10

15

20

25

30

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 3,80 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo y 1,32 g de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol en 50 cc de terc-butanol. La mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 100 cc de acetato de etilo. La solución se lava tres veces con solución acuosa de carbonato sódico al 5 % y después con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra dando 4,41 g de un residuo. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, dando un polvo de 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

Espectro infrarrojo (cloroformo): 3430, 1779, 1742, 1692 cm^{-1} .

EJEMPLO 2

Se calienta a reflujo durante 25 horas una mezcla de 2,18 g de 1-óxido de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico y 1,00 g de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol en 100 cc de terc-butanol. La mezcla de reacción se

27 OCT. 1975



1. concentra a sequedad bajo presión reducida y al residuo se
añade acetato de etilo. Se separan unos cristales que se
recogen por filtración y se recristalizan en acetato de
5 etilo dando 1,60 g de cristales de ácido 4-(5-metil-1,3,4-
tiadiazol-2-il)-dítio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-
2-oxoazetidín-1-acético, p.f. 142-144°C.

EJEMPLO 3

10 Se calienta a reflujo durante 80 minutos una mezcla
de 3,80 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de metilo y 1,67 g de benzotiazol-2-
tiol en 25 cc de metil-isobutil-cetona. La mezcla de reac-
ción se concentra a sequedad bajo presión reducida y el
residuo se disuelve en 20 cc de acetato de etilo, calentando.
Después de enfriar, se separan los cristales y se reco-
15 gen por filtración y el filtrado se lava con solución acuosa
de carbonato sódico al 5 % y después con agua, se seca
y se concentra. El precipitado se combina con los cristales
obtenidos anteriormente y se recristaliza en acetato de
etilo dando 3,92 g de cristales de 4-(benzotiazol-2-il)-
dítio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-
20 acetato de metilo, p.f. 146-147°C.

EJEMPLO 4

25 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de
0,18 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpe-
nam-3-carboxilato de metilo y 0,08 g de benzotiazol-2-tiol
en 4 cc de tolueno. La mezcla de reacción se deja en reposo
y se separan cristales que se recogen por filtración. El
filtrado se concentra a sequedad y el residuo se disuelve
en 3 cc de acetato de etilo calentando. El filtrado se de-
30 ja en reposo y los cristales que se separan se recogen por



1 filtración, se combinan con los cristales antes obtenidos
para dar 186 mg de cristales de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-
3(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato
de metilo, p.f. 146-147°C.

5 EJEMPLO 5

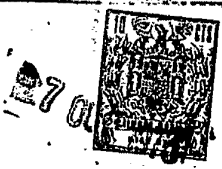
Se calienta a reflujo durante 19 horas una mezcla
de 0,180 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de metilo y 0,084 g de benzotiazol-2-
tiol en 4 cc de benceno. La mezcla de reacción se trata de
10 forma similar a la del Ejemplo 4 para dar 185 mg de crista-
les de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -
isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo, p.f. 146-
147°C.

15 EJEMPLO 6

Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de
10,9 g de 1-óxido de ácido 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxílico y 5,01 g de benzotiazol-2-tiol en 500 cc
de terc-butanol. La mezcla de reacción se concentra a seque-
dad bajo presión reducida y el residuo se lava con éter dan-
do 11,95 g de cristales de ácido 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-
20 3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acético,
p.f. 146-148°C.

25 EJEMPLO 7

Se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de
1,14 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-
3-carboxilato de metilo y 620 mg de benciltiol en 20 cc de
metil-isobutil-cetona. La mezcla de reacción se concentra a
presión reducida y el residuo se disuelve en éter y se aña-
de después éter de petróleo. La capa oleosa se separa por
30 decantación y se somete a cromatografía sobre gel de sílice



1

eluyendo con cloroformo. El eluato se concentra para dar 180 mg de un aceite de 4-bencilдитio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

5

Espectro infrarrojo (cloroformo): 3400, 1780, 1750, 1697 cm^{-1} .

EJEMPLO 8

10

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 0,48 g de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato-1-óxido de 2,2-tricloroetilo y 0,17 g de benzotiazol-2-tiol en 15 cc de tolueno seco. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y al residuo se añade éter. Se separan unos cristales que se recogen por filtración se lavan con éter y se recristalizan en acetonitrilo dando 0,57 g de cristales de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 140-141°C.

15

EJEMPLO 9

20

Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla de 0,38 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo y 0,08 g de ácido tioacético en 7,5 cc de benceno seco. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con cloroformo. El disolvente se separa por destilación del eluato dando 0,15 g de un aceite de 4-acetilditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

25

Espectro infrarrojo: 1780, 1745, 1690 cm^{-1} .

EJEMPLO 10

30

Se calienta a reflujo durante 30 horas una mezcla de 1,84 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-



1 3-carboxilato de metilo y 0,552 g de tiofenol en 80 cc de
benceno. La mezcla de reacción se concentra a presión re-
ducida y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución
5 se lava con solución acuosa al 5 % de carbonato sódico tres
veces y después con agua, se seca y se concentra. El residuo
se somete a cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con
300 cc de una mezcla 1:3 de éter y éter de petróleo y des-
pués con éter. Se toman fracciones de 50 cc del eluato y la
10 quinta fracción se concentra hasta dar 0,58 g de un aceite
inoloro de 4-fenilditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

Espectro infrarrojo (película líquida): 1780, 1747,
1690 cm^{-1} .

EJEMPLO 11

15 Se calienta a reflujo durante 30 horas una mezcla de
0,368 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de metilo, 117 mg de tiazol-2-tiol y
15 cc de terc-butanol. Se concentra la mezcla de reacción
y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice
20 y se eluye con cloroformo. Se toman independientemente
fracciones de 50 cc del eluato y la primera y segunda frac-
ciones se concentran hasta 0,405 g de un aceite inoloro
de 4-(tiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

25 Espectro infrarrojo (película líquida): 1780, 1747,
1687 cm^{-1} .

EJEMPLO 12

30 Se calienta a reflujo durante 19 horas, una mezcla
de 0,736 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-
penam-3-carboxilato de metilo, 0,302 g de benzoxazol-2-tiol



1 y 20 cc de benceno. La mezcla de reacción se trata de forma
similar a la del Ejemplo 11 y la sexta fracción se concentra
para dar un aceite incoloro de 4-(benzoxazol-2-il)-ditio-3-
5 (2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato
de metilo.

Espectro infrarrojo (película líquida): 1780, 1742,
1685 cm^{-1} .

EJEMPLO 13

10 Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de
0,368 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-
3-carboxilato de metilo, 0,161 g de quinoleín-2-tiol y 10 cc
de metil-isobutil-cetona. La mezcla de reacción se concentra
a presión reducida y el residuo se somete a cromatografía
sobre gel de sílice y se eluye con cloroformo. Se toman
15 fracciones independientes de 50 cc del eluato y la octava y
novena fracciones se concentran. El residuo se somete a cro-
matografía sobre gel de sílice y se eluye con cloroformo.
Se toman fracciones independientes de 30 cc del eluato. La
octava fracción se concentra para dar un aceite de 4-(qui-
noleín-2-il)ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxo-
20 azetidín-1-acetato de metilo.

Espectro infrarrojo (Nujol): 1775, 1745, 1685 cm^{-1} .

EJEMPLO 14

25 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de
497 mg de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-
3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 167 mg de benzotiazol-
2-tiol y 10 cc de tolueno. Después de enfriar, los crista-
les se separan y recogen por filtración, el filtrado se con-
centra y el residuo se lava con acetato de etilo y después
se combina con los cristales antes obtenidos. Las sustan-
30



1 cias así combinadas (500 mg en total) se recristalizan en acetato de etilo dando cristales de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenoxiacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 171-174,5°C.

5 EJEMPLO 15

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 500 mg de 1-óxido de 6-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 125 mg de benzotiazol-2-tiol y 20 cc de tolueno. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se refina por un método convencional dando 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)fenilglicil]amino- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo.

15 Análisis para C₂₈H₂₄N₄O₆S₃Cl₆:
Calculado: C, 40,94; H, 2,94; N, 6,84; Cl, 25,89
Encontrado: C, 40,91; H, 2,76; N, 6,67; Cl, 26,01.

20 EJEMPLO 16

Se calienta a reflujo durante 7 horas una mezcla de 0,736 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de metilo, 0,604 g de benzoxazol-2-tiol y 20 cc de tolueno. La mezcla de reacción se concentra dando 1,25 g de un residuo oleoso de 3-(2-fenoxiacetamido)-4-(benzoxazol-2-il)ditio- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de metilo.

25 Esta sustancia se identifica con la preparación del Ejemplo 12 por espectro infrarrojo.

30 EJEMPLO 17

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 0,736 g de 1-óxido de 6-(2-fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-



1 penam-3-carboxilato de metilo, 0,604 g de benzoxazol-2-tiol
y 20 cc de metil-isopropil-cetona. La mezcla de reacción se
concentra a presión reducida y el residuo se decolora con
5 carbón activo dando 1,19 g de un aceite de 3-(2-fenoxiace-
tamido)-4-(benzoxazol-2-il)ditio- α -isopropenil-2-oxoazetidina-
1-acetato de metilo.

EJEMPLO 18

10 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de
1,69 g del éster de acetoxima de 1-óxido de ácido 6-(2-fe-
noxiacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, 0,67 g de
benzotiazol-2-tiol y 30 cc de tolueno. La mezcla de reac-
ción se trata con carbón activo, se seca sobre sulfato mag-
nésico y se concentra. El residuo se somete a cromatografía
15 sobre gel de sílice dando 1,25 g de un aceite de éster de
acetoxima de ácido 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-(2-fenoxi-
acetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidina-1-acético.

Espectro infrarrojo (cloroformo): 3430, 1780, 1695
cm⁻¹.

EJEMPLO 19

20 Se calienta a reflujo durante 3,5 horas una mezcla
de 2,41 g de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,3-dimetilpe-
nam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 0,66 g de 5-metil-
1,3,4-tiadiazol-2-tiol y 30 cc de tolueno. El tolueno se
separa por destilación y el residuo se somete a cromatogra-
25 fía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo. Se concen-
tra el eluato y el aceite residual se cristaliza en éter.
Los cristales se recrystalizan en éter obteniéndose 1,80 g
de cristales de 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-ditio-3-
(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidina-1-acetato de
2,2,2-tricloroetilo, p.f. 108-109°C.



1

EJEMPLO 20

5

Se calentarán a reflujo durante 24 horas 1,0 g de 1-óxido de ácido 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, 480 mg de benzotiazol-2-tiol y 50 cc de terc-butanol. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se lava con éter di-isopropílico dando 1,85 g de un polvo rojizo pálido de ácido 4-(2-benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acético, p.f. 76-80°C.

10

EJEMPLO 21

15

Se obtiene el amorfismo del 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-[N-(terc-butoxicarbonil)fenilglicil]amino- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo por un método similar al empleado en el Ejemplo 15. utilizando 1-óxido de 6-[N-(terc-butoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en lugar de 1-óxido de 6-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)fenilglicil]amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

20

EJEMPLO 22

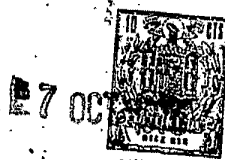
25

Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 0,70 g de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 1-ciclopropiltilo y 0,28 g de benzotiazol-2-tiol en 14 cc de tolueno. Después de enfriar, la mezcla se concentra a presión reducida y al residuo se añade éter, recogién dose por filtración el precipitado para dar 0,59 g de cristales de 4-(benzotiazol-2-il)-ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 1-ciclopropiltilo, p.f. 114-117°C.

30

EJEMPLO 23

Se calienta a 120°C, durante 6 horas, una solución de



1,0 g de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y 0,32 g de benzoxazol-2-tiol en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y agua, se seca y después se concentra para dar 1,1 g de un aceite de 4-(benzoxazol-2-il)ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo.

Espectro infrarrojo: 3280, 1785, 1765, 1660 cm^{-1} .

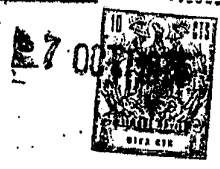
EJEMPLO 24

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 0,95 g de 1-óxido de 6-(1-etoxicarbonil-1-propen-2-il)-amino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 0,34 g de benzotiazol-2-tiol y 10 cc de tolueno. El tolueno se separa por destilación y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo para dar 0,49 g de un aceite de 4-(benzotiazol-2-il)ditio-3-(1-etoxicarbonil-1-propen-2-il)amino- α -isopropenil-2-oxoazetidín-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo.

Espectro infrarrojo (película líquida): 3250, 1770, 1655 cm^{-1} .

EJEMPLO 25

Se disuelven 4,39 g de 1-óxido de 6-[2-(tiofem-2-il)-acetamido]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y 1,51 g de benzotiazol-2-tiol en 44 cc de tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla se seca mientras está todavía caliente y se deja en reposo. El precipitado se recoge por filtración y el filtrado se concentra. El precipitado en el residuo se recoge por filtración. Ambos precipitados se combinan y recristalizan en benceno dando 3,50 g de cristales de 4-(benzotiazol-2-il)-



1 ditio-3-[2-(tiofen-2-il)acetamido]- α -isopropenil-2-oxoazetid-
din-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 136-137°C.

EJEMPLO 26

5 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de
0,73 g de 1-óxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-
3-carboxilato de 4-hidroxi-3,5-di-terc-butilbencilo, 0,22 g
de benzotiazol-2-tiol y 10 cc de tolueno y después se con-
centra a presión reducida. Al residuo se añade éter y la so-
lución etérea se deja en reposo. El precipitado se recoge
10 por filtración para dar 0,67 g de cristales de 4-(benzotiazol-
2-il)ditio-3-(2-fenilacetamido)- α -isopropenil-2-oxoazetid-
1-acetato de 4-hidroxi-3,5-di-terc-butilbencilo.

Espectro infrarrojo: 1785, 1748, 1650 cm^{-1} .

15 Los siguientes compuestos se obtienen de forma simi-
lar a las de los ejemplos anteriores:

(a) 4-(Benzotiazol-2-il)ditio-3-[2-(sidonon-3-il)-
acetamido]- α -isopropenil-2-oxoazetid-1-acetato de 2,2,2-
tricloroetilo.

20 Espectro infrarrojo (Nujol): 3250, 1780, 1735,
1650 cm^{-1} .

(b) 4-(Benzotiazol-2-il)ditio-3-[N-(1-ciclopropil-
etoxicarbonil)fenilglicil]amino- α -isopropenil-2-oxoazetid-
1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 164-165°C.

25 (c) 4-(Benzotiazol-2-il)ditio-3-(2-cianoacetamido)-
 α -isopropenil-2-oxoazetid-1-acetato de 2,2,2-tricloroeti-
lo, p.f. 117-119°C.

(d) 4-(Benzotiazol-2-il)ditio-3-[2-(p-hidroxifenil)-
2-(1-ciclopropiletoksi)carbonilaminoacetamido]- α -isopropenil-
2-oxoazetid-1-acetato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 175-176°C.

30 En resumen la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:



1. comprendida entre 70^o y 150^oC.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R₂ en el nucleófilo sulfurado tiofílico es un radical seleccionado entre el grupo formado por alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, un heterociclo conteniendo oxígeno, nitrógeno o azufre, alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, arilo, heterociclo sustituido con arilo sustituido o aralquilo y acilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que dicho nucleófilo sulfurado tiofílico está seleccionado entre el grupo formado por benzotiazol-2-tiol, 5-metil 1,3,4-tiadiazol-2-tiol, ácido tioacético, benciltiol y tiofenol.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN COMPUESTO DE UN DERIVADO DE OXOAZETIDINA.

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

Madrid, 16 Diciembre 1.974
BERNARDO UNGRIA
P.P.