

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	45239		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			14.10.76		

P.- 63.417

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO	24.7.74		Japón
		85526/74			

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		439.134

64	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AZETIDINONA"	

71	SOLICITANTE (S)
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka-shi, Japón	

72	INVENTOR (ES)
Takashi Kamiya, Yoshihisa Saito, Masashi Hashimoto, Tsutomu Teraji, Takao Takaya, Tadaaki Komori, Osamu Nakaguti, Teruo Oku, Youichi Shiokawa, Keiji Hemmi e Hisashi Takasugi	

73	TITULAR (ES)

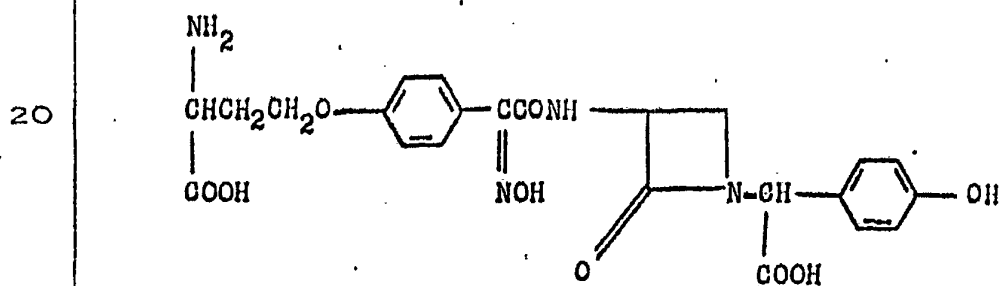
74	REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

1 ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

La presente invención está basada en el éxito de la identificación de la estructura química de la sustancia FR-1923. A saber, la sustancia FR-1923 es un antibiótico conocido aislado a partir del caldo de fermentación de una cepa del género Nocardia depositada con la Colección de Cultivos de Tipo Americano bajo la designación ATCC N.º 21806, cuyos detalles se describen, por ejemplo, en la Memoria Descriptiva de la Patente Alemana N.º 2.242.699.

10 En dicha bibliografía anterior, la sustancia FR-1923 está definida por las diversas propiedades físico-químicas, sin descripción alguna de su estructura química.

Como resultado de investigaciones extensas, los autores de la presente invención han alcanzado éxito en la identificación de la estructura química de la sustancia FR-1923, y en la asignación de la estructura química y el nombre siguientes a dicha sustancia:



25 Sustancia FR-1923

1-(α -Carboxi-4-hidroxibencil)-3-[2-(4-(3-amino-3-carboxipropoxi)fenil)-2-hidroxiimino-acetamido]-2-azetidiona.

El nuevo descubrimiento y el conocimiento arriba indicados, dieron a los autores de la presente invención la posibilidad de estudiar algunas modificaciones químicas de

30

1 la sustancia FR-1923 por primera vez. Después, sobre la base
de tales hechos, los inventores han llevado a cabo un estu-
dio de dicha modificación, como consecuencia de lo cual aca-
ban de lograr el éxito en la síntesis de un gran número de
5 compuesto modificados nuevos y excepcionales derivados de la
sustancia FR-1923 y de los compuestos afines a la misma.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA
INVENCION:

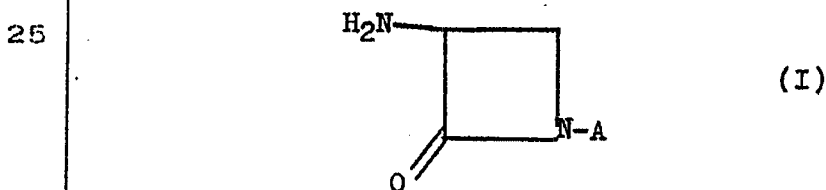
10 La presente invención se refiere a derivados de
azetidionona. Más particularmente, la misma se refiere a nue-
vos derivados de azetidionona que tienen actividades antimicro-
bianas, y a procedimientos para la preparación de los mis-
mos.

15 De acuerdo con ello, es un objeto de la presente
invención proporcionar derivados de azetidionona que tienen
actividades antimicrobianas.

Otro objeto de la presente invención es proporcio-
nar un procedimiento para preparación de los derivados de
azetidionona.

20 Los derivados de azetidionona de la presente inven-
ción comprenden una estructura química nueva y original que
nunca ha sido esperada por los expertos en la técnica.

Los derivados de azetidionona de la presente inven-
ción se representan por la fórmula general siguiente (I)



en la que A es hidrógeno,

30 -- un resto de un hidrocarburo alifático normal saturado o

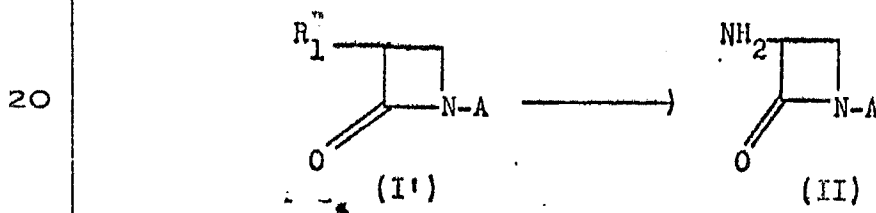
1 insaturado que está sustituido por al menos un sustituyente comprendido entre carboxi o su derivado, ciano, hidroxilo y amino,

5 -- un resto de hidrocarburo alifático ramificado saturado que está sustituido por al menos un sustituyente comprendido entre carboxi o su derivado, ciano, hidroxilo y/o amino,

10 -- un resto de hidrocarburo alifático ramificado insaturado que está sustituido por al menos un sustituyente comprendido entre carboxi o su derivado, ciano, hidroxilo y/o amino, o

15 -- un resto de hidrocarburo alifático que está sustituido por arilo cuyo anillo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre hidroxilo, amino, nitro, alcohilo, alcoxi, aralcoxi, alcoholitio, halógeno y sulfuro.

El compuesto objeto puede prepararse por un método como se muestra por el esquema siguiente:



en la que R_1 es acilamino y A es como se ha definido antes.

25 Ejemplos de las definiciones dadas para los símbolos arriba indicados se ilustran a continuación, sucesivamente, con respecto al compuesto (I') y (II).

30 Un resto acilo en el grupo acilamino correspondiente a R_1 puede incluir un acilo alifático, un acilo aromático, un acilo heterocíclico y un acilo alifático cuyo resto alifático está sustituido por un grupo aromático o un grupo hete-

1 rocíclico. Ejemplos de tales grupos acilo se ilustran a con-
tinuación.

Un resto alifático en dicho acilo alifático puede
incluir un resto de hidrocarburo acíclico o cíclico, satura-
5 do o insaturado, en el que el resto de hidrocarburo acíclico
puede estar ramificado y parcialmente ciclado. Ejemplos
adecuados de dicho resto de hidrocarburo acíclico o alicíclico
co (al que se hace referencia de aquí en adelante como resto
de hidrocarburo alifático) se mencionan de un modo más con-
10 creto como sigue:

-- alcoholo (p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, iso-
butilo, pentilo, neopentilo, octilo, undecilo, trideci-
lo, pentadecilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bor-
nanilo, etc.);

15 -- alqueno (p. ej., vinilo, propeno, isopropeno, 3-
metilbuteno, buteno, 2-metilpropeno, penteno,
octadeceno, 3-ciclohexenilmetilo, etc.);

-- alquino (p. ej., etino, 2-propino, etc.);

-- cicloalcoholo (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ci-
20 clohexilo, indanilo, bornilo, adamantilo, etc.); y

-- cicloalqueno (p. ej., 1-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclo-
penten-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, borneno, etc.).

Un grupo aromático adecuado en dicho acilo aromá-
tico puede incluir arilo tal como fenilo, toliilo, naftilo y
25 similares.

Un grupo heterocíclico en dicho acilo heterocíclico
co puede incluir un grupo heterocíclico monocíclico o poli-
cíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de
entre oxígeno, azufre, nitrógeno y similares. Ejemplos ade-
30 cuados de dicho grupo heterocíclico se mencionan de un modo

1 más concreto como sigue:

-- un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de azufre (p. ej., tienilo, dihidrotiopiranilo, etc.);

5 -- un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de oxígeno (p. ej., oxiranilo, furilo, dihidrofurilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, etc.);

10 -- un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno (p. ej., aziridinilo, azetidinilo, pirrolilo, 2- ó 3H-pirrolilo, 2- ó 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piperidinilo, piridazinilo, tetrazolilo, etc.);

15 -- un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de oxígeno y al menos un átomo de nitrógeno (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, oxaziazolilo, sidnonilo, etc.);

20 -- un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de azufre y al menos un átomo de nitrógeno (p. ej., tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, etc.);

25 -- un grupo heterocíclico policíclico que contiene al menos un átomo de azufre (p. ej., un grupo heterocíclico condensado con benceno tal como benzotienilo, benzotiopiranilo, etc.);

30 -- un grupo heterocíclico policíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno (p. ej., indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroisoquinolilo, quinazolilo, 1 ó 2H-indazo-

- 1 lilo, 1 ó 2H-benzotriazolilo, purinilo, carbazolilo, etc.);
- un grupo heterocíclico policíclico que contiene al me-
nos un átomo de oxígeno y al menos un átomo de nitróge-
no (p. ej. benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); y
- 5 -- un grupo heterocíclico policíclico que contiene al me-
nos un átomo de azufre y al menos un átomo de nitrógeno
(p. ej., benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.).

Debe entenderse que un resto alifático en dicho
acilo alifático cuyo resto alifático está sustituido por un
10 grupo aromático o un grupo heterocíclico, tiene el mismo sig-
nificado que se ha definido en la explicación anterior del
resto alifático en el acilo alifático, e incluye los mismos
ejemplos adecuados de aquél que se han indicado de modo más
concreto arriba. Y del mismo modo, debe entenderse que cada
15 uno del grupo aromático y un grupo heterocíclico tienen también
el mismo significado que se ha definido en la explicación de
cada arriba del grupo aromático en el acilo aromático y del
grupo heterocíclico en el acilo heterocíclico análogamente,
e incluyen los mismos ejemplos adecuados de aquéllos que se
20 han indicado de un modo más concreto arriba, respectivamente.

El átomo de carbono opcional del acilo alifático
tal como se ha definido arriba, puede estar reemplazado y/o
interrumpido por uno o más radicales seleccionados a partir
de un radical aromático divalente, un radical heterocíclico
divalente, -O-, -N=, -S-, -SO-, -SO₂- y -NH- cuyo átomo de
25 hidrógeno puede estar reemplazado por alcoholilo o arilo.

Todos y cada uno de entre el resto alifático, el
grupo aromático y el grupo heterocíclico en el acilamino ali-
fático, el acilamino aromático, el acilamino heterocíclico y
30 el acilamino alifático cuyo resto alifático está sustituido

1 por un grupo aromático o un grupo heterocíclico como se han
definido arriba, pueden estar sustituidos opcionalmente por
uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, ni
tro, amino, carboxi, carboxi esterificado, hidroxilo, $-N_3$,
5 $-CN$, $-NHNH_2$, $=O$, $=NH$, $=S$, sulfo y $=NOH$ cuyo átomo de hidró-
geno puede estar reemplazado por alcoholilo o aralcoholilo, y
dicho grupo heterocíclico en el grupo acilamino que antece-
de puede estar sustituido opcionalmente por alcoholilo y por
un grupo aromático.

10 Ejemplos particularmente adecuados del acilamino
antes mencionado para R_1 se pueden ilustrar como sigue:

- alcanoilamino;
- alquenoilamino;
- aroilamino;
- 15 -- carbonilamino heterocíclico;
- alcanoilamino sustituido por arilo o un grupo heterocí-
clico;
- alquenoilamino sustituido por arilo o un grupo hetero-
cíclico;
- 20 -- alcanoil o alquenoil-amino, cuya(s) cadena(s) de carbo-
no opcional(es) está(n) interrumpida(s) por un radical
aromático divalente y/o un radical heterocíclico diva-
lente;
- alcanoil o alquenoil-amino, sustituido por arilo y/o
25 por un grupo heterocíclico, en el que una o varias ce-
denas de carbono opcionales del resto de hidrocarburo
acíclico están interrumpidas por un radical aromático
divalente y/o un radical heterocíclico divalente;
- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por arilo y/o un
30 grupo heterocíclico, en el que una o varias cadenas de

1 carbono opcionales del resto de hidrocarburo acíclico
están interrumpidas por uno o más radicales selecciona
dos de entre -O-, -N=, -S-, -S-, -SO₂-, y -NH- cuyo áto
mo de hidrógeno puede estar reemplazado por alcohol o
5 arilo;

-- alcanoi o alquenoil-amino sustituido por arilo y/o por
un grupo heterocíclico, en el que una o varias cadenas
de carbono opcionales del resto de hidrocarburo acícli
co están interrumpidas por un radical aromático y/o por
10 un radical heterocíclico divalente, y adicionalmente es
tán interrumpidas por uno o más radicales seleccionados
de entre -O-, -N=, -S-, -S-, -SO₂-, y -NH- cuyo átomo
de hidrógeno puede estar reemplazado por alcohol o ar
lo;

15 -- alcanoi o alquenoil-amino cuya cadena de carbono opcio
nal está interrumpida por uno o más radicales seleccio
nados de entre -O-, -N=, -S-, -S-, -SO₂-, y -NH- cuyo
átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por alcohol
lo o arilo;

20 -- alcanoi o alquenoil-amino cuya cadena de carbono opcio
nal está interrumpida por un radical aromático divalen
te y/o un radical heterocíclico divalente y está inte
rrumpida adicionalmente por uno o más radicales seleccio
nados de entre -O-, -N=, -S-, -S-, -SO₂-, y -NH- cuyo
25 átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por alcohol
lo o arilo;

-- arcilamino o carbonilamino heterocíclico, en el que el
enlace entre el anillo y el carbonilo está interrumpi
do por uno o más radicales seleccionado de entre -O-,
30

- 1 -N=, -S-, $\begin{matrix} -S- \\ | \\ O \end{matrix}$, $-SO_2-$, y -NH-, cuyo átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por alcoholo o arilo;
- 5 -- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por cicloalcoholo, arilo y/o un grupo heterocíclico, en el que el enlace entre tal anillo y el resto de hidrocarburo acíclico está interrumpido por uno o más radicales seleccionados de entre -O-, -N=, -S-, $\begin{matrix} -S- \\ | \\ O \end{matrix}$, SO_2 , y -NH-, cuyo átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por alcoholo o arilo;
- 10 -- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por cicloalcoholo, arilo y/o un grupo heterocíclico, en el que tanto el enlace entre el anillo y el resto de hidrocarburo acíclico como una cadena de carbono opcional del resto de hidrocarburo acíclico están interrumpidos por un radical aromático divalente y/o por un radical heterocíclico divalente, y/o por uno o más radicales seleccionados de entre -O-, -N=, -S-, $\begin{matrix} -S- \\ | \\ O \end{matrix}$, $-SO_2-$ y -NH-, cuyo átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por alcoholo o arilo;
- 15 -- aroilamino o carbonilamino heterocíclico en el que el enlace entre el anillo y el carbonilo está interrumpido por uno o más radicales aromáticos divalentes y/o radicales heterocíclicos divalentes;
- 20 -- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por arilo y/o por un grupo heterocíclico, en el que el enlace entre el anillo y el resto de hidrocarburo acíclico está interrumpido por un radical aromático divalente y/o por un radical heterocíclico divalente, y adicionalmente uno
- 25
- 30 o más radicales seleccionados de entre -O-, -N=, -S-,

1 $\begin{array}{c} -S- \\ | \\ O \end{array}$, $-SO_2-$ y $-NH-$, cuyo átomo de hidrógeno puede estar
reemplazado por alcoholilo o arilo, y

5 -- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por arilo y/o por
un grupo heterocíclico, en el que el enlace entre el
anillo y el resto de hidrocarburo acíclico está inte-
rrumpido por uno o más radicales aromáticos divalentes
y/o radicales heterocíclicos divalentes.

10 Un átomo de carbono opcional del grupo acilamino
arriba definido puede estar sustituido por uno o más susti-
tuyentes seleccionados de entre halógeno, nitro, amino, car-
boxi, carboxi esterificado, hidroxilo, $-N_3$, $-CN$, $-NHNH_2$, $=O$,
 $=NH$, $=S$, sulfo $=NOH$ cuyo átomo de hidrógeno puede estar
reemplazado por alcoholilo o aralcoholilo, y el grupo heterocí-
clico en el grupo acilamino anterior puede estar sustituido
15 opcionalmente por alcoholilo.

Ejemplos más particularmente adecuados del grupo
acilamino representado por R_1 pueden ilustrarse como sigue:

20 -- alcanoilamino, en el que una cadena de carbono opcional
está interrumpida por un grupo fenileno y adicionalmen-
te átomos de carbono opcionales están sustituidos por
un halógeno y por un grupo oxo;

25 -- fenilalcanoilamino, en el que un átomo de carbono opcio-
nal puede estar sustituido por un sustituyente seleccio-
nado de entre amino, carboxi, carboxi esterificado, hi-
droxilo, halógeno, nitro, sulfo, oxo, hidroxilimino y ben-
ciloxilimino;

-- naftilalcanoilamino;

-- dihidropiranylalcanoilamino, en el que un átomo de car-
bono opcional está sustituido por un grupo hidroxilo;

30 -- morfolinoalcanoilamino;

- 1 -- tienilalcanoilamino en el que un átomo de carbono opcional puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado de entre amino, hidroxil, oxo e hidroxilimino;
- furilalcanoilamino;
- 5 -- tetrazolilalcanoilamino;
- indolilalcanoilamino, en el que un átomo de carbono opcional está sustituido por un grupo amino;
- difenilalcanoilamino;
- alcanoilamino sustituido por fenilo y tienilo;
- 10 -- 3-alcohol-1,2,5-oxadiazol-4-il-alcanoilamino;
- fenilalquenoilamino;
- fenilalcanoilamino, en el que una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo fenileno;
- 15 -- fenilalcanoilamino, en el que una cadena de carbono opcional del resto alcano está interrumpida por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -N-, -S-, -NH-, $\begin{array}{c} \text{-N-} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ y $\begin{array}{c} \text{-S-} \\ | \\ \text{O} \end{array}$, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido pueden estar sustituidos por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de entre amino, carboxil, carboxil esterificado, halógeno, oxo y =NH;
- 20 -- tienilalcanoilamino, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de alcano está interrumpidas por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -S- y -NH-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de entre amino, carboxil, halógeno y oxo;
- 25 -- dihidropiranylalcanoilamino, en el que una cadena de
- 30

1 carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por -NH- y un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por halógeno;

5 -- difenilalcancilamino, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpidas por uno a tres radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -N=, y -NH-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido pueden estar sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre carboxi, hidroxí y oxo;

10 -- alcancilamino sustituido por fenilo y tienilo, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpidas por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -N= y -NH-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido pueden estar sustituidos por uno a cinco sustituyentes seleccionados de entre amino, halógeno, oxo y tioxo;

15 -- alcancilamino sustituido por fenilo e indolilo, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpidas por un grupo -O- y un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;

20 -- alcancilamino sustituido por fenilo y benzo(d)isoxazolilo, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpidas por un grupo -O- y un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;

30

- 1 -- fenilalcanoilamino, en el que una o varias cadenas de
carbono opcionales del resto de alcano están interrumpi-
das por uno o dos radicales divalentes seleccionados de
entre fenileno, 2-oxo-azetidin-1,3-diílo, 1,3,4-tiadia-
5 zol-1,5-diílo, y 1,3-oxazolidin-3,4-diílo, y uno a cua-
tro radicales divalentes seleccionados de entre -O-,
-N=, -S-, -NH- y -N-_{CH₃}, y adicionalmente uno o varios áto-
mos opcionales del grupo así definido pueden estar sus-
tituidos por uno a seis sustituyentes seleccionados de
10 entre amino, halógeno, hidroxí, carboxi esterificado,
oxo, hidroxíimino, benciloxíimino e hidrazino;
- tienilalcanoilamino, en el que una o varias cadenas de
carbono opcionales del resto de alcano están interrumpi-
das por un grupo fenileno, y dos radicales divalentes se-
15 leccionados de entre -O- y -NH-, y adicionalmente uno o
varios átomos de carbono opcionales del grupo así defi-
nido están sustituidos por carboxi, oxo e hidroxíimino;
- benzo(c)pirrolidinilalcanoilamino, en el que una cadena
de carbono opcional del resto de alcano está interrumpi-
20 da por un grupo fenileno y un grupo -O-, y adicionalmen-
te átomos de carbono opcionales del grupo así definido
están sustituidos por cuatro sustituyentes seleccionados
de entre amino, carboxi, hidroxí, carboxi esterificado,
oxo, hidroxíimino y metoxíimino;
- 25 -- difenilalcanoilamino, en el que las cadenas de carbono
opcionales del resto de alcano están interrumpidas por
un grupo fenileno, un grupo -O- y un grupo -NH-, y adi-
cionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales
del grupo así definido están sustituidos por dos a cua-
30 tro sustituyentes seleccionados de entre amino, halóge-

1 no, nitro, oxo e hidroxilimino;

5 -- alcancilamino sustituido por fenilo y furilo, en el que cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpidas por un grupo fenileno, un grupo -NH- y un grupo -O-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por tres sustituyentes seleccionados de entre halogeno y oxo;

10 -- alcancilamino, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales están interrumpidas por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -S-, -NH-, -SO₂- y -N-, y adicionalmente uno o varios átomos de car



15 bono opcionales del grupo así definido pueden estar sustituidos por uno a dos sustituyentes seleccionados de entre amino, azido, carboxi, hidroxil, oxo, tioxo y =NH;

-- alquencilamino, cuya cadena de carbono opcional está interrumpida por un grupo -S-;

20 -- alcancilamino, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales están interrumpidas por uno o dos grupos fenileno y uno a cinco radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -N=, -S-, -NH- y -N-_{CH₃}, y adicionalmen

25 te uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido pueden estar sustituidos por uno a siete sustituyentes seleccionados de entre amino, carboxi, hidroxil, halógeno, azido, sulfo, carboxi esterificado, oxo, tioxo, hidroxilimino y metoxilimino;

30 -- alcancilamino, en el que una cadena de carbono opcional está interrumpida por un 1,3,4-tiadiazol-2,5-diílo y uno


- 1 o dos radicales divalentes seleccionados de entre -S- y
-NH-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono op
cionales del grupo así definido están sustituidos por
uno o seis sustituyentes seleccionados de entre amino,
5 hidroxí y oxo;
- alquenoilamino, en el que una cadena de carbono opcional
está interrumpida por un grupo fenileno y uno o dos radi
cales divalentes seleccionados de entre -O- y -NH-, y
adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales
10 del grupo así definido están sustituidos por uno o tres
sustituyentes seleccionados de entre carboxi, carboxi es
terificado, nitro, oxo e hidroxíimino;
- 1,2-oxazolidinilcarbonilamino, en el que el enlace entre
el grupo 1,2-oxazolidinilo y el grupo carbonilo está in
15 terrumpido por -NH-, y adicionalmente un átomo de carbo
no opcional del grupo así definido está sustituido por
un grupo oxo;
- biciclo (2,2,1)heptilalcanoilamino, en el que el enlace
entre el biciclo(2,2,1)-heptilo y el resto de alcano es
20 tá interrumpido por un grupo -O-, y adicionalmente uno
o varios átomos de carbono opcionales del anillo de bi
ciclo(2,2,1)heptano están sustituidos por tres grupos al
coholo;
- fenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo
25 fenilo y el resto de alcano está interrumpido por uno o
dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-,
-S-, -NH- y -SO₂-, y adicionalmente un átomo de carbono
opcional del grupo así definido puede estar sustituido
por un sustituyente seleccionado de entre halógeno y ni
30 tro;

- 1 -- naftilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo naftilo y el resto de alcano está interrumpido por un radical divalente seleccionado de entre -O- y -NH-;
- 5 -- piridilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo piridilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O-;
- 1,3,4-tiadiazolilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo 1,3,4-tiadiazolilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -S-;
- 10 -- 1H-1,2,3-benzotriazolilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo 1H-1,2,3-benzotriazolilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O-;
- piridil-1-óxido-alcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo piridil-1-óxido y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -S-;
- 15 -- difenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el fenilo uno o dos y el resto de alcano está interrumpido por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -S-, -NH- y -SO₂-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre nitro, carboxi, halógeno, hidroxil y oxo;
- 20 -- alcanoilamino sustituido por fenilo y naftilo, en el que el enlace entre el grupo naftilo y el resto alcano está interrumpido por un grupo -O-;
- 25 -- alcanoilamino sustituido por fenilo y pirimidinilo, en el que el enlace entre el grupo pirimidinilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -S-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por un grupo amino
- 30

1 y un grupo hidroxil;

5 -- alcanoilamino sustituido por biciclo(2,2,1)heptilo y fenilo, en el que el enlace entre el grupo biciclo(2,2,1)heptilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O-, y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del resto de alcano está sustituido por un grupo oxo y átomos de carbono opcionales del anillo de biciclo(2,2,1)heptano están sustituidos por tres grupos alcohol;

10 -- difenilalcanoilamino, en el que el enlace entre uno de los grupos difenilo y el resto de alcano está interrumpido por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -NH-, -S-, $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}$, y -N- y una cadena de carbono

15  no opcional del resto de alcano está interrumpida por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -NH- y -S-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados de entre carboxi, carboxi esterificado, halógeno, nitro y oxo;

20 -- alcanoilamino sustituido por 9H-purinilo y fenilo, en el que el enlace entre el grupo 9H-purinilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -S- y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;

25 -- alcanoilamino sustituido por fenilo y tienilo, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el resto de alcano es-

30

- 1 tá interrumpido por un radical divalente seleccionado de
entre -O- y -NH- y una cadena de carbono opcional del
resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y
adicionalmente varios átomos de carbono opcionales del
5 grupo así definido están sustituidos por tres sustituyen
tes seleccionados de entre carboxi esterificado, halóge-
no, nitro y oxo;
- alcancilamino sustituido por fenilo y piridil-1-óxido,
en el que el enlace entre el grupo piridil-1-óxido y el
10 resto de alcano está interrumpido por un grupo -S- y una
cadena de carbono opcional del resto de alcano está in-
terrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo
de carbono opcional del grupo así definido está sustitui-
do por oxo;
- 15 -- alcancilamino sustituido por naftilo y fenilo, en el que
el enlace entre el grupo naftilo y el resto de alcano es-
tá interrumpido por un radical divalente seleccionado de
entre -O- y -NH-, y una cadena de carbono opcional del
resto de alcano está interrumpida por uno o dos radica-
20 les divalentes seleccionados de entre -O-, -S-, -NH- y
-S-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del
grupo así definido está sustituido por oxo;
- alcancilamino sustituido por fenilo y pirimidinilo, en
el que el enlace entre el grupo pirimidinilo y el resto
25 de alcano está interrumpido por un grupo -S- y una cade-
na de carbono opcional del resto de alcano está interrumpi-
da por un grupo -NH-, y adicionalmente átomos de carbo-
no opcionales del grupo así definido están sustituidos
por un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo oxo;
- 30 -- trifenilalcancilamino, en el que el enlace entre los fe-

- 1 nilos uno o dos y el resto de alcano está interrumpido
por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre
entre -O- y -NH- y una cadena de carbono opcional del resto
to de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adic
5 cionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales
del grupo así definido están sustituidos por uno o dos
sustituyentes seleccionados de entre halógeno y oxo;
- alcanoilamino sustituido por naftilo y difenilo, en el
que el enlace entre el grupo naftilo y el resto de alca
10 no está interrumpido por un grupo -O- y una cadena de
carbono opcional del resto de alcano está interrumpida
por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono
opcional del grupo así definido está sustituido por oxo;
- alcanoilamino sustituido por dinaftilo y fenilo, en el
15 que el enlace entre los dos grupos naftilo y el resto de
alcano está interrumpido por un grupo -O- y una cadena
de carbono opcional del resto de alcano está interrumpi
da por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de car
bono opcional del grupo así definido está sustituido
20 por oxo;
- fenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el resto
fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un ra
dical divalente seleccionado de entre -O-, -NH- y -S- y
cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están
25 interrumpidas por un grupo fenileno y uno a tres radica
les divalentes seleccionados de entre -O- y -NH-, y adic
cionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales
del grupo así definido están sustituidos por uno a cin
co sustituyentes seleccionados de entre carboxi, carbo
30 xi esterificado, halógeno, nitro, oxo, tioxo e hidroxii

1 mino;

2 -- naftilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo
3 naftilo y el resto de alcano está interrumpido por un
4 grupo -NH- y cadenas de carbono opcionales del resto de
5 alcano están interrumpidas por un grupo fenileno y tres
6 radicales divalentes seleccionados de entre -O- y -NH-,
7 y adicionalmente átomos de carbono opcionales del grupo
8 así definido están sustituidos por un grupo carboxi, un
9 grupo oxo y un grupo tioxo;

10 -- alcanoilamino sustituido por piridilo y fenilo, en el
11 que el enlace entre el grupo piridilo y el resto de al-
12 cano está interrumpido por un grupo -S- y las cadenas de
13 carbono opcionales del resto de alcano están interrumpi-
14 das por dos grupos fenileno y tres radicales divalentes
15 seleccionados de entre -O- y -NH-, y adicionalmente áto-
16 mos de carbono opcionales del grupo así definido están
17 sustituidos por cuatro sustituyentes seleccionados de en-
18 tre halógeno y oxo;

19 -- alcanoilamino sustituido por fenilo y benzo(c)pirrolidi-
20 nilo, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el res-
21 to de alcano está interrumpido por un grupo -NH- y una
22 o varias cadenas de carbono opcionales del resto de alca-
23 no están interrumpidas por un grupo fenileno y un grupo
24 -O-, y adicionalmente átomos de carbono opcionales del
25 grupo así definido están sustituidos por cinco sustituyen-
26 tes seleccionados de entre carboxi, carboxi esterifica-
27 do, nitro y oxo;

28 -- difenilalcanoilamino, en el que el enlace entre los fe-
29 nilos uno o dos y el resto de alcano está interrumpido
30 por uno o dos grupos -NH- y una o varias cadenas de car

1 bono opcionales del resto de alcano están interrumpidas
por un grupo fenileno y uno a tres radicales divalentes
seleccionados de entre -O- y -NH-, y adicionalmente uno
o varios átomos de carbono opcionales del grupo así de-
5 finido están sustituidos por uno a cinco sustituyentes
seleccionados de entre carboxi, nitro, carboxi esterifi-
cado, oxo y tioxo;

-- dinaftilalcanoilamino, en el que enlaces entre los dos
grupos naftilo y el resto de alcano están interrumpidos
10 por un grupo -NH- y cadenas de carbono opcionales del
resto de alcano están interrumpidas por un grupo fenile-
no y tres radicales divalentes seleccionados de entre
-O- y -NH-, y adicionalmente átomos de carbono opciona-
les del grupo así definido están sustituidos por tres sus-
15 tituyentes seleccionados de entre carboxi y tioxo;

-- alcanoilamino sustituido por fenilo y tienilo, en el que
el enlace entre el grupo tienilo y el resto de alcano
está interrumpido por un grupo tetrazol-1,5-difilo y una
cadena de carbono opcional del resto de alcano está in-
20 terrumpida por un radical -NH-, y adicionalmente un áto-
mo de carbono opcional del grupo así definido está sus-
tituido por un grupo oxo;

-- fenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo
fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un gru-
25 po -O- y una cadena de carbono opcional del resto de al-
cano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmen-
te los átomos de carbono opcionales del grupo así defi-
nido están sustituidos por un halógeno, un grupo nitro
y un grupo oxo;

-- difenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el gru-
30

- 1 po fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo fenileno y un grupo -O- y una cadena de carbono op
- 5 cional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;
- 10 -- difenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo isoxazol-3,4-diílo que está sustituido por un grupo alcoholo y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;
- 15 -- benzamido, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el grupo carbonilo está interrumpido por un grupo isoxazol-3,4-diílo que está sustituido por un grupo alcoholo y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por halógeno;
- 20 -- fenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un radical divalente seleccionado de entre fenileno y 1,3,5-oxadiazol-2,4-diílo y uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -NH- y -SO₂-, y adicionalmente el átomo de carbono opcional del grupo así definido puede estar sustituido por un grupo carboxi y un grupo hidroxí;
- 25 -- fenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3,4-diílo, y un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;
- 30

1 -- tienilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo
tienilo y el resto de alcano está interrumpido por 1H-
tetrazol-1,5-difilo.

Ejemplos adecuados de un resto de hidrocarburo ali-
5 fático normal (o ramificado) saturado o insaturado en la de-
finición de "A" pueden incluir alcoholo, el cual puede estar
ramificado (p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo,
isopropilo, 1-metilpropilo, isobutilo, terc-butilo, metilbu-
tilo, metilpentilo, etilpropilo, etilbutilo, neopentilo, di-
10 metilbutilo, etc.) y alquenilo, el cual puede estar ramifi-
cado (p. ej., 1-propenilo, alilo, 1-butenilo, 1-pentenilo,
isipropenilo, metilpropenilo, metilbutenilo, metilpentenilo,
etilpropenilo, etilbutenilo, dimetilpropenilo, dimetilbute-
nilo, etc.).

15 El resto de hidrocarburo alifático en "el residuo
de hidrocarburo alifático que está sustituido por uno o más
sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, nitro, alco-
hilo, alcoxi, aralcoxi, alcoholitio, halógeno y sulfuro" en la
definición de "A" puede estar sustituido por al menos un sus-
20 tituyente de carboxilo o sus derivados, ciano, hidroxilo y ami-
no".

Ejemplos adecuados del derivado de carboxilo en un
resto de hidrocarburo alifático normal (o ramificado) satu-
rado o insaturado que está sustituido por al menos un susti-
25 tuyente de carboxilo o el derivado de carboxilo, ciano, hidro-
xilo y amino pueden incluir un éster, una amida de ácido y una
sal, y se ilustran como sigue.

(a) Ester:

Los ésteres son ésteres convencionales, con inclu-
30 sión de ésteres de sililo, ésteres alifáticos y ésteres que

1 contienen un anillo aromático o un anillo heterocíclico.

Los ésteres de sililo adecuados pueden ilustrarse por ejemplos de ésteres de tri-alcoholo(inferior)sililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, etc.), etc.

5 Los ésteres alifáticos adecuados pueden incluir ésteres alifáticos acíclicos o cíclicos saturados o insaturados que pueden ser ramificados o que pueden contener un anillo cíclico, tales como ésteres alifáticos, por ejemplo, ésteres de alcoholo (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopro-
10 pilo, 1-ciclopropiletilo, butilo, terc-butilo, octilo, noni-
lo, undecilo, etc.); ésteres de alquenilo (p. ej., vinilo, 1-propenilo, alilo, 3-butenilo, etc.); ésteres de alquinilo (p. ej., 3-butinilo, 4-pentinilo, etc.); ésteres de ciclo-
15 alcoholo (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.); etc., y ésteres alifáticos que contienen al menos un heteroátomo constituido por un átomo de nitrógeno, azufre y oxígeno, por ejemplo, ésteres de alcoxi-alcoholo inferior (p. ej., metoximetilo, etoxietilo, metoxietilo, etc.); ésteres de alcanciloxi-alcoholo inferior (p. ej., acetoximetilo, pro-
20 pioniloximetilo, pivalciloximetilo, etc.); ésteres de alcohilalcoholo (p. ej., metiltiometilo, etiltioetilo, metiltiopropilo, etc.); ésteres de dialcoholamino (p. ej., dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etc.); ésteres de alcoholidenamino (p. ej., etilidenamino, propilidenamino, iso-
25 propilidenamino, etc.); ésteres de alcoholo inferior-sulfonilalcoholo-(inferior) (p. ej., metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, etc.), etc.

Los ésteres adecuados que contienen un anillo ar-
30 mático pueden incluir, por ejemplo, ésteres de arilo (p. ej., fenilo, xililo, toliilo, naftilo, indanilo, dihidroantrilo,

1 etc.); ésteres de aralcoholo (p. ej., bencilo, fenetilo, etc.);
ésteres de ariloxialcoholo (p. ej., fenoximetilo, fenoxieti
lo, fenoxipropilo, etc.); ésteres de ariltioalcoholo (p. ej.,
feniltiometilo, feniltioetilo, feniltiopropilo, etc.); éste
5 res de arilsulfinilalcoholo (p. ej., fenilsulfinilmetilo,
fenilsulfiniletilo, etc.); ésteres de ariloxialcoholo (p.
ej., benzoilmetilo, toluoilmetilo, etc.); ésteres de ariloi-
lamino (p. ej., ftalimido, etc.); etc.

Los ésteres adecuados que contienen un anillo he-
10 terocíclico pueden incluir, por ejemplo, ésteres heterocícli-
cos, alcoholésteres heterocíclicos, etc.; en los cuales el
éster heterocíclico adecuado puede incluir, por ejemplo, és-
teres de un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, condensa
do o no condensado, saturado o insaturado, que contiene de
15 1 a 4 heteroátomos tales como átomos de oxígeno, azufre y
nitrógeno (p. ej., piridilo, piperidino, 2-piridon-1-ilo,
tetrahidropiraniilo, quinolilo, pirazolilo, etc.); etc., y
los alcohol-ésteres heterocíclicos adecuados pueden incluir
por ejemplo, alcohol (p. ej., metil, etil, propil, etc.)-és-
20 teres sustituidos con un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros,
condensado o no condensado, saturado o insaturado, que con-
tiene de 1 a 4 heteroátomos tales como átomos de oxígeno,
azufre y nitrógeno (p. ej., piridilo, piperidino, 2-piridon-
1-ilo, tetrahidropiraniilo, quinolilo, pirazolilo, etc.), etc.

25 Los ésteres de sililo, los ésteres alifáticos y los
ésteres que contienen un anillo aromático o heterocíclico co-
mo se han mencionado arriba pueden tener de 1 a 10 sustitui-
yentes apropiados tales como alcoholo inferior (p. ej. meti-
lo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.),
30 cicloalcoholo inferior (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo,

1 etc.), alcoxi inferior (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, iso-
propoxi, butoxi, terc-butoxi, etc.), alcoholtio inferior (p.
ej., metiltio, etiltio, propiltio, etc.), alcoholtsulfinilo
inferior (p. ej., metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsul-
5 finilo, etc.), alcanosulfonilo inferior (p. ej., metanosul-
fonilo, etanosulfonilo, etc.), fenilazo, halógeno (p. ej.,
cloro, bromo, flúor, etc.), ciano, nitro, etc., ejemplos de
los cuales se ilustran por ésteres de mono (ó di ó tri)ha-
loalcohol inferior (p. ej., clorometilo, bromoetilo, diclo-
10 rometilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, etc.),
ésteres de cianoalcohol inferior (p. ej., cianometilo, cian-
oetilo, etc.), ésteres de mono(ó di ó tri ó tetra ó penta)
halofenilo (p. ej., 4-clorofenilo, 3,5-dibromofenilo, 2,4,5-
triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, pentaclorofenilo, etc.);
15 ésteres de alcanosulfonilfenilo inferior (p. ej., 4-metano-
sulfonilfenilo, 2-etanosulfonilfenilo, etc.), ésteres de 2-
(ó 3 ó 4-)fenilazofenilo, ésteres de mono(ó di ó tri)nitro-
fenilo (p. ej., 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 3,4,5-tri-
nitrofenilo, etc.), ésteres de mono(ó di ó tri ó tetra ó
20 penta)halofenilalcohol inferior (p. ej., 2-clorobencilo,
2,4-dibromobencilo, 3,4,5-triclorobencilo, pentaclorobenci-
lo, etc.), ésteres de mono(ó di ó tri)nitrofenilalcohol in-
ferior (p. ej., 2-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 3,4,5-
trinitrobencilo, etc.), ésteres de mono(ó di ó tri)alcoxi
25 inferior-fenilalcohol inferior (p. ej., 2-metoxibencilo,
3,4-dimetoxibencilo, 3,4,5-trimetoxibencilo, etc.), ésteres
de hidroxí y dialcohol inferior-fenilalcohol inferior (p.
ej., 3,5-dimetil-4-hidroxibencilo, 3,5-diterc-butyl-4-hidro-
xibencilo, etc.), etc.

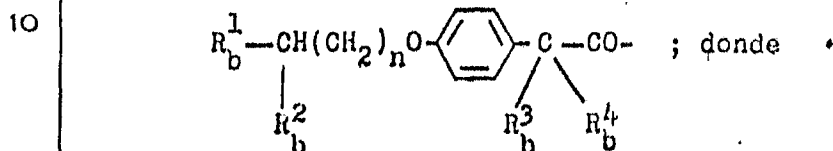
30 (b) Amida de ácido:

1 (3) R_a y R_b forman juntos un grupo acilo divalente derivado de un ácido dicarboxílico (p. ej., ácido ftálico, etc.),

(4) R_a es hidrógeno y

5 R_b es un grupo acilo como se ha mencionado en la explicación de un grupo acilo para R_1 , y más particularmente un grupo acilo seleccionado de entre los grupos siguientes:

(i)



n es un número entero comprendido entre 0 y 4,

15 R_b^1 es hidrógeno; o carboxi o su derivado (p. ej., la sal, el éster, etc.),

20 R_b^2 es hidroxilo; halógeno; azido; amino; radical alifático-co-amino tal como alcohilamino, alquenilamino, cicloalcoholamino, etc.; arilamino; acilamino tal como acilamino alifático (p. ej., alcancoilamino, etc.), radical alifático-oxi(tiocarbonil)amino [p. ej., alcoxil(tiocarbonil)amino, etc.], ariloxi-acilamino alifático (p. ej., ariloxialcancoilamino, etc.), arilacilamino alifático (p. ej., aralcancoilamino, etc.), ariloxi-acilamino alifático (p. ej., ariloxialcancoilamino), heterocíclico-acilamino alifático (p. ej., heterocíclico-alcancoilamino, etc.), aroilamino, etc.; ureido sustituido tal como N'-arilureido, etc.; tioureido sustituido tal como N'-ariltioureido, etc.; o ariltio;

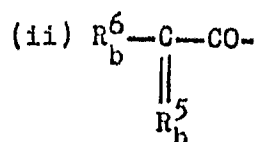
25

30

1 R_b^3 es hidrógeno; hidroxí; amino; arilamino; acilamino
 tal como acilamino alifático (p. ej., alcanoilamino,
 etc.), radical alifático-oxi(tiocarbonil)-amino [p.
 5 ej., alcoxi(tiocarbonil)amino, etc.], aroilamino,
 etc.; ureido sustituido tal como N'-arilureido, etc.;
 o tioureido sustituido tal como N'-ariltioureido,
 etc.;

R_b^4 es hidrógeno, o
 R_b^3 y R_b^4 forman juntos oxo; hidroxíimino; o hidroxíimino
 10 sustituido tal como alcoximino, etc.,

en el que el resto de hidrocarburo alifático puede es-
 tar sustituido con al menos un sustituyente adecuado
 de entre carboxi o su derivado (p. ej., la sal, el
 éster, etc.), halógeno, sulfuro, y los anillos de ari-
 15 lo y heterocíclico pueden estar sustituidos con al
 menos un sustituyente adecuado de entre nitro, haló-
 geno, carboxi o su derivado (p. ej., la sal, el és-
 ter, etc.).



en la que

20 R_b^5 es oxo; hidroxíimino; o hidroxíimino sustituido tal
 como radical alifático-oxíimino (p. ej., alcoximino,
 etc.), radical aril-alifático-oxíimino (p. ej., aral-
 25 coximino, etc.);

R_b^6 es ciano; radical alifático tal como alcoholo, etc.;
 arilo; radical heterocíclico, radical alifático-amino
 tal como alcoholamino, etc.; radical aril-alifáti-
 30 co-amino tal como aralcoholamino, etc.; o radical

1 alifático-oxi tal como alcoxi, etc.,

en el que

5 el resto alifático puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado tal como hidroxilo, carboxi o su derivado (p. ej., la sal, el éster, etc.) y el anillo de arilo y el anillo heterocíclico pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente adecuado tal como hidroxilo, radical alifático-oxi (p. ej., alcoxi, alquenoiloxi, etc.) que puede tener carboxi o su derivado, radical aril-alifático-oxi (p. ej., aralcoxi, etc.).

10 (iii) $R_b^7 - CO -$, donde

15 R_b^7 es arilo; ariloxi; radical aril-alifático-oxi tal como aralcoholoxi, etc.; arilamino; radical heterocíclico; guanidino; o guanidino sustituido tal como acilguanidino (p. ej., 3-aralcanoilguanidino, etc.), etc.,

20 en el que los radicales arilo y heterocíclico pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente adecuado tal como nitro, halógeno, radical alifático (p. ej., alcoholilo, etc.), radical alifático-oxi (p. ej., alcoxi), etc.

(iv) $R_b^9 - (CH_2)_{n_2} - CH - (CH_2)_{n_3} - CO -$; donde

n_2 y n_3 son, cada uno de ellos, números enteros comprendidos entre 0 y 4,

25 R_b^8 es hidrógeno; radical alifático tal como alcoholilo; arilo; oxi sustituido tal como ariloxi, etc.; radical heterocíclico; o carbamoilo sustituido en N tal como N-arilcarbamoilo, etc.,

en el que

30 el radical arilo y el radical heterocíclico pueden estar

1 sustituidos con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., hidroxil, etc.);

5 R_b^9 es hidrógeno; amino; azido; halógeno; hidroxil; carboxil o su derivado (p. ej., la sal, el éster, etc.); sulfonamido; sulfonamido sustituido tal como arilsulfonamido, etc.; radical alifático tal como alcoholilo, alquenoilo, etc., que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre amino, amino protegido, azido, halógeno, hidroxil, carboxil o su derivado (p. ej., la sal, el éster, etc.), sulfonamido, acilamino (p. ej., arilamino), amino disustituido en N (p. ej., N-alcoholil-N-arilamino-alcoholilo, etc.), arilo, arilo sustituido, radical heterocíclico, radical heterocíclico sustituido, y análogos.

15 arilo,

que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre hidroxil, nitro, carboxil, halógeno, sulfonamido sustituido [p. ej., anillo aromático-sulfonamido (p. ej., bencenosulfonamido, etc.) que puede tener al menos un sustituyente (p. ej., carboxil, hidroxil, etc.)] y análogos; radical heterocíclico

20 que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre radical alifático, arilo, radical heterocíclico, acilamino y análogos [p. ej., radical heterocíclico, radical alcoholil-heterocíclico, radical aril-heterocíclico, radical heterocíclico-heterocíclico, radical heterocíclico-alifático-acil (p. ej., heterocíclico-alcanóil, etc.)]-amino-heterocíclico, radical arilalifático-acil (p.

25

30

1 ej., aralcanoíl, etc.)-amino-heterocíclico en el que
el anillo de arilo y el anillo heterocíclico pueden
tener al menos un sustituyente adecuado (p. ej., oxo,
halógeno, etc.), etc. 7;

5 acilo tal como arcoilo, etc.;

radical alifático-oxi tal como alcoxi, cicloalcoxi,
etc.

que puede estar sustituido con al menos un sustituyen
te adecuado; ariloxi, cuyo anillo de arilo puede es-
10 tar sustituido con al menos un sustituyente seleccio
nado de entre nitro, halógeno, acilo (p. ej., formi-
lo, alcanoílo, etc.), acilamino (p. ej., alcancoilami
no, etc.), arilo, radical aril-alifático (p. ej.,
aralcoholamino, etc.), y

15 radical alifático (p. ej., alcoholo, alquenilo, etc.)

que puede estar sustituido con al menos un sustituyen
te adecuado [p. ej., carboxi o su derivado (la sal,
el éster, etc.), amino, hidroxí, nitro, hidroxíimino,

20 hidroxíimino sustituido tal como radical alifático-
oxíimino (p. ej., alcoxiimino, etc.), que puede es-
tar sustituido con carboxi, etc., (N-halo-N,N,N-radi
cal trialifático-amonio)-acilo alifático-hidrazono

(p. ej., (N-halo-N,N,N-trialcoholamónio)-alcancoilhi-
drazono, etc.), radical alifático-tio-acilamino ali-
fático (p. ej., alcoholtioalcancoilamino, etc.) en el

25 que el resto alifático-tio puede estar sustituido
con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., amino,
carboxi, etc.), etc. 7 y análogos;

heterocíclico-oxi;

30 radical alifático-tio que puede estar sustituido con

1 al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre amino, carboxi, acilo, acilamino, y análogos [p. ej., alcoholtilio, alqueniltio, radical acilamino-alifático-tio (p. ej., aroilalcanoilamino-alcoholtilio, etc.), radical acil-alifático-tio (p. ej., aroil-alcoholtilio, N-arilcarbamoil-alcoholtilio, etc.), que puede tener al menos un sustituyente adecuado (p. ej., halógeno, nitro, etc.)]; radical alifático-sulfinilo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre carbamoilo sustituido y análogos, (p. ej., alcohol-sulfinilo, N-arilcarbamoil-alcohol-sulfinilo, etc.); ariltio, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre carboxi y análogos; heterocíclico-tio, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado de entre amino, hidroxil, radical aminoalifático, radical acil-aminoalifático y análogos, [p. ej., heterocíclico-tio, aminoalcohol-heterocíclico-tio, alcanoilaminoalcohol-heterocíclico-tio, etc.), que puede tener al menos un sustituyente adecuado (p. ej., hidroxil, etc.); arilamino, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado; heterocíclico-amino, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre oxo, arilo, etc. (p. ej., heterocíclico sustituido con oxo-amino, aril-heterocíclico-amino, etc.); amino mono- o di-sustituido tal como radical alifático-amino (p. ej., alcoholamino, etc.), N-radical alifático-amino protegido en N (p. ej., N-alcohol-N-car

5

10

15

20

25

30

1 boxi protegido-amino, etc.), N-arilamino sustituido
en N [p. ej., N-radical alifático-N-arilamino (p.
ej., N-alcohol-N-arilamino, etc.)], N-acil-N-arila-
mino (p. ej., N-alcanoil-N-arilamino, etc.), N-radi-
5 cal alifático-N-arilamino (p. ej., N-alcohol-N-aril-
amino, etc.) en el que el resto de hidrocarburo ali-
fático puede tener al menos un sustituyente adecuado
(p. ej., azido, carboxi, etc.), N-arilamino que tie-
ne un grupo sulfonilo sustituido en N (p. ej., N-al-
10 canosulfonil-N-arilamino, etc.);

acilamino seleccionado de entre:

acilamino alifático (p. ej., alcanoilamino, etc.) que
puede estar sustituido con al menos un sustituyente
adecuado (p. ej., halógeno, amino, etc.);

15 radical alifático-oxi-acilamino alifático (p. ej.,
cicloalcoholoxialcanoilo, etc.) que puede estar sus-
tituido con al menos un sustituyente adecuado; radi-
cal alifático-tio-acilamino alifático (p. ej., alco-
hiltioalcanoilamino, etc.) en el que el resto de hi-
drocarburo alifático puede estar sustituido con al

20 menos un sustituyente adecuado (p. ej., amino, haló-
geno, carboxi, etc.); aril-acilamino alifático, en
el que el anillo de arilo puede estar sustituido con
al menos un sustituyente adecuado seleccionado de en-
tre radical alifático-oxi, ariloxi, etc. (p. ej., al-
25 coxi-aralcanoilamino, aril-oxi-aralcanoilamino, etc.)

en el que el resto de hidrocarburo alifático y el
anillo de arilo pueden tener al menos un sustituyen-
te adecuado [p. ej., halógeno, radical arilalifáti-
co-oxiimino (p. ej., aralcoxiimino, etc.), arilamino,

1 amino, hidroxil, etc.]; arilamino-acilamino alifático
co (p. ej., arilaminoalcanoilamino, etc.) en el que
el anillo de arilo y el resto de hidrocarburo alifá-
5 tico pueden estar sustituidos con al menos un susti-
tuyente adecuado (p. ej., halógeno, carboxil, amino);
ariloxi-acilamino alifático cuyo anillo de arilo pue-
de estar sustituido con un sustituyente seleccionado
de entre radical alifático (p. ej., alcoholil, etc.),
arilo, radical arilalifático (p. ej., arilalcoholil,
10 etc.) radical heterocíclico, arilo (p. ej., acilo
alifático, arilo sustituido, heterocíclico-carboni-
lo, etc.), radical arilalifático-radical aminoalifá-
tico (p. ej., arilalcoholilaminoalcoholil, etc.), y análo-
gos [p. ej., ariloxialcanoilamino, que puede estar
15 sustituido con al menos un sustituyente adecuado (p.
ej., halógeno, nitro, carboxil, formil, carbazolil,
etc.);
alcoholil-ariloxialcanoilamino que puede estar susti-
tuido con al menos un sustituyente adecuado (p. ej.,
20 hidroxil, etc.); aril-ariloxialcanoilamino;
arilalcoholil-ariloxialcanoilamino que puede estar susti-
tuido con al menos un sustituyente adecuado (p. ej.,
hidroxilamino, halógeno, etc.); formil-ariloxialcanoil-
lamino; alcanoil-ariloxialcanoilamino;
25 aroil-ariloxialcanoilamino que puede estar sustitui-
do con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., ni-
tro, amino, halógeno, etc.); alcoholilalcanoilamino
aroil-ariloxi-alcanoilamino que puede estar sustitui-
do con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., ha-
30 lógeno, amino, carboxil, etc.);

1 alcohiltioalcoholaminoaroil-ariloxialcanoilamino que
puede estar sustituido con al menos un sustituyente
adecuado (p. ej., amino, halógeno, etc.);

5 (N-halo-N,N,N-trialcoholamonio)alcanoilaminoaroil-
ariloxialcanoilamino que puede estar sustituido con
al menos un sustituyente adecuado (p. ej., halógeno,
etc.); heterocíclico-carbonil-ariloxialcanoilamino
que puede estar sustituido con al menos un sustituyente
(p. ej., halógeno, etc.);

10 aralcoholaminoalcohol-ariloxialcanoilamino que puede
estar sustituido con al menos un sustituyente adecu-
do (p. ej., alcoxi, carboxi-alcoxi, carboxi, etc.);
heterocíclico-ariloxialcanoilamino en el que el an-
llo heterocíclico puede estar sustituido con al me-
15 nos un sustituyente adecuado (p. ej., alcoholo, ari-
lo, arilo sustituido (p. ej., con halógeno), etc.) y
el resto de alcano puede estar sustituido con al me-
nos un sustituyente adecuado (p. ej., halógeno, ami-
no, etc.);

20 diariloxi-acilamino alifático (p. ej., diariloxial-
canoilamino, etc.) en el que el resto de hidrocarbu-
ro alifático puede estar sustituido con al menos un
sustituyente adecuado (p. ej., halógeno, amino, etc.);

25 ariltio-acilamino alifático (p. ej., ariltioalcanoil-
lamino, etc.) que puede estar sustituido con al me-
nos un sustituyente adecuado (p. ej., carboxi, etc.);

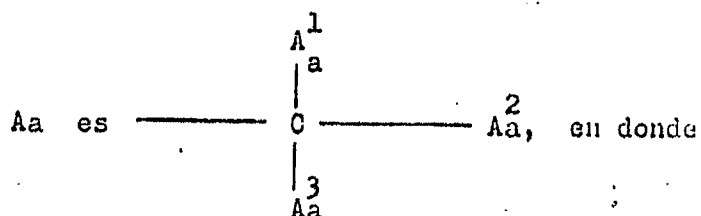
30 heterocíclico-acilamino alifático en el que el radi-
cal heterocíclico puede tener al menos un sustituyen-
te adecuado [p. ej., radical alifático (p. ej., al-
coholo, etc.), arilo, que puede tener un sustituyen-

1 te (p. ej., halógeno, etc.), etc.] y el resto de hidrocarburo alifático puede tener al menos un sustituyente adecuado (p. ej., halógeno, amino, etc.); heterocíclico-heterocíclico-acilamino alifático (p. ej.,
5 heterocíclico-heterocíclico-alcanoilo, etc.); heterocíclicotio-acilamino alifático (p. ej., heterocíclicotioalcanoil-amino, etc.) que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado [p. ej., hidroxilo, amino, radical alifático (alcoholo)
10 que puede tener al menos un sustituyente adecuado (p. ej., amino, etc.)]; acilamino-acilamino alifático [p. ej., acilamino arilalifático-acilamino alifático (p. ej., aralcanoilamino-alcanoilamino, etc.) en el que el resto de hidrocarburo alifático y/o el anillo de arilo pueden
15 estar sustituidos con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., amino, halógeno, carboxi, etc.); sulfonil sustituido-acilamino alifático (p. ej., arilsulfonilalcanoilamino, etc.) que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado (p. ej.,
20 carboxi, etc.); sulfonil sustituido-acilamino alifático (p. ej., arilsulfonilalcanoilamino, etc.); amino disustituido en N-acilamino alifático (p. ej., (N-aril-N-arilsulfonil-amino)-alcanoilamino, etc.);
25 glioxilamino sustituido (p. ej., arilglioxilamino, etc.); oxalilamino sustituido (p. ej., alcoxalilamino, carbamoilo sustituido en N (p. ej., N-arilcarbamoilo, etc.);
30 guanidinocarbonilamino; sulfonamido sustituido [p.

1 ej., anillo aromático-sulfonamido (p. ej., benceno-
sulfonamido, etc.)], hidrocarburo alifático-sulfona
mido (p. ej., alcano-sulfonamido, etc.) que puede te
ner al menos un sustituyente adecuado (p. ej., hidro
5 xi, carboxi, halógeno, etc.);
ureido sustituido [p. ej., acil-ureido (p. ej., N-
arcoilureido, etc.), etc.];
aminoxi sustituido tal como acilaminoxi [p. ej.,
acilaminoxi alifático que puede estar sustituido con
10 ariloxi (p. ej., ariloxialcanoilaminoxi, etc.)],
alcoholidenaminoxi que puede estar sustituido por
arilo, radical heterocíclico (p. ej., alcoholidenami
nox, heterocíclico-alcoholidenaminoxi, aralcoholide
naminoxi, etc.), que puede tener al menos un sustitu
15 yente adecuado (p. ej., carboxi, o su derivado con
un grupo alcoxi, etc.),
en el que el anillo de arilo y el anillo heterocíclico
co pueden estar sustituidos adicionalmente con al me
nos un sustituyente adecuado seleccionado de entre
20 carboxi o su derivado (p. ej., la sal, el éster, etc.),
amino o amino protegido, hidroxí o hidroxí protegido,
halógeno, nitro, oxo, carbacilo, acilo [p. ej., al-
canoílo (p. ej., formilo, alcanoílo, etc.) etc.],
radical alifático (p. ej., alcoholo, etc.), radical
25 alifático-oxi (p. ej., alcoxi, etc.), arilo, radical
aril-alifático (p. ej., aralcoholo, etc.), acilamino
(p. ej., alcanoilamino, etc.) y análogos; y
el resto o radical alifático puede comprender de 1 a
8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos
de carbono, y puede estar sustituido adicionalmente
30

1 con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre carboxi o su derivado (la sal, el éster, etc.), amino o amino protegido, azido, nitro, halógeno, hidroxil, sulfo, y análogos.

5 Además de lo anterior, en la definición arriba dada, el radical heterocíclico se menciona en la explicación dada anteriormente, y debe entenderse que particularmente significa un radical heterocíclico mono-alifático o aromático, que puede ser un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, 10 nitrógeno y azufre, y un radical heterocíclico poli-alifático o aromático, por ejemplo, un radical heterocíclico condensado con benceno, un radical arilo condensado con un heterociclo, un radical heterocíclico condensado con un heterociclo y análogos, en los que el heterociclo puede ser un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, nitrógeno y azufre.



$\overset{1}{\text{A}}$ es hidrógeno;

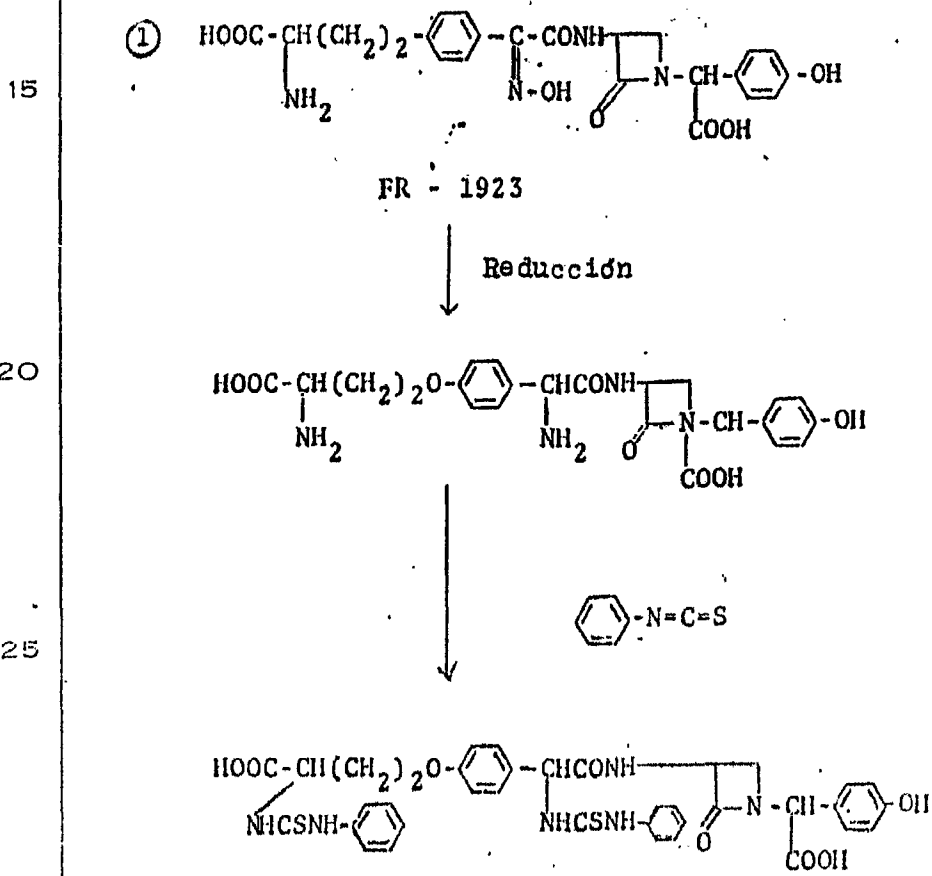
$\overset{2}{\text{Aa}}$ es hidrógeno,

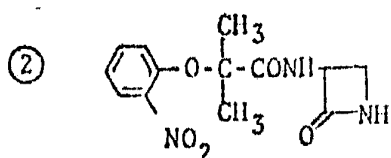
25 radical alifático (por ejemplo alcohol, alqueno, cicloalcohol, etc.); o

arilo que puede estar sustituido por al menos un sustituyente adecuado seleccionado de hidroxil o hidroxil protegido, amino o amino protegido, nitro, halógeno, radical alifático, radical alifático-oxi (por 30

1 ejemplo alcoxi, etc.), radical alifático-tio (por
 ejemplo alcoholitio, etc.) y similares, o
 Aa¹ y Aa² juntos forman un radical alifático metileno
 (por ejemplo alcoholideno, etc.) o cicloalcadienili-
 5 deno, y
 Aa³ es carboxi o su derivado (por ejemplo la sal, el és-
 ter, azido, etc.) ciano, amino o amino protegido o
 hidroxil o hidroxil protegido.

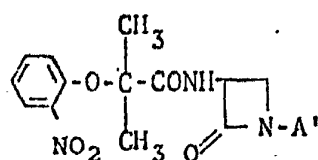
Algunos de los compuestos de partida pueden prepa-
 10 rarse por ejemplo, por un procedimiento como se muestra en
 los esquemas (1) y (2) siguientes, y otros pueden prepararse
 de forma similares a estos.





(Journal of Organic Chemistry
Vol. 38, p. 940-943, 1973)

A'-X



en donde A' es igual que A ex-

cepto hidrógeno y X es un residuo ácido.

En este procedimiento, el compuesto buscado (II) se puede preparar por eliminación del grupo acilo del compuesto de partida (I') de una manera convencional. La reacción del compuesto de partida (I') con un agente de eliminación se lleva a cabo de una manera convencional y se muestra con detalle en lo que sigue.

Un método adecuado a utilizar en la reacción de eliminación del resto acilo en acilamino puede incluir solvolisis tal como hidrólisis utilizando un ácido o una base; hidrazinólisis y reducción tal como reducción química o reducción catalítica y un método combinado que comprende iminohalogenación, iminoeterificación y solvolisis.

En la reacción arriba indicada, ejemplos adecuados de reactivos a utilizar son los siguientes.

Para la solvolisis:

La solvolisis se conduce en presencia de un ácido o de una base.

Acidos adecuados son un ácido inorgánico (p. ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.), un ácido orgánico (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.), una resina ácida de intercambio de ion, y análogos.

1 Bases adecuadas son una base inorgánica tal como
un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino
(p. ej., sodio, potasio, etc.), un metal alcalinotérreo (p.
ej., magnesio, calcio, etc.), y análogos, una base orgánica
5 tal como un alcóxido de los metales arriba indicados, una
amina terciaria tal como trialcoholamina (p. ej., trimetila
mina, trietilamina, etc.), una arilamina disustituida (p.
ej., N,N-dimetilamina, etc.) o una amina heterocíclica (p.
ej., N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilpipera
10 zina, piridina, etc.), una resina básica de intercambio de
ion, y análogos.

Para la reducción:

La reducción se lleva a cabo con un agente reduc-
tor químico convencional o por reducción catalítica conven-
15 cional.

Agentes reductores adecuados son un metal (p. ej.,
estaño, zinc, hierro, etc.) o una combinación de un compues-
to metálico (p. ej., cloruro de cromo, acetato de cromo,
etc.) y un ácido orgánico o inorgánico (p. ej., ácido acéti-
20 co, ácido propiónico, ácido clorhídrico, etc.).

Catalizadores adecuados utilizados en reducción
catalítica son los catalizadores convencionales tales como
catalizadores de platino (p. ej., lámina de platino, espon-
ja de platino, negro de platino, platino coloidal, óxido de
25 platino o alambre de platino), catalizadores de paladio (p.
ej., esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio,
paladio depositado sobre carbono, paladio coloidal, paladio
depositado sobre sulfato de bario o paladio depositado sobre
carbonato de bario), catalizadores de níquel (p. ej., níquel
30 reducido, óxido de níquel o níquel Raney), catalizadores de

1 cobalto (p. ej., cobalto reducido o cobalto Raney), catali-
zadores de hierro.(p. ej., hierro reducido o hierro Raney),
catalizadores de cobre (p. ej., cobre reducido, cobre Raney
o cobre Ullman), u otros catalizadores convencionales.

5 Para el método combinado:

La iminohalogenación, la iminoeterificación, y la
solvólisis se llevan a cabo con un agente de iminohalogena-
ción convencional y un agente de iminoeterificación conven-
cional, y después por solvolisis convencional:

10 Agentes de iminohalogenación adecuados son un
compuesto de fósforo tal como tricloruro de fósforo, penta-
cloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de
fósforo, oxiclорuro de fósforo, y sus equivalentes de reac-
ción tales como cloruro de tionilo, fosgeno, etc.

15 Agentes de iminoeterificación adecuados utilizados
en la reacción con el producto resultante en la iminohaloge-
nación que antecede del compuesto de acilamino (I') son un
alcohol tal como un alcanol (p. ej., metanol, etanol, propa-
nol, isopropanol, butanol, terc-butanol, etc.) o el corres-
20 pondiente alcanol que tenga alcoxi (p. ej., metoxi, etoxi,
propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.) como sustituyente(s) en
el resto alcohilo del mismo, y un alcóxido de un metal como
los que se han mencionado anteriormente (p. ej., alcóxido
de sodio, alcóxido de potasio, alcóxido de calcio, alcóxido
25 de bario, etc.), todos y cada uno de los cuales se derivan
de dicho alcohol.

El producto de reacción así obtenido se somete,
si es necesario, a solvolisis de una manera convencional.

30 Las reacciones de eliminación, p. ej., solvolisis,
hidrazinolisis, reducción y el método combinado que compren

1 de iminohalogenación, iminoeterificación y solvolisis, son
reacciones convencionales empleadas para la eliminación del
grupo acilo en el grupo acilamino de compuestos de penicili
na y cefalosporina, y dichas reacciones se pueden conducir
5 en condiciones análogas a las de la reacción de eliminación
en los casos de las penicilinas y las cefalosporinas.

Por ejemplo, las reacciones de iminohalogenación
e iminoeterificación se llevan a cabo preferiblemente a la
temperatura ambiente o con enfriamiento, y la solvolisis
10 transcurre simplemente vertiendo la mezcla de reacción en
agua o en una mezcla de un disolvente hidrofílico tal como
un alcohol (p. ej., metanol, etanol, etc.) y agua, y si es
necesario, con adición de un ácido o una base tal como se
ha ilustrado arriba en relación con los mismos.

15 El compuesto buscado (II) preparado en la reacción
de eliminación arriba indicada, se utiliza también como un
compuesto clave intermedio para el compuesto (I) de la pre-
sente invención. Esto es, la introducción de un grupo acilo
diferente del correspondiente al compuesto (I') en la 3-am
20 no-2-azetidina sustituida en la posición 1 (II) puede pro-
ducir una nueva 3-acilamino-2-azetidina sustituida en la
posición 1 (I) que tiene un espectro de actividad antimicrobiana
diferente del espectro del compuesto (I').

De acuerdo con las clases de las reacciones a uti
25 lizar en los Procedimientos arriba mencionados, el grupo
carboxi puede convertirse en el derivado correspondiente en
carboxi y/o el derivado en carboxi se puede convertir en el
correspondiente grupo carboxi libre en el curso de la reac-
ción de los compuestos de partida o del post-tratamiento de
30 las mezclas de reacción o de los compuestos buscados. De la

1 misma manera, el o los grupos protegidos comprendidos entre
carboxi protegido, amino protegido y/o hidroxí protegido,
pueden convertirse en el o los grupos carboxi, amino y/o hi
droxí correspondientes, respectivamente. Tales casos de las
5 reacciones que se han mencionado arriba están incluidos
también dentro del alcance de los Procedimientos por lo que
se refiere a la presente invención.

El compuesto objeto del presente invento es un
compuesto intermedio útil para preparar derivados de 3-aci-
10 lamino-2-azetidínona que tienen actividad antimicrobiana
frente a diversos microorganismos patógenos y puede ser útil
para tratamiento de enfermedades infectadas por dichos mi-
croorganismos en seres humanos y animales.

Los ejemplos siguientes se dan con el fin de ilus-
15 trar el presente invento.

En estos ejemplos citados a continuación, la 3-
amino-1-(α -carboxi-4-hidroxí-bencil)-2-azetidínona se re-
presenta como el ácido 3-aminolactacilánico.

Ejemplo 1

20 Se disolvió 1-(1-metoxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-fenoxiacetamido-2-azetidínona (1,0 g) en cloruro de
metileno (40 ml). Se añadió a la solución N,N-dimetilanili-
na (0,55 g), y la solución se enfrió a una temperatura com-
prendida entre -35 y -30°C. Se añadió pentacloruro de fósfo-
25 ro (0,94 g) a la solución todo de una vez con agitación, y
luego se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas a la
misma temperatura. Se añadió metanol (0,9 g) a la mezcla de
reacción, y luego se agitó la solución durante 1 hora a la
misma temperatura. Elevando la temperatura de reacción has-
30 ta dejarla comprendida entre 0 y 5°C, se añadió agua a la

1 solución (0,6 ml), y se agitó la solución durante 1 hora.
Se extrajo la mezcla de reacción tres veces con agua (volu-
men total: 10 ml), y estos extractos acuosos se reunieron y
se ajustaron a un pH aproximado de 7 con bicarbonato de so-
5 dio. La solución acuosa se lavó con acetato de etilo (10 ml)
y acetato de etilo (5 ml.), por este orden.

La capa acuosa se salificó con cloruro de sodio y
luego se extrajo con cloroformo (8 ml) siete veces. Estos
extractos clorofórmicos se reunieron y se secaron sobre sul-
10 fato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó de la
solución por destilación para dar cristales de 3-amino-1-(1-
metoxicarbonil-2-metil-1-propenil)-2-azetidina (0,34 g).
Una parte de este producto se trató con ácido p-toluensulfó-
nico de un modo convencional para dar la sal del ácido p-to-
15 luensulfónico del compuesto buscado; punto de fusión, 169 a
171°C (con descomposición).

Ejemplo 2

Se suspendieron 1-(1-carboxi-2-metilpropil)-3-fe-
nilacetamido-2-azetidina (1,52 g) y N,N-dimetilanilina
20 (2,15 g) en cloruro de metileno (12 ml), y se añadió a la
suspensión cloruro de trimetilsililo (0,88 g). Se agitó la
solución durante 30 minutos a la temperatura ambiente y se
enfrió a -50°C. Se añadió pentacloruro de fósforo (1,1 g) a
la solución, y se agitó la solución durante 2 horas (la
25 temperatura de reacción se elevó a aproximadamente -30°C du-
rante la agitación). Se enfrió la solución a -50°C, y se
añadió a la misma alcohol n-butílico (1,85 g), después de
lo cual se agitó la solución durante 2 horas (en este tiempo,
la temperatura de reacción se elevó a aproximadamente -30°C).
30 La solución se enfrió de nuevo a -50°C, y se añadió a la so-

1 lución otra solución preparada disolviendo bicarbonato de so-
dio (1,3 g) en agua (15 ml) (en este tiempo, la temperatura
de reacción se elevó a aproximadamente -25°C , y la solución
tenía un pH aproximado de 3). Se ajustó la solución a pH 4
5 con bicarbonato de sodio, y luego la capa acuosa se separó
y se lavó con éter. Se evaporó la solución a sequedad a pre-
sión reducida, manteniéndose la temperatura de la solución
por debajo de 25°C . Se añadió al residuo obtenido alcohol
isopropílico (15 ml), y se filtró la mezcla para obtener un
10 material insoluble y un filtrado. El filtrado se evaporó a
sequedad a presión reducida. Se repitió esta operación dos
veces para dar 3-amino-1-(1-carboxi-2-metilpropil)-2-azeti-
dinona incolora en polvo (0,3 g). Estos materiales insolubles
en alcohol isopropílico obtenidos arriba se reunieron y se
15 disolvieron en una cantidad pequeña de agua, y la solución
se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico 1N. La solución
acuosa se evaporó a sequedad a presión reducida a 25°C , y el
residuo obtenido se trató con alcohol isopropílico de una
manera análoga a la que se ha descrito arriba para recuperar
20 el compuesto buscado (0,13 g). La producción total fue de
0,43 g. Se trató este producto de un modo convencional para
dar su sal del ácido D-canfor-10-sulfónico, y la sal se re-
cristalizó en una mezcla de acetona y éter para dar la sal
del ácido D-canfor-10-sulfónico del compuesto buscado; pun-
to de fusión, 178 a 183°C .

Ejemplo 3

Se disolvió ácido 3- \square 2- { 4-(3-benzamido-3-carbo-
xipropoxi)fenil } -2-(3-feniltioureido)acetamido \square lactucilá-
nico (7,2 g) en ácido acético (20 ml), y se añadió a la so-
lución, gota a gota, ácido clorhídrico concentrado (2 ml),
30

1 con enfriamiento, mientras que se agitaba. La mezcla de
reacción se agitó durante 1,5 horas, y se vertió en una mez-
cla de agua de hielo (50 ml) y acetato de etilo (50 ml).

La mezcla se separó en una capa de acetato de eti-
5 lo y una capa acuosa. La capa de acetato de etilo se extra-
jo con agua de hielo (20 ml). Esta capa acuosa y la capa
acuosa obtenida arriba se reunieron, y se lavaron con aceta-
to de etilo (20 ml). A la capa acuosa se añadió una resina
10 de intercambio de anión débilmente básica, Amberlite IR-45
(tipo OH) (marca comercial, fabricante: Rohm and Haas Co.
Ltd.) (60 ml), y la mezcla se agitó enfriando con hielo, y
se filtró después. La resina se lavó con agua de hielo (10
ml), y luego se reunieron el líquido de lavado y el filtra-
do, que se concentraron a presión reducida para obtener un
15 residuo. Se añadió metanol al residuo, y luego se recogió
el residuo por filtración. Se lavó el residuo con acetona
para dar ácido 3-aminolactacilánico (0,59 g); punto de fu-
sión, 203 a 206°C (con descomposición).

Espectro de absorción en el infrarrojo: cm^{-1}
20 (Nujol): 1763, 1742.

Espectro de absorción de resonancia magnética nu-
clear: δ ppm ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$): 2,89 (1H, d, d, $J=3\text{Hz}$,
6Hz); 3,79 (1H, t, $J=6\text{Hz}$); 4,22 (1H, d, d, $J=3\text{Hz}$,
6Hz); 5,26 (1H, s); 6,91 (2H, d, $J=9\text{Hz}$); 7,23
25 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

Ejemplo 4

Se trató ácido 3-(2-fenilacetamido)lactacilánico
de una manera sustancialmente análoga a la que se ha descri-
to en el Ejemplo 2 para dar ácido 3-amino-lactacilánico,
30 que se identificó por comparación de un espectro de absor-

1 ción en el infrarrojo, un espectro de absorción de resonancia magnética nuclear y un punto de fusión con una muestra auténtica.

Ejemplo 5

5 Se suspendió en agua (10 ml) ácido 3- \square 2- \square 4- $\{$ 3-(3-feniltioureido)-3-carboxipropoxi $\}$ fenil \square -2-(3-feniltioureido)acetamido \square lactacilánico (1,44 g), y se añadió a la suspensión carbonato de potasio anhidro (0,56 g). La solución (pH 9) se agitó durante 27 horas a 30°C, y se filtró
10 luego. Se diluyó el filtrado añadiendo etanol (50 ml) y se dejó la solución en reposo enfriando con hielo para dar un precipitado. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al
15 5%, y se lavó luego con acetato de etilo. La solución se ajustó a pH 7,5 con carbonato de sodio, y luego se evaporó a presión reducida para obtener el polvo (0,75 g). Se añadió agua (7 ml) al polvo, y un material insoluble en el agua se recogió por filtración y se lavó con agua para dar
20 el ácido 3-aminolactacilánico (40 mg). Se reunieron el filtrado y el líquido de lavado, y la solución reunida se trató con carbono activado para dar cristales brutos de ácido 3-aminolactacilánico (123 mg). Estos compuestos buscados se reunieron y se suspendieron en solución acuosa de metanol al
25 30%. La suspensión se agitó durante una hora, y se filtró luego para dar los cristales purificados de ácido 3-aminolactacilánico (133 mg), que se identificó por comparación de un espectro de absorción en el infrarrojo, un espectro de absorción de resonancia magnética nuclear y un punto de
30 fusión con una muestra auténtica.

Ejemplo 6

Se disolvió ácido 3- \square 2- \square 4- $\left\{ \begin{array}{l} 3-(3\text{-feniltioureido}) \\ -3\text{-carboxipropoxi} \end{array} \right\}$ fenil \square -2-(3-feniltioureido)acetamido \square lactacilánico (0,36 g) en metanol (3 ml), y se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) a la solución, enfriando con hielo, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió bicarbonato de sodio (0,08 g) a la mezcla de reacción, y se agitó la solución durante 10 minutos. Se vertió agua de hielo (10 ml) en la solución, y se filtró la solución para eliminar los cristales que precipitaron. Se lavó el filtrado con acetato de etilo (10 ml) y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se añadió metanol al residuo para dar cristales, y los cristales se recogieron por filtración para dar ácido 3-aminolactacilánico (10 mg). Se concentraron las aguas madres para recuperar un compuesto buscado como objetivo (80 mg), que se identificó por comparación de un espectro de absorción en el infrarrojo, un espectro de absorción de resonancia magnética nuclear, y un punto de fusión con los resultados correspondientes a una muestra auténtica.

Ejemplo 7

Se disolvió ácido 3- \square 2- \square 4- $\left\{ \begin{array}{l} 3-(3\text{-feniltioureido}) \\ -3\text{-carboxipropoxi} \end{array} \right\}$ fenil \square -2-(3-feniltioureido)acetamido \square lactacilánico (0,50 g) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 ml), y la solución se agitó durante 1 hora enfriando con hielo. La mezcla de reacción se vertió sobre agua de hielo (aproximadamente 10 ml), y la solución se lavó con acetato de etilo (10 ml) dos veces. La solución acuosa se ajustó a pH 4 con una resina de intercambio de anión débilmente básica, Amberlite IR-45 (tipo OH) (marca comercial, fabricante:

1 Rohm and Haas Co. Ltd.) 9,5 ml), y la resina se separó por
 filtración de la mezcla, después de lo cual se concentró el
 filtrado para dar residuos. Se añadió metanol a los residuos
 para dar cristales, los cuales se recogieron por filtración
 5 para dar ácido 3-amino-lactacilánico (30 mg). Este producto
 se identificó por comparación de un espectro de absorción
 en el infrarrojo, un espectro de absorción de resonancia mag-
 nética nuclear, y un punto de fusión con una muestra auténti-
 ca.

10 Ejemplo 8

Se disolvió ácido 3- \square 2- $\left\{ 4-(3\text{-acetamido-3-carbo-} \right.$
 $\left. \text{xipropoxi)fenil} \right\}$ -2-(3-feniltioureido)-acetamido \square lactacilá-
 nico (0,67 g) en ácido acético (6,7 ml), y se añadió a la
 solución, todo de una vez, ácido clorhídrico concentrado
 15 (0,15 ml) enfriando con agua mientras que se agitaba, y lue-
 go se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. La mezcla
 de reacción se trató de una manera sustancialmente análoga
 a la que se ha descrito en el Ejemplo 7 para dar ácido 3-
 aminolactacilánico (90 mg), el cual se identificó por compa-
 20 ración de un espectro de absorción en el infrarrojo y un es-
 pectro de absorción de resonancia magnética nuclear con una
 muestra auténtica.

Ejemplo 9

Se trató ácido 3- \square 2- \square 4- \square 3-carboxi-3- $\left\{ \text{N-etoxi} \right.$
 25 $\left. \text{(tiocarbonil)aminopropoxi} \right\}$ \square fenil-2- $\left\{ \text{N-etoxi(tiocarbonil)} \right.$
 $\left. \text{amino} \right\}$ acetamido \square lactacilánico de una manera sustancialmen-
 te análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 8 para dar
 ácido 3-aminolactacilánico.

Ejemplo 10

30 Se disolvió ácido 3- \square 2- \square 4- $\left\{ 3-(3\text{-feniltioureido}) \right.$

1 -3-carboxipropoxi } fenil } -2-(3-feniltioureido)acetamido }
lactacilánico (2,28 g) en ácido acético (6 ml), y se añadió
a la solución gota a gota una mezcla de ácido clorhídrico
concentrado (0,45 ml) y ácido acético (6 ml) durante 15 mi-
5 nutos, enfriando con agua, mientras que se agitaba. Además,
se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos, y se añ-
dieron acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml) a la mezcla
de reacción, después de lo cual se agitó la mezcla. La capa
de acetato de etilo separada se extrajo con agua (10 ml).
10 Este extracto y la capa acuosa obtenida arriba se reunieron,
y la solución acuosa reunida se lavó con acetato de etilo y
se ajustó a pH 3,4 con una resina cambiadora de anión débil-
mente básica, Amberlite IR-45 (tipo OH) (marca comercial,
fabricante: Rohm and Haas Co. Ltd.) (15 ml). La resina se
15 separó de la mezcla por filtración, y el filtrado se concen-
tró a presión reducida para dar residuos. Se añadió metanol
a los residuos para dar cristales, los cuales se recogieron
por filtración para dar ácido 3-aminolactacilánico (0,25 g).
Este producto se identificó por comparación de un espectro
20 de absorción en el infrarrojo, un espectro de absorción de
resonancia magnética nuclear, y un punto de fusión con una
muestra auténtica.

Ejemplo 11

25 Se disolvió ácido 3- $\left[2-\left\{4-(3\text{-benzamido-3-carbo-}\right.\right.$
xipropoxi)fenil } -2-(2-nitro-4-metoxycarbonilanilino)aceta-
mido } lactacilánico (1,54 g) en una mezcla de agua (10 ml)
y metanol (20 ml), y se añadió a la solución paladio al 10%
sobre carbono (500 mg) como catalizador. Se agitó la solu-
ción durante dos horas en atmósfera de hidrógeno a presión
30 incrementada utilizando un aparato de reducción a presión

1 intermedia a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo
completado la reacción, se separó el catalizador por filtra
ción, y el metanol se separó del filtrado por destilación a
presión reducida. La solución restante se lavó con acetato
5 de etilo y se enfrió. Se añadió acetona a la solución para
dar un precipitado constituido por cristales, que se reco
gieron por filtración para dar el ácido 3-aminolactaciláni
co (83 mg). Además, se evaporaron las aguas madres a seque
dad a presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con
10 metanol para dar cristales. Los cristales se recogieron por
filtración para dar un compuesto buscado (50 mg). La produc
ción total fue de 123 mg. Este producto se identificó por
comparación de un espectro de absorción en el infrarrojo y
un espectro de absorción de resonancia magnética nuclear con
15 una muestra auténtica.

Ejemplo 12

Se trató ácido 3- \square 2- \square 4- {3-(2-nitro-4-metoxicar
bonilanilino)-3-carboxipropoxi} fenil \square 2-(2-nitro-4-metoxi
carbonilanilino)acetamido \square lactacilánico de una manera sus
20 tancialmente análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo
11 para dar el ácido 3-amino-lactacilánico.

Ejemplo 13

Se disolvió ácido 3- \square 2- {4-(3-acetamido-3-carbo
xipropoxi)fenil} -2- {3-(1-naftil)tioureido} acetamido \square lac
25 tacilánico (2,5 g) en ácido acético (10 ml), y se añadió a
la solución ácido clorhídrico concentrado (0,56 ml) enfriand
do con agua, mientras que se agitaba. La mezcla de reacción
se agitó durante 30 minutos, y se vertió luego en una mez
cla de agua de hielo (10 ml) y acetato de etilo (20 ml), y
30 se separó la capa acuosa. La capa de acetato de etilo res-

1 tante se extrajo con agua de hielo (10 ml). Las capas acu-
sas se reunieron y se lavaron con acetato de etilo (10 ml).
Se añadió a la solución una resina de intercambio de anión
débilmente básica, Amberlite IR-45 (tipo OH) (marca comer-
5 cial, fabricante: Rohm and Haas Co., Ltd.) (15 ml), y se agi-
tó luego la mezcla (pH 3,4) durante 5 minutos. La resina se
separó de la mezcla por filtración, y se lavó con agua de
hielo (5 ml). El filtrado y el líquido de lavado se reunie-
ron y se concentraron para dar residuos. Los residuos se la-
10 varon con metanol para dar cristales. Los cristales se reco-
gieron por filtración para dar ácido 3-aminolactacilánico
(149 mg). Además, se concentraron las aguas madres, y el re-
siduo obtenido se lavó con metanol para recuperar un compues-
to buscado (80 mg). La producción total fué de 229 mg. Se
15 identificó este producto por comparación de un espectro de
absorción en el infrarrojo y un espectro de absorción de re-
sonancia magnética nuclear con una muestra auténtica.

Ejemplo 14

20 Se hizo reaccionar ácido 3-[2-[4-[3-carboxi-3-
{ 3-(1-naftil)tioureido } propoxi]fenil]-2-{ 3-(1-naftil)
tioureido } acetamido]lactacilánico (2,6 g) sustancialmente
de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo
13 para dar ácido 3-aminolactacilánico (190 mg), que se iden-
tificó por comparación de un espectro de absorción en el in-
25 frarrojo y un punto de fusión con una muestra auténtica.

Ejemplo 15

30 Se puso en suspensión el ácido 3-ftalimidolactaci-
lánico (366 mg) en metanol (6 ml) y a la suspensión se aña-
dió trietilamina (202 mg) y N,N-dimetil-1,3-propanodiamina
(240 mg), después de lo cual la mezcla se agitó a temperatu

1 ra ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se eva-
poró hasta sequedad a presión reducida dando un residuo, que
se disolvió en metanol acuoso al 50% (20 ml). La solución se
ajustó a un pH de 5,8 a 6,0 con resina de intercambio catión
5 nico Amberlite IRC-50 (marca registrada, fabricante: Rohm
and Haas Co.) (20 ml) y luego la resina se separó por fil-
tración. El filtrado se evaporó hasta sequedad por presión
reducida y el residuo se trató con etanol y luego se recrís-
talizó en metanol dando el ácido 3-aminolactacilánico (140
10 mg) P. de F. 203 a 206°C (descomposición).

Ejemplo 16

La 3-amino-1-(α -metoxicarbonilbencil)-2-azetidina
nona (0,13 g) se obtuvo haciendo reaccionar 3-ftalimido-1-
(α -metoxicarbonilbencil)-2-azetidina (0,36 g) con N,N-
15 dimetil-1,3-propanodiamina (0,22 g) de la misma manera sus-
tancialmente como se ha descrito en el Ejemplo 15.

Espectro de absorción infrarrojo:

ν cm⁻¹ (película): 3400, 1750, 1710.

Ejemplo 17

20 La 3-amino-1-(α -carboxibencil)-2-azetidina
(120 mg) se obtuvo haciendo reaccionar 3-ftalimido-1-(α -car-
boxibencil)-2-azetidina (350 mg) con N,N-dimetil-1,3-pro-
panodiamina (310 mg) sustancialmente de la misma forma que
se ha descrito en el Ejemplo 15.

25 P. de F. 143 a 147°C (descomposición)

Espectro de absorción infrarrojo:

ν cm⁻¹ (Nujol): 2660-2550, 1780, 1620.

Espectro de absorción de RMN

30 \square patrón interno: 2,2,3,3-tetradeutero-3-(trime-
tilsilil)propionato de sodio \square .

1 δ_{ppm} (D_2O):

3,04 (1H, q, J=2Hz, 5Hz)

3,83 (1H, t, J=5Hz)

4,35 (1H, q, J=2Hz, 5Hz)

5 5,30 (1H, s)

7,42 (5H, s)

Ejemplo 18

10 El 3-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-3-fenilpropionato de metilo (1,03 g) se obtuvo haciendo reaccionar 3-(2-oxo-3-ftalimido-1-azetidínil)-3-fenilpropionato de metilo (1,90 g) con N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (1,14 g) sustancialmente de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 15.

Espectro de absorción infrarrojo:

15 ν cm^{-1} (película): 3400, 1755, 1740, 1715.

Ejemplo 19

20 Se disolvieron 3-benciloxycarbonilamino-2-azetidínona (770 mg) y ácido acético (250 mg) en etanol (70 ml) y a la solución se añadió a continuación paladio en carbono al 10% (350 mg). La mezcla se sometió a reducción catalítica en una corriente de hidrógeno gaseoso a presión ordinaria y a temperatura ordinaria y se absorbió un volumen calculado del gas hidrógeno en la mezcla. Después de la reacción, el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida dando un residuo, que se trató con éter dietílico. El residuo resultante (380 mg) se disolvió en acetato de etilo (60 ml) con calentamiento, después de lo cual la solución se evaporó hasta el volumen de 3 ml. Los cristales que precipitaron se recogieron por filtración dando la sal del ácido acético

25

30

1 de la 3-amino-2-azetidionona (286 mg), P. de F. 130 a 131,5°C
(descomposición)..

Ejemplo 20

La 3-amino-1-(1-metoxicarbonil-2-metil-1-propenil)
5 -2-azetidionona se obtuvo haciendo reaccionar 1-(1-metoxicar
bonil-2-metil-1-propenil)-3-ftalimido-2-azetidionona con hi-
drazina (un hidrato) sustancialmente de la misma forma que
se ha descrito en el Ejemplo 15. Este compuesto objeto se
transformó en su p-toluensulfonato de forma convencional,
10 169 a 171°C (descomposición).

Ejemplo 21

La 3-amino-1-(1-metoxicarbonil-2-metil-1-propenil)
-2-azetidionona se obtuvo haciendo reaccionar 1-(1-metoxi-car
15 bonil-2-metil-1-propenil)-3-ftalimido-2-azetidionona con di
sopropilamina sustancialmente de la misma forma que se ha
descrito en el Ejemplo 15. Este compuesto objeto se trans-
formó en su p-toluensulfonato de forma convencional, 169 a
171°C (descomposición).

Ejemplo 22

20 El ácido 3-aminolactacilánico se obtuvo haciendo
reaccionar el ácido 3- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-(2-tienil)acetamido $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ lactaciláni-
co con cloruro de trimetilsililo y pentacloruro de fósforo
sustancialmente de la misma forma que se ha descrito en el
Ejemplo 2. Este producto se identificó como una muestra au-
25 téntica preparada en el Ejemplo 3 antes mencionado por compe
ración directa del espectro de absorción infrarrojo.

Ejemplo 23

El ácido 3-aminolactacilánico se obtuvo haciendo
reaccionar el ácido 3-(2-fenilacetamido)lactacilánico con
30 cloruro de trimetilsililo y pentacloruro de fósforo sustan-

1 cialmente de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo
2. Este producto se identificó con una muestra auténtica pre-
parada en el Ejemplo 3 antes mencionado por comparación di-
recta del espectro de absorción infrarrojo.

5 Ejemplo 24

La 3-benciloxicarbonilamino-1-(α -metoxicarbonil-
bencil)-2-azetidiona (740 mg) se disolvió en metanol (15
ml), y a la solución, se añadió entonces paladio en carbono
al 10% (200 mg). La mezcla se sometió a reducción catalíti-
ca en una corriente de hidrógeno gaseoso a temperatura ordi-
naria y a la presión atmosférica ordinaria. Se absorbió un
volumen calculado de gas hidrógeno en la mezcla durante 3
horas. El catalizador se separó por filtración de la mezcla
de reacción y el filtrado se evaporó hasta sequedad a pre-
sión reducida dando un residuo aceitoso que se sometió a cro-
matografía de columna sobre gel de sílice (5 g). La elución
se llevó a cabo con cloroformo y se recogieron las fraccio-
nes que contenían un compuesto deseado. El disolvente se se-
paró por destilación del eluato a presión reducida dando 3-
amino-1-(α -metoxicarbonilbencil)-2-azetidiona (190 mg).
Este producto se identificó como una muestra auténtica pre-
parada en el Ejemplo 16 antes mencionado por comparación di-
recta del espectro de absorción infrarrojo.

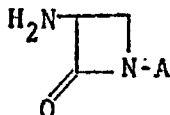
25 - REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
30

1 Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

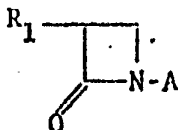
1^a.- Un procedimiento para preparar derivados de
azetidionona de la fórmula:

5



10 en la que A es hidrógeno, residuo de hidrocarburo alifático
normal saturado o insaturado que está sustituido por al me-
nos un sustituyente de carboxi o su derivado, ciano, hidro-
xi y amino, un residuo de hidrocarburo alifático ramificado
y saturado que está sustituido por al menos un sustituyente
15 de carboxi o su derivado, ciano, hidroxí y amino, un residuo
de hidrocarburo alifático ramificado e insaturado que está
sustituido por al menos un sustituyente de carboxi o su de-
rivado, ciano, hidroxí y amino, o un residuo de hidrocarbu-
ro alifático que está sustituido por arilo cuyo anillo pue-
de estar sustituido por uno o más sustituyentes selecciona-
20 dos de hidroxí, amino, nitro, alcoholo, alcoxi, aralcoxi,
alcohiltio, halógeno y sulfo, que comprende hacer reaccionar
un compuesto de la fórmula:

25

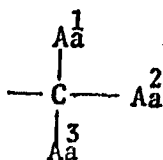


en la que R₁ es acilamino y A es igual que se ha definido an-
tes, con un agente de eliminación para retirar el grupo aci-
lo en R₁.

30

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-

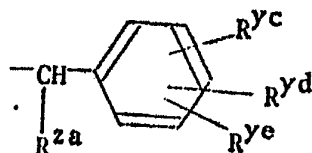
1 cación 1ª, en el que A es un grupo de la fórmula:



5

en la que Aa^1 es hidrógeno, Aa^2 es hidrógeno, radical alifático o arilo que puede estar sustituido por al menos un sustituyente adecuado seleccionado de hidroxilo, amino, nitro, halógeno, radical alifático, radical alifático-oxi y radical alifático-tio, o Aa^1 y Aa^2 juntos forman radical metileno alifático o cicloalcadienilideno, y Aa^3 es carboxi o su derivado, ciano, amino, hidroxilo o radical alifático que está sustituido por carboxi o sus derivados.

15 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que A es un grupo de la fórmula:



20 en la que R^{yc} , R^{yd} y R^{ye} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, nitro, alcoholo que contiene hasta 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene hasta 6 átomos de carbono, aralcoxi en el que el resto alcano contiene hasta 6 átomos de carbono, alcoholtio que contiene hasta 6 átomos de carbono y halógeno; y R^{za} es carboxi o su sal farmacéuticamente aceptable, o alcoholo que contiene hasta 6 átomos de carbono, que está sustituido por carboxi o su sal farmacéuticamente aceptable.

25

30 4ª.- Un procedimiento para preparar derivados de azetidionona.

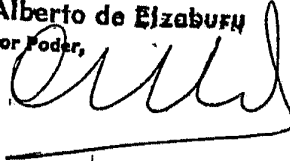
1 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

5 Madrid, 14.OCT.1976

P.A.

10 **Alberto de Elizaburu**
Por Poder,



10

15

20

25