



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		11-2-77

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
660,209	23-2-76	ESTADOS UNIDOS
669,938	24-3-76	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AZETIDINONAS Y DERIVADOS DE LAS MISMAS.

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street - Indianapolis - Indiana 46206 - Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)
ROBIN DAVID GREY COOPER, de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

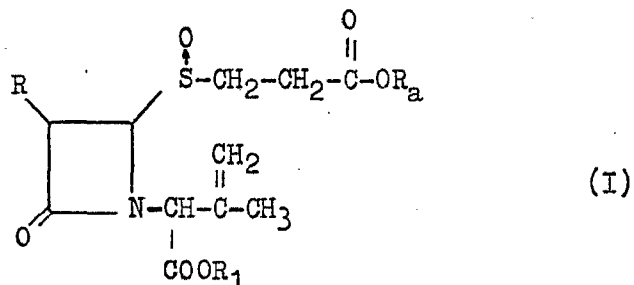
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que son
útiles como intermediarios en la obtención de compuestos an-
tibacterianamente activos. Los compuestos de fórmula I pue-
den ser clasificados como azetidín-2-onas especialmente sus-
5 tituidas, y, para los fines de esta memoria, serán nombrados
como derivados del ácido 1-azetidínacético.

En la patente británica nº 1.315.995 se describen com-
puestos similares que son azetidín-2-onas sustituidas, pre-
paradas a partir de un haluro de acetilo sustituido y un de-
10 rivado tioimidato de un éster de un α -aminoácido.

Los compuestos de fórmula I son todos ellos finalmente
el resultado de la reacción de un sulfóxido de penicilina
con un éster de ácido acrílico.

15 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de fór-
mula



20

donde

R_a es alquilo C_1-C_4 ;

R_1 es hidrógeno o un grupo protector del carboxi y

25

R es (a) ftalimido;

(b) un grupo amido de fórmula $R_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, donde

R_2 es

(1) hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , halometilo,
30 tienil-2-metilo, 4-amino protegido-4-
carboxi protegido-butilo, benciloxi,

30

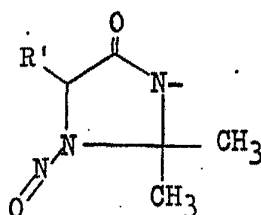
1
5
10
15
20
25
30

4-nitrobenciloxi, t-butiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi o 4-metoxibenciloxi;

(2) un grupo de fórmula $R'-(O)_m-CH_2-$, donde m es 0 ó 1 y R' es fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos, hidroxiprotegido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_2 ;

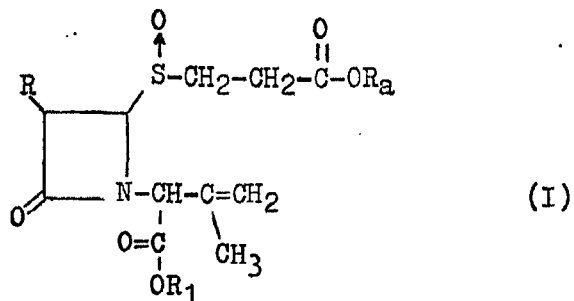
(3) un grupo de fórmula $R'-\underset{\substack{| \\ W}}{CH}-$, donde R' es el definido anteriormente y W es hidroxiprotegido, carboxiprotegido o aminoprotegido o

(c) un grupo imidazolidinilo de fórmula



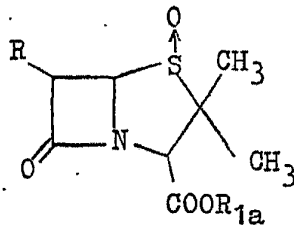
donde R' es el definido anteriormente.

Otra realización de este invento implica un nuevo procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos de fórmula I



que se caracteriza por poner en contacto un sulfóxido de penicilina de fórmula:

1



5

con una cantidad por lo menos equimolecular de un éster acrílico de fórmula

10



a una temperatura de 70 a 110°C, donde, en las fórmulas anteriores, R, R₁ y R_a son los definidos anteriormente y R_{1a} es un grupo protector del carboxi, seguido opcionalmente de la separación del grupo protector del carboxi.

15

Los compuestos de fórmula I son nombrados como derivados de los ácidos 2-sulfinil-α-isopropenil-4-oxo-3-amido (o imido)-1-azetidínacéticos. Como estos compuestos contienen un grupo isopropenilo y por lo tanto un doble enlace definido por una función metileno terminal, serán denominados aquí por el término abreviado "compuestos de doble enlace terminal".

20

En la fórmula del éster acrílico anterior, fórmula III, R_a es alquilo C₁-C₄ y preferiblemente metilo o etilo. Por "alquilo C₁-C₄" se entiende cualquiera de los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo y sec-butilo.

25

Son típicos de estos ésteres de ácido acrílico el acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de n-propilo, acrilato de isopropilo, acrilato de n-butilo, acrilato de isobutilo, acrilato de t-butilo y acrilato de sec-butilo.

30

1 R₁ en las fórmulas anteriores representa hidrógeno o
un grupo protector del ácido carboxílico. Para los fines de
esta invención, este último término puede ser considerado
equivalente a los términos "grupo protector del carboxi" y
5 "carboxi protegido". En el caso de que R₁ sea un grupo pro-
tector del ácido carboxílico, se prefiere que sea fácilmente
separable por tratamiento con ácido o por hidrogenación. En-
tre estos grupos protectores del ácido carboxílico, los pre-
feridos son, por ejemplo, alquilo C₁-C₃, t-alquilo C₄-C₆,
10 2,2,2-tricloroetilo, 2-yodoetilo, bencilo, p-nitrobencilo,
succinimidometilo, ftalimidometilo, p-metoxibencilo, benz -
hidrilo, alcanoil(C₂-C₆)oximetilo, fenacilo o p-halofenacilo
donde el término halo significa cloro, bromo o yodo.

15 Son ilustraciones específicas de los grupos protecto-
res del ácido carboxílico preferidos que están presentes en
los compuestos de fórmula I, por ejemplo, los siguientes:
metilo, t-butilo, t-amilo, t-hexilo, 2,2,2-tricloroetilo,
2-yodoetilo, bencilo, p-nitrobencilo, succinimidometilo,
ftalimidometilo, p-metoxibencilo, benzhidrilo, acetoximeti-
20 lo, pivaloiloximetilo, propionoximetilo, fenacilo, p-cloro-
fenacilo y p-bromofenacilo.

25 Los grupos protectores del ácido carboxílico más pre-
feridos son el t-butilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxi-
bencilo, benzhidrilo y 2,2,2-tricloroetilo.

30 R representa el sustituyente que se encuentra en la
posición 3 del radical azetidínilo de los compuestos de fór-
mula I. R puede ser cualquiera de tres posibilidades o cla-
ses de posibilidades. Naturalmente, la estructura del gru-
po R en los compuestos de fórmula I dependerá de la estruc-
tura del sustituyente R que aparece en la posición 6 del

1 sulfóxido de penicilina de partida empleado en el procedi-
miento de esta invención y a partir del cual se preparan los
compuestos de fórmula I. En primer lugar, R puede ser una
función imido, específicamente ftalimido.

5 En segundo lugar, R puede ser una función amido del
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}_2-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$$

10 Son ilustraciones específicas del grupo R_2 , por ejem-
plo, los siguientes: hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo,
isopropilo, clorometilo, bromometilo, tienil-2-metilo, 4-ace-
tamido-4-p-nitrobenciloxycarbonilmetilo, benciloxi, 4-nitro-
benciloxi, t-butiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi y 4-metoxibencil-
oxi.

15 Son ilustraciones específicas del grupo R_2 , cuando es
 $\text{R}'-(\text{O})_m-\text{CH}_2$ y cuando m es 0, por ejemplo, los siguientes:
bencilo, 3-bromobencilo, 2,5-diclorobencilo, 4-cloroacetoxi-
bencilo, 2-nitrobencilo, 3-cianobencilo, 4-trifluormetilben-
cilo, 3-metilbencilo, 4-n-butilbencilo, 2-metoxibencilo y
3-etoxibencilo.

20 Son ilustraciones específicas del grupo R_2 cuando es
 $\text{R}'-(\text{O})_m-\text{CH}_2-$ y m es 1, por ejemplo, las siguientes: fenoxime-
tilo, 3-yodofenoximetilo, 4-fluorfenoximetilo, 3-benciloxi-
fenoximetilo, 4-benzhidriloxifenoximetilo, 3-tritiloxifenoxi-
metilo, 4-nitrobenciloxifenoximetilo, 3-nitrofenoximetilo,
25 4-cianofenoximetilo, 2-trifluormetilfenoximetilo, 3-metil-
fenoximetilo, 4-n-propilfenoximetilo, 4-n-butilfenoximetilo,
3-metoxifenoximetilo y 4-etoxifenoximetilo.

30 Son ilustraciones específicas del grupo R_2 cuando es
 $\text{R}'-\underset{\text{W}}{\text{CH}}-$, por ejemplo, los siguientes: α -benzhidriloxibencilo,
 α -(4-metoxibenciloxi)bencilo, α -(2,2,2-tricloroetoxicarbonil-

1 amino) bencilo, α -(benciloxi)-4-bromobencilo, α -(benzhidril-
oxycarbonil)-3-clorobencilo, α -(4-nitrobenciloxicarbonilami-
no)-4-fluorbencilo, α ,4-di(formiloxi)bencilo, α -(4-nitroben-
cilocarbonil)-3-cloroacetoxibencilo, α -(4-metoxibenciloxi-
5 carbonilamino)-4-benzhidriloxibencilo, α -benciloxi-3-nitro-
bencilo, α -(4-nitrobenciloxicarbonil)-2-cianobencilo, α -(t-
butoxicarbonilamino)-4-trifluormetilbencilo, α -formiloxi-4-
metilbencilo, α -benciloxicarbonil-3-n-butilbencilo, α -(ben-
cilocarbonilamino)-4-metoxibencilo y α -formiloxi-3-etoxi-
10 bencilo.

En los casos en que R es $R_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$, se prefiere que R_2
sea bencilo o fenoximetilo, definiendo así los grupos fenil-
acetamido o fenoxiacetamido, respectivamente.

15 En las partes de la definición aquí dada del grupo R_2 ,
se emplean los términos "amino protegido", "hidroxi prote-
gido" y "carboxi protegido".

El término "amino protegido", cuando se emplea aquí,
se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los gru-
pos de bloqueo del amino comúnmente empleados, tales como
20 t-butiloxicarbonilo (t-BOC), benciloxicarbonilo, 4-metoxi-
benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-
etoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, isobutiloxicarboni-
lo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, cloro-
acetilo, dicloroacetilo, 2-cloropropionilo, 3-fenilpropio-
25 nilo, 4-clorobutirilo, bencilo y tritilo. Grupos típicos pro-
tectores del amino adicionales han sido descritos por J.W.
Barton en Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W.
McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Capítulo 2.
Cualquiera de estos son reconocidos como útiles dentro del
30 significado del término "amino protegido" empleado aquí.

1 El término "hidroxi protegido", en el sentido utiliza-
do aquí, se refiere a grupos fácilmente escindibles formados
con un grupo hidroxilo tales como formiloxi, cloroacetoxi,
benciloxi, benzhidriloxi, tritiloxi y 4-nitrobenciloxi.
5 Otros grupos protectores del hidroxi, incluidos los descritos
por C.B. Reese en Protective Groups in Organic Chemistry,
supra, Capítulo 3, están considerados dentro del término
"hidroxi protegido", utilizado aquí.

10 El término "carbóxi protegido", cuando se emplea aquí,
se refiere a un grupo carboxi que ha sido protegido con uno
de los grupos protectores del ácido carboxílico comúnmente
utilizados, empleados para bloquear y proteger a la función
ácido carboxílico de un compuesto mientras está efectuándose
una reacción o una secuencia de reacciones en la que están
15 implicados otros centros funcionales del compuesto. Estos
grupos carboxi protegidos se caracterizan por su facilidad
de escisión al correspondiente ácido carboxílico por métodos
hidrolíticos o hidrogenolíticos. Cualquiera de los grupos
definidos anteriormente para R₁ está también incluido den-
20 tro del significado del término "carboxi protegido". Son
ejemplos de los grupos protectores del ácido carboxílico los
siguientes: metilo, t-butilo, bencilo, 4-metoxibencilo, al-
canoil(C₂-C₆)oximetilo, 2-yodoetilo, 4-nitrobencilo, difenil-
metilo (benzhidrilo), fenacilo, p-halofenacilo, 2,2,2-tricloro-
25 roetilo, succinimidometilo y radicales similares formadores
de ésteres. La naturaleza de estos grupos formadores de és-
teres no es crítica; sin embargo, se prefiere que el éster
formado con ellos sea estable en las condiciones de reacción
del proceso de esta invención. Otros grupos conocidos protec-
30

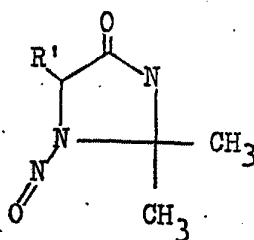
1 tores del carboxi, como los descritos por E. Haslam en
 Protective Groups in Organic Chemistri, supra, Capítulo 5,
 están considerados dentro del término "carboxi protegido"
 aquí utilizado.

5 Los grupos preferidos dentro del término "carboxi pro-
 tegido" son t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitroben-
 cilo, benzhidrilo, y 2,2,2-tricloroetilo.

 Naturalmente, en las definiciones anteriores, no han
 sido descritos exhaustivamente los grupos protectores del
10 hidroxí, del amino y del carboxi. El objetivo de estos gru-
 pos es proteger a los grupos funcionales reactivos durante
 la preparación del producto deseado. Después son separados
 sin perturbar al resto de la molécula. Muchos de estos gru-
 pos protectores son conocidos en este campo y su uso es igual-
15 mente aplicable al procedimiento de esta invención.

 Además, el grupo R de los compuestos de fórmula I pue-
 de ser un grupo imidazolidinilo de fórmula:

20



25

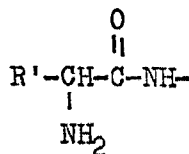
 donde R' es fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 halógenos,
 hidroxí protegido, nitro, ciano, trifluormetilo, alquilo
 C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₂.

30

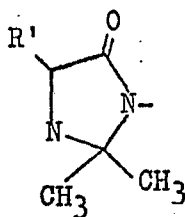
 Típicamente, R' en la fórmula del imidazolidinilo an-
 terior es, por ejemplo, fenilo, 3-bromofenilo, 2-clorofenilo,
 4-fluorfenilo, 3-yodofenilo, 3-cloro-4-fluorfenilo, 2-cloro-
 4-bromofenilo, 4-formiloxifenilo, 3-formiloxifenilo, 4-nitro-

1 fenilo, 2-cianofenilo, 3-trifluormetilfenilo, 4-metilfenilo,
3-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-t-butilfenilo, 3-metoxi-
fenilo, 2-etoxifenilo y 4-metoxifenilo.

5 Los compuestos donde R es el grupo imidazolidinilo an-
tes descrito pueden ser preparados por técnicas conocidas me-
diante reacción de un compuesto de penicilina donde R es



10 con acetona, en condiciones moderadamente básicas, para pro-
ducir el correspondiente compuesto donde R es un intermedia-
rio lábil de fórmula:



15 Este producto se convierte después en el derivado N-ni-
troso estable donde R es el grupo imidazolidinilo antes des-
crito. Esta última conversión se realiza por tratamiento del
20 intermediario con nitrito sódico en condiciones ácidas y con
refrigeración. La penicilina resultante se oxida después a
su correspondiente sulfóxido por métodos rutinarios, por ejem-
plo por tratamiento con ácido m-cloroperbenzoico.

25 La reacción entre el sulfóxido de penicilina y el és-
ter alquílico C₁-C₄ del ácido acrílico para preparar el com-
puesto de doble enlace externo de fórmula I se lleva a cabo
preferiblemente a temperatura elevada, de 70 a 100°C. La
30 reacción se efectúa empleando equivalentes molares del sulfó-
xido de penicilina y del éster acrílico. Sin embargo, en

1 general, se emplea un exceso moderado, por ejemplo alrededor
del 10 % sobre una base molar, del éster acrílico cuando la
reacción se efectúa en presencia de un disolvente inerte. Tam
5 bién es posible emplear el propio éster acrílico como disol-
vente. En este caso, se emplea un gran exceso del éster acrí-
lico y el sulfóxido de penicilina reaccionante se agrega al
mismo. La mezcla resultante se calienta después a la tempe-
ratura de reacción y se mantiene a esa temperatura durante
un tiempo suficiente para conseguir la formación del producto
10 con doble enlace externo.

Como se ha indicado, puede emplearse un disolvente or-
gánico inerte en combinación con los dos reactivos. Puede
utilizarse cualquier disolvente inerte frente a las sustan-
cias reaccionantes y con un punto de ebullición suficiente-
15 mente elevado para permitir que se alcance y mantenga la tem-
peratura de reacción. Son típicos de estos disolventes, por
ejemplo, los ésteres como tetrahidrofurano (THF) y dioxano;
los hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, y xileno;
los hidrocarburos halogenados como bromuro de metileno, clo-
20 roformo, bromoformo, dicloroetano, clorobenceno y dicloroben-
ceno; ésteres como acetato de etilo y otros diversos disol-
ventes inertes típicos.

La mezcla de reacción, ya sea en presencia de un disol-
vente inerte o no, se lleva a la temperatura de reacción y
25 se mantiene durante un periodo suficiente para conseguir la
formación del compuesto de doble enlace externo de fórmula I.
En general, este tiempo de reacción será de 3 a 48 horas.

Además, con objeto de evitar reacciones secundarias
indeseables, se prefiere que la reacción sea llevada a cabo
30 en presencia de una atmósfera inerte, como la que se obten-

1 dría mediante el mantenimiento continuo del sistema de reac-
ción en un ambiente nitrogenado.

5 Una vez completada la reacción, el producto puede ser
aislado mediante cualquiera de los varios procedimientos ge-
neralmente conocidos. Típicamente, el producto se aisla sim-
plemente por evaporación de cualquier exceso de éster acríli-
co o de disolvente, si hay presente alguno de estos últimos.
El producto residual resultante puede ser purificado toda-
10 vía más, si se desea, por cualquiera de las técnicas de puri-
ficación comúnmente utilizadas, como cromatografía en colum-
na, cromatografía de gases, cristalización y métodos simila-
res.

15 El producto de fórmula I es útil como intermediario en
la preparación de productos antibióticamente activos. El in-
termediario puede ser ciclado para producir el correspondien-
te éster de Δ^3 -desacetoxicefalosporina. El cierre del ani-
llo del compuesto de doble enlace externo a éster de cefalos-
porina se realiza empleando condiciones como las utilizadas
en los procesos tradicionales de expansión del anillo de sul-
fóxido de penicilina. Este proceso está descrito en la pa-
20 tente estadounidense nº 3.275.626. El cierre de anillo para
formar el éster de Δ^3 -desacetoxicefalosporina se realiza
tratando el compuesto de doble enlace externo de fórmula I
en condiciones ácidas. Son ejemplos de ácidos adecuados que
25 pueden emplearse para conseguir el cierre de anillo y formar
el éster de Δ^3 -desacetoxicefalosporina el ácido sulfúrico,
ácido fosfórico y otros ácidos minerales; ácidos sulfónicos
como ácido p-toluensulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido
naftalensulfónico; ácidos de Lewis como trifluoruro de boro
30 y cloruro de aluminio; anhídridos como anhídrido acético

1 anhídrido propiónico y anhídrido benzoico.

5 El éster de Δ^3 -desacetoxicefalosporina resultante se
convierte en un compuesto de cefalosporina antibióticamente
activo por escisión de la función éster de la posición 4
10 para producir la correspondiente Δ^3 -desacetoxicefalospori-
na ácida. Esta escisión se realiza empleando técnicas cono-
cidas. La desesterificación puede lograrse, de acuerdo con
la naturaleza del grupo protector por cualquiera de los di-
versos procedimientos conocidos, tales como (1) tratamiento
15 con un ácido como ácido trifluoracético, ácido fórmico o
ácido clorhídrico; (2) tratamiento con cinc y un ácido como
ácido fórmico, ácido acético o ácido clorhídrico o (3) hidro-
genación en presencia de paladio, platino, rodio o un com-
puesto de éstos, en suspensión o sobre un portador tal como
20 sulfato bórico, carbono o alúmina. En la bibliografía se ha
admitido que la cefalosporina en forma de ácido libre obte-
nida presenta potente actividad antibiótica.

Las secuencias de reacción antes descritas pueden ser
25 modificadas de manera que los productos finales se obten-
gan a través de una serie diferente de intermediarios. Así,
el compuesto de doble enlace externo que resulta de la reac-
ción del sulfóxido de penicilina con el éster acrílico puede
ser escindido para dar un compuesto donde R_1 es hidrógeno
que también responde a la fórmula I. Esta escisión se realiza
30 de acuerdo con los métodos antes descritos. El compuesto de
doble enlace externo en forma de ácido libre puede ser conver-
tido después mediante cierre de anillo en la Δ^3 -desacetoxi-
cefalosporina en forma de ácido libre.

30 Son ejemplos de los compuestos de fórmula I los si-
guientes:

- 1 2- ((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidinetato de t-butilo;
- 2- ((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-formamido-1-azetidinetato de bencilo;
- 5 2- ((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-acetamido-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloroetilo;
- 2- ((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-butiramido-1-azetidinetato de p-nitrobencilo;
- 2- ((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-10 cloroacetamido-1-azetidinetato de p-metoxibencilo;
- 2- ((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-(4'-cloroacetamido-4'-benzhidriloxicarbonilvaleramido)-1-azetidinetato de benzhidrilo;
- 2- ((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-(4'-15 nitrobenciloxicarbamido)-1-azetidinetato de p-nitrobencilo;
- 2- ((2-n-propoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-benciloxicarbamido-1-azetidinetato de t-amilo;
- 2- ((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-20 t-butiloxicarbamido-1-azetidinetato de t-butilo;
- 2- ((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-(2', 2',2'-21 tricloroetoxicarbamido)-1-azetidinetato de 2-yodoetilo;
- 2- ((2-isopropoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-25 (4'-metoxibenciloxicarbamido)-1-azetidinetato de acetoximetilo;
- 2- ((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-fenilacetamido-1-azetidinetato de p-metoxibencilo;
- 2- ((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-30 fenoxiacetamido-1-azetidinetato de 2,2,2-tricloroetilo;

- 1 2- {(2-etoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-
(2',5'-diclorofenilacetamido)-1-azetidinetato de p-ni-
trobenzilo;
- 5 2- {(2-metoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-
(3'-bromofenoxiacetamido)-1-azetidinetato de benzilo;
- 2- {(2-etoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-
(4'-cloroacetoxifenilacetamido)-1-azetidinetato de t-bu-
tilo;
- 10 2- {(2-n-butoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-
3-(3'-formiloxifenoxiacetamido)-1-azetidinetato de
t-hexilo;
- 2- {(2-etoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-
(2'-nitrofenilacetamido)-1-azetidinetato de p-nitroben-
zilo;
- 15 2- {(2-metoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-
(4'-nitrofenoxiacetamido)-1-azetidinetato de p¹-metoxi-
benzilo;
- 2- {(2-etoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(3'-
cianofenilacetamido)-1-azetidinetato de benzidrilolo;
- 20 2- {(2-metoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-
(2'-cianofenoxiacetamido)-1-azetidinetato de p-bromofe-
nilo;
- 2- {(2-t-butoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-
(4'-trifluormetilfenilacetamido)-1-azetidinetato de pro-
pionoximetilo;
- 25 2- {(2-etoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(3'-
trifluormetilfenoxiacetamido)-1-azetidinetato de p-ni-
trobenzilo;
- 30 2- {(2-etoxicarbonil)etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(2'-
etilfenilacetamido)-1-azetidinetato de t-butilo;

- 1 2- {(2-etoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(4'-isopropilfenoxiacetamido)-1-azetidinetato de acetoximetilo;
- 5 2- {(2-metoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(3'-etoxifenilacetamido)-1-azetidinetato de t-butilo;
- 2- {(2-metoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(4'-metoxifenoxiacetamido)-1-azetidinetato de p-nitrobencilo;
- 10 2- {(2-sec-butoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(α -formiloxifenilacetamido)-1-azetidinetato de p-nitrobencilo;
- 2- {(2-metoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(α -benzhdriloxifenilacetamido)-1-azetidinetato de p-metoxibencilo;
- 15 2- {(2-isobutoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(α -benzhdriloxicarbonilfenilacetamido)-1-azetidinetato de benzhdriilo;
- 2- {(2-metoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(α -benciloxicarbonilaminofenilacetamido)-1-azetidinetato de p-nitrobencilo;
- 20 2- {(2-etoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(α -t-butiloxicarbonilaminofenilacetamido)-1-azetidinetato de t-butilo;
- 25 2- {(2-metoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-(2'-tienilacetamido)-1-azetidinetato de p-nitrobencilo;
- ácido 2- {(2-metoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidinetico;
- 30 ácido 2- {(2-metoxicarbonil) etilsulfinil}- α -isopropenil-4-oxo-3-formamido-1-azetidinetico;

- 1 ácido 2-((2-isopropoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-acetamido-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-n-butoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-butiramido-1-azetidínacético;
- 5 ácido 2-((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-cloroacetamido-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-n-propoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-(4'-cloroacetamido-4'-benzhdríloxycarbonilvaleramido)-1-azetidínacético;
- 10 ácido 2-((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-(4'-nitrobenciloxicarbamido)-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-isobutoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-benciloxicarbamido-1-azetidínacético;
- 15 ácido 2-((2-sec-butoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-t-butíloxycarbamido-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-(2',2',2'-tricloroetoxicarbamido)-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-t-butoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-(4'-metoxibenciloxicarbamido)-1-azetidínacético;
- 20 ácido 2-((2-isopropoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-fenilacetamido-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínacético;
- 25 ácido 2-((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-(2',5'-diclorofenilacetamido)-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-t-butoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-(3'-bromofenoxiacetamido)-1-azetidínacético;
- 30 ácido 2-((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-(4'-cloroacetoxifenilacetamido)-1-azetidínacético;

- 1 ácido 2-((2-n-propoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-
oxo-3-(3'-formiloxifenoxiacetamido)-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-etoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-
3-(2'-nitrofenilacetamido)-1-azetidínacético;
- 5 ácido 2-((2-isobutoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-
oxo-3-(4'-nitrofenoxiacetamido)-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-etoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-
3-(3'-cianofenilacetamido)-1-azetidínacético;
- 10 ácido 2-((2-metoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-
oxo-3-(2'-cianofenoxiacetamido)-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-metoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-
3-(4'-trifluormetilfenilacetamido)-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-etoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-
3-(2'-etilfenilacetamido)-1-azetidínacético;
- 15 ácido 2-((2-n-propoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-
4-oxo-3-(4'-isopropilfenoxiacetamido)-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-metoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-
oxo-3-(3'-etoxifenilacetamido)-1-azetidínacético;
- 20 ácido 2-((2-metoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-
3-(4'-metoxifenoxiacetamido)-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-sec-butoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-
4-oxo-3-(α -formiloxifenilacetamido)-1-azetidínacético;
- ácido 2-((2-metoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-
3-(α -benzhdríloxifenilacetamido)-1-azetidínacético;
- 25 ácido 2-((2-isopropoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-
4-oxo-3-(α -benzhdríloxycarbonilfenilacetamido)-1-azeti-
dínacético;
- 30 ácido 2-((2-metoxycarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-
3-(α -benciloxycarbonilaminofenilacetamido)-1-azetidínacé-
tico;

1 ácido 2-((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-
3-(α -t-butiloxicarbonilaminofenilacetamido)-1-azetidina-
acético;

5 ácido 2-((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-
oxo-3-(2'-tienilacetamido)-1-azetidinaacético.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la prepara-
ción y la utilidad de los compuestos de fórmula I. No se
pretende que sean limitativos del amplio alcance de la inven-
ción.

10

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 2-((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -
isopropenil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidinaacético, éster me-
tílico

15

A 100 ml de acrilato de metilo se agregan 5 g de 6-fta-
limido-2,2-dimetilpenam-1-oxo-3-carboxilato de metilo. La so-
lución se calienta a reflujo durante 16 horas en atmósfera
de nitrógeno. Después el disolvente se separa a vacío para
dejar una espuma blanca residual. La espuma se disuelve en
metanol, se enfría la solución y los cristales resultantes
se separan por filtración (250 mg). El filtrado se concentra
a vacío para dar una espuma blanca constituida por el com-
puesto del título.

20

25

RMN (CDCl₃): 2,1 (3H, s ancho), 2,8 (4H, m), 3,4 (3H,
s), 3,5 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,6 (3H, s), 5,0-5,3 (3H, m),
5,4 (1H, d, J = 4 cps), 5,75 (1H, d, J = 4 cps), 5,9 (1H, d,
J = 4 cps) y 7,9 Hz (4H, m ancho).

IR (Nujol): 1795, 1785 y 1735 cm⁻¹.

30

EJEMPLO 2

Preparación de ácido 2-((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidínacético, éster p-nitrobencílico

A 50 ml de acrilato de metilo se agregan 500 mg de 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-oxo-3-carboxilato de p-nitrobencilo. La solución se somete a reflujo durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Después se separa el disolvente a vacío para dejar una espuma blanca residual. La mezcla se cristaliza en metanol dando 60 mg de cristales blancos del material de partida. Por evaporación del metanol, el filtrado da el producto aducto de acrilato en forma de espuma blanca.

RMN (CDCl₃): 2,05 (3H, s ancho), 2,83 (4H, s ancho), 3,4 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,0-5,5 (6H, m ancho), 5,8 (2d, 1H cada uno, J = 4 cps), 7,6 (2H, d), 7,8 (4H, s), y 8,2 Hz (2H, d).

EJEMPLO 3

Preparación de 7-ftalimido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de metilo

A una mezcla de 10 ml de N,N-dimetilacetamida, 20 ml de benceno y 0,06 ml de ácido metanosulfónico se añaden 650 mg de éster metílico de ácido 2-((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -isopropenil-4-oxo-3-ftalimido-1-azetidínacético. La solución resultante se somete a reflujo durante hora y media sobre un baño de vapor y después se separa el disolvente a vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía preparativa en capa fina empleando una mezcla 3:7 de acetato de etilo y benceno como eluyente. Se recupera una fracción de 156 mg que se identifica como el compuesto del título.

1 lo por comparación con una muestra auténtica del mismo.

EJEMPLO 4

Preparación de ácido 2-((2-metoxicarbonil)etilsulfinil)- α -
isopropenil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínacético, éster
5 p-nitrobencílico

A 150 ml de acrilato de metilo se añaden 5 g de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-1-oxo-3-carboxilato de p-nitrobencilo. La solución resultante se somete a reflujo durante 3 días. Después se evapora el disolvente a vacío y la espuma resultante se disuelve en metanol caliente. Se enfría el metanol, formándose cristales del material de partida (500 mg) que se recogen. Un espectro de RMN del filtrado indica la presencia del compuesto del título junto con una pequeña cantidad de material de partida. Una parte alícuota del filtrado se purifica por cromatografía preparativa en capa fina, utilizando una mezcla 3:7 de acetato de etilo y benceno como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de espuma blanca.

10
15
20
RMN (CD_3Cl): 2,0 (3H, s), 2,8 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,62 (2H, s), 5,2 (4H, m), 5,4 (2H, s), 5,82 (1H, d, J = 4 cps y 10 cps), 7,0-7,6 (5H, m), 7,6 (2H, d, J = 8 cps) y 8,3 Hz (2H, d, J = 8 cps).

EJEMPLO 5

Preparación de ácido 2-((2-etoxicarbonil)etilsulfinil)- α -
isopropenil-4-oxo-3-fenoxiacetamido-1-azetidínacético, éster
25 p-nitrobencílico

A 50 ml de acrilato de etilo se agregan 5 g de 6-fenoxiacetamido-2,2-dimetilpenam-1-oxo-3-carboxilato de p-nitrobencilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Después el disolvente se separa a vacío. Un análisis RMN del
30

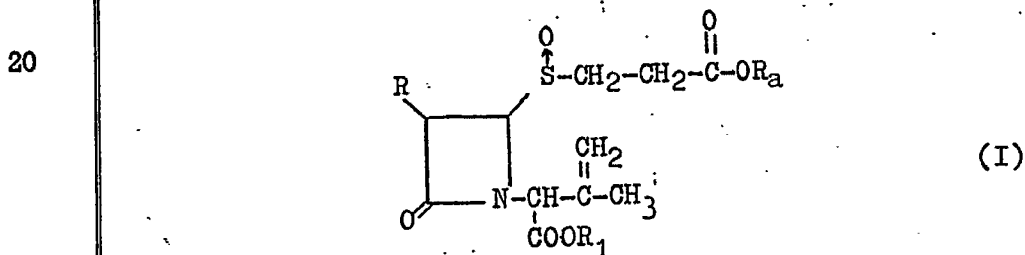
1 residuo indica la presencia de material de partida y de com-
puesto del título. El residuo se cristaliza en metanol para
recuperar 840 mg del material de partida. El filtrado de la
cristalización se cromatografía en gel de sílice empleando
5 una mezcla 7:3 de benceno y acetato de etilo como eluyente
para dar 674 mg del compuesto del título.

RMN (CD₃Cl): 1,18 (3H, t, J = 8 cps), 2,0 (3H, s),
2,8 (4H, m), 4,1 (2H, q J = 8 cps), 4,6 (2H, s), 5,05 (1H,
s), 5,1 (3H, s ancho), 5,38 (2H, 2 s), 6,2 (1H, q, J = 4 cps
10 y 11 cps), 6,8-7,5 (5H, m), 7,6 (2H, d, J = 10 cps) y 8,23
Hz (2H, d, J = 10 cps).

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

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de nuevas aze-
tidinonas y derivados de las mismas, útiles como productos
intermedios en la preparación de compuestos antibacterial-
mente activos, de fórmula:



25 donde

R_a es alquilo C₁-C₄;

R₁ es hidrógeno o un grupo protector del carboxi y

R es (a) ftalimido;

(b) un grupo amido de fórmula R₂-C(=O)-NH-

R₂ es

(1) hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halometilo,

30

1

tienil-2-metilo, 4-amino protegido-4-carboxi protegido-butilo, benciloxi, 4-nitrobenciloxi, t-butiloxi, 2,2,2-tricloroetoxi o 4-metoxibenciloxi,

5

(2) un grupo de fórmula $R'-(O)_m-CH_2-$, donde m es 0 o 1 y R' es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos halógenos, hidroxil protegido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_2 ;

10

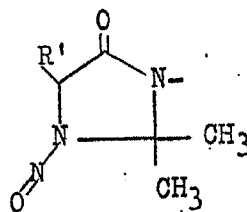
(3) un grupo de fórmula $R'-CH-$ donde R' es



el definido anteriormente y W es hidroxil protegido, carboxil protegido o amino protegido; o

15

(c) un grupo imidazolidinilo de fórmula

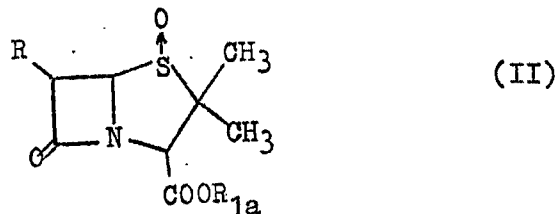


20

donde R' es el definido anteriormente;

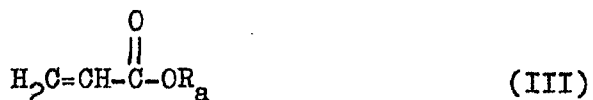
cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar sulfóxido de penicilina de fórmula

25



con una cantidad por lo menos equimolecular de un éster acrílico de fórmula

30



1 donde R_a es alquilo C_1-C_4 , a una temperatura de 70 a 110°C,
donde los términos son los definidos anteriormente y R_{1a} es
un grupo protector del carboxi, y opcionalmente separan el
grupo protector del carboxi.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
 R_a es metilo o etilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde
R es fenilacetamido o fenoxiacetamido.

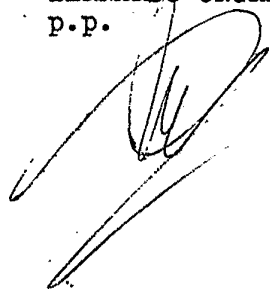
10 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente
orgánico inerte.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
 R_1 es un grupo protector del carboxi.

15 6. Se reivindica por ultimo como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AZETIDINONAS
Y DERIVADOS DE LAS MISMAS.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de venticuatro páginas
mecanografiadas.

Madrid 11 de febrero de 1977
BERNARDO UNGRIA
P.P.



25

30

